

ANALIZA KLINICZNA

Wersja 1.0



PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®) SKOJARZONY Z CHEMIOTERAPIĄ W I LINII LECZENIA NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA O TYPIE NIEPŁASKONABŁONKOWYM



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 20 grudnia 2018 roku

W dniu 24 lipca 2019 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.4331.34.2019.JM.3 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

MSD Polska Sp. z o.o.

Ul. Chłodna 51
00-867 Warszawa

[Redacted text block]

Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	6
STRESZCZENIE	8
1. WSTĘP	11
1.1. Cel analizy klinicznej	11
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	11
2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	13
2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej	13
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia.....	13
2.3. Wyszukiwanie badań	15
2.3.1. Strategia wyszukiwania.....	15
2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej	16
2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji.....	17
2.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych oraz ocena siły dowodów naukowych	17
2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych.....	18
2.5. Analiza heterogeniczności badań klinicznych.....	18
2.6. Analiza wyników.....	18
3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	19
3.1. Wyniki przeszukań źródeł informacji medycznej	19
3.2. Charakterystyka badań włączonych do analizy	22
3.2.1. Badania kliniczne dla porównania PEMBR + PP vs PP	22
3.2.2. Badanie kliniczne dla porównania PEMBR vs P-CTH.....	25
3.2.3. Analiza homogeniczności badań klinicznych	27
3.2.4. Badanie obserwacyjne dla porównania PEMBR + PP vs PP	31
4. WYNIKI ANALIZY SKUTECZNOŚCI	32
4.1. Wyniki porównania bezpośredniego PEMBR + PP vs PP	32
4.1.1. Populacja ogólna	32
4.1.2. Subpopulacja pacjentów z PD-L1 $\geq 50\%$	40
4.1.3. Subpopulacja pacjentów z PD-L1 1–49%.....	42
4.1.4. Subpopulacja pacjentów z PD-L1 $< 1\%$	45
4.2. Wyniki porównania pośredniego PEMBR + PP vs PEMBR.....	48
4.2.1. Subpopulacja pacjentów z PD-L1 $\geq 50\%$	48

5. WYNIKI ANALIZY BEZPIECZEŃSTWA.....	50
5.1. Wyniki porównania bezpośredniego PEMBR + PP vs PP	50
5.1.1. Zaprzeszanie terapii.....	50
5.1.2. Zdarzenia niepożądane.....	51
5.2. Wyniki porównania pośredniego PEMBR + PP vs PEMBR.....	56
5.2.1. Zaprzeszanie terapii.....	56
5.2.2. Zdarzenia niepożądane.....	56
6. WYNIKI ANALIZY JAKOŚCI ŻYCIA	60
6.1. Wyniki porównania bezpośredniego PEMBR + PP vs PP	60
6.2. Wyniki porównania pośredniego PEMBR + PP vs PEMBR.....	68
7. EFEKTYWNOŚĆ RZECZYWISTA	71
8. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	73
9. OPRACOWANIA WTÓRNE	78
10. WNIOSKI I PODSUMOWANIE	80
11. OGRANICZENIA.....	84
12. DYSKUSJA	86
13. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE / OCENA ZGODNOŚCI ANALIZY Z ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU	89
14. BIBLIOGRAFIA	89
15. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	94
ANEKS A. PRZESZUKANIA BAZ INFORMACJI MEDYCZNEJ I INNYCH ŹRÓDEŁ	101
A.1. Strategie wyszukiwania badań.....	101
A.2. Badania wykluczone z analizy	104
ANEKS B. CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY 107	107
B.1. Charakterystyki badań włączonych do analizy	107
B.2. Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy.....	120
ANEKS C. WYNIKI PORÓWNIANIA PEMBR + PP vs PP.....	123
C.1. Ekspozycja na leczenie.....	123
C.2. Zaprzeszanie terapii.....	123
C.3. Zdarzenia niepożądane.....	125
C.3.1. Szczegółowe wyniki badania KEYNOTE-189	125

C.3.2.	Szczegółowe wyniki badania KEYNOTE-021G – mediana okresu obserwacji 10,6 mies.....	128
C.3.3.	Szczegółowe wyniki badania KEYNOTE-021G – mediana okresu obserwacji 23,9 mies.....	137
C.4.	Metaanaliza badań KN-189 i KN-021G.....	139
ANEKS D.	WYNIKI PORÓWNANIA PEMBR VS P-CTH	148
D.1.	Przeżycie całkowite.....	148
D.2.	Progresja choroby	149
D.3.	Odpowiedź na leczenie.....	150
D.4.	Jakość życia	151
D.4.1.	Zmiana jakości życia	151
D.4.2.	Czas do pogorszenia objawów	154
D.5.	Zaprzestanie terapii.....	155
D.6.	Zdarzenia niepożądane.....	156
ANEKS E.	FORMULARZ DO OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ RCT (NARZĘDZIE COCHRANE)	
	164	
ANEKS F.	POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA.....	168
F.1.	EMA (ADRREPORTS).....	168
F.2.	VigiBase	168

Indeks skrótów

AE	Zdarzenie(a) niepożądane (<i>Adverse event(s)</i>)
ALK	Kinaza chłoniaka anaplastycznego (<i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i>)
bd	Brak danych
CI	przedział ufności (<i>Confidence interval</i>)
CIS	Cisplatyna
CRB	Karboplatyna (<i>Carboplatin</i>)
CR	Całkowita odpowiedź na leczenie (<i>Complete response</i>)
CTH	Chemioterapia (<i>Chemotherapy</i>)
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>)
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>)
IMAE	zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (<i>Immune-mediated adverse events</i>)
Nb	Liczebność grupy badanej
ND	Nie dotyczy
NNH	Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej, zamiast porównywanej, spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego zdarzenia niepożądanego – efektu szkodliwego (<i>Number needed to harm</i>)
Nk	Liczebność grupy kontrolnej
NNT	Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu niekorzystnego epizodu klinicznego lub uzyskać pozytywny efekt u jednego z nich (<i>Number needed to treat</i>)
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
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)
P	Pochodna platyny
PP	Schemat chemioterapii złożony z pemetreksedu i pochodnej platyny
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>)
P-CTH	Schemat chemioterapii oparty o pochodną platyny
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized controlled trial</i>)
RD	Różnica ryzyk (<i>Risk difference</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative risk</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (<i>Serious adverse event</i>)
TRAE	Zdarzenie(a) niepożądane (<i>Treatment-related adverse event</i>)
TRSAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane uznane za związane z leczeniem (<i>Treatment-related serious adverse event</i>)
TTR	Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (<i>Time to response</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu (produkt leczniczy Keytruda®) skojarzonego z pemetrekselem i pochodną platyny w ramach terapii indukcyjnej oraz skojarzonego z pemetrekselem w ramach terapii podtrzymującej (schemat PEMBR + PP) stosowanych w terapii dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie niepłaskonabłonkowym, którzy spełniają następujące kryteria:

- IV stopień zaawansowania,
- brak mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK i genu ROS-1,
- brak wcześniejszego farmakologicznego leczenia systemowego z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie niepłaskonabłonkowym w stadium uogólnienia (obecność przerzutów).
- określony odsetek ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych w zakresie następujących poziomów:
 - $\geq 50\%$,
 - 1–49%,
 - $< 1\%$.

W zgodzie z treścią proponowanego programu lekowego stanowiącego wnioskowane wskazanie refundacyjne analiza zawiera wyniki uzyskane w populacji ogólnej pacjentów niezależnie od braku/obecności i poziomu ekspresji PD-L1 oraz wyniki uzyskane w podziale na trzy subpopulacje o określonym odsetku ekspresji PD-L1 (PD-L1 TPS) na komórkach nowotworowych w zakresie następujących poziomów: $\geq 50\%$, 1–49% oraz $< 1\%$. Populacja ogólna jak i ww. subpopulacje stanowią populację wnioskowaną będącą przedmiotem oceny HTA.

■ Metodyka

Analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o wyniki badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. Przeszukano w sposób systematyczny elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL) w celu identyfikacji badań bezpośrednio porównujących PEMBR + PP z komparatorami, a także przeglądów systematycznych oraz badań oceniających efektywność rzeczywistą PEMBR + PP.

■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 3440 pozycji bibliograficznych (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 2924 publikacje na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 62 pozycje bibliograficzne. Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniły 2 badania RCT porównujące PEMBR dodany do schematu chemioterapii obejmującego pochodną platyny (cisplatynę (CIS) lub karboplatynę (CRB) i pemetrekselem (schemat PP) z samym schematem PP: KEYNOTE-189 i KEYNOTE-021G. Ponadto odnaleziono 1 badanie RCT KEYNOTE-024 porównujące PEMBR w monoterapii z chemioterapią obejmującą pochodną platyny w skojarzeniu z jedną z substancji chemioterapeutycznych (P-CTH): pemetrekselem (PMX), gemcytabiną (GEM) lub paklitakselem (PAC) u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością ekspresji PD-L1 w

przynajmniej 50% komórek, które umożliwiło porównanie pośrednie metodą Büchera terapii PEMBR + PP z monoterapią PEMBR.

■ Wyniki analizy skuteczności

Wysoki efekt terapeutyczny PEMBR + PP w porównaniu z PP był obserwowany wśród wszystkich pacjentów włączonych do badania, niezależnie od braku obecności lub obecności ekspresji PD-L1, a także niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1.

Porównanie bezpośrednie PEMBR + PP ze schematem PP w populacji ogólnej

Wykazano istotną statystycznie przewagę PEMBR + PP w porównaniu ze schematem PP w odniesieniu do:

- wydłużenia przeżycia całkowitego, zarówno w głównym badaniu rejestracyjnym KEYNOTE-189 o medianie okresu obserwacji 10,5 mies. (HR = 0,49 [0,38; 0,64]), jak i w badaniu II fazy KEYNOTE-021G o dłuższym horyzoncie czasowym obejmującym prawie 2-letnią medianę okresu obserwacji (HR = 0,56 [0,32; 0,95]),
- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji (HR = 0,52 [0,43; 0,64]),
- uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (RR = 2,36 [1,83; 3,05], NNT = 4 [3; 5]).

Porównanie bezpośrednie PEMBR + PP ze schematem PP w populacji PD-L1 TPS \geq 50%

Wykazano istotną statystycznie przewagę PEMBR + PP w porównaniu ze schematem PP w odniesieniu do:

- wydłużenia przeżycia całkowitego (HR = 0,42 [0,26; 0,68]),
- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji (HR = 0,36 [0,25; 0,52])
- uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (RR = 2,68 [1,71; 4,22], NNT = 3 [2; 4]).

Porównanie bezpośrednie PEMBR + PP ze schematem PP w populacji PD-L1 TPS 1–49%

Wykazano istotną statystycznie przewagę PEMBR + PP w porównaniu ze schematem PP w odniesieniu do:

- wydłużenia przeżycia całkowitego (HR = 0,55 [0,34; 0,90]),
- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji (HR = 0,55 [0,37; 0,81]),
- uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (RR = 2,34 [1,37; 4,00], NNT = 4 [3; 8]).

Porównanie bezpośrednie PEMBR + PP ze schematem PP w populacji PD-L1 TPS <1%

Wykazano istotną statystycznie przewagę PEMBR + PP w porównaniu ze schematem PP w odniesieniu do:

- wydłużenia przeżycia całkowitego (HR = 0,59 [0,38; 0,92]),
- uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (RR = 2,26 [1,17; 4,35], NNT = 6 [4; 17]).

Natomiast uzyskany wynik dla przeżycia wolnego od progresji znajduje się blisko granicy istotności statystycznej na korzyść schematu PEMBR + PP (HR = 0,75 [0,53; 1,05]).

Porównanie pośrednie PEMBR + PP z PEMBR w populacji PD-L1 TPS \geq 50%

Terapia skojarzona PEMBR + PP porównana z monoterapią PEMBR nie różniła się istotnie statystycznie w odniesieniu do:

- przeżycia całkowitego pacjentów (HR = 0,75 [0,39; 1,44]),
- przeżycia wolnego od progresji (HR = 0,65 [0,40; 1,07]),

- uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (RR = 1,67 [0,96; 2,88]).

■ Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie bezpośrednie PEMBR + PP ze schematem PP

W odniesieniu do większości analizowanych zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Jednocześnie dodanie PEMBR do PP w porównaniu ze schematem PP wiązało się z istotnym statystycznie większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych (AE, ang. *adverse event*) prowadzących do zaprzestania terapii, AE pod postacią biegunki i wysypki oraz zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym (IMAE, ang. *immune-mediated adverse events*) ogółem oraz pod postacią niedoczynności tarczycy.

Porównanie pośrednie PEMBR + PP z monoterapią PEMBR

Nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy PEMBR + PP i PEMBR odnośnie do ryzyka wystąpienia AE ogółem i IMAE ogółem oraz poszczególnych IMAE. Jednocześnie w porównaniu pośrednim wykazano, że stosowanie schematu złożonego z PEMBR do PP porównaniu ze stosowaniem PEMBR w monoterapii wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem ryzyka wystąpienia m.in. AE 3–5. stopnia i AE prowadzących do zaprzestania terapii, AE niezależnie od stopnia pod postacią nudności i wymiotów, a także AE niezależnie od stopnia oraz stopnia 3–5. pod postacią niedokrwistości, zmęczenia, neutropenii i małopłytkowości.

■ Efektywność praktyczna

W badaniu efektywności praktycznej Afzal 2018:

- odsetek zgonów w grupie PEMBR + PP był istotnie statystycznie niższy niż w ramieniu PP (18% vs 49%),
- stosowanie PEMBR + PP w porównaniu z PP przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji (HR = 0,22 [0,073; 0,69])
- stosowanie PEMBR + PP w porównaniu z PP wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania kontroli choroby (DCR, odpowiednio 87% vs 54, wartość p = 0,02).

■ Wnioski końcowe

Leczenie skojarzone obejmujące PEMBR oraz chemioterapię wykazuje wysoką aktywność przeciwnowotworową w terapii I linii u dorosłych pacjentów z przerzutowym, niepłaskonabłonkowym NDRP bez obecności mutacji EGFR oraz bez rearanżacji ALK i ROS-1, niezależnie od braku obecności lub obecności ekspresji PD-L1 oraz poziomu ekspresji PD-L1.

1. Wstęp

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu (produkt leczniczy Keytruda®) skojarzonego z pemetreksesem i pochodną platyny w ramach terapii indukcyjnej oraz skojarzonego z pemetreksesem w ramach terapii podtrzymującej, stosowanych w terapii dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) o typie niepłaskonabłonkowym, którzy spełniają następujące kryteria:

- IV stopień zaawansowania,
- brak mutacji w genie EGFR,
- brak rearanżacji genu ALK,
- brak rearanżacji genu ROS-1,
- brak wcześniejszego farmakologicznego leczenia systemowego z powodu NDRP o typie niepłaskonabłonkowym w stadium uogólnienia (obecność przerzutów),
- określony odsetek ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych w zakresie następujących poziomów:
 - $\geq 50\%$,
 - 1–49%,
 - $< 1\%$.

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

W zgodzie z treścią proponowanego programu lekowego stanowiącego wnioskowane wskazanie refundacyjne analiza zawiera wyniki uzyskane w populacji ogólnej pacjentów niezależnie od braku/obecności i poziomu ekspresji PD-L1 oraz wyniki uzyskane w podziale na trzy subpopulacje o określonym odsetku ekspresji PD L1 (PD-L1 TPS) na komórkach nowotworowych w zakresie następujących poziomów: $\geq 50\%$, 1–49% oraz $< 1\%$. Populacja ogólna jak i ww. subpopulacje stanowią populację wnioskowaną będącą przedmiotem oceny HTA.

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań, Tabela 1). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej. Opis problemu zdrowotnego, w tym opis dostępnych wskaźników epidemiologicznych, populacji docelowej, charakterystykę interwencji oraz technologii opcjonalnych, a także uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego [3].

Tabela 1.
Populacja, interwencja, komparatory, wyniki oraz metodyka badań (PICOS) dla analizy

Obszar	Opis
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> ● Dorośli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie niepłaskonabłonkowym, którzy spełniają następujące kryteria (łącznie): <ul style="list-style-type: none"> ○ IV stopień zaawansowania, ○ brak mutacji w genie EGFR, ○ brak rearanżacji genu ALK, ○ brak rearanżacji genu ROS-1, ○ brak wcześniejszego farmakologicznego leczenia systemowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie niepłaskonabłonkowym w stadium uogólnienia (obecność przerzutów). ○ określony odsetek ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych w zakresie następujących poziomów: <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥50%, ▪ 1–49%, ▪ <1%.
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> ● Schemat PEMBR + PP stosowany zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym: pembrolizumab (PEMBR) w dawce 200 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową zawierającą pochodną platyny w skojarzeniu z pemetreksedem (PP), a następnie schemat obejmujący PEMBR w dawce 200 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z pemetreksedem.
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> ● W populacji łącznej tj. niezależnie od statusu ekspresji PD L1: <ul style="list-style-type: none"> ○ Schemat PP – chemioterapia dwulekowa zawierająca związek platyny (cisplatynę lub karboplatynę) w skojarzeniu z pemetreksedem. ● W subpopulacji z obecnością ekspresji PD L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu: <ul style="list-style-type: none"> ○ Schemat PP – chemioterapia dwulekowa zawierająca związek platyny (cisplatynę lub karboplatynę) w skojarzeniu z pemetreksedem. ○ PEMBR w monoterapii.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> ● Przeżycie całkowite (OS), ● przeżycie wolne od progresji (PFS), ● odpowiedź na leczenie, ● jakość życia, ● toksyczność terapii.
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> ● Badania randomizowane, ● badania obserwacyjne, ● przeglądy systematyczne.

2. Metodyka analizy klinicznej

2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

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

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

2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

Do analizy włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatora i metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych, a dodatkowo niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia (Tabela 2). Poszukiwano badań bezpośrednio porównujących interwencje ocenianą ze zdefiniowanymi komparatorami, a biorąc pod uwagę spodziewany brak bezpośredniego porównania względem monoterapii PEMBR, określono również kryteria włączenia i wykluczenia dla badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego (Tabela 3).

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> • Dorośli pacjenci z NDRP o typie nieplaskonabłonkowym, spełniający następujące kryteria: <ul style="list-style-type: none"> ○ IV stopień zaawansowania, ○ brak mutacji w genie EGFR, ○ brak rearanżacji genu ALK, ○ brak rearanżacji genu ROS-1*, ○ brak wcześniejszego farmakologicznego leczenia systemowego z powodu NDRP o typie nieplaskonabłonkowym w stadium uogólnienia (obecność przerzutów), ○ określony odsetek ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych w zakresie następujących poziomów: <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥50%, ▪ 1–49%, ▪ <1%. 	• x
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • Schemat PEMBR + PP: pembrolizumab (PEMBR) w dawce 200 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową zawierającą pochodną platyny w skojarzeniu z pemetreksedem (PP), a następnie schemat PEMBR + P obejmujący PEMBR w dawce 200 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z pemetreksedem. 	• x
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> • W populacji niezależnie od statusu ekspresji PD L1: <ul style="list-style-type: none"> ○ schemat PP – chemioterapia dwulekowa zawierająca związek platyny (cisplatynę lub karboplatynę) w skojarzeniu z pemetreksedem. • W subpopulacji z obecnością ekspresji PD L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu: <ul style="list-style-type: none"> ○ schemat PP – chemioterapia dwulekowa zawierająca związek platyny (cisplatynę lub karboplatynę) w skojarzeniu z pemetreksedem. ○ PEMBR w monoterapii. 	• x
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite (OS), • przeżycie wolne od progresji (PFS), • odpowiedź na leczenie, • jakość życia, • toksyczność terapii. 	• x
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> • Badania randomizowane, • badania obserwacyjne (badania efektywności rzeczywistej), • przeglądy systematyczne. 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania kliniczne bez randomizacji, w tym badania jednoramienne, • opisy pojedynczych przypadków, • opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi.
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, • badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, • raporty z badań klinicznych, • doniesienia konferencyjne (wyłącznie jako uzupełnienie do badań dostępnych w postaci pełnotekstowej). 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane wyłącznie w formie doniesień konferencyjnych

* Kryterium względne wynikające z definicji populacji docelowej (Tabela 1). Ze względu na fakt, że rearanżacja ROS-1 od niedawna pojawiła się w procesie diagnostycznym i terapeutycznym NDRP, w ramach niniejszej analizy klinicznej dopuszczano możliwość włączenia badań, w których nie przeprowadzono testowania w kierunku obecności tej rearanżacji.

Tabela 3.

Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej dla badań do porównania pośredniego w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w przynajmniej 50% komórek

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci z NDRP o typie niepłaskonabłonkowym, w IV stadium zaawansowania, uprzednio nieleczeni systemowo, z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek. Badanie włączano do analizy klinicznej, jeżeli podtyp niepłaskonabłonkowy stwierdzono u co najmniej 75% pacjentów.	<ul style="list-style-type: none"> x
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> PEMBR w monoterapii w dawce 200 mg co 3 tygodnie 	<ul style="list-style-type: none"> x
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> Chemioterapia zawierająca pemetreksed i pochodną platyny Badania włączano do analizy klinicznej, jeżeli terapia zawierająca pemetreksed i pochodną platyny była stosowana u przynajmniej 75% pacjentów.	<ul style="list-style-type: none"> x
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji (PFS), odpowiedź na leczenie, jakość życia, toksyczność terapii. 	<ul style="list-style-type: none"> x
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> Badania randomizowane. 	<ul style="list-style-type: none"> Badania kliniczne bez randomizacji, w tym badania jednoramienne, badania obserwacyjne, opisy pojedynczych przypadków, opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi.
Inne	<ul style="list-style-type: none"> Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, raporty z badań klinicznych, doniesienia konferencyjne (wyłącznie jako uzupełnienie do badań dostępnych w postaci pełnotekstowej). 	<ul style="list-style-type: none"> Badania opublikowane wyłącznie w formie doniesień konferencyjnych

2.3. Wyszukiwanie badań

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

2.3.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających ocenianej interwencji i populacji, które następnie połączono operatorami logicznymi, uzyskując strategię wyszukiwania.

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe odnoszące się zarówno do skuteczności, jak i do bezpieczeństwa, w tym także do:

- rzadkich zdarzeń niepożądanych,
- ciężkich zdarzeń niepożądanych,
- efektywności eksperymentalnej.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. W procesie tym uczestniczyło dwóch analityków (██████████), którzy dokonywali kolejnych prób i korekt wyszukiwania celem identyfikacji właściwych słów kluczowych, które następnie wykorzystano do zaprojektowania finalnej wersji strategii wyszukiwania. Ostateczne przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię przeprowadziła jedna osoba (██████████). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez innego analityka ██████████

Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w oparciu o finalną wersję strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie A.1.

2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

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

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

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

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
- rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką NDRP (American Society of Clinical Oncology (ASCO), The European Society for Medical Oncology (ESMO)),
- strony internetowe z raportami z badań opublikowane przez producentów produktów leczniczych (MSD / Merck).
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, MHRA, FDA).

Przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono w sierpniu 2018 roku. W toku aktualizacji przeszukań z dnia 3 grudnia 2018 roku zidentyfikowano jeden nowy przegląd systematyczny oraz jedną publikację do badania KEYNOTE-189. Z kolei w ramach aktualizacji z dnia 19 grudnia 2018 roku nie zidentyfikowano nowych badań spełniających kryteria włączenia do analiz. Szczegółowe informacje na temat użytych słów kluczowych wraz z wynikami wyszukiwania przedstawiono w Aneksie A.1.

2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji

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

2.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych oraz ocena siły dowodów naukowych

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono z wykorzystaniem narzędzia zaproponowanego przez The Cochrane Collaboration służącego do oceny ryzyka błędu systematycznego. Narzędzie służące do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB, ang. *Risk of Bias*) zaproponowane przez The Cochrane Collaboration obejmuje ocenę siedmiu kluczowych obszarów:

- generacji kodu losowego przydziału 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. Formularz zawierający zapisy dla poszczególnych domen zaprezentowano w Aneksie (Aneks D).

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), podtyp NDRP, poziom ekspresji PD-L1),

- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (droga podania, schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia i obserwacji, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa,
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp badania).

2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcja danych z badań włączonych do analizy została przeprowadzona przez jednego analityka [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 wyników

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. Wyniki dla punktów końcowych zależnych od czasu prezentowano w postaci hazardów względnych (HR, *hazard ratio*). Wyniki dla punktów końcowych ciągłych prezentowano w postaci średniej i odchylenia standardowego/przedziału ufności (SD/95%CI) oraz różnicy średnich (MD, *mean difference*). Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p . Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ($p \leq 0,05$). We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności. Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel 2010 oraz Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0). Przeprowadzono także porównanie pośrednie z dostosowaniem metodą Büchera [4]. Interwencję ocenianą (PEMBR + PP) i komparator (PEMBR) porównano najpierw ze wspólną grupą referencyjną, wyznaczając ryzyko względne (HR/RR) wraz z przedziałem ufności, a następnie obliczono wartości HR/RR wraz z 95-procentowymi przedziałami ufności [95%CI] dla porównania odpowiedniej pary leków (PEMBR + PP vs PP).

3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

3.1. Wyniki przeszukań źródeł informacji medycznej

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 3440 pozycji bibliograficznych (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 2924 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 64 pozycje bibliograficzne.

Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniły 2 badania RCT opisane w 21 publikacjach (Rysunek 2, Tabela 4), porównujące PEMBR dodany do schematu PP z samym schematem PP:

- KEYNOTE-189,
- KEYNOTE-021G.

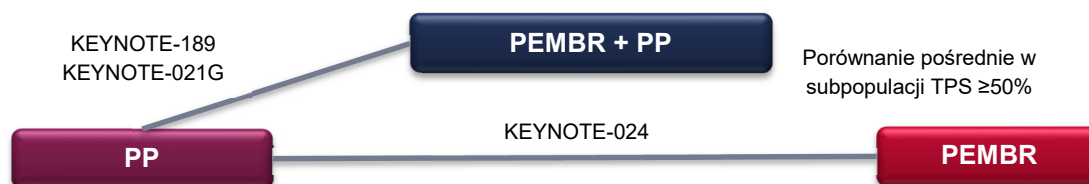
Nie odnaleziono natomiast badań RCT, w których porównano by schemat PEMBR + PP z monoterapią PEMBR w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w przynajmniej 50% komórek. W związku z powyższym poszukiwano badań RCT, które umożliwiłyby dokonanie porównania pośredniego metodą Büchera przez wspólną grupę referencyjną. W wyniku tego odnaleziono 1 badanie RCT KEYNOTE-024 porównujące PEMBR w monoterapii z chemioterapią obejmującą pochodną platyny w skojarzeniu z jedną z substancji chemioterapeutycznych (P-CTH): pemetrekselem (PMX), gemcytabiną (GEM) lub paklitakselem (PAC) opisane w 18 publikacjach (Rysunek 1).

Do analizy klinicznej włączono także:

- 1 badanie obserwacyjne porównujące PEMBR + PP z PP (Afzal 2018) opisane w 1 publikacji,
- 1 przegląd systematyczny obejmujący m.in. PEMBR + PP, opisany w 1 publikacji.

Nie odnaleziono badań dotyczących efektywności rzeczywistej, w ramach których dokonano porównania PEMBR + PP z PEMBR w monoterapii w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w przynajmniej 50% komórek.

Rysunek 1.
Schemat analizy klinicznej – porównania PEMBR + PP z PP i z PEMBR w monoterapii



TPS \geq 50% – ekspresja PD-L1 obecna w przynajmniej 50% komórek

Rysunek 2.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA (przeszukanie dla PEMBR)

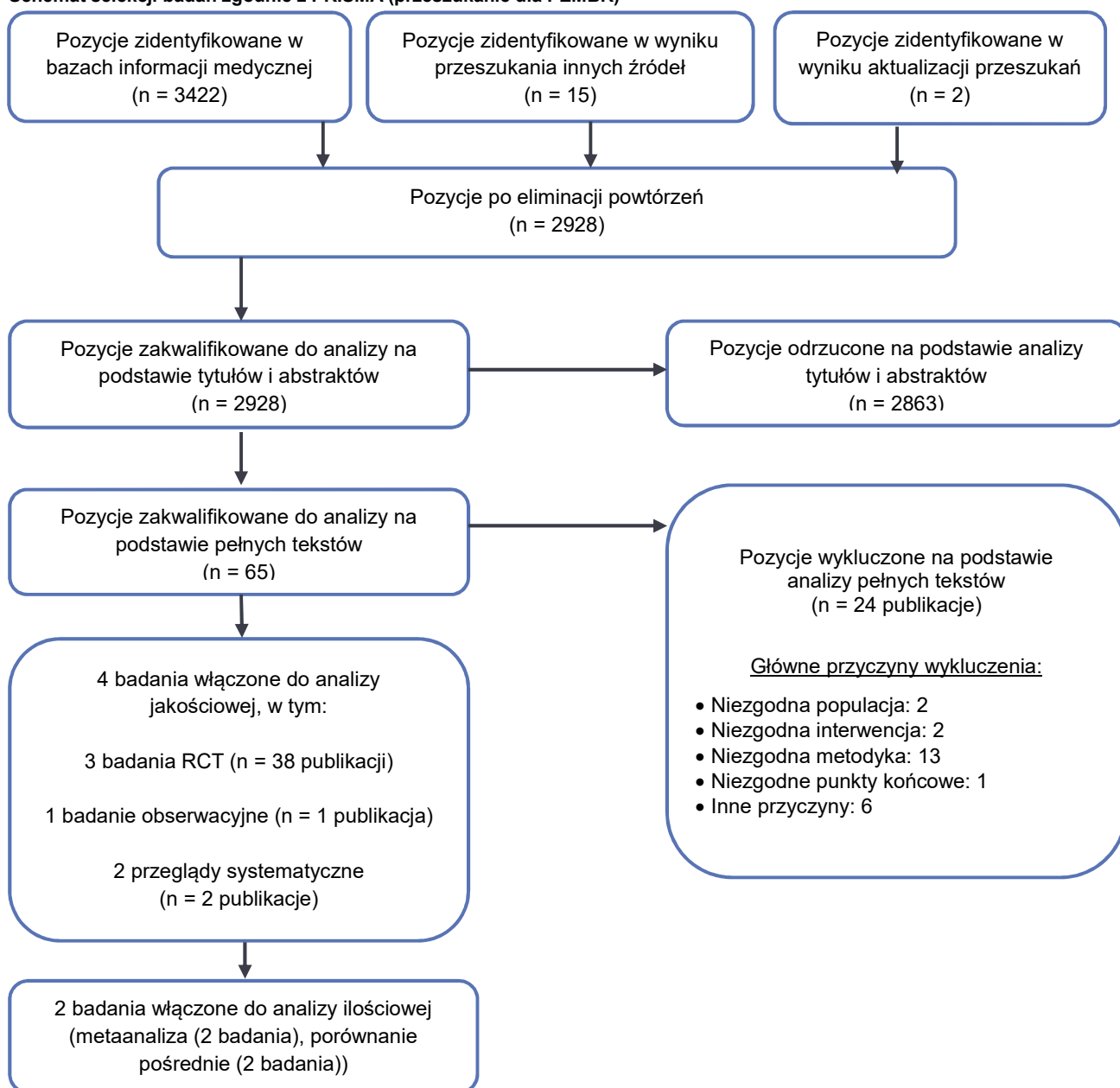


Tabela 4.
Publikacje dla PEMBR włączone do analizy klinicznej

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
Badanie KEYNOTE-189 (RCT) dla porównania PEMBR + CTH vs CTH			
1.	Gandhi 2018a	Publikacja pełnotekstowa	[5]
2.	Gandhi 2018b	Abstrakt konferencyjny	[6]
3.	Hui 2018	Abstrakt konferencyjny	[7]
4.	Abreu 2018	Abstrakt konferencyjny	[8]
5.	Garassino 2018	Abstrakt konferencyjny Poster konferencyjny	[9]
6.	NCT02578680	Raport z clinicaltrials.gov	[10]
7.	Metodyka badania KEYNOTE-189 udostępniona na stronie producenta leku		[11]

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
8.	Charakterystyka produktu leczniczego Keytruda opublikowana przez FDA		[12]
9.	Raport EMA oceniający lek Keytruda		[13]
Badanie KEYNOTE-021 (RCT) dla porównania PEMBR + CTH vs CTH			
1.	Langer 2016a	Publikacja pełnotekstowa	[14]
2.	Langer 2016b	Abstrakt konferencyjny	[15]
3.	Papadimitrakopoulou 2017	Abstrakt konferencyjny	[16]
4.	Govindan 2017	Abstrakt konferencyjny	[17]
5.	Borghaei 2017a	Abstrakt konferencyjny	[18]
6.	Borghaei 2017b	Abstrakt konferencyjny	[19]
7.	Borghaei 2017c	Prezentacja konferencyjna	[20]
8.	Borghaei 2018	Publikacja pełnotekstowa	[21]
9.	Gentzler 2018	Abstrakt konferencyjny	[22]
10.	NCT02039674	Raport z clinicaltrials.gov	[23]
11.	Metodyka oraz raport do badania KEYNOTE-021 udostępnione na stronie producenta leku		[24, 25]
12.	Charakterystyka produktu leczniczego Keytruda opublikowana przez FDA		[26]
Badania obserwacyjne			
1.	Afzal 2018	Publikacja pełnotekstowa	[27]
Przeglądy systematyczne			
1.	Xu 2018a	Publikacja pełnotekstowa	[28]
2.	Xu 2018b	Publikacja pełnotekstowa	[29]
Badanie KEYNOTE-024 (RCT) dla porównania PEMBR vs CTH			
1.	Brahmer 2015a	Abstrakt konferencyjny	[30]
2.	Brahmer 2015b	Abstrakt konferencyjny	[31]
3.	Brahmer 2016a	Abstrakt konferencyjny	[32]
4.	Brahmer 2016b	Prezentacja konferencyjna	[32]
5.	Reck 2016a	Publikacja pełnotekstowa	[33]
6.	Reck 2016b	Abstrakt konferencyjny	[34]
7.	Reck 2016c	Prezentacja konferencyjna	[34]
8.	Brahmer 2017a	Publikacja pełnotekstowa	[35]
9.	Brahmer 2017b	Abstrakt konferencyjny	[36]
10.	Brahmer 2017c	Abstrakt konferencyjny	[37]
11.	Brahmer 2017d	Abstrakt konferencyjny	[38]
12.	Brahmer 2017e	Abstrakt konferencyjny	[39]
13.	Reck 2018	Abstrakt konferencyjny	[40]
14.	NCT02142738	Raport z clinicaltrials.gov	[41]
15.	Metodyka oraz raport do badania KEYNOTE-024 udostępnione na stronie producenta leku		[42, 43]
16.	Raport EMA oceniający lek Keytruda		[44]
17.	Charakterystyka produktu leczniczego Keytruda opublikowana przez FDA		[12]*
18.	Raport NICE oceniający lek Keytruda		[45]

Raport ten został włączony zarówno dla badania KN-189 jak i KN-024, na diagramie PRISMA jest uwzględniony 1 raz.

3.2. Charakterystyka badań włączonych do analizy

3.2.1. Badania kliniczne dla porównania PEMBR + PP vs PP

KEYNOTE-189 (badanie III fazy)

W badaniu KEYNOTE-189 uczestniczyli uprzednio nieleczeni systemowo pacjenci z nieplaskonabłonkowym, przerzutowym NDRP (IV stadium zaawansowania) z różnym poziomem ekspresji PD-L1 lub jej brakiem, bez mutacji EGFR i translokacji ALK. Badanie KEYNOTE-189 stanowiło wieloośrodkową, randomizowaną, podwójnie zaślepią próbę kliniczną III fazy w układzie grup równoległych, w ramach której zastosowano randomizację ze stratyfikacją odnośnie do poziomu ekspresji PD-L1 (TPS $\geq 1\%$ vs TPS $< 1\%$), rodzaju pochodnej platyny stosowanej w schemacie leczenia (CIS vs CRB) oraz statusu palenia tytoniu (nigdy vs obecnie lub w przeszłości).

W ramach badania zrandomizowano 616 pacjentów, w tym 410 pacjentów do grupy badanej, leczonej PEMBR w skojarzeniu z pochodną platyny + pemetkseksem (schemat PP) i 206 pacjentów do grupy kontrolnej, która otrzymywała schemat PP. PEMBR stosowany był do momentu otrzymania przewidzianych 35 cykli leczenia lub do momentu radiologicznej progresji choroby, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody pacjenta lub decyzji badacza. Schemat PP podawano przez 4 cykle, następnie stosowano PMX w ramach terapii podtrzymującej. Wszystkie analizowane leki stosowane były do momentu otrzymania przewidzianych cykli leczenia w danym ramieniu lub do momentu progresji choroby, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody pacjenta lub decyzji badacza. U pacjentów z grupy PP, u których stwierdzono radiologiczną progresję choroby, dopuszczano zastosowanie PEMBR w monoterapii (*cross-over*). W momencie analizy danych (punkt odcięcia: 8 listopada 2017 roku) terapię PEMBR w monoterapii rozpoczęło 33% chorych z grupy kontrolnej.

W badaniu uczestniczyli pacjenci w wieku od 34 do 84 lat (mediana wieku 65,0 lat w grupie badanej i 63,5 roku w grupie kontrolnej), w większości pochodzący z Europy (62% pacjentów), z nieznaczną przewagą mężczyzn (62% w grupie badanej i 53% w grupie kontrolnej). Charakterystyka populacji była porównywalna w grupie badanej i kontrolnej, u wszystkich pacjentów zdiagnozowano nieplaskonabłonkowego przerzutowego NDRP (IV stadium zaawansowania), a najczęstszym podtypem był gruczolakorak (96%). Stopień sprawności pacjentów w skali ECOG głównie wynosił 0–1, tylko u jednego pacjenta z grupy badanej wyniósł 2. U prawie 20% pacjentów stwierdzono obecność przerzutów do OUN.

Wśród 63% pacjentów odnotowano ekspresję PD-L1 na poziomie co najmniej 1% komórek (TPS $\geq 1\%$), w tym PD-L1 TPS 1–49% stwierdzono u 30% pacjentów, a PD-L1 TPS $\geq 50\%$ stwierdzono u 33% pacjentów włączonych do badania.

Badanie KEYNOTE-189 jest w toku. W jego ramach przeprowadzono do tej pory jedną analizę pośrednią (IA, ang. *interim analysis*), obejmującą dane zebrane do dnia 8 listopada 2017 roku (*cut-off*), tj. w momencie, gdy mediana okresu obserwacji w grupie badanej i kontrolnej wynosiła 10,5 mies.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania KEYNOTE-189 było przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 oraz przeżycie całkowite (OS). W badaniu analizowano także: odpowiedź na leczenie i czas jej trwania oceniane zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, a także bezpieczeństwo terapii oraz jakość życia pacjentów. Analizę skuteczności terapii przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem uwzględniając wszystkich zrandomizowanych pacjentów (populacja ITT). Bezpieczeństwo oceniono zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), uwzględniając pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę przypisanego leku. Ryzyko błędu systematycznego w badaniu oceniono jako niskie, we wszystkich obszarach. Sponsorem badania była firma Merck.

Szczegółowe charakterystyki oraz ocenę wiarygodności badania przedstawiono w Aneksie (Aneks B.1, B.2).

KEYNOTE-021G

Badanie KEYNOTE-021 stanowiło wieloośrodkową, otwartą próbę kliniczną I/II fazy obejmującą 8 różnych części (nazwanych w badaniu kohortami), w których porównano schematy leczenia PEMBR w skojarzeniu z P-CTH lub immunoterapią:

- PEMBR + CRB + PAC ± bewacyzumab,
- PEMBR + CRB + PMX,
- PEMBR + ipilimumab,
- PEMBR + erlotynib/gefitynib,
- PEMBR + CRB + PMX vs CRB + PMX (randomizowana część G badania (KEYNOTE-021G), gdzie przeprowadzono porównanie grupy badanej i kontrolnej spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej).

W badaniu KEYNOTE-021G uczestniczyli uprzednio nieleczeni systemowo pacjenci z nieplaskonablonkowym NDRP w stadium IIIB lub IV (97% pacjentów miało stadium IV) z różnym poziomem ekspresji PD-L1 lub jej brakiem, u których nie występowała mutacja EGFR ani translokacja ALK. Badanie KEYNOTE-021G stanowiło wieloośrodkową, randomizowaną, otwartą próbę kliniczną II fazy w układzie grup równoległych, w ramach której zastosowano randomizację ze stratyfikacją odnośnie do poziomu ekspresji PD-L1 (TPS $\geq 1\%$ vs TPS $< 1\%$).

W ramach badania zrandomizowano 123 pacjentów, w tym 60 pacjentów do grupy badanej, leczonej PEMBR + PP i 63 pacjentów do grupy kontrolnej, która otrzymywała schemat PP. Pacjenci z grupy badanej otrzymywali PEMBR przez maksymalnie 28 cykli (lub do progresji choroby) w skojarzeniu ze schematem PP. W grupie kontrolnej PP stosowano CRB + PMX przez 4 cykle, następnie opcjonalnie PMX w ramach terapii podtrzymującej. Taką terapię otrzymało 85% pacjentów w grupie badanej oraz

69% pacjentów w grupie kontrolnej. Wszystkie analizowane leki stosowane były do momentu otrzymania przewidzianych cykli leczenia w danym ramieniu lub do momentu progresji choroby, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody pacjenta lub decyzji badacza. U pacjentów z grupy PP, u których stwierdzono radiologiczną progresję choroby, dopuszczano zastosowanie PEMBR w monoterapii (*cross-over*) po 21 dniowym okresie *wash-out*. W momencie analizy danych (najdłuższy punkt odcięcia: 1 grudnia 2017 roku) terapię PEMBR w monoterapii rozpoczęło 46% chorych z grupy kontrolnej.

W badaniu uczestniczyli pacjenci w wieku od 54 do 70 lat (mediana wieku 62,5 roku w grupie badanej i 63,2 roku w grupie kontrolnej), w większości rasy białej (82% w grupie badanej vs 92% w grupie kontrolnej), z nieznaczną przewagą kobiet (61%). Charakterystyka populacji była porównywalna w grupie badanej i kontrolnej w większości analizowanych obszarów. U wszystkich pacjentów zdiagnozowano nieplaskonabłonkowego NDRP, najczęściej był to NDRP o podtypie gruczolakoraka (97% vs 87%). Większość (97%) pacjentów miała przerzutowego NDRP w IV stadium zaawansowania. Stopień sprawności pacjentów w skali ECOG wynosił 0–1. U niewielkiego odsetka pacjentów w każdej z grup (15% vs 10%) zdiagnozowano obecność przerzutów do OUN.

Wśród 65% pacjentów odnotowano ekspresję PD-L1 na poziomie co najmniej 1% komórek (TPS $\geq 1\%$), w tym PD-L1 TPS 1–49% stwierdzono u 35% pacjentów a PD-L1 TPS $\geq 50\%$ stwierdzono u 30% pacjentów włączonych do badania.

Badanie KEYNOTE-021G jest w toku. W ramach badania przeprowadzono do tej pory cztery IA, a najdłuższa mediana okresu obserwacji wynosi 23,9 mies. (Tabela 5).

Tabela 5.
Analizy pośrednie w badaniu KEYNOTE-021G

Analiza pośrednia	Cut-off	Mediana okresu obserwacji
IA1	8 sierpnia 2016 roku	10,6 mies.
IA2	31 grudnia 2016 roku	14,5 mies.
IA3	31 maja 2017 roku	18,7 mies.
IA4	1 grudnia 2017 roku	23,9 mies.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania KEYNOTE-021G była obiektywna całkowita odpowiedź na leczenie, oceniana zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. W badaniu analizowano także: czas trwania odpowiedzi na leczenie oraz przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, przeżycie całkowite (OS), a także bezpieczeństwo terapii. Analizę skuteczności terapii przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem uwzględniając wszystkich zrandomizowanych pacjentów (populacja ITT). Bezpieczeństwo oceniono zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), uwzględniając pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę przypisanego leku.

Ryzyko błędu systematycznego w badaniu oceniono jako niskie, z wyjątkiem ryzyka błędu wykonania, które uznano za wysokie ze względu na brak obecności zaślepienia w badaniu. Sponsorem badania była firma Merck.

Szczegółowe charakterystyki oraz ocenę wiarygodności badania przedstawiono w Aneksie (Aneks B.1, B.2).

3.2.2. Badanie kliniczne dla porównania PEMBR vs P-CTH

KEYNOTE-024

Zidentyfikowano jedno wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy (KEYNOTE-024, typ IIA wg AOTMiT), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu (PEMBR) ze standardową chemioterapią dwulekową opartą o związki platyny (P-CTH), na podstawie którego możliwe jest przeprowadzenie porównania pośredniego schematu PEMBR+PP względem PP. Populację badania KEYNOTE-024 stanowili dorośli pacjenci, ze stopniem sprawności 0–1 w skali ECOG, u których potwierdzono histologicznie lub cytologicznie NDRP w IV stopniu zaawansowania. Istotnym kryterium włączenia do badania była obecność ekspresji PD-L1 w co najmniej 50% komórek nowotworowych (PD-L1 TPS \geq 50%). Pacjenci nie mogli stosować uprzednio systemowego leczenia w stadium IV NDRP. Kryterium wykluczającym pacjentów z badania była również obecność aktywującej mutacji EGFR lub obecność rearanżacji genu ALK.

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

Pacjenci z grupy badanej otrzymywali PEMBR w monoterapii. W grupie kontrolnej P-CTH, w zależności od decyzji lekarza prowadzącego, stosowano jeden z poniższych schematów (przy czym schematy zawierające PMX dopuszczano wyłącznie u pacjentów z niepłaskonabłonkowym typem NDRP):

- CRB + PMX,
- CIS + PMX,
- CRB + GEM,
- CIS + GEM,
- CRB + PAC (Tabela 6).

Tabela 6.
Chemioterapia stosowana w grupie kontrolnej badania KEYNOTE-042

Schemat leczenia	Odsetek pacjentów z NDRP	Odsetek pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP
CRB + PMX	67/151 (44%)	66/123 (54%)
CIS + PMX	36/151 (24%)	36/123 (29%)
CRB + GEM	20/151 (13%)	5/123 (4%)
CIS + GEM	11/151 (7%)	4/123 (3%)
CRB + PAC	17/151 (11%)	12/123 (10%)

Łącznie PMX w ramach badania otrzymywało 83% pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP. Ponadto 30% pacjentów z grupy P-CTH otrzymała PMX w ramach leczenia podtrzymującego. Pacjenci z grupy P-CTH, u których wystąpiła potwierdzona radiologicznie progresja, mogli rozpocząć terapię PEMBR. W momencie ostatniej pośredniej analizy danych (punkt odcięcia: 10 lipca 2017 roku) leczenie PEMBR po terapii P-CTH rozpoczęto u 54% pacjentów.

Oceniane grupy były homogeniczne pod względem odsetka mężczyzn, pochodzenia (miejsca rekrutacji), wyjściowego stanu sprawności wg ECOG i typu histologicznego NDRP. Typ niepłaskonabłonkowy NDRP stwierdzono u 82% pacjentów. W grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną nieco wyższy był odsetek pacjentów, którzy w przeszłości palili papierosy (75% vs 67%), a także odsetek chorych z przerzutami do mózgu (12% vs 7%). Mediana wieku pacjentów była podobna w obu grupach (PEMBR 64,5 roku, P-CTH 66 lat).

W ramach badania przeprowadzono do tej pory trzy IA, a mediana najdłuższego okresu obserwacji wynosi 25,2 mies. (Tabela 7).

Tabela 7.
Analizy pośrednie w badaniu KEYNOTE-024

Analiza pośrednia	Cut-off	Mediana okresu obserwacji
IA1	9 maja 2016 roku	11,2 mies.
IA2	5 stycznia 2017 roku	19 mies.
IA3	10 lipca 2017 roku	25,2 mies.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu KEYNOTE-24 było przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. Do drugorzędowych punktów końcowych zaliczono: przeżycie całkowite, odpowiedź na leczenie i czas trwania odpowiedzi na leczenie, jakość życia oraz występowanie zdarzeń niepożądanych (toksyczność terapii). Analizę skuteczności przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia (ITT), natomiast analiza bezpieczeństwa objęła pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku (analiza zgodna z zmodyfikowaną intencją leczenia, mITT).

Ryzyko popełnienia błędu systematycznego, oceniane w oparciu o *Cochrane Handbook*, zostało uznane za niskie we wszystkich obszarach oprócz:

- niejasnego ryzyka błędu selekcji dotyczącego procesu randomizacji ze względu na brak opisu metody randomizacji
- wysokiego ryzyka błędu wykonania ze względu na brak zaślepienia uczestników badania i badaczy.

Sponsorem badania była firma Merck. Szczegółowe charakterystyki oraz ocenę wiarygodności badania przedstawiono w Aneksie (Aneks B.1, B.2).

3.2.3. Analiza homogeniczności badań klinicznych

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki oceny homogeniczności badań włączonych do analizy klinicznej opracowanej w celu oceny możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z dostosowaniem metodą Büchera dla terapii PEMBR + PP vs PEMBR przy uwzględnieniu badań:

- KEYNOTE-189 (porównanie PEMBR + PP vs PP),
- KEYNOTE-021G (porównanie PEMBR + PP vs PP),
- KEYNOTE-024 (porównanie PEMBR vs P-CTH).

Metodyka

Badania włączone do analizy różniły się w kilku obszarach:

- Badania KEYNOTE-189 oraz KEYNOTE-024 to badania III fazy, natomiast badanie KEYNOTE-021G to badanie II fazy,
- badanie KEYNOTE-189 zaprojektowano jako podwójnie zaślepienie, pozostałe dwa badania (KEYNOTE-021G, KEYNOTE-024) miały charakter otwarty,
- badanie KEYNOTE-189 przeprowadzono na próbie o znacznej liczebności (616 pacjentów), KEYNOTE-024 obejmowało ponad 300 pacjentów, natomiast badanie KEYNOTE-021G było najmniejsze (około 123 pacjentów),
- w badaniu KEYNOTE-189 *cross-over* do PEMBR w monoterapii w ramach ramienia kontrolnego dotyczył 33% pacjentów, natomiast w pozostałych badaniach odsetek *cross-over* do PEMBR w monoterapii był większy i wynosił około 50% (KEYNOTE-021G, KEYNOTE-024, Tabela 8).

Tabela 8.
Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy w zakresie metodyki

Badanie	Porównanie	Metodyka			Liczba pacjentów	Cross-over ^a [%]	Okres obserwacji	Analiza wyników	
		RCT	Faza	Z				Sk	B
KN-189	PEMBR + PP vs PP	TAK	III faza	TAK	410 vs 206	33%	IA1: 10,5 mies.	ITT	mITT
KN-021G	PEMBR + PP vs PP	TAK	II faza	NIE	60 vs 63	46%	IA1: 10,6 mies. IA2: 14,5 mies. IA3: 18,7 mies. IA4: 23,9 mies.	ITT	mITT
KN-024	PEMBR vs P-CTH	TAK	III faza	NIE	154 vs 151	54%	IA1: 11,2 mies. IA2: 19 mies. IA3: 25,2 mies.	ITT	mITT

IA – analiza śródkresowa/analiza pośrednia (ang. *interim analysis*);
a) Cross-over pacjentów z grupy kontrolnej do PEMBR w monoterapii.

Populacja

W badaniu KEYNOTE-024 obecność ekspresji PD-L1 TPS $\geq 50\%$ była wymogiem koniecznym do włączenia do badania (100% pacjentów). W pozostałych dwóch badaniach obecność ekspresji PD-L1 TPS $\geq 50\%$ była stwierdzona u około 30% pacjentów (KEYNOTE-189, KEYNOTE-021G) (Tabela 9). Należy jednak dodać, że przeprowadzona dla badania KEYNOTE-189 analiza w warstwach w zależności od obecności lub braku ekspresji PD-L1 (PD-L1 TPS $< 1\%$ vs PD-L1 TPS 1–49% vs PD-L1 TPS $\geq 50\%$) odnośnie do podstawowego punktu końcowego – przeżycia całkowitego – wskazała na brak interakcji pomiędzy podgrupami pacjentów (p dla interakcji 0,573, Rozdz. 4.1.1.1, Tabela 15), co oznacza, że efekty obserwowane w całej populacji badania KEYNOTE-189 obejmują także pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek i mogą stanowić podstawę do porównania pośredniego.

W badaniach KEYNOTE-189 oraz KEYNOTE-021G rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne NDRP o typie niepłaskonabłonkowym było kryterium włączenia koniecznym do spełnienia. W badaniu KEYNOTE-024 NDRP o typie niepłaskonabłonkowym stwierdzono u 82% pacjentów, aczkolwiek należy podkreślić, że w badaniu zastosowano stratyfikację odnośnie do podtypu histologicznego NDRP (niepłaskonabłonkowy vs płaskonabłonkowy), co oznacza, że efekty obserwowane w subpopulacji z niepłaskonabłonkowym NDRP stanowią podstawę do porównania pośredniego

Tabela 9.
Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy w zakresie populacji

Badanie	Porównanie	Mediana wieku [lata]	Płeć [% M]	IV stadium zaawansowania NDRP [%]	Podtyp NDRP [%]		Status ekspresji PD-L1 [%]	
					NPN	PN	TPS 1–49%	TPS $\geq 50\%$
KN-189	PEMBR + PP vs PP	65,0 vs 63,5	62% vs 53%	100% vs 100%	100% vs 100%	0% vs 0%	31% vs 28%	32% vs 34%
KN-021G	PEMBR + PP vs PP	62,5 vs 63,2	37% vs 41%	98% vs 95%	100% vs 100%	0% vs 0%	32% vs 37%	33% vs 27%

Badanie	Porównanie	Mediana wieku [lata]	Płeć [% M]	IV stadium zaawansowania NDRP [%]	Podtyp NDRP [%]		Status ekspresji PD-L1 [%]	
					NPN	PN	TPS 1–49%	TPS ≥50%
KN-024	PEMBR vs P-CTH	64,5 vs 66,0	60% vs 63%	100% vs 100%	81% vs 82%*	19% vs 18%	0% vs 0%	100% vs 100%

NPN – niepłaskonabłonkowy; PN – płaskonabłonkowy; TPS – odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. *tumour proportion score*);

* W badaniu zastosowano stratyfikację odnośnie do podtypu NDRP.

Leczenie stosowane w grupie kontrolnej

Grupę kontrolną badania KEYNOTE-024 stanowił schemat P-CTH, tj. pochodna platyny skojarzona z jednym z leków (pemetreksed paklitaksel lub gemcytabina), a w pozostałych dwóch badaniach (KEYNOTE-189, KEYNOTE-021G) schemat złożony z pochodnej platyny i pemetreksedu. W badaniu KEYNOTE-024 schemat z pemetreksedem otrzymało 83% pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP. Przeprowadzona dla podstawowego punktu końcowego (przeżycia całkowitego) analiza w warstwach w zależności od zastosowania schematu chemioterapii z lub bez PMX wykazała na brak interakcji pomiędzy podgrupami pacjentów NDRP (p dla interakcji 0,186, Aneks, Tabela 98), co oznacza, że efekty obserwowane w całej populacji badania KEYNOTE-024 obejmują także pacjentów w subpopulacji stosującej PMX i mogą stanowić podstawę do porównania pośredniego.

Wyniki w grupie referencyjnej

Wyniki uzyskane w grupie referencyjnej (PP/P-CTH) były zbliżone pomiędzy badaniami KEYNOTE-189 oraz KEYNOTE-024. W badaniu KEYNOTE-021G wyniki uzyskane w grupie kontrolnej były lepsze niż w pozostałych dwóch analizowanych badaniach, co może sugerować, że pacjenci z tego badania byli mniej obciążeni (lepiej rokujący; Tabela 10, Tabela 11, Tabela 12).

Tabela 10.

Ocena homogeniczności odnośnie do wyników skuteczności (mediana PFS, OS) dla grupy referencyjnej PP/P-CTH w badaniach włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Mediana OB	TPS	N	PFS	OS
				Mediana [95% CI]	Mediana [95% CI]
KN-189	10,5 mies.	Ogółem	206	4,9 mies. [4,7; 5,5]	11,3 mies. [8,7; 15,1]
KN-021G	10,6 mies.	Ogółem	63	8,9 mies. [4,4; 10,3]	bd
KN-024*	11,2 mies.	≥50%*	151	6,0 mies. [4,2; 6,2]	NR
KN-021G	23,9 mies.	Ogółem	63	9,3 mies. [6,2; 14,9]	21,1 mies. [14,9; NR]
KN-024*	25,2 mies.	≥50%*	151	bd	14,2 mies. [9,8; 9,0]

NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*); TPS – odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. *tumour proportion score*); * Badanie obejmowało pacjentów z NDRP TPS ≥50%.

Tabela 11.

Ocena homogeniczności odnośnie do wyników skuteczności (odsetki pacjentów z PFS, OS po 6 i 12 miesiącach) dla grupy referencyjnej PP/P-CTH w badaniach włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Mediana OB	TPS	N	PFS	OS
				n/N (%)	n/N (%)
12 mies.					
KN-189	10,5 mies.	Ogółem	206	27/206 (13%)	101/206 (49%)
		≥50%	70	11/70 (15%)	34/70 (48%)
KN-024*	11,2 mies.	≥50%*	151	23/151 (15%)	82/151 (54%)
6 mies.					
KN-021G	10,6 mies.	Ogółem	63	40/63 (63%)	58/63 (92%)
KN-024*	11,2 mies.	≥50%*	151	76/151 (50%)	109/151 (72%)

TPS – odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. *tumour proportion score*);

* Badanie obejmowało jedynie pacjentów z NDRP TPS ≥50%.

Tabela 12.

Ocena homogeniczności odnośnie do wyników skuteczności (odpowiedź na leczenie) dla grupy referencyjnej PP/P-CTH w badaniach włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Mediana OB	TPS	N	ORR	CR	PR
				n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
KN-189	10,5 mies.	Ogółem	206	39/206 (19%)	1/206 (<1%)	38/206 (18%)
		≥50%	70	16/70 (23%)	bd	bd
KN-021G	10,6 mies.	Ogółem	63	18/63 (29%)	0/63 (0%)	18/63 (29%)
		≥50%	17	6/17 (35%)	bd	bd
KN-024*	11,2 mies.	≥50%*	151	42/151 (28%)	1/151 (<1%)	41/151 (27%)

TPS – odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. *tumour proportion score*);

* Badanie obejmowało jedynie pacjentów z NDRP TPS ≥50%.

Podsumowanie

Stwierdzono heterogeniczność pomiędzy badaniami KEYNOTE-189 oraz KEYNOTE-021G odnośnie do ich metodyki (badanie III vs II fazy), liczebności (około 600 pacjentów vs 120 pacjentów) oraz wyników uzyskiwanych w grupach kontrolnych obu badań. **Z tego względu analiza podstawowa nie będzie zawierać kumulacji ilościowej obu badań i będzie obejmować osobne omówienie wyników ww. badań. Uzupełniająco w ramach analizy dodatkowej dokonana zostanie kumulacja danych obu badań, której wyniki będą ujęte w Aneksie C.4.**

Porównanie pośrednie zostanie przeprowadzone w oparciu o dwa badania III fazy, najbardziej zbliżone do siebie tj. KEYNOTE-189 i KEYNOTE-024, przy czym z badania KEYNOTE-189 dla analizy skuteczności zostaną wykorzystane wyniki dla subpopulacji pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 w

przynajmniej 50% komórek, a z kolei z badania KEYNOTE-024 wykorzystane będą wyniki dla pacjentów z subpopulacji z niepłaskonabłonkowym NDRP.

W badaniu KEYNOTE-189 100% pacjentów otrzymywało PMX i pochodną platyny, natomiast w badaniu KEYNOTE-024 znacząca większość pacjentów (83%) też otrzymywała ten schemat. Należy też dodać, że schemat złożony z PMX i pochodnej platyny ma zbliżoną (lub nieznacznie większą) skuteczność co inne schematy dwulekowe zawierające pochodną platyny, co jednak może konserwatywnie faworyzować wyniki dla monoterapii PEMBR względem terapii PEMBR + PP.

3.2.4. Badanie obserwacyjne dla porównania PEMBR + PP vs PP

Badanie Afzal 2018 stanowiło retrospektywną, jednoośrodkową próbę obserwacyjną analizującą skuteczność terapii PEMBR + P + PMX (PEMBR + PP) oraz P + PMX (PP) w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Do badania włączano wszystkich dorosłych pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP leczonych terapią PEMBR + PP oraz PP w okresie od 1 stycznia 2016 do 15 grudnia 2017 roku. W ramach badania zastosowano stratyfikację pacjentów odnośnie do obecności przerzutów do mózgu.

Do badania włączono 54 pacjentów, w tym 17 pacjentów leczonych PEMBR + PP i 37 pacjentów leczonych PP. Pacjenci z grupy badanej otrzymywali PEMBR w skojarzeniu z CRB oraz PMX, a następnie część chorych otrzymywała terapię podtrzymującą PMX (41%). W grupie kontrolnej stosowano CRB oraz PMX, a terapię podtrzymującą PMX otrzymało 43% chorych. Pacjenci w ramieniu PP, którzy doświadczyli progresji choroby mogli rozpocząć kolejną terapię po progresji. Łącznie *cross-over* po progresji w ramach schematu PP dotyczył 49% (18/37) pacjentów, w tym 46% osób (17/37) rozpoczęło terapię inhibitorami punktów kontrolnych (np. niwolumabem, pembrolizumabem, ipilimumabem).

Mediana wieku pacjentów wynosiła 63,7 roku w grupie PEMBR + PP i 65,8 roku w grupie PP. W grupie PEMBR + PP przewagę stanowili mężczyźni (65%), a w grupie PP mężczyźni stanowili mniejszość (35%). Większość pacjentów miała przerzutowego NDRP w IV stadium (88% vs 97%). U 1/3 pacjentów (35% vs 32%) zdiagnozowano obecność przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego. Do badania włączono pacjentów niezależnie od obecności lub braku ekspresji PD-L1 (PD-L1 TPS <1%, PD-L1 TPS 1–50%, PD-L1 TPS >50%). Wśród 64% i 48% pacjentów odpowiednio w grupie PEMBR + PP i PP występowała ekspresja PD-L1 na poziomie co najmniej 1% komórek. U niewielkiego odsetka pacjentów (13%) stosowano już wcześniejsze leczenie NDRP.

W badaniu oceniano odpowiedź na leczenie oraz czas do jej uzyskania, a także przeżycie wolne od progresji (PFS) oraz przeżycie całkowite (OS). Ocenę wiarygodności badania Afzal 2018 przeprowadzono z użyciem skali opracowanej przez NICE. Badanie otrzymało 5/8 pkt., gdzie najważniejszymi ograniczeniami pracy, za które nie przyznano punktów były: jednoośrodkowy charakter badania, retrospektywny kierunek obserwacji oraz brak konsekwentnego doboru próby.

Szczegółowe charakterystyki oraz ocenę wiarygodności badania przedstawiono w Aneksie (B.1, B.2).

4. Wyniki analizy skuteczności

4.1. Wyniki porównania bezpośredniego PEMBR + PP vs PP

W zgodzie z treścią proponowanego programu lekowego stanowiącego wnioskowane wskazanie refundacyjne analiza zawiera wyniki uzyskane w populacji ogólnej pacjentów niezależnie od braku/obecności i poziomu ekspresji PD-L1 oraz wyniki uzyskane w podziale na trzy subpopulacje o określonym odsetku ekspresji PD L1 (PD-L1 TPS) na komórkach nowotworowych w zakresie następujących poziomów: $\geq 50\%$, 1–49% oraz $< 1\%$. Populacja ogólna jak i ww. subpopulacje stanowią populację wnioskowaną będącą przedmiotem oceny HTA.

4.1.1. Populacja ogólna

4.1.1.1. Przeżycie całkowite

Stosowanie PEMBR + PP w porównaniu z PP przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia całkowitego pacjentów (Tabela 13, Wykres 1). Leczenie PEMBR + PP w porównaniu z PP wiązało się z około 50-procentowym zmniejszeniem ryzyka zgonu, a mediana przeżycia całkowitego pacjentów leczonych PEMBR + PP nie została osiągnięta nawet w najdłuższym (23,9 mies.) dostępnym okresie obserwacji.

Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w grupie PEMBR + PP było o około 20% wyższe niż w ramieniu PP zarówno w badaniu KN-189 po 12 miesiącach od randomizacji (69% vs 49%), jak również w badaniu KN-021G po 24 miesiącach od randomizacji (67% vs 48%, Tabela 14).

Tabela 13.
Przeżycie całkowite (OS) dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z nieplaskonablonkowym NDRP

Badanie	Mediana OB. [mies.]	PEMBR + PP		PP		PEMBR + PP vs PP	
		N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
KN-189	10,5	410	NR	206	11,3 mies. [8,7; 15,1]	0,49 [0,38; 0,64]	<0,001
	10,6	60	bd	63	bd	0,90 [0,42; 1,91]	0,39
KN-021G	14,5 ^a	60	NR	63	NR	0,69 [0,36; 1,31]	0,13
	18,7 ^b	60	NR [22,8; NR]	63	20,9 [14,9; NR]	0,59 [0,34; 1,05]	0,0344
	23,9 ^c	60	NR [24,5; NR]	63	21,1 mies. [14,9; NR]	0,56 [0,32; 0,95]	0,0151

*Wartość p raportowana przez autorów badania.

NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*);

a) Dane pochodzą z publikacji Papadimitrakopoulou 2017.

b) Dane pochodzą z publikacji Borghaei 2017a, b, c.

c) Dane pochodzą z publikacji Borghaei 2018.

Tabela 14.

Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym (OS) dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP

Badanie	Czas od randomizacji	PEMBR + PP		PP	
		N	Odsetek pacjentów [95% CI]	N	Odsetek pacjentów [95% CI]
KN-189	12 mies.	410	69% [64,1; 73,8]	206	49% [42,1; 56,2]
	6 mies.	60	92% [81; 96]	63	92% [82; 97]
KN-021G	12 mies. ^a	60	76% [bd]	63	69% [bd]
	18 mies. ^b	60	70% [bd]	63	56% [bd]
	24 mies. ^c	60	67% [bd]	63	48% [bd]

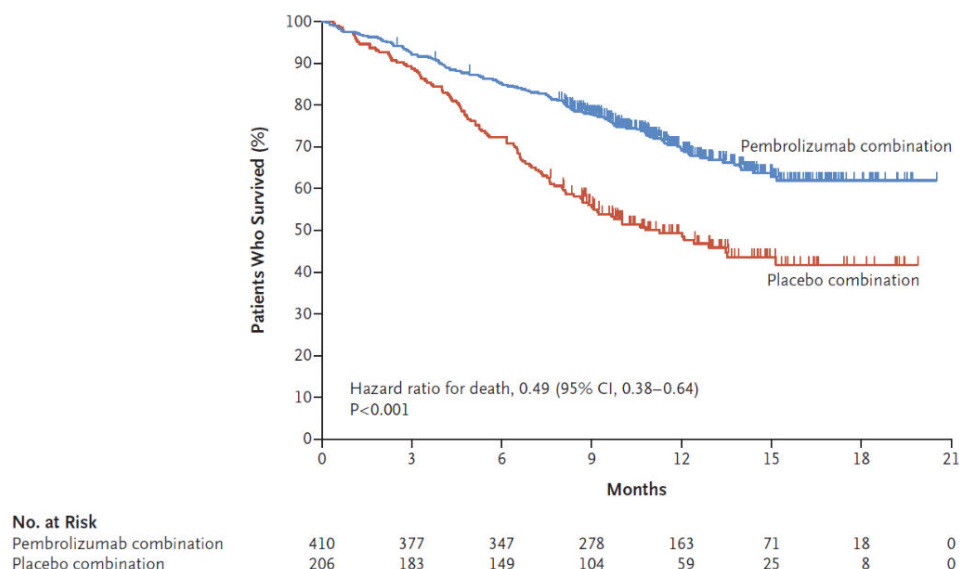
a) Dane pochodzą z publikacji Papadimitrakopoulou 2017.

b) Dane pochodzą z publikacji Borghaei 2017a, b, c.

c) Dane pochodzą z publikacji Gentzler 2018.

Wykres 1.

Przeżycie całkowite (OS) dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP (KN-189)



W wyniku przeprowadzonych w badaniu KN-189 analiz warstwowych nie stwierdzono interakcji pomiędzy podgrupami zdefiniowanymi w oparciu o poziom ekspresji PD-L1 oraz rodzaj zastosowanej pochodnej platyny. Oznacza to, że przewaga terapii skojarzonej PEMBR + PP nad PP w zakresie przeżycia całkowitego dotyczy całej analizowanej populacji niezależnie od obecności (lub braku) testowanych charakterystyk (Tabela 15, Tabela 16, Rysunek 3).

Tabela 15.

Analiza w podgrupach dla przeżycia całkowitego dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP (KN-189)

Podgrupa	PEMBR + PP vs PP		
	Liczba zdarzeń/Liczba pacjentów	HR [95%CI]	Wartość p dla interakcji
Ogółem	235/616	0,49 [0,38; 0,64]	x
Status PD-L1	PD-L1 TPS <1%	0,59 [0,38; 0,92]	0,573

Podgrupa	PEMBR + PP vs PP		
	Liczba zdarzeń/Liczba pacjentów	HR [95%CI]	Wartość p dla interakcji
PD-L1 TPS 1–49%	65/186	0,55 [0,34; 0,90]	
PD-L1 TPS ≥50%	70/202	0,42 [0,26; 0,68]	
Pochodna platyny w schemacie PP	CRB	176/445	0,52 [0,39; 0,71]
	CIS	59/171	0,41 [0,24; 0,69]
			0,443

Mediana OB.: 10,5 mies.

PD-L1 TPS – odsetek komórek z ekspresją PD-L1 (ang. PD-L1 *tumour proportion score*);

Tabela 16.

Analiza w podgrupach dla przeżycia całkowitego dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z nieplaskonabłonkowym NDRP w zależności od rodzaju pochodnej platyny w schemacie PP (CRB vs CIS, KN-189)^a

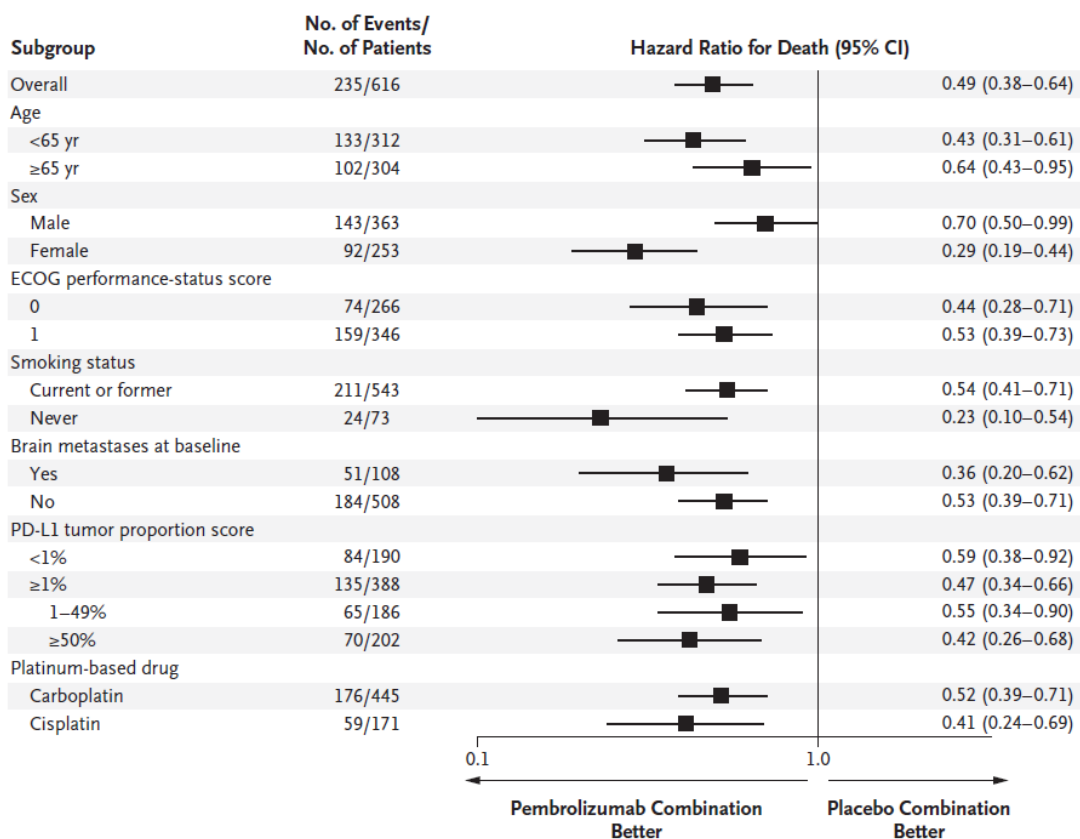
Podgrupa (pochodna platyny w schemacie PP)	PEMBR + PP		PP		PEMBR + PP vs PP	
	N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
CRB	294	NR	148	11,3 mies. [8,0; NR]	0,52 [0,39; 0,71]	bd
CIS	113	NR	58	10,8 mies. [8,1; NR]	0,41 [0,24; 0,69]	bd

Mediana OB.: 10,5 mies. *Wartość p raportowana przez autorów badania. NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*);

a) Dane pochodzą z publikacji Abreu 2018.

Rysunek 3.

Analiza w podgrupach dla przeżycia całkowitego dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z nieplaskonabłonkowym NDRP (KN-189)



Mediana OB.: 10,5 mies.

4.1.1.2. Progresja choroby

Stosowanie PEMBR + PP w porównaniu z PP przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji (Tabela 17, Wykres 2). W kluczowym badaniu rejestracyjnym (KN-189), jak również w badaniu KN-021G obserwowano dość spójne wyniki wskazujące na około 50% poprawę przeżycia wolnego od progresji (wartości HR od 0,52 do 0,53). Dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji w grupie pacjentów stosujących PEMBR + PP mediana PFS w ocenie niezależnej komisji była 2,5 razy dłuższa niż u pacjentów stosujących PP (24,0 vs 9,3 mies.) i wiązała się z 47% poprawą PFS (Tabela 17).

W grupie pacjentów leczonych PEMBR + PP po 18. mies. od randomizacji w badaniu KN-021G estymowany odsetek pacjentów wolnych od progresji choroby wynosił 52% i był o ponad 20% wyższy niż w grupie PP (Tabela 18).

Tabela 17.

Przeżycie wolne od progresji (PFS) wg kryteriów RECIST 1.1. dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z nieplaskonabłonkowym NDRP

Badanie	Mediana OB. [mies.]	PEMBR + PP		PP		PEMBR + PP vs PP	
		N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
Niezależna, zaślepią centralna ocena radiologiczna							
KN-189	10,5	410	8,8 mies. [7,6; 9,2]	206	4,9 mies. [4,7; 5,5]	0,52 [0,43; 0,64]	<0,001
	10,6	60	13 mies. [8,3; NR]	63	8,9 mies. [4,4; 10,3]	0,53 [0,31; 0,91]	0,010
KN-021G	14,5 ^a	60	NR [9,7; NR]	63	8,9 mies. [6,2; 10,3]	0,49 [0,29; 0,83]	0,0035
	18,7 ^b	60	19,0 mies. [8,5; NR]	63	8,9 mies. [6,2; 11,8]	0,54 [0,33; 0,88]	0,0067
	23,9 ^c	60	24,0 mies. [8,5; NR]	63	9,3 mies. [6,2; 14,9]	0,53 [0,33; 0,86]	0,0049
Ocena badacza							
KN-189	10,5	410	bd	206	bd	0,53 [0,43; 0,64]	<0,00001

*Wartość p raportowana przez autorów badania.

NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*);

a) Dane pochodzą z publikacji Papadimitrakopoulou 2017.

b) Dane pochodzą z publikacji Borghaei 2017a ,b, c.

c) Dane pochodzą z publikacji Borghaei 2018.

Tabela 18.

Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji wg kryteriów RECIST 1.1. dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z nieplaskonabłonkowym NDRP wg niezależnej, zaślepią centralnej oceny radiologicznej

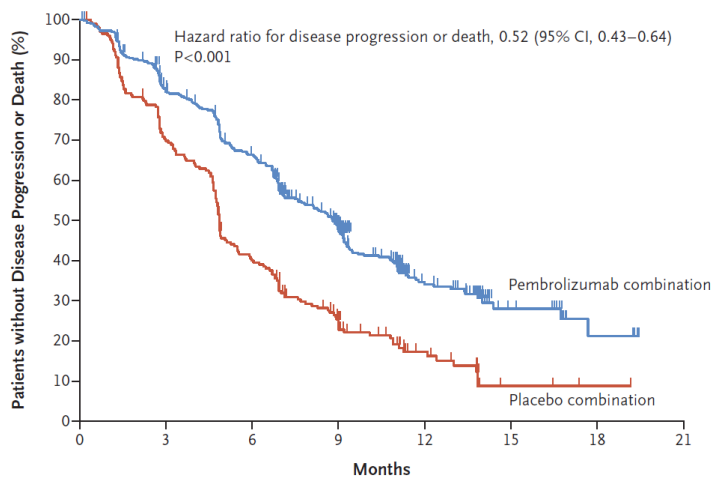
Badanie	Czas od randomizacji	PEMBR + PP		PP	
		N	Odsetek pacjentów [95% CI]	N	Odsetek pacjentów [95% CI]
KN-189	12 mies.	410	34% [28,8; 39,5]	206	17% [12,0; 23,5]
	6 mies.	60	77% [64; 86]	63	63% [49; 74]
KN-021G	12 mies. ^a	60	57% [bd]	63	37% [bd]
	18 mies. ^a	60	52% [bd]	63	29% [bd]

a) Dane pochodzą z publikacji Borghaei 2017c.

Wykres 2.

Przeżycie wolne od progresji (PFS) wg kryteriów RECIST 1.1. dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z nieplaskonablonkowym NDRP wg niezależnej, zaślepionej centralnej oceny radiologicznej (KN-189)

Progression-free Survival



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21
Pembrolizumab combination	410	322	256	149	60	17	5	0
Placebo combination	206	141	80	40	16	3	1	0

W wyniku przeprowadzonych w badaniu KN-189 analiz warstwowych dla PFS nie stwierdzono interakcji pomiędzy podgrupami w zależności od rodzaju zastosowanej pochodnej platyny w schemacie PP (Tabela 19, Tabela 20, Rysunek 4). Stwierdzono natomiast interakcję pomiędzy podgrupami w zależności od statusu ekspresji PD-L1 ($p = 0,014$), wskazującą na potencjalnie większy efekt zdrowotny w podgrupie pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 1% komórek w porównaniu z chorymi, u których ekspresja ta dotyczy <1% komórek (Tabela 19, Rysunek 4).

Tabela 19.

Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z nieplaskonablonkowym NDRP (KN-189)

Podgrupa	PEMBR + PP vs PP		
	Liczba zdarzeń/Liczba pacjentów	HR [95%CI]	Wartość p dla interakcji
Ogółem	410/616	0,52 [0,43; 0,64]	x
Status PD-L1	PD-L1 TPS <1%	0,75 [0,53; 1,05]	0,015
	PD-L1 TPS 1–49%	0,55 [0,37; 0,81]	
	PD-L1 TPS ≥50%	0,36 [0,25; 0,52]	
Pochodna platyny w schemacie PP	CRB	0,55 [0,44; 0,70]	0,340
	CIS	0,44 [0,30; 0,65]	

Mediana OB.: 10,5 mies.

PD-L1 TPS – odsetek komórek z ekspresją PD-L1 (ang. PD-L1 *tumour proportion score*);

Tabela 20.

Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z nieplaskonabłonkowym NDRP w zależności od rodzaju pochodnej platyny w schemacie PP (CRB vs CIS, KN-189)^a

Podgrupa (pochodna platyny w schemacie PP)	PEMBR + PP		PP		PEMBR + PP vs PP	
	N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
CRB	294	8,6 mies. [7,1; 9,2]	148	4,9 mies. [4,6; 5,6]	0,55 [0,44; 0,70]	bd
CIS	113	9,2 mies. [6,9; 11,1]	58	4,8 mies. [4,7; 6,0]	0,44 [0,30; 0,65]	bd

Mediana OB.: 10,5 mies.

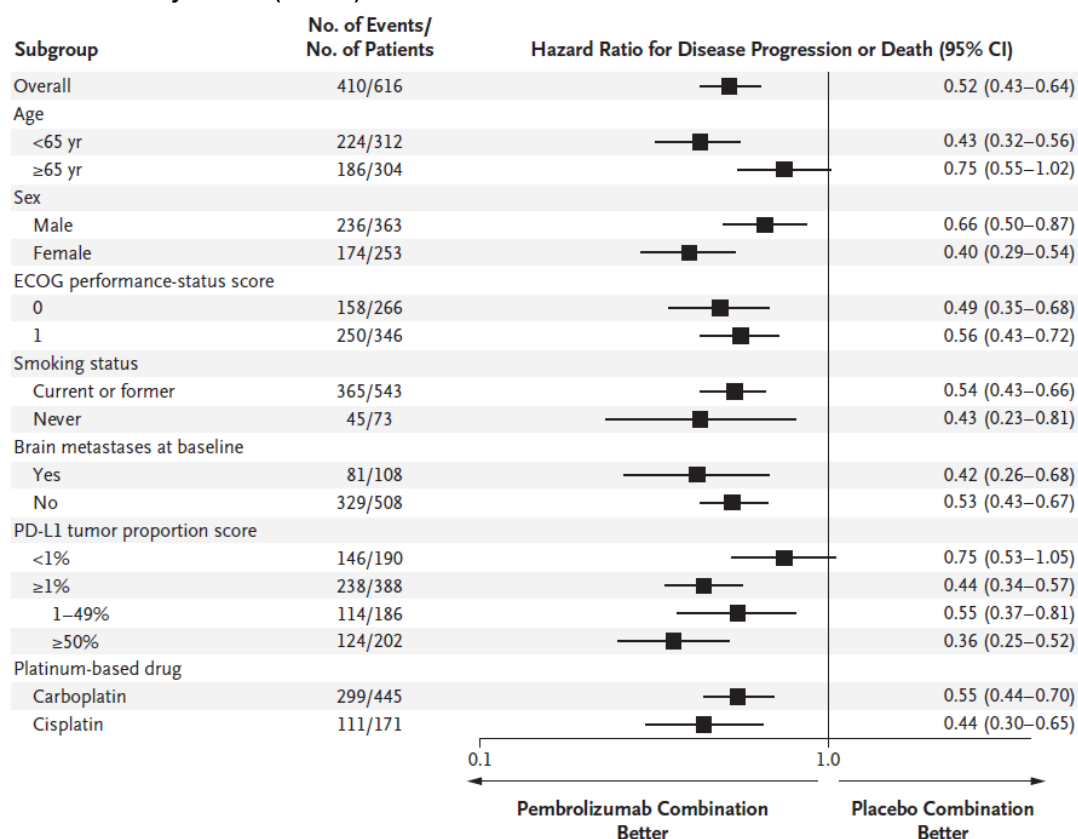
*Wartość p raportowana przez autorów badania.

NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*);

a) Dane pochodzą z publikacji Abreu 2018.

Rysunek 4.

Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z nieplaskonabłonkowym NDRP (KN-189)



Mediana OB.: 10,5 mies.

4.1.1.3. Odpowiedź na leczenie

Stosowanie skojarzonej terapii PEMBR + PP w porównaniu z PP przyczyniło się do istotnego statystycznie zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR), w tym odpowiedzi częściowej (PR), jak również prawdopodobieństwa uzyskania kontroli choroby (DCR) (Tabela 21). Odsetek pacjentów uzyskujących ORR w ocenie niezależnej komisji był prawie dwukrotnie większy w grupie PEMBR + PP w porównaniu z leczonymi PP.

W grupie PEMBR + PP estymowany odsetek pacjentów z odpowiedzią trwającą co najmniej 6 mies. (DOR \geq 6 mies.) wynosił 92% i był o 11% wyższy niż w grupie PP (Tabela 22).

Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie w grupie PEMBR + PP nie przekraczała 2,2 mies., a w grupie PP była nie wyższa niż 2,7 mies. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie w ocenie niezależnej komisji była około 1,5 razy dłuższa w grupie PEMBR + PP niż w ramieniu PP (Tabela 23).

Wysoka skuteczność PEMBR + PP w porównaniu z PP była widoczna zarówno wśród leczonych CIS jak i CRB (Tabela 24).

Tabela 21.
Odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1. dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z nieplaskonabłonkowym NDRP

Punkt końcowy	Badanie	Mediana na OB. [mies.]	PEMBR + PP	PP	PEMBR + PP vs PP		Wartość p*
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
Niezależna, zaślepią centralna ocena radiologiczna							
ORR	KN-189	10,5	195/410 (48%)	39/206 (19%)	2,51 [1,86; 3,39]	NNT = 4 [3; 5]	<0,001
		10,6	33/60 (55%)	18/63 (29%)	1,93 [1,22; 3,03]	NNT = 4 [3; 11]	0,0016
	KN-021G	14,5 ^a	34/60 (57%)	19/63 (30%)	1,88 [1,21; 2,91]	NNT = 4 [3; 11]	0,0016
		18,7 ^b	34/60 (57%)	20/63 (32%)	1,79 [1,17; 2,73]	NNT = 5 [3; 13]	0,0029
		23,9 ^c	34/60 (57%)	19/63 (30%)	1,88 [1,21; 2,91]	NNT = 4 [3; 11]	0,0016
CR	KN-189	10,5	2/410 (<1%)	1/206 (<1%)	1,00 [0,09; 11,02]	0,00002 [-0,01; 0,01]	bd
		10,6	0/60 (0%)	0/63 (0%)	ND	ND	bd
	KN-021G	18,7 ^b	1/60 (2%)	1/63 (2%)	1,05 [0,07; 16,41]	0,001 [-0,04; 0,05]	bd
		23,9 ^c	2/60 (3%)	1/63 (2%)	2,10 [0,20; 22,56]	0,02 [-0,04; 0,07]	bd
PR	KN-189	10,5	193/410 (47%)	38/206 (18%)	2,55 [1,88; 3,46]	NNT = 4 [3; 5]	bd
		10,6	33/60 (55%)	18/63 (29%)	1,93 [1,22; 3,03]	NNT = 4 [3; 11]	bd
	KN-021G	18,7 ^b	33/60 (55%)	19/63 (30%)	1,82 [1,17; 2,83]	NNT = 5 [3; 13]	bd
		23,9 ^c	32/60 (53%)	18/63 (29%)	1,87 [1,18; 2,95]	NNT = 5 [3; 13]	bd
Sdi**	KN-189	10,5	152/410 (37%)	106/206 (52%)	0,72 [0,60; 0,87]	NNT = 7 [5; 17]	bd
	KN-021G	10,6	20/60 (33%)	26/63 (41%)	0,81 [0,51; 1,28]	-0,08 [-0,25; 0,09]	bd
PD	KN-189	10,5	36/410 (9%)	26/206 (18%)	0,70 [0,43; 1,12]	-0,04 [-0,09; 0,01]	bd
	KN-021G	10,6	2/60 (3%)	11/63 (17%)	0,19 [0,04; 0,83]	NNT = 8 [5; 27]	bd
NR	KN-189	10,5	0/410 (0%)	0/410 (0%)	ND	ND	bd
	KN-021G	10,6	0/60 (0%)	0/60 (0%)	ND	ND	bd
Brak oceny	KN-189	10,5	27/410 (7%)	25/206 (12%)	ND	ND	ND
	KN-021G	10,6	5/60 (8%)	8/63 (13%)	ND	ND	ND

Punkt końcowy	Badanie	Mediana na OB. [mies.]	PEMBR + PP	PP	PEMBR + PP vs PP		Wartość p*
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
DCR	KN-189	10,5	347/410 (85%)	145/206 (70%)	1,20 [1,09; 1,33]	NNT = 8 [5; 15]	bd
	KN-021G	10,6	53/60 (88%) ^d	44/63 (70%) ^d	1,26 [1,05; 1,52]	NNT = 6 [4; 22]	bd
Ocena badacza							
ORR	KN-189	10,5	175/410 (43%)	40/206 (19%)	2,20 [1,63; 2,97]	NNT = 5 [4; 7]	<0,0001
CR	KN-189	10,5	2/410 (<1%)	0/206 (0%)	2,52 [0,12; 52,21]	0,005 [-0,01; 0,01]	bd
PR	KN-189	10,5	173/410 (42%)	40/206 (19%)	2,17 [1,61; 2,93]	NNT = 5 [4; 7]	bd
Sdi**	KN-189	10,5	159/410 (39%)	105/206 (51%)	0,76 [0,63; 0,91]	NNT = 9 [5; 26]	bd
PD	KN-189	10,5	50/410 (12%)	39/206 (19%)	0,64 [0,44; 0,95]	NNT = 15 [8; 193]	bd
NR	KN-189	10,5	0/410 (0%)	0/410 (0%)	ND	ND	ND
Brak oceny	KN-189	10,5	26/410 (6%)	22/206 (11%)	ND	ND	ND
DCR	KN-189	10,5	334/410 (81%) ^d	145/206 (70%) ^d	1,16 [1,05; 1,28]	NNT = 10 [6; 27]	bd

*Wartość p raportowana przez autorów badania.

**Traktowano jako negatywny punkt końcowy.

a) Dane pochodzą z publikacji Papadimitrakopoulou 2017.

b) Dane pochodzą z publikacji Borghaei 2017a,b,c.

c) Dane pochodzą z publikacji Borghaei 2018.

d) Obliczenia własne.

Tabela 22.

Estymowane prawdopodobieństwo uzyskania DOR ≥ 6 mies. dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z nieplaskonabłonkowym NDRP wg niezależnej, zaślepionej centralnej oceny radiologicznej

Badanie	Mediana OB. [mies.]	PEMBR + PP		PP	
		N	Odsetek pacjentów [95% CI]	N	Odsetek pacjentów [95% CI]
KN-021G	10,6	60	92% [73; 98]	63	81% [51; 93]

Tabela 23.

Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR) i czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z nieplaskonabłonkowym NDRP

Punkt końcowy	Badanie	Mediana OB. [mies.]	PEMBR + PP		PP	
			N ^d	Mediana (zakres/IQR)	N ^d	Mediana (zakres/IQR)
Niezależna, zaślepiona centralna ocena radiologiczna						
TTR	KN-189	10,5	195	2,2 mies. (1,1–11,1) ^e	39	1,4 mies. (1,2–11,1) ^e
	KN-021G	10,6	33	1,5 mies. [1,4–2,8] ^g	18	2,7 mies. [1,4–2,8] ^g
DOR	KN-189	10,5	195	11,2 mies. (1,1–18,0) ^{e,f}	39	7,8 mies. (2,1–16,4) ^{e,f}
	KN-021G	10,6	33	NR [4,2–9,0] ^g	18	NR [3,5–10,4] ^g
		14,5 ^a	33	NR (1,4–18,6) ^{e,f}	19	16,2 (2,8–20,7) ^{e,f}
		18,7 ^b	34	NR (1,4–22,7) ^{e,f}	20	NR (2,8–23,7) ^{e,f}

Punkt końcowy	Badanie	Mediana OB. [mies.]	PEMBR + PP		PP	
			N ^d	Mediana (zakres/IQR)	N ^d	Mediana (zakres/IQR)
		23,9 ^c	34	NR (1,4–29,3) ^{e,f}	19	NR (2,8–30,1) ^{e,f}
Ocena badacza						
TTR	KN-189	10,5	175	1,8 mies. (1,1–11,3) ^e	40	2,6 mies. (1,2–9,0) ^e
DOR		10,5	175	12,6 mies. (1,1–18,1) ^{e,f}	40	7,6 mies. (1,6–15,5) ^{e,f}

IQR – rozstęp kwartylny (ang. *Interquartile range*);

a) Dane pochodzą z publikacji Papadimitrakopoulou 2017.

b) Dane pochodzą z publikacji Borghaei 2017a,b,c.

c) Dane pochodzą z publikacji Borghaei 2018.

d) Wśród pacjentów z ORR.

e) Zakres.

f) W momencie ostatniej oceny odpowiedzi nie wystąpiła progresja choroby (trwająca odpowiedź).

g) IQR.

Tabela 24.

Analiza w podgrupach dla odpowiedzi na leczenie (ORR) wg kryteriów RECIST 1.1. dla porównania PEMB R + PP względem PP u pacjentów z nieplaskonablonkowym NDRP w zależności od rodzaju pochodnej platyny w schemacie PP (CRB vs CIS; KN-189)^a

Podgrupa (pochodna platyny w schemacie PP)	PEMBR + PP	PP	PEMBR + PP vs PP	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNT [95% CI]
CRB	140/297 (47%)	27/148 (18%)	2,58 [1,80; 3,71]	4 [3; 5]
CIS	55/113 (49%)	12/58 (21%)	2,35 [1,37; 4,03]	4 [3; 8]

Mediana OB.: 10,5 mies.

*Wartość p raportowana przez autorów badania.

NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*);

a) Dane pochodzą z publikacji Abreu 2018.

4.1.2. Subpopulacja pacjentów z PD-L1 $\geq 50\%$

4.1.2.1. Przeżycie całkowite

Terapia PEMB R + PP w porównaniu z PP przyczyniła się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia całkowitego wśród chorych z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ (Tabela 25, Wykres 3). Leczenie PEMB R + PP w porównaniu z PP wiązało się z około 60-procentową redukcją tego ryzyka. Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego po 12 miesiącach od randomizacji w grupie PEMB R + PP było wyższe niż w ramieniu kontrolnym o 25% (Tabela 26).

Tabela 25.

Przeżycie całkowite (OS) dla porównania PEMB R + PP względem PP u pacjentów z nieplaskonablonkowym NDRP PD-L1 TPS $\geq 50\%$ (KN-189)

Mediana OB. [mies.]	PEMBR + PP		PP		PEMBR + PP vs PP	
	N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
PD-L1 TPS $\geq 50\%$						
10,5	132	NR	70	10,0 mies. [7,5; NR]	0,42 [0,26; 0,68]	0,00012

*Wartość p raportowana przez autorów badania. NR – nie osiągnięto

Tabela 26.

Estymowane odsetki pacjentów z 12-miesięcznym przeżyciem całkowitym (OS) dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP PD-L1 TPS ≥50% (KN-189)

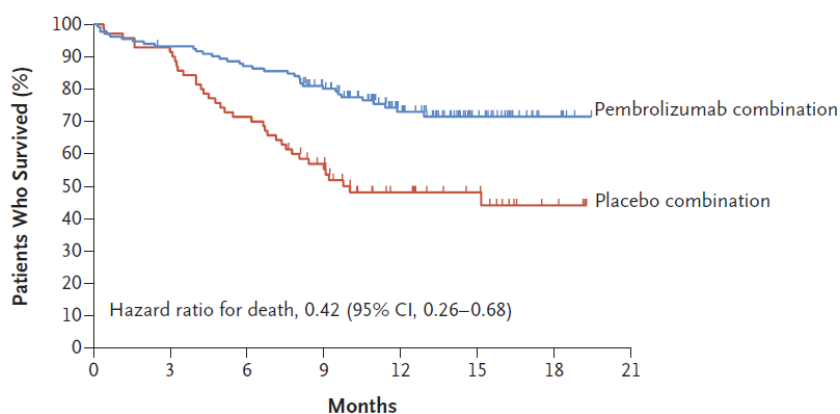
Status PD-L1	PEMBR + PP		PP	
	N	Odsetek pacjentów [95% CI]	N	Odsetek pacjentów [95% CI]
PD-L1 TPS ≥50%	132	73% [bd]	70	48% [bd]

Mediana OB.: 10,5 mies. PD-L1 TPS – odsetek komórek z ekspresją PD-L1 (ang. PD-L1 *tumour proportion score*);

Wykres 3.

Przeżycie całkowite (OS) dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP oraz ekspresją PD-L1 TPS ≥50% (KN-189)

C Tumor Proportion Score of ≥50%



No. at Risk

Pembrolizumab combination	132	122	114	96	56	25	6	0
Placebo combination	70	64	50	35	19	13	4	0

4.1.2.2. Progresa choroby

Terapia PEMBR + PP w porównaniu z PP przyczyniła się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji u pacjentów z PD-L1 TPS ≥50% (Tabela 27, Wykres 4). Leczenie PEMBR + PP w porównaniu z PP wiązało się z około 64-procentową poprawą PFS.

Tabela 27.

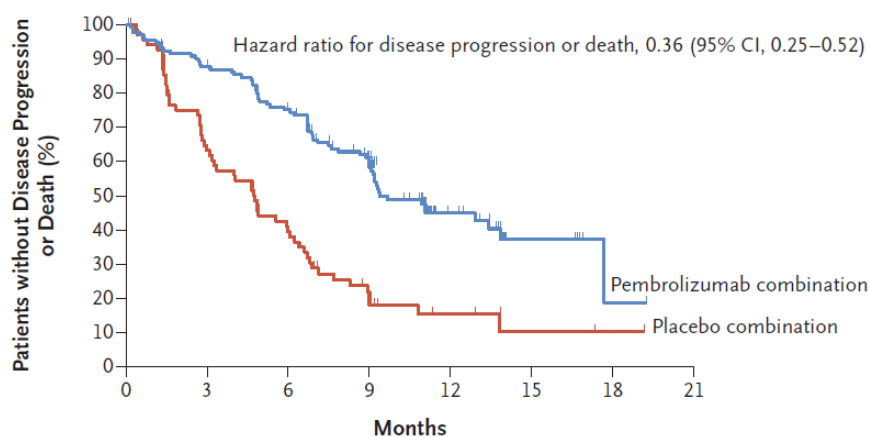
Przeżycie wolne od progresji (PFS) wg kryteriów RECIST 1.1. dla porównania PEMBR + PP wg niezależnej, zaślepionej centralnej oceny radiologicznej względem PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP PD-L1 TPS ≥50% (KN-189)

Mediana OB. [mies.]	PEMBR + PP		PP		PEMBR + PP vs PP	
	N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
PD-L1 TPS ≥50%						
10,5	132	9,4 mies. [9,0 13,8]	70	4,7 [3,1; 6,0]	0,36 [0,25; 0,52]	<0,00001

*Wartość p raportowana przez autorów badania.

Wykres 4.

Przeżycie wolne od progresji (PFS) wg kryteriów RECIST 1.1. dla porównania PEMBR + PP wg niezależnej, zaślepionej centralnej oceny radiologicznej względem PP u pacjentów z nieplaskonabłonkowym NDRP oraz ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$ (KN-189)

C Tumor Proportion Score of $\geq 50\%$ **No. at Risk**

Pembrolizumab combination	132	112	95	60	23	7	1	0
Placebo combination	70	43	26	11	5	2	1	0

4.1.2.3. Odpowiedź na leczenie

Terapia PEMBR + PP w porównaniu z PP przyczyniła się do istotnego statystycznie zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) wśród chorych z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ (Tabela 28). W kluczowym badaniu rejestracyjnym (KN-189), zastosowanie PEMBR + PP zamiast PP pozwalało około 3-krotnie zwiększyć odsetek pacjentów uzyskujących ORR w ocenie niezależnej komisji, a uzyskane niskie wartości NNT świadczą o wysokiej sile interwencji.

Tabela 28.

Odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1. dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z nieplaskonabłonkowym NDRP w zależności od statusu ekspresji PD-L1 w ocenie niezależnej, zaślepionej centralnej oceny radiologicznej

Badanie	PEMBR + PP	PP	PEMBR + PP vs PP	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
PD-L1 TPS $\geq 50\%$				
KN-189	81/132 (61%)	16/70 (23%)	2,68 [1,71; 4,22]	NNT = 3 [2; 4]
KN-021G	16/20 (80%)	6/17 (35%)	2,27 [1,15; 4,47]	NNT = 3 [2; 7]

Mediana OB.: 10,5 mies. (KN-189) i 10,6 mies. (KN-021G); PD-L1 TPS – odsetek komórek z ekspresją PD-L1 (ang. PD-L1 *tumour proportion score*);

4.1.3. Subpopulacja pacjentów z PD-L1 1–49%**4.1.3.1. Przeżycie całkowite**

Terapia PEMBR + PP w porównaniu z PP przyczyniła się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia całkowitego zarówno wśród chorych z PD-L1 TPS 1–49% (Tabela 29, Wykres 5). Leczenie PEMBR + PP w porównaniu z PP wiązało się z 45-procentowym zmniejszeniem ryzyka zgonu.

Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego po 12 miesiącach od randomizacji w grupie PEMBR + PP było wyższe niż w ramieniu kontrolnym o 21% (Tabela 30).

Tabela 29.

Przeżycie całkowite (OS) dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP PD-L1 TPS 1–49% (KN-189)

Mediana OB. [mies.]	PEMBR + PP		PP		PEMBR + PP vs PP	
	N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
PD-L1 TPS 1–49%						
10,5	128	NR	58	12,9 mies. [8,7; NR]	0,55 [0,34; 0,90]	0,00808

*Wartość p raportowana przez autorów badania. NR – nie osiągnięto

Tabela 30.

Estymowane odsetki pacjentów z 12-miesięcznym przeżyciem całkowitym (OS) dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP PD-L1 TPS 1–49% (KN-189)

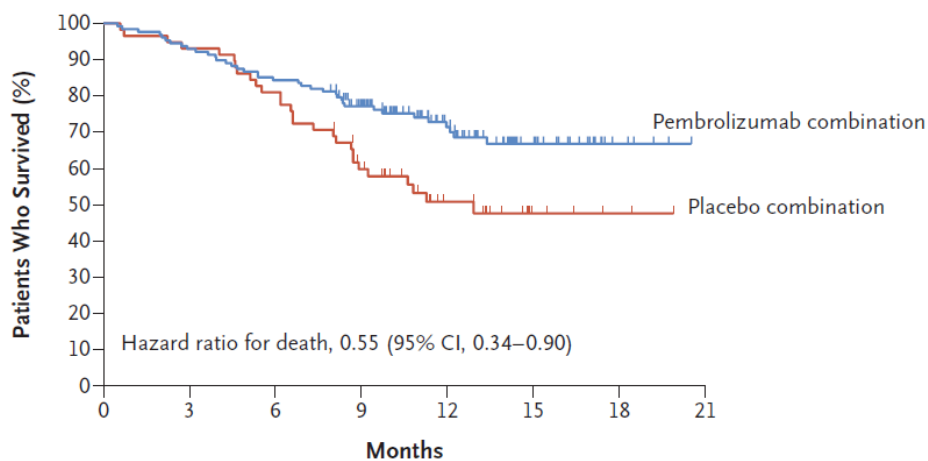
Status PD-L1	PEMBR + PP		PP	
	N	Odsetek pacjentów [95% CI]	N	Odsetek pacjentów [95% CI]
PD-L1 TPS 1–49%	128	72% [bd]	58	51% [bd]

Mediana OB.: 10,5 mies. PD-L1 TPS – odsetek komórek z ekspresją PD-L1 (ang. PD-L1 *tumour proportion score*);

Wykres 5.

Przeżycie całkowite (OS) dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP oraz ekspresją PD-L1 TPS 1–49% (KN-189)

B Tumor Proportion Score of 1 to 49%



No. at Risk

Pembrolizumab combination	128	119	108	84	52	21	5	0
Placebo combination	58	54	47	32	17	5	2	0

4.1.3.2. Progresja choroby

Terapia PEMBR + PP w porównaniu z PP przyczyniła się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji u pacjentów z PD-L1 TPS 1–49% (Tabela 31, Wykres 6). Leczenie PEMBR + PP w porównaniu z PP wiązało się z 45-procentową poprawą PFS.

Tabela 31.

Przeżycie wolne od progresji (PFS) wg kryteriów RECIST 1.1. dla porównania PEMBR + PP wg niezależnej, zaślepionej centralnej oceny radiologicznej względem PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP PD-L1 TPS 1–49% (KN-189)

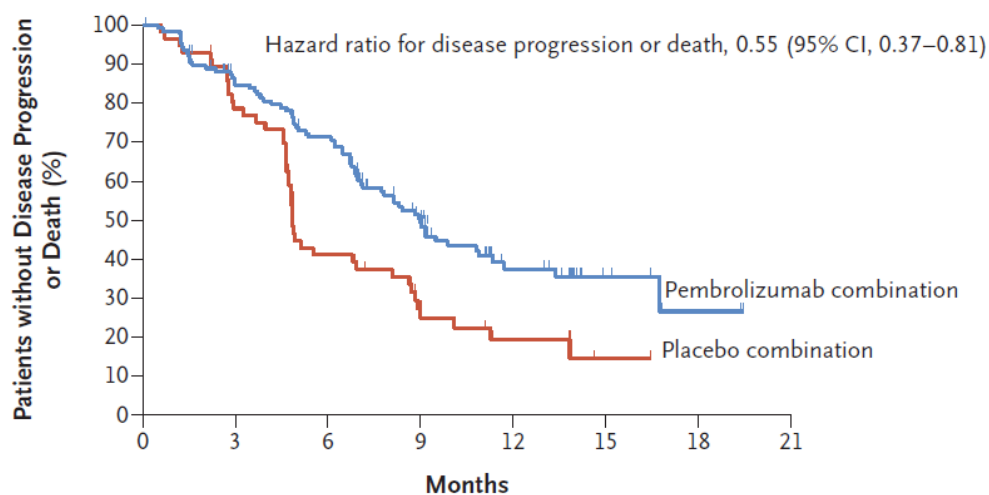
Mediana OB. [mies.]	PEMBR + PP		PP		PEMBR + PP vs PP	
	N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
PD-L1 TPS 1–49%						
10,5	128	9,0 mies. [7,1; 11,3]	58	4,9 mies. [4,7; 6,9]	0,55 [0,37; 0,81]	0,00104

*Wartość p raportowana przez autorów badania.

Wykres 6.

Przeżycie wolne od progresji (PFS) wg kryteriów RECIST 1.1. dla porównania PEMBR + PP wg niezależnej, zaślepionej centralnej oceny radiologicznej względem PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP oraz ekspresją TPS 1–49% (KN-189)

B Tumor Proportion Score of 1 to 49%



No. at Risk

Pembrolizumab combination	128	101	84	47	21	6	2	0
Placebo combination	58	44	23	11	6	1	0	0

4.1.3.3. Odpowiedź na leczenie

Terapia PEMBR + PP w porównaniu z PP przyczyniła się do istotnego statystycznie zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) wśród chorych z PD-L1 TPS 1–49% (Tabela 32). W kluczowym badaniu rejestracyjnym (KN-189), zastosowanie PEMBR + PP zamiast PP pozwalało ponad 2-krotnie zwiększyć odsetek pacjentów uzyskujących ORR w ocenie niezależnej komisji, a uzyskane niskie wartości NNT świadczą o wysokiej sile interwencji.

Tabela 32.

Odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1. dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP PD-L1 TPS 1–49% w ocenie niezależnej, zaślepionej centralnej oceny radiologicznej

Badanie	PEMBR + PP	PP	PEMBR + PP vs PP	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
PD-L1 TPS 1–49%				
KN-189	62/128 (48%)	12/58 (21%)	2,34 [1,37; 4,00]	NNT = 4 [3; 8]

Badanie	PEMBR + PP	PP	PEMBR + PP vs PP	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
KN-021G	5/19 (26%)	9/23 (39%)	0,67 [0,27; 1,67]	-0,13 [-0,41; 0,15]

Mediana OB.: 10,5 mies. (KN-189) i 10,6 mies. (KN-021G); PD-L1 TPS – odsetek komórek z ekspresją PD-L1 (ang. PD-L1 *tumour proportion score*);

4.1.4. Subpopulacja pacjentów z PD-L1 <1%

4.1.4.1. Przeżycie całkowite

Terapia PEMBR + PP w porównaniu z PP przyczyniła się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia całkowitego wśród chorych bez ekspresji PD-L1 (PD-L1 TPS <1%) (Tabela 33, Wykres 7). Leczenie PEMBR + PP w porównaniu z PP wiązało się z około 40-procentowym zmniejszeniem ryzyka zgonu. Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego po 12 miesiącach od randomizacji w grupie PEMBR + PP było wyższe niż w ramieniu kontrolnym o 10% (Tabela 34).

Tabela 33.

Przeżycie całkowite (OS) dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP PD-L1 TPS <1% (KN-189)

Mediana OB. [mies.]	PEMBR + PP		PP		PEMBR + PP vs PP	
	N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
PD-L1 TPS <1%						
10,5	127	15,2 mies. [,3; NR]	63	12,0 mies. [7,0; NR]	0,59 [0,38; 0,92]	0,00951

*Wartość p raportowana przez autorów badania. NR – nie osiągnięto

Tabela 34.

Estymowane odsetki pacjentów z 12-miesięcznym przeżyciem całkowitym (OS) dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP PD-L1 TPS <1% (KN-189)

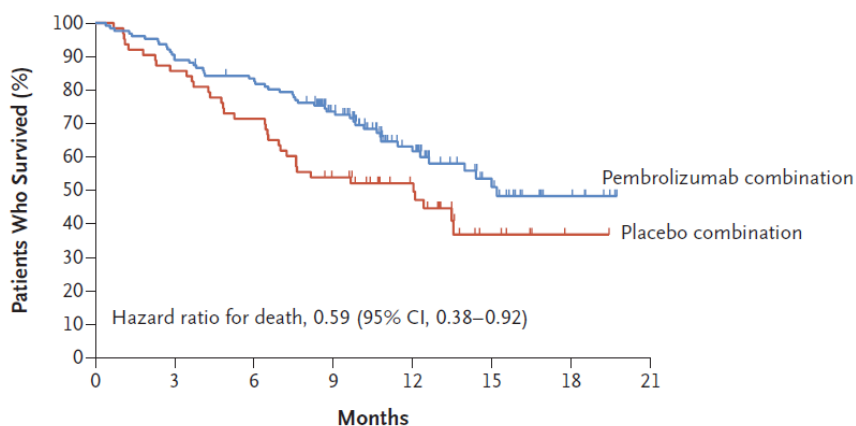
Status PD-L1	PEMBR + PP		PP	
	N	Odsetek pacjentów [95% CI]	N	Odsetek pacjentów [95% CI]
PD-L1 TPS <1%	127	62% [bd]	63	52% [bd]

Mediana OB.: 10,5 mies. PD-L1 TPS – odsetek komórek z ekspresją PD-L1 (ang. PD-L1 *tumour proportion score*);

Wykres 7.

Przeżycie całkowite (OS) dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP oraz ekspresją PD-L1 TPS <1% (KN-189)

A Tumor Proportion Score of <1%



No. at Risk

Pembrolizumab combination	127	113	104	79	42	20	6	0
Placebo combination	63	54	45	32	21	6	1	0

4.1.4.2. Progresja choroby

Terapia PEMBR + PP w porównaniu z PP przyczyniła się do wydłużenia mediany przeżycia wolnego od progresji u pacjentów z PD-L1 TPS <1% (6,1 mies. vs 5,1 mies., Tabela 35, Wykres 8). Uzyskany wynik znajduje się blisko granicy istotności statystycznej na korzyść schematu PEMBR + PP.

Tabela 35.

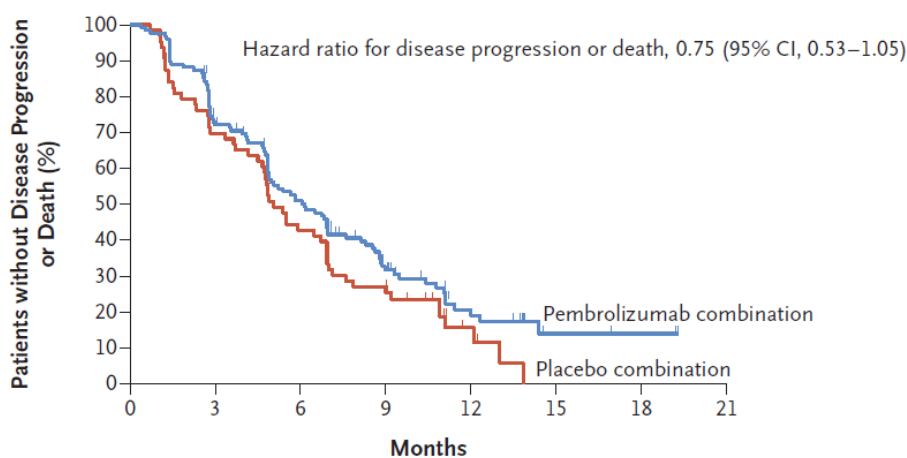
Przeżycie wolne od progresji (PFS) wg kryteriów RECIST 1.1. dla porównania PEMBR + PP wg niezależnej, zaślepionej centralnej oceny radiologicznej względem PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP PD-L1 TPS <1% (KN-189)

Mediana OB. [mies.]	PEMBR + PP		PP		PEMBR + PP vs PP	
	N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
PD-L1 TPS <1%						
10,5	127	6,1 mies. [4,9; 7,6]	63	5,1 mies. [4,5; 6,9]	0,75 [0,53; 1,05]	0,04756

*Wartość p raportowana przez autorów badania.

Wykres 8.

Przeżycie wolne od progresji (PFS) wg kryteriów RECIST 1.1. dla porównania PEMBR + PP wg niezależnej, zaślepionej centralnej oceny radiologicznej względem PP u pacjentów z nieplaskonabłonkowym NDRP oraz ekspresją PD-L1 TPS <1% (KN-189)

A Tumor Proportion Score of <1%**No. at Risk**

	0	3	6	9	12	15	18	21
Pembrolizumab combination	127	88	60	31	12	3	2	0
Placebo combination	63	44	27	16	4	0	0	0

Mediana OB.: 10,5 mies.

4.1.4.3. Odpowiedź na leczenie

Terapia PEMBR + PP w porównaniu z PP przyczyniła się do istotnego statystycznie zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) wśród chorych bez ekspresji PD-L1 (PD-L1 TPS <1%) (Tabela 36). W kluczowym badaniu rejestracyjnym (KN-189), zastosowanie PEMBR + PP zamiast PP pozwalało ponad 2-krotnie zwiększyć odsetek pacjentów uzyskujących ORR w ocenie niezależnej komisji, a uzyskane niskie wartości NNT świadczą o wysokiej sile interwencji.

Tabela 36.

Odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1. dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z nieplaskonabłonkowym NDRP PD-L1 TPS <1% w ocenie niezależnej, zaślepionej centralnej oceny radiologicznej

Badanie	PEMBR + PP	PP	PEMBR + PP vs PP	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
PD-L1 TPS <1%				
KN-189	41/127 (32%)	9/63 (14%)	2,26 [1,17; 4,35]	NNT = 6 [4; 17]
KN-021G	12/21 (57%)	3/23 (13%)	4,38 [1,43; 13,40]	NNT = 3 [2; 6]

Mediana OB.: 10,5 mies. (KN-189) i 10,6 mies. (KN-021G); PD-L1 TPS – odsetek komórek z ekspresją PD-L1 (ang. PD-L1 *tumour proportion score*);

4.2. Wyniki porównania pośredniego PEMBR + PP vs PEMBR

4.2.1. Subpopulacja pacjentów z PD-L1 $\geq 50\%$

4.2.1.1. Przeżycie całkowite

W porównaniu pośrednim nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy PEMBR + PP i PEMBR odnośnie do przeżycia całkowitego pacjentów (Tabela 37).

Tabela 37.
Przeżycie całkowite (OS) – wyniki porównania pośredniego PEMBR + PP vs PEMBR u pacjentów z NDRP TPS $\geq 50\%$ (ekspresja PD-L1 w przynajmniej 50% komórek)

Badanie / mediana okresu obserwacji [mies.]		OS, HR [95%CI]		
PEMBR + PP vs PP	PEMBR vs P-CTH	PEMBR + PP vs PP	PEMBR vs P-CTH	PEMBR + PP vs PEMBR
KN-189 10,5	KN-024 11,2	0,42 [0,26; 0,68]	0,56 [0,36; 0,87]*	0,75 [0,39; 1,44]

* wynik KN-024 dla NDRP o podtypie nieplaskonabłonkowym

4.2.1.2. Progresja choroby

W porównaniu pośrednim nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy PEMBR + PP i PEMBR odnośnie do przeżycia wolnego od progresji choroby (Tabela 38).

Tabela 38.
Przeżycie wolne od progresji (PFS) wg kryteriów RECIST 1.1. w ocenie niezależnej, zaślepionej oceny radiologicznej – wyniki porównania pośredniego PEMBR + PP vs PEMBR u pacjentów z NDRP TPS $\geq 50\%$ (ekspresja PD-L1 w przynajmniej 50% komórek)

Badanie / mediana okresu obserwacji [mies.]		PFS, HR [95%CI]		
PEMBR + PP vs PP	PEMBR vs P-CTH	PEMBR + PP vs PP	PEMBR vs P-CTH	PEMBR + PP vs PEMBR
KN-189 10,5	KN-024 11,2	0,36 [0,25; 0,52]	0,55 [0,39; 0,76]*	0,65 [0,40; 1,07]

* – wynik KN-024 dla NDRP o podtypie nieplaskonabłonkowym

4.2.1.3. Odpowiedź na leczenie

W porównaniu pośrednim nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy PEMBR + PP i PEMBR odnośnie do uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie w ocenie niezależnej komisji, aczkolwiek uzyskany wynik znajduje się blisko granicy istotności statystycznej na korzyść schematu PEMBR + PP (Tabela 39).

Tabela 39.

Odpowiedź na leczenie (ORR) wg kryteriów RECIST 1.1. w ocenie niezależnej, zaslepionej centralnej oceny radiologicznej – wyniki porównania pośredniego PEMBR + PP vs PEMBR u pacjentów z NDRP

Mediana okresu obserwacji [mies.]		RR [95%CI]		
PEMBR + PP vs PP	PEMBR vs P-CTH	PEMBR + PP vs PP	PEMBR vs P-CTH	PEMBR + PP vs PEMBR
KN-189 10,5	KN-024 11,2	2,68 [1,71; 4,22]	1,61 [1,18; 2,20]*	1,67 [0,96; 2,88]

* – wynik KN-024 dla NDRP (płasko- i nieplaskonablonkowy)

Badanie KN-189: niezależnie od obecności ekspresji PD-L1 w populacji leczonej PEMBR + PP (populacja ogółem).

Badanie KN-024: populacja TPS ≥50% (ekspresja PD-L1 w przynajmniej 50% komórek).

5. Wyniki analizy bezpieczeństwa

5.1. Wyniki porównania bezpośredniego PEMBR + PP vs PP

5.1.1. Zaprzeszczenie terapii

W grupie PEMBR + PP w porównaniu z PP istotnie statystycznie mniejsze było ryzyko zaprzestania terapii bez względu na przyczynę oraz z powodu klinicznej i radiologicznej progresji choroby, przy większym ryzyku zaprzestania terapii z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (Tabela 40, Tabela 41, Aneks C.2, Tabela 94).

Tabela 40.
Zaprzeszczenie terapii dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z nieplaskonabłonkowym NDRP (KN-189)

Przyczyna zaprzestania terapii	PEMBR + PP	PP	PEMBR + PP vs PP	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
Ogółem	268/405 (66%)	166/202 (82%)	0,81 [0,73; 0,89]	NNT = 7 [5 ; 12]
Decyzja lekarza	9/405 (2%)	3/202 (1%)	1,50 [0,41; 5,47]	0,01 [-0,01; 0,03]
Kliniczna progresja choroby	11/405 (3%)	13/202 (6%)	0,42 [0,19; 0,93]	-0,04 [-0,07; 0,0002]
Radiologiczna progresja choroby	150/405 (37%)	119/202 (59%)	0,63 [0,53; 0,75]	NNT = 5 [4 ; 8]
Zastosowanie nowej terapii przeciwnowotworowej	4/405 (1%)	2/202 (1%)	1,00 [0,18; 5,40]	-0,00002 [-0,02; 0,02]
Zdarzenia niepożądane	78/405 (19%)	21/202 (10%)	1,85 [1,18; 2,91]	NNH = 12 [7; 32]
Wycofanie zgody przez pacjenta	16/405 (4%)	8/202 (4%)	1,00 [0,43; 2,29]	-0,0001 [-0,03; 0,03]

Mediana OB.: 10,5 mies.

Tabela 41.
Zaprzeszczenie terapii dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z nieplaskonabłonkowym NDRP (KN-021G)

Przyczyna zaprzestania terapii	Mediana OB. [mies.]	PEMBR + PP	PP	PEMBR + PP vs PP	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Ogółem	10,6	31/59 (53%)	43/62 (69%) ^a	0,76 [0,56; 1,02]	-0,17 [-0,34; 0,003]
	14,5 ^b	bd	48/62 (77%)	ND	ND
	18,7 ^c	42/59 (71%)	53/62 (85%)	0,83 [0,69; 1,01]	-0,14 [-0,29; 0,002]
	23,9 ^d	43/59 (73%)	54/62 (87%)	0,84 [0,70; 1,005]	NNT = 8 [4; 753]
Decyzja lekarza	10,6	3/59 (5%)	2/62 (10%)	1,58 [0,27; 9,10]	0,02 [-0,05; 0,09]
	18,7 ^c	4/59 (7%)	4/62 (6%)	1,05 [0,28; 4,01]	0,003 [-0,09; 0,09]
Progresja choroby	10,6	17/59 (29%) ^e	31/62 (50%) ^e	0,58 [0,36; 0,92]	NNT = 5 [3; 24]
	18,7 ^c	26/59 (44%)	37/62 (60%)	0,74 [0,52; 1,05]	-0,16 [-0,33; 0,02]
	23,9 ^d	26/59 (44%)	38/62 (61%)	0,72 [0,51; 1,02]	-0,17 [-0,35; 0,003]
	10,6	1/59 (2%)	1/62 (2%)	1,05 [0,07; 16,42]	0,001 [-0,04; 0,05]

Przyczyna zaprzestania terapii	Mediana OB. [mies.]	PEMBR + PP	PP	PEMBR + PP vs PP	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Zastosowanie terapii niedozwolonej w badaniu	18,7 ^c	1/59 (2%)	2/62 (3%)	0,53 [0,05; 5,64]	-0,02 [-0,07; 0,04]
Zdarzenia niepożądane	10,6	6/59 (10%)	6/62 (10%)	1,05 [0,36; 3,08]	0,005 [-0,10; 0,11]
	18,7 ^c	7/59 (12%)	7/62 (11%)	1,05 [0,39; 2,81]	0,01 [-0,11; 0,12]
Wycofanie zgody przez pacjenta	10,6	4/59 (7%)	3/62 (5%)	1,40 [0,33; 6,00]	0,02 [-0,06; 0,10]
	18,7 ^c	4/59 (7%)	3/62 (5%)	1,40 [0,33; 6,00]	0,02 [-0,06; 0,10]

a) W tym 20 pacjentów, u których zastosowano cross-over do PEMBRY w monoterapii w ramach badania.

b) Dane pochodzą z publikacji Papadimitrakopoulou 2017.

c) Dane pochodzą z publikacji Borghaei 2017a, b, c.

d) Dane pochodzą z publikacji Borghaei 2018.

e) Obejmuje kliniczną progresję choroby.

5.1.2. Zdarzenia niepożądane

W odniesieniu do większości analizowanych zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (Tabela 42, Tabela 43, Tabela 44, Tabela 45, Aneks C.3).

Dodanie PEMBRY do PP w porównaniu ze schematem PP wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia anemii uznanej za związaną z leczeniem niezależnie od stopnia oraz stopnia 1–2. (KEYNOTE-021G, Aneks C.3, Tabela 84, Tabela 86, Tabela 90).

Jednocześnie dodanie PEMBRY do PP w porównaniu ze schematem PP wiązało się z istotnym statystycznie większym ryzykiem wystąpienia:

- w ramach głównego badania rejestracyjnego III fazy KEYNOTE-189:
 - zdarzeń niepożądanych (AE, ang. *adverse event*) prowadzących do zaprzestania terapii (Tabela 42),
 - AE oraz AE 3–5. stopnia prowadzących do zaprzestania dowolnej składowej schematu PEMBRY+PP/PP (Tabela 42),
 - AE pod postacią biegunki i wysypki (Tabela 43),
 - zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym (IMAE, ang. *immune-mediated adverse events*) ogółem (Tabela 42) oraz pod postacią niedoczynności tarczycy (Tabela 44),
- w ramach badania II fazy KEYNOTE-021G:
 - zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem (TRAE, ang. *treatment-related serious adverse event*) pod postacią zmęczenia niezależnie od stopnia oraz stopnia 1–2. (Aneks C.3, Tabela 84, Tabela 86, Tabela 90),
 - ciężkich zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem (TRSAE, ang. *treatment-related serious adverse event*) 3. stopnia ogółem (Tabela 45),
 - IMAE ogółem (Tabela 45) oraz pod postacią niedoczynności tarczycy (Aneks C.3, Tabela 84, Tabela 86, Tabela 90).

Tabela 42.

Zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z nieplaskonabłonkowym NDRP (KN-189)

Punkt końcowy	PEMBR + PP	PP	PEMBR + PP vs PP	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
AE ogółem	404/405 (100%) ^a	200/202 (99%) ^a	1,01 [0,99; 1,02]	0,01 [-0,01; 0,02]
AE 3–5. Stopnia	272/405 (67%)	133/202 (66%)	1,02 [0,90; 1,15]	0,01 [-0,07; 0,09]
IMAE ogółem	92/405 (23%) ^b	24/202 (12%) ^b	1,91 [1,26; 2,90]	NNH = 9 [5; 20]
IMAE 3–5. Stopnia	36/405 (9%) ^b	9/202 (5%) ^b	2,00 [0,98; 4,06]	NNH = 22 [11; 216]
AE prowadzące do zaprzestania terapii	56/405 (14%) ^{c,g}	16/202 (8%) ^{c,g}	1,75 [1,03; 2,96]	NNH = 16 [9; 112]
AE 3–5. Stopnia prowadzące do zaprzestania terapii	48/405 (12%) ^{c,g}	14/202 (7%) ^{c,g}	1,71 [0,97; 3,03]	NNH = 20 [10; 471]
AE prowadzące do zaprzestania dowolnej składowej schematu PEMBR+PP/PP	112/405 (28%) ^d	30/202 (15%) ^d	1,86 [1,29; 2,68]	NNH = 7 [5; 16]
AE 3–5. Stopnia prowadzące do zaprzestania dowolnej składowej schematu PEMBR+PP/PP	81/405 (20%) ^d	22/202 (11%) ^d	1,84 [1,18; 2,85]	NNH = 10 [6; 30]
AE prowadzące do zgonu	27/405 (7%) ^e	12/202 (6%) ^f	1,12 [0,58; 2,17]	0,01 [-0,03; 0,05]
IMAE prowadzące do zgonu	3/405 (1%) ^h	bd	ND	ND

Mediana OB.: 10,5 mies. IMAE – zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (ang. *immune-mediated adverse events*);a) Wszystkie AE w ocenie badacza, które wystąpiły w trakcie trwania badania oraz w ciągu 30 dni od jego ukończenia (w ciągu 90 dni w przypadku SAE) niezależnie od przypisanej terapii. AE, które wystąpiły w grupie PP podczas *cross-over* do PEMBR w monoterapii zostały wykluczone.

b) AE specjalnego zainteresowania to IMAE w ocenie badacza, które wystąpiły niezależnie od przypisanej terapii.

c) Dotyczy pacjentów, którzy zaprzestali przyjmowania PEMBR/PLC oraz PP w dowolnym czasie badania oraz pacjentów, którzy przerwali leczenie PEMBR/PLC i PMX w przypadku ukończenia 4 cykli CIS/CRB.

d) Pacjenci mogli przerwać stosowanie jednego, dwóch lub wszystkich składowych schematu PEMBR+PP/PP w przypadku danego zdarzenia niepożądanego.

e) AE prowadzące do zgonu w ramieniu PEMBR+PP to: ogólne zapalenie płuc (*pneumonitis*, u 3 pacjentów), niedokrwienie jelit (u 2 pacjentów), ostra niewydolność nerek, ostra niewydolność nerek z posocznicą neutropeniczną, zatrzymanie akcji serca, zatrzymanie akcji serca z niewydolnością oddechową, niewydolność serca, niewydolność krążeniowo-oddechowa, zawał mózgu, przewlekła obturacyjna choroba płuc, encefalopatia, krwiotłucie, udar niedokrwieny, zapalenie/infekcja płuc, zator tętnicy krezkowej, zawał mięśnia sercowego, posocznica neutropeniczna, zapalenie otrzewnej, zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*, stan zapalny w płucach (*pneumonia*), wstrząs septyczny (każde ze zdarzeń wystąpiło jednokrotnie). 3 zgony miały nieokreśloną przyczynę.f) AE prowadzące do zgonu w ramieniu PP to: wylew krwi do mózgu, rozlane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe, krwiotłucie, krwotok śródczaszkowy, hipokaliemia z częstoskurczem nadkomorowym, zespół dysfunkcji wielonarządowej, zapalenia płuc (*pneumonia*), stan zapalny w płucach (*pneumonia*) z niewydolnością oddechową, niewydolność nerek, niewydolność oddechowa, wstrząs septyczny (każde ze zdarzeń wystąpiło jednokrotnie). 1 zgon miał nieokreśloną przyczynę.

g) Ostra niewydolność nerek wystąpiła częściej w ramieniu PEMBR + PP – 21/405 (5%), niż w ramieniu PP – 1/202 (1%). Ostra niewydolność nerek 3–5 stopnia w ramieniu PEMBR + PP wystąpiła u 8/405 (2%) i skutkowałą zaprzestaniem terapii. Ostra niewydolność nerek <3 stopnia ustąpiła u 9/19 pacjentów.

h) 3 przypadki ogólnego zapalenia płuc (*pneumonitis*) w ramieniu PEMBR + PP prowadziły do zgonu.

Tabela 43.
Zdarzenia niepożądane raportowane u ≥15% pacjentów dla porównania PEMBR + PP oraz PP u pacjentów z nieplaskonabłonkowym NDRP (KN-189)

Punkt końcowy	Ogółem				3–5. Stopnia			
	PEMBR + PP, n/N (%)	PP, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	PEMBR + PP, n/N (%)	PP, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Nudności	225/405 (56%)	105/202 (52%)	1,07 [0,91; 1,25]	0,04 [-0,05; 0,12]	14/405 (4%)	7/202 (4%)	1,00 [0,41; 2,43]	-0,0001 [-0,03; 0,03]
Niedokrwistość (anemia)	187/405 (46%)	94/202 (47%)	0,99 [0,83; 1,19]	-0,004 [-0,09; 0,08]	66/405 (16%) ^a	31/202 (15%) ^a	1,06 [0,72; 1,57]	0,01 [-0,05; 0,07]
Zmęczenie	165/405 (41%)	77/202 (38%)	1,07 [0,87; 1,32]	0,03 [-0,06; 0,11]	23/405 (6%)	5/202 (3%)	2,29 [0,89; 5,95]	NNH = 31 [15; 1065]
Zaparcia	141/405 (35%)	64/202 (32%)	1,10 [0,86; 1,40]	0,03 [-0,05; 0,11]	4/405 (1%)	1/202 (1%)	2,00 [0,22; 17,73]	0,005 [-0,01; 0,02]
Biegunka	125/405 (31%)	43/202 (21%)	1,45 [1,07; 1,96]	NNH = 10 [5; 42]	21/405 (5%)	6/202 (3%)	1,75 [0,72; 4,26]	0,02 [-0,01; 0,05]
Zmniejszony apetyt	114/405 (28%)	61/202 (30%)	0,93 [0,72; 1,21]	-0,02 [-0,10; 0,06]	6/405 (2%)	1/202 (1%)	2,99 [0,36; 24,69]	0,01 [-0,01; 0,03]
Neutropenia	110/405 (27%)	49/202 (24%)	1,12 [0,84; 1,50]	0,03 [-0,04; 0,10]	64/405 (16%) ^a	24/202 (12%) ^a	1,33 [0,86; 2,06]	0,04 [-0,02; 0,10]
Wymioty	98/405 (24%)	47/202 (23%)	1,04 [0,77; 1,41]	0,01 [-0,06; 0,08]	15/405 (4%)	6/202 (3%)	1,25 [0,49; 3,17]	0,01 [-0,02; 0,04]
Kaszel	87/405 (22%)	57/202 (28%)	0,76 [0,57; 1,02]	-0,07 [-0,14; 0,01]	0/405 (0%)	0/202 (0%)	ND	ND
Duszność	86/405 (21%)	52/202 (26%)	0,82 [0,61; 1,11]	-0,05 [-0,12; 0,03]	15/405 (4%)	11/202 (5%)	0,68 [0,32; 1,45]	-0,02 [-0,05; 0,02]
Astenia	83/405 (21%)	49/202 (24%)	0,84 [0,62; 1,15]	-0,04 [-0,11; 0,03]	25/405 (6%)	7/202 (4%)	1,71 [0,75; 3,90]	0,02 [-0,01; 0,06]
Wysypka	82/405 (20%)	23/202 (11%)	1,78 [1,16; 2,74]	NNH = 11 [6; 33]	7/405 (2%)	3/202 (2%)	1,16 [0,30; 4,45]	0,002 [-0,02; 0,02]
Gorączka	79/405 (20%)	30/202 (15%)	1,31 [0,89; 1,93]	0,05 [-0,02; 0,11]	1/405 (<1%)	0/202 (0%)	1,50 [0,06; 36,66]	0,002 [-0,01; 0,01]
Obrzęk obwodowy	78/405 (19%)	26/202 (13%)	1,50 [0,99; 2,26]	NNH = 15 [8; 262]	1/405 (<1%)	0/202 (0%)	1,50 [0,06; 36,66]	0,002 [-0,01; 0,01]
Małopłytkowość	73/405 (18%)	29/202 (14%)	1,26 [0,85; 1,86]	0,04 [-0,02; 0,10]	32/405 (8%)	14/202 (7%)	1,14 [0,62; 2,09]	0,01 [-0,03; 0,05]
Zwiększone izzawienie	69/405 (17%)	22/202 (11%)	1,56 [0,998; 2,45]	NNH = 16 [8; 199]	0/405 (0%)	0/202 (0%)	ND	ND

Mediana OB.: 10,5 mies.

a) AE 3–5. Stopnia raportowane u ≥10% pacjentów.

Tabela 44.

Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania – zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (ang. *immune-mediated adverse events*)^a dla porównania PEMBR + PP oraz PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP (KN-189)

Punkt końcowy	Ogółem				3–5. Stopnia			
	PEMBR + PP, n/N (%)	PP, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	PEMBR + PP, n/N (%)	PP, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
Niedoczynność tarczycy	27/405 (7%)	5/202 (3%)	2,69 [1,05; 6,89]	NNH = 23 [13; 105]	2/405 (1%)	0/202 (0%)	2,50 [0,12; 51,83]	0,005 [-0,01; 0,02]
Ogólne zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>)	18/405 (4%) ^b	5/202 (3%)	1,80 [0,68; 4,77]	0,02 [-0,01; 0,05]	11/405 (3%)	4/202 (2%)	1,37 [0,44; 4,25]	0,01 [-0,02; 0,03]
Nadczynność tarczycy	16/405 (4%)	6/202 (3%)	1,33 [0,53; 3,35]	0,01 [-0,02; 0,04]	0/405 (0%)	0/202 (0%)	ND	ND
Reakcja związana z infuzją / wlewem	10/405 (3%)	2/202 (1%)	2,49 [0,55; 11,27]	0,01 [-0,01; 0,04]	1/405 (<1%)	0/202 (0%)	1,50 [0,06; 36,66]	0,002 [-0,01; 0,01]
Zapalenie okrężnicy	9/405 (2%)	0/202 (0%)	9,50 [0,56; 162,41]	NNH = 45 [26; 166]	3/405 (1%)	0/202 (0%)	3,50 [0,18; 67,43]	0,01 [-0,004; 0,02]
Ciężkie reakcje skórne	8/405 (2%)	5/202 (3%)	0,80 [0,26; 2,41]	-0,005 [-0,03; 0,02]	8/405 (2%)	4/202 (2%)	1,00 [0,30; 3,27]	-0,00005 [-0,02; 0,02]
Zapalenie nerek	7/405 (2%)	0/202 (0%)	7,50 [0,43; 130,67]	NNH = 57 [31; 397]	6/405 (2%)	0/202 (0%)	6,50 [0,37; 114,81]	NNH = 67 [34; 1203]
Zapalenie wątroby	5/405 (1%)	0/202 (0%)	5,50 [0,31; 98,98]	0,01 [-0,001; 0,03]	4/405 (1%)	0/202 (0%)	4,50 [0,24; 83,18]	0,01 [-0,002; 0,02]
Zapalenie przysadki mózgowej	3/405 (1%)	0/202 (0%)	3,50 [0,18; 67,43]	0,01 [-0,004; 0,02]	0/405 (0%)	0/202 (0%)	ND	ND
Zapalenie trzustki	3/405 (1%)	0/202 (0%)	3,50 [0,18; 67,43]	0,01 [-0,004; 0,02]	2/405 (1%)	0/202 (0%)	2,50 [0,12; 51,83]	0,005 [-0,01; 0,02]
Niewydolność nadnerczy	1/405 (<1%)	1/202 (1%)	0,50 [0,03; 7,93]	-0,002 [-0,01; 0,01]	1/405 (<1%)	1/202 (1%)	0,50 [0,03; 7,93]	-0,002 [-0,01; 0,01]
Zapalenie mięśni	1/405 (<1%)	0/202 (0%)	1,50 [0,06; 36,66]	0,002 [-0,01; 0,01]	0/405 (0%)	0/202 (0%)	ND	ND
Zapalenie tarczycy	1/405 (<1%)	0/202 (0%)	1,50 [0,06; 36,66]	0,002 [-0,01; 0,01]	0/405 (0%)	0/202 (0%)	ND	ND
Cukrzyca typu 1.	1/405 (<1%)	0/202 (0%)	1,50 [0,06; 36,66]	0,002 [-0,01; 0,01]	1/405 (<1%)	0/202 (0%)	0,50 [0,03; 7,93]	-0,002 [-0,01; 0,01]

Mediana OB.: 10,5 mies. IMAE – zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (ang. *immune-mediated adverse events*);

a) AE specjalnego zainteresowania to IMAE w ocenie badacza, które wystąpiły niezależnie od przypisanej terapii.

b) 3 przypadki ogólnego zapalenia płuc (*pneumonitis*) w ramieniu PEMBR + PP prowadziły do zgonu.

Tabela 45.

Zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z nieplaskonabłonkowym NDRP (KN-021G)

Punkt końcowy	Mediana OB. [mies.]	PEMBR + PP	PP	PEMBR + PP vs PP	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
IMAE ogółem	10,6	13/59 (22%)	7/62 (11%)	1,95 [0,84; 4,55]	0,11 [-0,02; 0,24]
	23,9 ^a	17/59 (29%)	7/62 (11%)	2,55 [1,14; 5,71]	NNH = 5 [3; 28]
IMAE 1–2. Stopnia ogółem	10,6	11/59 (19%)	6/62 (10%)	1,93 [0,76; 4,88]	0,09 [-0,03; 0,21]
IMAE 3. Stopnia ogółem	10,6	1/59 (2%)	1/62 (2%)	1,05 [0,07; 16,42]	0,001 [-0,04; 0,05]
IMAE 4. Stopnia ogółem	10,6	1/59 (2%)	0/62 (0%)	3,15 [0,13; 75,82]	0,02 [-0,03; 0,06]
IMAE 5. Stopnia ogółem	10,6	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
TRAE ogółem	10,6	55/59 (93%) ^b	56/62 (90%) ^b	1,03 [0,93; 1,15]	0,03 [-0,07; 0,13]
	23,9 ^a	55/59 (93%)	57/62 (92%)	1,01 [0,92; 1,12]	0,01 [-0,08; 0,11]
TRAE 3–5. Stopnia	10,6	23/59 (39%) ^b	16/62 (26%) ^b	1,51 [0,89; 2,56]	0,13 [-0,03; 0,30]
	23,9 ^a	24/59 (41%)	17/62 (27%)	1,48 [0,89; 2,47]	0,13 [-0,03; 0,30]
TRAE prowadzące do zaprzestania terapii	10,6	6/59 (10%) ^b	8/62 (13%) ^b	0,79 [0,29; 2,14]	-0,03 [-0,14; 0,09]
	23,9 ^a	10/59 (17%)	8/62 (13%)	1,31 [0,56; 3,10]	0,04 [-0,09; 0,17]
Zgon związany z leczeniem (ang. <i>death attributed to study treatment</i>)	10,6	1/59 (2%) ^{b,c}	2/62 (3%) ^{b,d}	0,53 [0,05; 5,64]	-0,02 [-0,07; 0,04]
TRAE prowadzące do zgonu	10,6	1/59 (2%) ^{b,c}	2/62 (3%) ^{b,d}	0,53 [0,05; 5,64]	-0,02 [-0,07; 0,04]
	23,9 ^a	1/59 (2%) ^c	2/62 (3%) ^d	0,53 [0,05; 5,64]	-0,02 [-0,07; 0,04]
SAE ogółem	10,6 ^e	27/59 (46%)	18/62 (29%)	1,58 [0,98; 2,54]	0,17 [-0,003; 0,34]
TRAE 1–2. stopnia ogółem	10,6	32/59 (54%)	40/62 (65%)	0,84 [0,62; 1,13]	-0,10 [-0,28; 0,07]
TRAE 3. stopnia ogółem	10,6	18/59 (31%)	12/62 (19%)	1,58 [0,83; 2,98]	0,11 [-0,04; 0,26]
TRAE 4. stopnia ogółem	10,6	4/59 (7%)	2/62 (3%)	2,10 [0,40; 11,05]	0,04 [-0,04; 0,11]
TRAE 5. stopnia ogółem	10,6	1/59 (2%)	2/62 (3%)	0,53 [0,05; 5,64]	-0,02 [-0,07; 0,04]
TRSAE 1–2. stopnia ogółem	10,6	2/59 (3%)	1/62 (2%)	2,10 [0,20; 22,57]	0,02 [-0,04; 0,07]
TRSAE 3. stopnia ogółem	10,6	10/59 (17%)	2/62 (3%)	5,25 [1,20; 22,98]	NNH = 7 [4; 31]
TRSAE 4. stopnia ogółem	10,6	3/59 (5%)	1/62 (2%)	3,15 [0,34; 29,46]	0,03 [-0,03; 0,10]
TRSAE 5. stopnia ogółem	10,6	1/59 (2%)	2/62 (3%)	0,53 [0,05; 5,64]	-0,02 [-0,07; 0,04]
TRAE 1–2. stopnia prowadzące do zaprzestania terapii	10,6	1/59 (2%)	5/62 (8%)	0,31 [0,04; 2,60]	-0,04 [-0,09; 0,02]
TRAE 3. stopnia prowadzące do zaprzestania terapii	10,6	4/59 (7%)	1/62 (2%)	4,68 [0,54; 40,71]	0,05 [-0,02; 0,12]
TRAE 4. stopnia prowadzące do zaprzestania terapii	10,6	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
TRAE 5. stopnia prowadzące do zaprzestania terapii	10,6	1/59 (2%)	2/62 (3%)	0,53 [0,05; 5,64]	-0,02 [-0,07; 0,04]

a) Dane pochodzą z publikacji Borghaei 2018.

b) Ocena badacza.

c) AE prowadzące do zgonu w ramieniu PEMBR+PP to: posocznica / sepsa (u 1 pacjenta).

d) AE prowadzące do zgonu w ramieniu PP to: posocznica / sepsa (u 1 pacjenta), pancytopenia (u 1 pacjenta).

e) Dane pochodzą z raportu CT NCT02039674.

5.2. Wyniki porównania pośredniego PEMBR + PP vs PEMBR

5.2.1. Zaprzeszczenie terapii

W porównaniu pośrednim nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy PEMBR + PP i PEMBR odnośnie do ryzyka zaprzestania terapii ogółem, jak również ryzyka zaprzestania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych (Tabela 46).

Tabela 46.
Zaprzeszczenie terapii – wyniki porównania pośredniego PEMBR + PP vs PEMBR u pacjentów z NDRP^a

Mediana okresu obserwacji [mies.]		RR [95%CI]		
PEMBR + PP vs PP	PEMBR vs P-CTH	PEMBR + PP vs PP	PEMBR vs P-CTH	PEMBR + PP vs PEMBR
Zaprzeszczenie terapii ogółem				
KN-189 10,5	KN-024 11,2	0,81 [0,73; 0,89]	0,74 [0,61; 0,88]	1,10 [0,89; 1,35]
Zaprzeszczenie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych				
KN-189 10,5	KN-024 11,2	1,85 [1,18; 2,91]	1,03 [0,54; 1,97]	1,79 [0,81; 3,93]

Badanie KN-189 niezależnie od obecności ekspresji PD-L1 w populacji leczonej PEMBR + PP (populacja ogółem). Badanie KN-024: populacja TPS $\geq 50\%$ (ekspresja PD-L1 w przynajmniej 50% komórek).

5.2.2. Zdarzenia niepożądane

W porównaniu pośrednim nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy PEMBR + PP i PEMBR odnośnie do ryzyka wystąpienia AE ogółem i IMAE ogółem (Tabela 47), a także poszczególnych IMAE (Tabela 49). Jednocześnie w porównaniu pośrednim wykazano, że stosowanie schematu złożonego z PEMBR do PP porównaniu ze stosowaniem PEMBR w monoterapii wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem ryzyka wystąpienia:

- AE 3–5. stopnia i AE prowadzących do zaprzestania terapii (Tabela 47),
- AE niezależnie od stopnia pod postacią nudności i wymiotów, a także AE niezależnie od stopnia oraz stopnia 3–5. pod postacią niedokrwistości, zmęczenia, neutropenii i małopłytkowości (Tabela 48),
- TRAE ogółem i 3–5 stopnia (Tabela 50),
- TRAE pod postacią zmęczenia, nudności i anemii (w tym anemii 3–5. stopnia, Tabela 51).

Tabela 47.
Zdarzenia niepożądane ogółem – wyniki porównania pośredniego PEMBR + PP vs PP u pacjentów z NDRP^a (KN-189 vs KN-024)

Punkt końcowy	RR [95%CI]		
	PEMBR + PP vs PP	PEMBR vs P-CTH	PEMBR + PP vs PEMBR
AE ogółem	1,01 [0,99; 1,02]	0,99 [0,95; 1,04]	1,02 [0,97; 1,07]
AE 3–5. Stopnia	1,02 [0,90; 1,15]	0,73 [0,61; 0,88]	1,40 [1,12; 1,74]

Punkt końcowy	RR [95%CI]		
	PEMBR + PP vs PP	PEMBR vs P-CTH	PEMBR + PP vs PEMBR
AE prowadzące do zaprzestania terapii	1,75 [1,03; 2,96]	0,65 [0,34; 1,23]	2,69 [1,17; 6,19]
IMAE ogółem	1,91 [1,26; 2,90]	6,26 [2,92; 13,44]	0,31 [0,13; 0,73]

Mediana OB.: 10,5 mies. (KN-189), 11,2 mies. (KN-024).

a) Badanie KN-189: niezależnie od obecności ekspresji PD-L1 w populacji leczonej PEMBR + PP (populacja ogółem). Badanie KN-024: populacja TPS $\geq 50\%$ (ekspresja PD-L1 w przynajmniej 50% komórek).

Tabela 48.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane – porównanie pośrednie PEMBR + PP vs PEMBR u pacjentów z NDRP^a (KN-189 vs KN-024)

Punkt końcowy	RR [95%CI]		
	PEMBR + PP vs PP	PEMBR vs P-CTH	PEMBR + PP vs PEMBR
AE			
Nudności	1,07 [0,91; 1,25]	0,42 [0,29; 0,60]	2,55 [1,71; 3,79]
Niedokrwistość (anemia)	0,99 [0,83; 1,19]	0,25 [0,16; 0,38]	3,96 [2,49; 6,33]
Zmęczenie	1,07 [0,87; 1,32]	0,59 [0,40; 0,86]	1,81 [1,17; 2,80]
Zaparcia	1,10 [0,86; 1,40]	0,92 [0,60; 1,41]	1,20 [0,73; 1,96]
Biegunka	1,45 [1,07; 1,96]	0,94 [0,61; 1,45]	1,54 [0,91; 2,62]
Zmniejszony apetyt	0,93 [0,72; 1,21]	0,62 [0,42; 0,91]	1,50 [0,94; 2,39]
Neutropenia	1,12 [0,84; 1,50]	0,05 [0,01; 0,22]	22,40 [4,65; 107,94]
Wymioty	1,04 [0,77; 1,41]	0,32 [0,18; 0,60]	3,25 [1,66; 6,37]
Kaszel	0,76 [0,57; 1,02]	1,21 [0,71; 2,05]	0,63 [0,34; 1,15]
Duszność	0,82 [0,61; 1,11]	1,38 [0,86; 2,21]	0,59 [0,34; 1,04]
Astenia	0,84 [0,62; 1,15]	0,61 [0,29; 1,30]	1,38 [0,61; 3,10]
Wysypka	1,78 [1,16; 2,74]	3,57 [1,49; 8,56]	0,50 [0,19; 1,32]
Gorączka	1,31 [0,89; 1,93]	1,67 [0,90; 3,10]	0,78 [0,38; 1,63]
Obrzęk obwodowy	1,50 [0,99; 2,26]	1,04 [0,53; 2,03]	1,44 [0,66; 3,17]
Małopłytkowość	1,26 [0,85; 1,86]	0,10 [0,02; 0,41]	12,60 [2,65; 59,97]
AE 3–5. stopnia			
Nudności	1,00 [0,41; 2,43]	0,11 [0,01; 1,99]	9,09 [0,56; 148,34]
Niedokrwistość (anemia)	1,06 [0,72; 1,57]	0,19 [0,09; 0,42]	5,58 [2,35; 13,23]
Zmęczenie	2,29 [0,89; 5,95]	0,28 [0,06; 1,32]	8,18 [1,33; 50,18]
Biegunka	1,75 [0,72; 4,26]	1,95 [0,50; 7,65]	0,90 [0,18; 4,57]
Zmniejszony apetyt	2,99 [0,36; 24,69]	0,39 [0,08; 1,98]	7,67 [0,54; 108,94]
Neutropenia	1,33 [0,86; 2,06]	0,02 [0,001; 0,37]	66,50 [3,35; 1320,86]
Duszność	0,68 [0,32; 1,45]	0,73 [0,17; 3,21]	0,93 [0,18; 4,86]
Astenia	1,71 [0,75; 3,90]	0,24 [0,03; 2,15]	7,13 [0,72; 70,33]
Wysypka	1,16 [0,30; 4,45]	4,87 [0,24; 100,62]	0,24 [0,009; 6,50]
Małopłytkowość	1,14 [0,62; 2,09]	0,05 [0,003; 0,87]	22,80 [1,26; 414,09]

Mediana OB.: 10,5 mies. (KN-189), 11,2 mies. (KN-024).

a) Badanie KN-189: niezależnie od obecności ekspresji PD-L1 w populacji leczonej PEMBR + PP (populacja ogółem). Badanie KN-024: populacja TPS $\geq 50\%$ (ekspresja PD-L1 w przynajmniej 50% komórek).

Tabela 49.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym – wyniki porównania pośredniego PEMBR + PP vs PEMBR u pacjentów z NDRP^a (KN-189 vs KN-024)

Punkt końcowy	RR [95%CI]		
	PEMBR + PP vs PP	PEMBR vs P-CTH	PEMBR + PP vs PEMBR
IMAE			
Zapalenie okrężnicy	9,50 [0,56; 162,41]	6,82 [0,36; 130,90]	1,39 [0,02; 83,21]
Zapalenie nerek	7,50 [0,43; 130,67]	2,92 [0,12; 71,18]	2,57 [0,04; 186,53]
Zapalenie przysadki mózgowej	3,50 [0,18; 67,43]	2,92 [0,12; 71,18]	1,20 [0,02; 93,40]
Zapalenie trzustki	3,50 [0,18; 67,43]	2,92 [0,12; 71,18]	1,20 [0,02; 93,40]
Zapalenie mięśni	1,50 [0,06; 36,66]	6,82 [0,36; 130,90]	0,22 [0,006; 8,00]
Zapalenie tarczycy	1,50 [0,06; 36,66]	8,77 [0,48; 161,45]	0,17 [0,002; 12,99]
Cukrzyca typu 1.	1,50 [0,06; 36,66]	2,92 [0,12; 71,18]	0,51 [0,006; 47,45]
IMAE 3–5. stopnia			
Zapalenie okrężnicy	3,50 [0,18; 67,43]	4,87 [0,24; 100,62]	0,72 [0,01; 49,40]
Zapalenie nerek	6,50 [0,37; 114,81]	2,92 [0,12; 71,18]	2,23 [0,03; 162,79]
Zapalenie trzustki	2,50 [0,12; 51,83]	2,92 [0,12; 71,18]	0,86 [0,01; 70,05]
Cukrzyca typu 1.	0,50 [0,03; 7,93]	2,92 [0,12; 71,18]	0,17 [0,002; 11,87]

Mediana OB.: 10,5 mies. (KN-189), 11,2 mies. (KN-024)

a) Badanie KN-189: niezależnie od obecności ekspresji PD-L1 w populacji leczonej PEMBR + PP (populacja ogółem). Badanie KN-024: populacja TPS $\geq 50\%$ (ekspresja PD-L1 w przynajmniej 50% komórek).

Tabela 50.

Zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, w tym zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*) – wyniki porównania pośredniego PEMBR + PP vs PP u pacjentów z NDRP^a (KN-021G vs KN-024)

Punkt końcowy	Mediana OB. [mies.]		RR [95%CI]		
	PEMBR + P vs PP	PEMBR vs P-CTH	PEMBR + PP vs PP	PEMBR vs P-CTH	PEMBR + PP vs PEMBR
TRAE ogółem	10,6	11,2	1,03 [0,93; 1,15]	0,82 [0,73; 0,91]	1,26 [1,08; 1,46]
	23,9	25,2	1,01 [0,92; 1,12]	0,86 [0,78; 0,95]	1,17 [1,02; 1,35]
TRAE 3–5. stopnia	10,6	11,2	1,51 [0,89; 2,56]	0,50 [0,37; 0,68]	3,02 [1,64; 5,56]
	23,9	25,2	1,48 [0,89; 2,47]	0,58 [0,44; 0,77]	2,55 [1,43; 4,57]
TRAE prowadzące do zaprzestania terapii	10,6	11,2	0,79 [0,29; 2,14]	0,67 [0,32; 1,40]	1,18 [0,34; 4,08]
TRAE prowadzące do zgonu	10,6	11,2	0,53 [0,05; 5,64]	0,32 [0,03; 3,09]	1,66 [0,06; 45,34]
SAE ogółem	10,6	11,2	1,58 [0,98; 2,54]	1,00 [0,78; 1,29]	1,58 [0,92; 2,71]
IMAE ogółem	10,6	11,2	1,95 [0,84; 4,55]	6,26 [2,92; 13,44]	0,31 [0,10; 0,98]

Mediana OB.: 10,6 mies. i 23,9 mies. (KN-021G), 11,2 mies. i 25,2 mies. (KN-024)

a) Badanie i KN-021G: niezależnie od obecności ekspresji PD-L1 w populacji leczonej PEMBR + PP (populacja ogółem). Badanie KN-024: populacja TPS $\geq 50\%$ (ekspresja PD-L1 w przynajmniej 50% komórek).

Tabela 51.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*) – wyniki porównania pośredniego PEMBR + PP vs PEMBR u pacjentów z NDRP^a (KN-021G vs KN-024)

Punkt końcowy	RR [95%CI]		
	PEMBR + PP vs PP	PEMBR vs P-CTH	PEMBR + PP vs PEMBR
TRAE			
Zmęczenie	1,60 [1,12; 2,28]	0,36 [0,21; 0,61]	4,44 [2,34; 8,44]
Nudności	1,32 [0,93; 1,89]	0,22 [0,13; 0,38]	6,00 [3,15; 11,41]
Niedokrwistość (anemia)	0,61 [0,39; 0,94]	0,12 [0,06; 0,24]	5,08 [2,24; 11,55]
TRAE 3–5. stopnia			
Niedokrwistość (anemia)	0,82 [0,33; 2,05]	0,10 [0,03; 0,32]	8,20 [1,84; 36,56]
Zmniejszenie liczby neutrofilów	1,58 [0,27; 9,10]	0,07 [0,004; 1,32]	22,57 [0,76; 670,46]
Małopłytkowość	1,05 [0,15; 7,22]	0,06 [0,003; 0,98]	17,50 [0,54; 569,64]

Mediana OB.: 10,6 mies. (KN-021G), 11,2 mies. (KN-024)

a) Badanie i KN-021G: niezależnie od obecności ekspresji PD-L1 w populacji leczonej PEMBR + PP (populacja ogółem). Badanie KN-024: populacja TPS ≥50% (ekspresja PD-L1 w przynajmniej 50% komórek).

6. Wyniki analizy jakości życia

6.1. Wyniki porównania bezpośredniego PEMBR + PP vs PP

W badaniu KEYNOTE-189 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami PEMBR + PP i PP odnośnie do czasu do pogorszenia stanu zdrowia pacjentów, na który składają się: ocena odczuwania bólu w klatce piersiowej, kaszlu oraz duszności mierzone w ramach kwestionariusza EORTC QLQ-LC13/C30 (Tabela 52, Wykres 9), jednak wartość HR wskazuje na tendencję na korzyść PEMBR + PP.

Tabela 52.

Czas do pogorszenia stanu zdrowia mierzonego przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-LC13/C30 złożonego z oceny odczuwania bólu w klatce piersiowej (LC13-Q10), kaszlu (LC13-Q1) oraz duszności (C30-Q8) dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP

Mediana OB [mies.]	PEMBR + PP		PP		PEMBR + PP vs PP	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
10,5	402	NR [10,2; NR]	200	7,0 mies. [4,8; NR]	0,81 [0,60; 1,09]	0,081

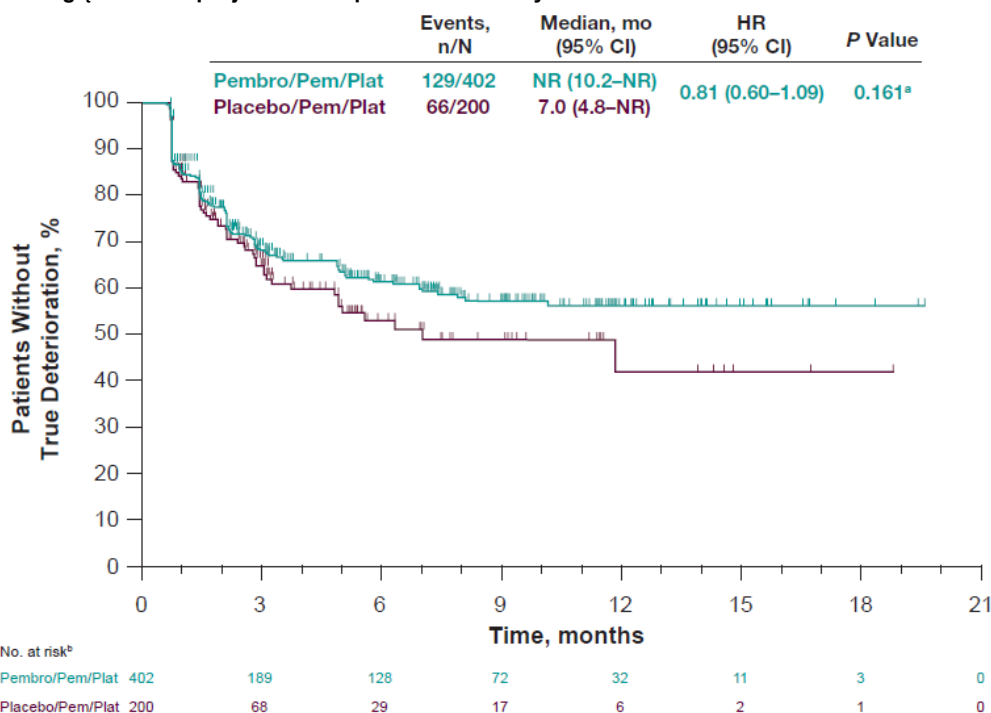
*Wartość p raportowana przez autorów badania.

NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*);

a) Dane pochodzą z publikacji Garassino 2018.

Wykres 9.

Czas do pogorszenia stanu zdrowia mierzonego przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-LC13/C30 złożonego z oceny odczuwania bólu w klatce piersiowej (LC13-Q10), kaszlu (LC13-Q1) oraz duszności (C30-Q8) dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP^c



Mediana OB: 10,5 mies.

a) Wartość p raportowana w posterze Garassino 2018, wartość p raportowaną w abstrakcie Garassino 2018 podano w tabeli powyżej.

b) Oceny po okresie *baseline* nie były dostępne dla 56 pacjentów w ramieniu PEMBR + PP oraz 33 pacjentów w ramieniu PP.

c) Dane pochodzą z publikacji Garassino 2018.

W badaniu KEYNOTE-189 w 21. Tygodniu badania wykazano, że stosowanie PEMBR + PP w porównaniu z PP wiązało się z istotną statystycznie poprawą jakości życia odnośnie do wartości średniej:

- globalnej oceny stanu zdrowia (Tabela 53, Wykres 11),
- odczuwania bólu oraz duszności, mierzonych w ramach kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (Tabela 54, Wykres 11).

Ponadto w 21. Tygodniu badania w grupie PEMBR + PP w porównaniu z PP znamienne statystycznie mniejszy odsetek pacjentów zgłosił pogorszenie jakości życia w zakresie:

- globalnej oceny stanu zdrowia (26% vs 38%),
- odczuwania duszności (25% vs 38%, Tabela 55, Wykres 13).

Tabela 53.
Średnia zmiana wyników w odniesieniu do komponentów kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (globalna ocena jakości życia oraz skale funkcjonalne) dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z nieplaskonabłonkowym NDRP

Parametr*	Czas pomiaru	Średnia zmiana wartości [95% CI] względem baseline		PEMBR + PP vs PP	
		PEMBR + PP, N = 402	PP, N = 200	MD [95% CI]	Wartość p**
Globalna ocena stanu zdrowia ^{a,b}	12 tydz.	0,95 [-1,33; 3,24]	-2,63 [-5,79; 0,53]	3,58 [-0,05; 7,22]	0,053
	21 tydz.	1,25 [-1,15; 3,64]	-4,02 [-7,70; -0,34]	5,27 [1,07; 9,47]	0,014
Funkcjonowanie fizyczne ^{b,c}	12 tydz.	-1,80 [-3,94; 0,14] ^d	-0,98 [-3,79; 1,93] ^d	-0,82 [-4,33; 2,69]	bd
	21 tydz.	-3,07 [-5,20; -0,79] ^d	-6,69 [-10,17; -0,20] ^d	3,62 [-1,83; 9,07]	bd
Funkcjonowanie w rolach życiowych ^{b,c}	12 tydz.	0,96 [-1,95; 3,92] ^d	-0,67 [-4,66; 3,52] ^d	1,63 [-3,40; 6,66]	bd
	21 tydz.	0,34 [-3,05; 3,83] ^d	-2,56 [-7,62; 2,60] ^d	2,90 [-3,26; 9,06]	bd
Funkcjonowanie emocjonalne ^{b,c}	12 tydz.	5,15 [3,16; 7,04] ^d	6,17 [3,31; 8,98] ^d	-1,02 [-4,46; 2,42]	bd
	21 tydz.	5,16 [3,00; 7,61] ^d	3,09 [-0,40; 6,58] ^d	2,07 [-2,11; 6,25]	bd
Funkcjonowanie poznawcze ^{b,c}	12 tydz.	-2,59 [-4,57; -0,57] ^d	-3,56 [-6,36; -0,71] ^d	0,97 [-2,49; 4,43]	bd
	21 tydz.	-2,16 [-4,28; 0,16] ^d	-3,25 [-6,49; 0,05] ^d	1,09 [-2,86; 5,04]	bd
Funkcjonowanie społeczne ^{b,c}	12 tydz.	-2,06 [-4,57; 0,69] ^d	-1,48 [-5,10; 2,03] ^d	-0,58 [-5,01; 3,85]	bd
	21 tydz.	-2,12 [-5,11; 0,88] ^d	-4,28 [-8,95; 0,19] ^d	2,16 [-3,30; 7,62]	bd

Mediana OB.: 10,5 mies.

*Globalna ocena stanu zdrowia oraz skala funkcjonalna – wyższe wartości oznaczają lepsze funkcjonowanie. **Wartość p raportowana przez autorów badania.

MD – średnia różnica (ang. *mean difference*);

a) Dane pochodzą z publikacji Hui 2018.

b) Traktowano jako negatywny punkt końcowy.

c) Dane pochodzą z publikacji Garassino 2018.

d) Dane odczytano z wykresu.

Tabela 54.

Średnia zmiana wyników w odniesieniu do komponentów kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (skale objawowe) dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z nieplaskonabłonkowym NDRP^{a,b,c}

Parametr*	Czas pomiaru	Średnia zmiana wartości [95% CI] względem baseline		PEMBR + PP vs PP	
		PEMBR + PP, N = 402	PP, N = 200	MD [95% CI]	Wartość p**
Zmęczenie	12 tydz.	3,44 [0,96; 6,11]	4,31 [0,76; 7,00]	-0,87 [-4,92; 3,18]	bd
	21 tydz.	3,59 [0,83; 6,48]	7,37 [3,00; 11,64]	-3,78 [-8,94; 1,38]	bd
Nudności i wymioty	12 tydz.	5,33 [3,00; 7,71]	4,07 [1,15; 7,18]	1,26 [-2,57; 5,09]	bd
	21 tydz.	1,91 [-0,44; 4,22]	5,65 [-0,49; 9,19]	-3,74 [-9,11; 1,63]	bd
Ból	12 tydz.	-9,34 [-12,30; -6,33]	-6,33 [-10,31; -2,44]	-5,97 [-10,91; -1,03]	bd
	21 tydz.	-8,06 [-11,40; -4,72]	0,00 [-5,02; 4,91]	-8,06 [-14,04; -2,08]	bd
Duszność	12 tydz.	-4,82 [-7,59; -1,96]	-2,83 [-7,15; 1,25]	-1,99 [-7,05; 3,07]	bd
	21 tydz.	-4,52 [-8,11; -1,28]	3,14 [-2,02; 8,40]	-7,66 [-13,89; -1,43]	bd
Bezsenna	12 tydz.	-8,41 [-11,69; -5,26]	-9,00 [-13,32; -4,68]	0,59 [-4,80; 5,98]	bd
	21 tydz.	-7,87 [-11,55; -4,33]	-7,67 [-13,07; -2,56]	-0,20 [-6,58; 6,18]	bd
Utrata apetytu	12 tydz.	-4,43 [-7,69; -1,08]	0,33 [-4,29; 4,75]	-4,76 [-10,36; 0,84]	bd
	21 tydz.	-4,47 [-8,36; -1,08]	0,88 [-4,57; 6,39]	-5,35 [-11,93; 1,23]	bd
Zaparcia	12 tydz.	-1,91 [-5,29; 1,35]	0,00 [-4,34; 4,46]	-1,91 [-7,42; 3,60]	bd
	21 tydz.	-3,15 [-6,24; -0,20]	-4,38 [-9,04; 0,29]	1,23 [-4,33; 6,79]	bd
Biegunka	12 tydz.	0,57 [-1,52; 2,76]	1,83 [-1,28; 4,70]	-1,26 [-4,94; 2,42]	bd
	21 tydz.	0,59 [-1,87; 3,24]	2,95 [-0,89; 6,73]	-2,36 [-6,95; 2,23]	bd
Problemy finansowe	12 tydz.	1,74 [-0,60; 3,92]	0,81 [-2,49; 3,92]	0,93 [-2,99; 4,85]	bd
	21 tydz.	1,82 [-0,54; 4,03]	0,73 [-2,71; 4,17]	1,09 [-3,04; 5,22]	bd

Mediana OB.: 10,5 mies.

*Skala objawowa – wyższe wartości oznaczają większe nasilenie symptomów/objawów. **Wartość p raportowana przez autorów badania.

MD – średnia różnic (ang. *mean difference*);

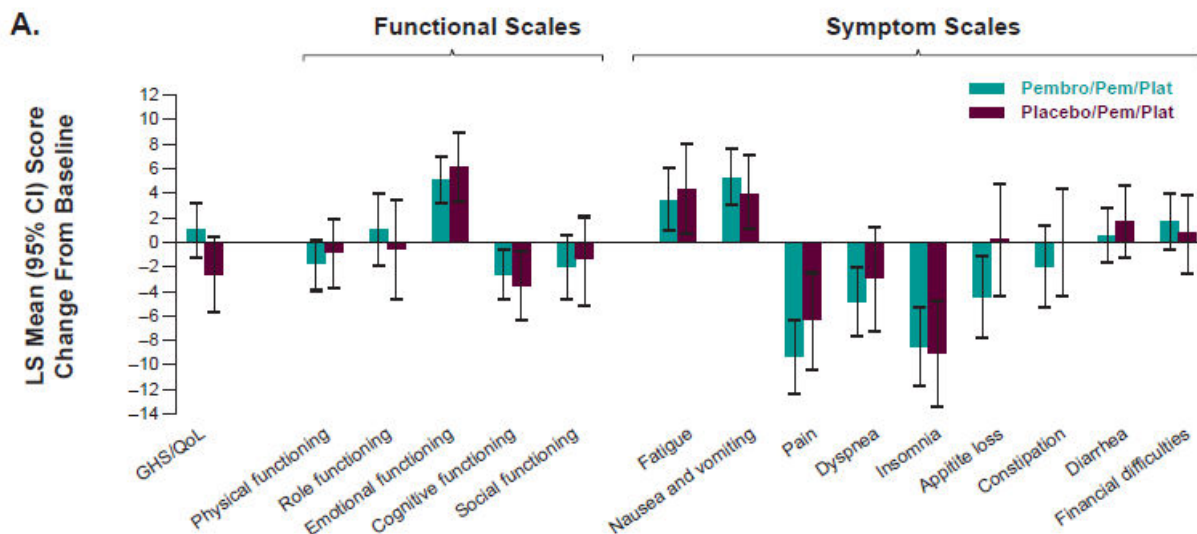
a) Dane pochodzą z publikacji Garassino 2018.

b) Dane odczytano z wykresu.

c) Traktowano jako negatywny punkt końcowy.

Wykres 10.

Średnia zmiana wyników w 12 tyg. vs *baseline* w odniesieniu do komponentów kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (globalna ocena jakości życia oraz skale funkcjonalne i objawowe) dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z nieplaskonabłonkowym NDRP^{a,b}



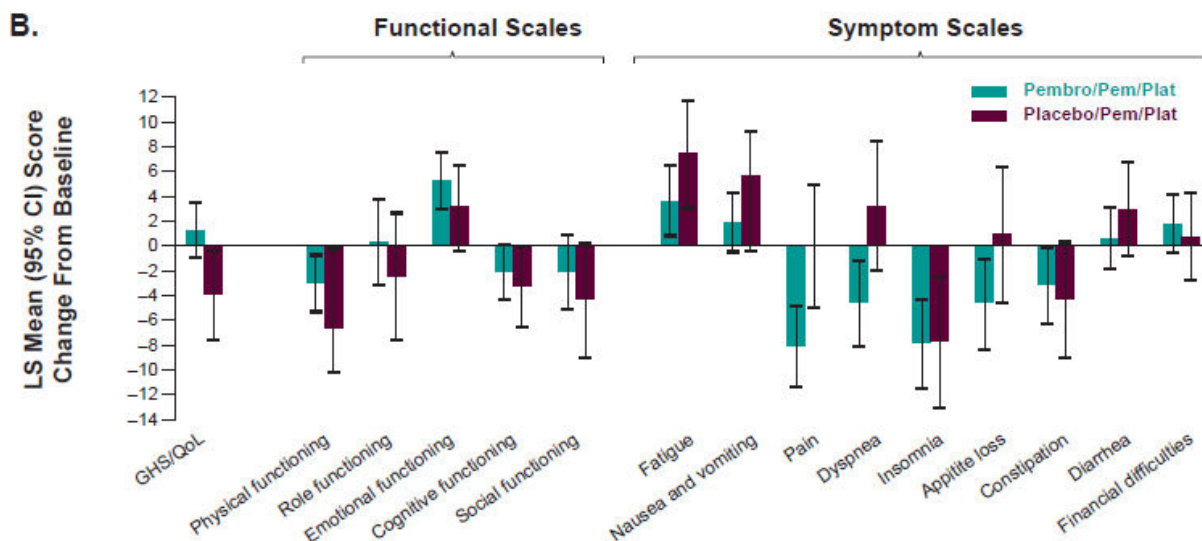
Mediana OB.: 10,5 mies.

a) Dane pochodzą z publikacji Garassino 2018.

b) Skala funkcjonalna – wyższe wartości oznaczają lepsze funkcjonowanie, skala objawowa – wyższe wartości oznaczają większe nasilenie symptomów/objawów.

Wykres 11.

Średnia zmiana wyników w 21 tyg. vs *baseline* w odniesieniu do komponentów kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (globalna ocena jakości życia oraz skale funkcjonalne i objawowe) dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z nieplaskonabłonkowym NDRP^{a,b}



Mediana OB.: 10,5 mies.

a) Dane pochodzą z publikacji Garassino 2018.

b) Skala funkcjonalna – wyższe wartości oznaczają lepsze funkcjonowanie, skala objawowa – wyższe wartości oznaczają większe nasilenie symptomów/objawów.

Tabela 55.

Odsetek pacjentów, u których doszło do polepszenia, stabilizacji lub pogorszenia w obrębie poszczególnych domen kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z nieplaskonabłonkowym NDRP

Domena	Czas pomiaru	PEMBR + PP	PP	PEMBR + PP vs PP				
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p*		
Ogólny stan zdrowia								
Globalna ocena stanu zdrowia ^a	Polepszenie	12 tydz.	93/319 (29%)	40/149 (27%)	1,09 [0,79; 1,49]	0,02 [-0,06; 0,11]	0,5450 ^b	
		21 tydz.	75/249 (30%)	21/91 (23%)	1,31 [0,86; 1,99]	0,07 [-0,03; 0,17]	0,0496 ^b	
	Brak zmian	12 tydz.	140/319 (44%) ^c	63/149 (42%) ^c	1,04 [0,83; 1,30]	0,02 [-0,08; 0,11]	bd	
		21 tydz.	110/249 (44%) ^c	35/91 (39%) ^c	1,15 [0,86; 1,54]	0,06 [-0,06; 0,17]	bd	
	Pogorszenie	12 tydz.	86/319 (27%) ^c	46/149 (31%) ^c	0,87 [0,65; 1,18]	-0,04 [-0,13; 0,05]	bd	
		21 tydz.	65/249 (26%) ^c	35/91 (38%) ^c	0,68 [0,49; 0,95]	NNT = 9 [5; 104]	bd	
Domeny funkcjonalne^c								
Funkcjonowanie fizyczne ^{a,c}	Polepszenie	12 tydz.	73/319 (23%)	40/149 (27%)	0,85 [0,61; 1,19]	-0,04 [-0,12; 0,05]	bd	
		21 tydz.	55/249 (22%)	18/91 (20%)	1,12 [0,69; 1,80]	0,02 [-0,07; 0,12]	bd	
	Brak zmian	12 tydz.	153/319 (48%)	66/149 (44%)	1,08 [0,87; 1,34]	0,04 [-0,06; 0,13]	bd	
		21 tydz.	110/249 (44%)	34/91 (37%)	1,18 [0,88; 1,60]	0,07 [-0,05; 0,19]	bd	
	Pogorszenie	12 tydz.	93/319 (29%)	43/149 (29%)	1,01 [0,74; 1,37]	0,003 [-0,09; 0,09]	bd	
		21 tydz.	85/249 (34%)	39/91 (43%)	0,80 [0,59; 1,07]	0,09 [-0,20; 0,03]	bd	
	Funkcjonowanie w rolach życiowych ^{a,c}	Polepszenie	12 tydz.	112/319 (35%)	49/149 (33%)	1,07 [0,81; 1,40]	0,02 [-0,07; 0,11]	bd
			21 tydz.	90/249 (36%)	29/91 (32%)	1,13 [0,81; 1,60]	0,04 [-0,07; 0,16]	bd
		Brak zmian	12 tydz.	105/319 (33%)	54/149 (36%)	0,91 [0,70; 1,18]	-0,03 [-0,13; 0,06]	bd
			21 tydz.	72/249 (29%)	25/91 (27%)	1,05 [0,72; 1,55]	0,01 [-0,09; 0,12]	bd
		Pogorszenie	12 tydz.	102/319 (32%)	46/149 (31%)	0,93 [0,71; 1,23]	-0,02 [-0,11; 0,07]	bd
			21 tydz.	87/249 (35%)	37/91 (41%)	0,86 [0,64; 1,16]	-0,06 [-0,17; 0,06]	bd
Funkcjonowanie emocjonalne ^{a,c}	Polepszenie	12 tydz.	121/319 (38%)	51/149	1,11 [0,85; 1,44]	0,04 [-0,06; 0,13]	bd	
		21 tydz.	90/249 (36%)	29/91 (32%)	1,13 [0,81; 1,60]	0,04 [-0,07; 0,16]	bd	
	Brak zmian	12 tydz.	140/319 (44%)	73/149 (49%)	0,90 [0,73; 1,10]	-0,05 [-0,15; 0,05]	bd	
		21 tydz.	110/249 (44%)	42/91 (46%)	0,96 [0,74; 1,24]	-0,02 [-0,14; 0,10]	bd	
	Pogorszenie	12 tydz.	57/319 (18%)	25/149 (17%)	1,06 [0,69; 1,63]	0,01 [-0,06; 0,08]	bd	
		21 tydz.	50/249 (20%)	20/91 (22%)	0,91 [0,58; 1,45]	-0,02 [-0,12; 0,08]	bd	
Funkcjonowanie poznawcze ^{a,c}	Polepszenie	12 tydz.	73/319 (23%)	25/149 (17%)	1,36 [0,90; 2,06]	0,06 [-0,01; 0,14]	bd	
		21 tydz.	50/249 (20%)	17/91 (19%)	1,07 [0,66; 1,76]	0,01 [-0,08; 0,11]	bd	
	Brak zmian	12 tydz.	153/319 (48%)	80/149 (54%)	0,89 [0,74; 1,08]	-0,06 [-0,15; 0,04]	bd	
		21 tydz.	127/249 (51%)	42/91 (46%)	1,11 [0,86; 1,42]	0,05 [-0,07; 0,17]	bd	
	Pogorszenie	12 tydz.	93/319 (29%)	43/149 (29%)	1,01 [0,74; 1,37]	0,003 [-0,09; 0,09]	bd	
		21 tydz.	72/249 (29%)	32/91 (35%)	0,82 [0,59; 1,16]	-0,06 [-0,18; 0,05]	bd	

Domena	Czas pomiaru	PEMBR + PP	PP	PEMBR + PP vs PP			
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p*	
Funkcjonowanie społeczne ^{a,c}	Polepszenie	12 tydz.	93/319 (29%)	43/149 (29%)	1,01 [0,74; 1,37]	0,003 [-0,09; 0,09]	bd
		21 tydz.	77/249 (31%)	25/91 (27%)	1,13 [0,77; 1,65]	0,03 [-0,07; 0,14]	bd
	Brak zmian	12 tydz.	121/319 (38%)	54/149 (36%)	1,05 [0,81; 1,35]	0,02 [-0,08; 0,11]	bd
		21 tydz.	82/249 (33%)	27/91 (30%)	1,11 [0,77; 1,60]	0,03 [-0,08; 0,14]	bd
	Pogorszenie	12 tydz.	105/319 (33%)	52/149 (35%)	0,94 [0,72; 1,23]	-0,02 [-0,11; 0,07]	bd
		21 tydz.	90/249 (36%)	39/91 (43%)	0,84 [0,63; 1,13]	-0,07 [-0,19; 0,05]	bd
Domeny objawowe^c							
Zmęczenie ^{a,c}	Polepszenie	12 tydz.	93/319 (29%)	45/149 (30%)	0,97 [0,72; 1,30]	-0,01 [-0,10; 0,08]	bd
		21 tydz.	77/249 (31%)	24/91 (26%)	1,17 [0,79; 1,73]	0,05 [-0,06; 0,15]	bd
	Brak zmian	12 tydz.	92/319 (29%)	37/149 (25%)	1,16 [0,84; 1,61]	0,04 [-0,05; 0,13]	bd
		21 tydz.	67/249 (27%)	25/91 (27%)	0,98 [0,66; 1,45]	-0,01 [-0,11; 0,10]	bd
	Pogorszenie	12 tydz.	134/319 (42%)	67/149 (45%)	0,93 [0,75; 1,16]	-0,03 [-0,13; 0,07]	bd
		21 tydz.	102/249 (41%)	43/91 (47%)	0,87 [0,67; 1,13]	-0,06 [-0,18; 0,06]	bd
Nudności i wymioty ^{a,c}	Polepszenie	12 tydz.	48/319 (15%)	16/149 (18%)	1,40 [0,82; 2,38]	0,04 [-0,02; 0,11]	bd
		21 tydz.	45/249 (18%)	16/91 (18%)	1,03 [0,61; 1,72]	0,005 [-0,09; 0,10]	bd
	Brak zmian	12 tydz.	153/319 (48%)	73/149 (49%)	0,98 [0,80; 1,20]	-0,01 [-0,11; 0,09]	bd
		21 tydz.	129/249 (52%)	42/91 (46%)	1,12 [0,87; 1,44]	0,06 [-0,06; 0,18]	bd
	Pogorszenie	12 tydz.	118/319 (37%)	49/149 (33%)	1,12 [0,86; 1,47]	0,04 [-0,05; 0,13]	bd
		21 tydz.	75/249 (30%)	33/91 (36%)	0,83 [0,60; 1,16]	-0,06 [-0,18; 0,05]	bd
Ból ^{a,c}	Polepszenie	12 tydz.	140/319 (44%)	63/149 (42%)	1,04 [0,83; 1,30]	0,02 [-0,08; 0,11]	bd
		21 tydz.	107/249 (43%)	31/91 (34%)	1,26 [0,92; 1,74]	0,09 [-0,03; 0,20]	bd
	Brak zmian	12 tydz.	108/319 (34%)	45/149 (30%)	1,12 [0,84; 1,50]	0,04 [-0,05; 0,13]	bd
		21 tydz.	80/249 (32%)	28/91 (31%)	1,04 [0,73; 1,49]	0,01 [-0,10; 0,12]	bd
	Pogorszenie	12 tydz.	70/319 (22%)	42/149 (28%)	0,78 [0,56; 1,08]	-0,06 [-0,15; 0,02]	bd
		21 tydz.	62/249 (25%)	32/91 (35%)	0,71 [0,50; 1,01]	-0,10 [-0,21; 0,01]	bd
Duszność ^{a,c}	Polepszenie	12 tydz.	105/319 (33%)	46/149 (31%)	1,07 [0,80; 1,42]	0,02 [-0,07; 0,11]	bd
		21 tydz.	87/249 (35%)	26/91 (29%)	1,22 [0,85; 1,76]	0,06 [-0,05; 0,17]	bd
	Brak zmian	12 tydz.	144/319 (45%)	64/149 (43%)	1,10 [0,88; 1,38]	0,04 [-0,05; 0,14]	bd
		21 tydz.	100/249 (40%)	30/91 (33%)	1,22 [0,88; 1,69]	0,07 [-0,04; 0,19]	bd
	Pogorszenie	12 tydz.	70/319 (22%)	54/149 (36%)	0,61 [0,45; 0,81]	NNT = 7 [5; 19]	bd
		21 tydz.	62/249 (25%)	35/91 (38%)	0,65 [0,46; 0,91]	NNT = 8 [5; 46]	bd
Bezsennosc ^{a,c}	Polepszenie	12 tydz.	121/319 (38%)	60/149 (40%)	0,94 [0,74; 1,20]	-0,02 [-0,12; 0,07]	bd
		21 tydz.	97/249 (39%)	35/91 (38%)	1,01 [0,75; 1,37]	0,005 [-0,11; 0,12]	bd
	Brak zmian	12 tydz.	137/319 (43%)	57/149 (38%)	1,12 [0,88; 1,43]	0,05 [-0,05; 0,14]	bd

Domena	Czas pomiaru	PEMBR + PP	PP	PEMBR + PP vs PP		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p*
Pogorszenie	21 tydz.	94/249 (38%)	33/91 (36%)	1,04 [0,76; 1,43]	0,01 [-0,10; 0,13]	bd
	12 tydz.	61/319 (19%)	33/149 (22%)	0,86 [0,59; 1,26]	-0,03 [-0,11; 0,05]	bd
	21 tydz.	57/249 (23%)	24/91 (26%)	0,87 [0,57; 1,31]	-0,03 [-0,14; 0,07]	bd
	12 tydz.	96/319 (30%)	45/149 (30%)	1,00 [0,74; 1,34]	-0,001 [-0,09; 0,09]	bd
	21 tydz.	82/249 (33%)	26/91 (29%)	1,06 [0,84; 1,33]	0,02 [-0,05; 0,09]	bd
	12 tydz.	153/319 (48%)	63/149 (42%)	1,13 [0,91; 1,41]	0,06 [-0,04; 0,15]	bd
Brak zmian	21 tydz.	107/249 (43%)	35/91 (39%)	1,12 [0,83; 1,50]	0,05 [-0,07; 0,16]	bd
	12 tydz.	70/319 (22%)	42/149 (28%)	0,78 [0,56; 1,08]	-0,06 [-0,15; 0,02]	bd
	21 tydz.	60/249 (24%)	29/91 (32%)	0,76 [0,52; 1,10]	-0,08 [-0,19; 0,03]	bd
	12 tydz.	89/319 (28%)	37/149 (25%)	1,12 [0,81; 1,56]	0,03 [-0,05; 0,12]	bd
	21 tydz.	67/249 (27%)	26/91 (29%)	0,94 [0,64; 1,38]	-0,02 [-0,12; 0,09]	bd
	12 tydz.	147/319 (46%)	72/149 (48%)	0,95 [0,78; 1,17]	-0,02 [-0,12; 0,07]	bd
Brak zmian	21 tydz.	127/249 (51%)	43/91 (47%)	1,08 [0,84; 1,38]	0,04 [-0,08; 0,16]	bd
	12 tydz.	83/319 (26%)	40/149 (27%)	0,97 [0,70; 1,34]	-0,01 [-0,09; 0,08]	bd
	21 tydz.	55/249 (22%)	22/91 (24%)	0,91 [0,59; 1,41]	-0,02 [-0,12; 0,08]	bd
	12 tydz.	45/319 (14%)	18/149 (12%)	1,09 [0,65; 1,83]	0,01 [-0,05; 0,08]	bd
	21 tydz.	40/249 (16%)	9/91 (10%)	1,62 [0,82; 3,21]	0,06 [-0,01; 0,14]	bd
	12 tydz.	226/319 (71%)	100/149 (67%)	1,06 [0,92; 1,21]	0,04 [-0,05; 0,13]	bd
Brak zmian	21 tydz.	157/249 (63%)	56/91 (62%)	1,02 [0,85; 1,24]	0,02 [-0,10; 0,13]	bd
	12 tydz.	48/319 (15%)	31/149 (21%)	0,72 [0,48; 1,09]	-0,06 [-0,13; 0,02]	bd
	21 tydz.	52/249 (21%)	25/91 (28%)	0,76 [0,50; 1,15]	-0,07 [-0,17; 0,04]	bd

Mediana OB.: 10,5 mies.

*Wartość p raportowana przez autorów badania.

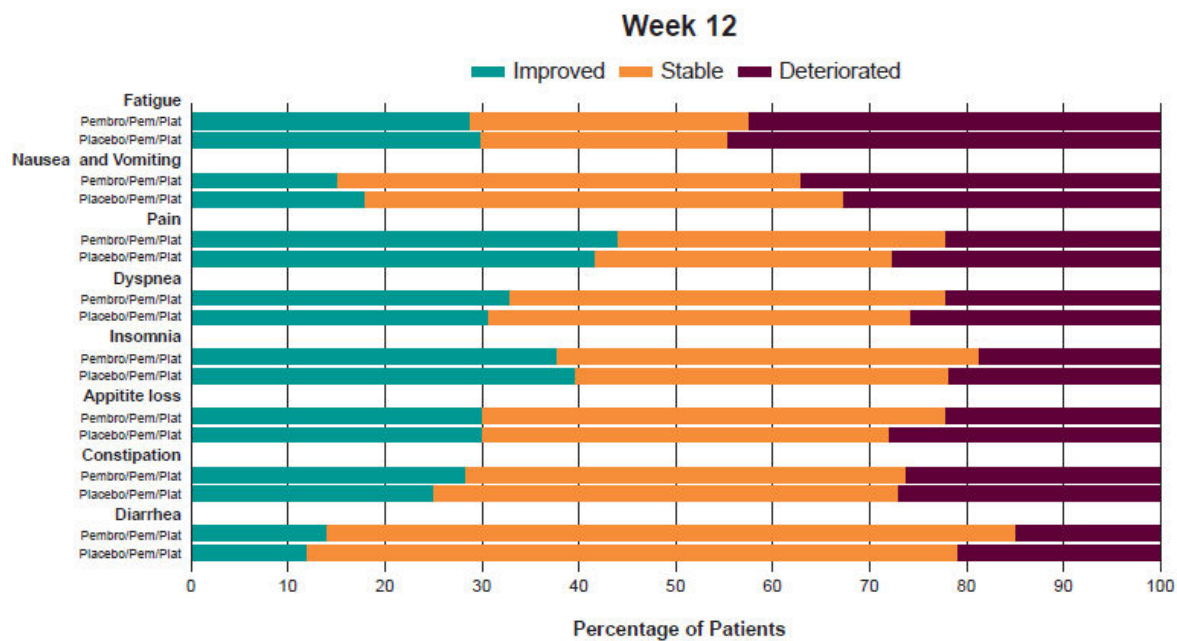
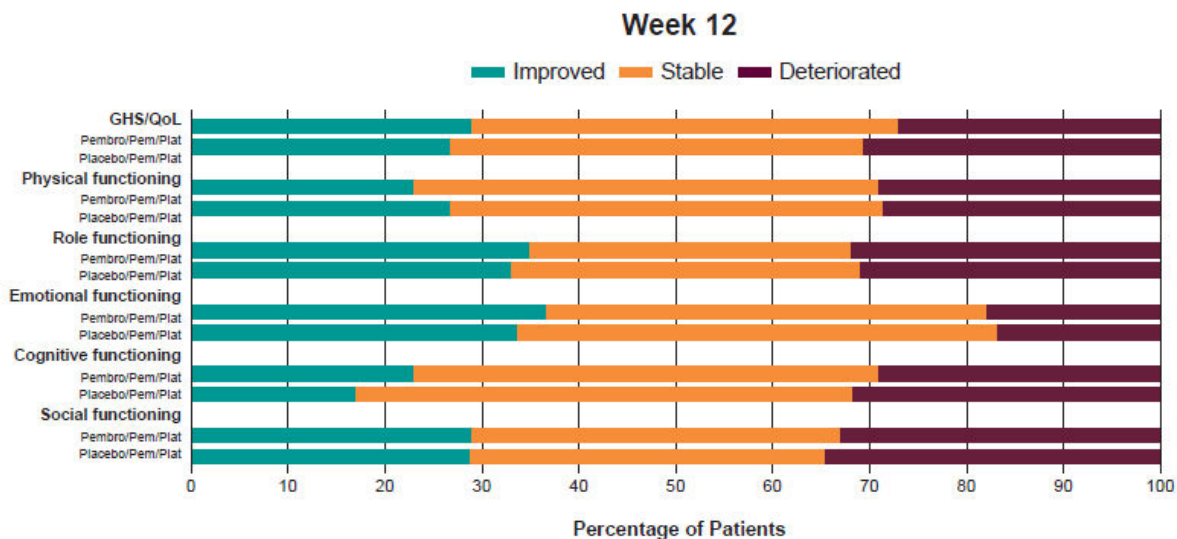
a) Dane pochodzą z publikacji Garassino 2018.

b) Dane pochodzą z publikacji Hui 2018.

c) Dane odczytano z wykresu.

Wykres 12.

Odsetek pacjentów, u których doszło do polepszenia, stabilizacji lub pogorszenia w 12. Tyg. badania w obrębie poszczególnych domen kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z nieplaskonabłonkowym NDRP

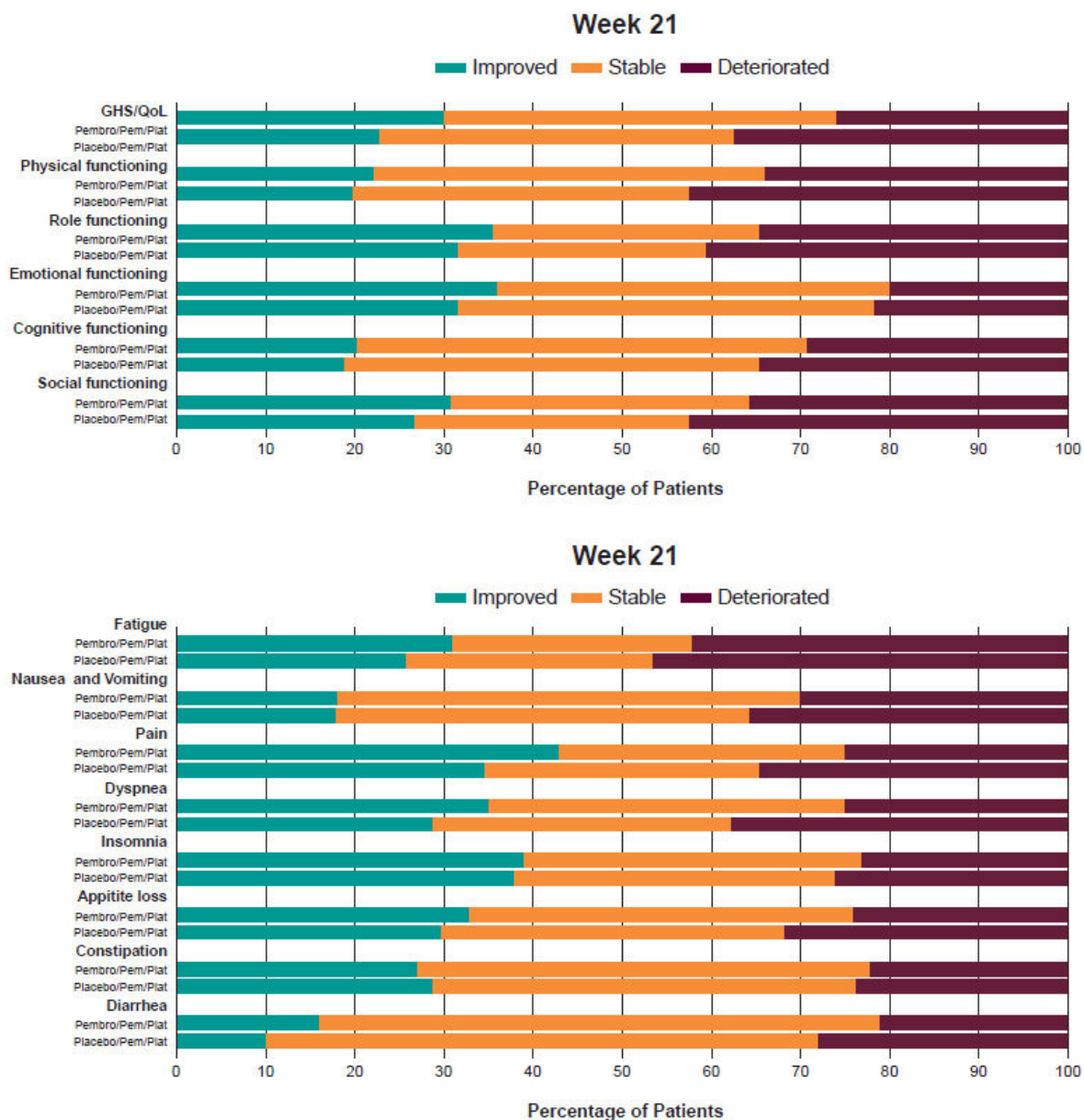


Mediana OB.: 10,5 mies.

a) Dane pochodzą z publikacji Garassino 2018.

Wykres 13.

Odsetek pacjentów, u których doszło do polepszenia, stabilizacji lub pogorszenia w 21. Tyg. badania w obrębie poszczególnych domen kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z nieplaskonabłonkowym NDRP



Mediana OB.: 10,5 mies.

a))Dane pochodzą z publikacji Garassino 2018.

6.2. Wyniki porównania pośredniego PEMBR + PP vs PEMBR

W porównaniu pośrednim nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy PEMBR + PP i PEMBR mierzonych w 12.–15. tyg. od rozpoczęcia badania odnośnie do:

- czasu do pogorszenia stanu zdrowia złożonego z oceny odczuwania bólu w klatce piersiowej, kaszlu oraz duszności (kwestionariusz EORTC QLQ-LC13/C30, Tabela 56),
- globalnej oceny jakości życia oraz większości komponent domeny funkcjonowania / objawów (kwestionariusz EORTC-QLQ-C30, Tabela 57, Tabela 58).

W porównaniu pośrednim wykazano natomiast, że w 12–15 tyg. badania schemat leczenia PEMBR + PP w porównaniu z PEMBR powodował istotne statystycznie:

- pogorszenie funkcjonowania fizycznego oraz funkcjonowania społecznego pacjentów,
- pogorszenie jakości życia w obszarze zmęczenia oraz nudności i wymiotów (Tabela 57).

Tabela 56.

Czas do pogorszenia stanu zdrowia w 12–15 tyg. badania względem wartości początkowej, mierzonego przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-LC13/C30 złożonego z oceny odczuwania bólu w klatce piersiowej, kaszlu oraz duszności – wyniki porównania pośredniego PEMBR + PP vs PEMBR u pacjentów z NDRP^a

Mediana okresu obserwacji [mies.]		Czas do pogorszenia, HR [95%CI]		
PEMBR + PP vs PP	PEMBR vs P-CTH	PEMBR + PP vs PP	PEMBR vs P-CTH	PEMBR + PP vs PEMBR
10,5*	11,2**	0,81 [0,60; 1,09]	0,66 [0,44; 0,97]	1,23 [0,75; 2,01]

* Badanie KN-189 (czas do pogorszenia w 12 tyg.); ** Badanie KN-024 (czas do pogorszenia w 15 tyg.);

a) Badanie KN-189: niezależnie od obecności ekspresji PD-L1 w populacji leczonej PEMBR + PP (populacja ogółem). Badanie KN-024: populacja TPS ≥50% (ekspresja PD-L1 w przynajmniej 50% komórek).

Tabela 57.

Średnia zmiana wyników w odniesieniu do komponentów kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w 12–15 tyg. badania względem wartości początkowej (globalna ocena jakości życia oraz skale oceny funkcjonalnej i objawów) – wyniki porównania pośredniego PEMBR + PP vs PEMBR u pacjentów z NDRP^a

Punkt końcowy / Domena	Badania	MD [95% CI]		
		PEMBR + PP vs PP	PEMBR vs P-CTH	PEMBR + PP vs PEMBR
Ogólny stan zdrowia				
Globalna ocena stanu zdrowia	KN-189 vs KN-024	3,58 [-0,05; 7,22]	7,82 [2,85; 12,79]	-4,24 [-10,40; 1,92]
Domeny funkcjonalne				
Funkcjonowanie fizyczne	KN-189 vs KN-024	-0,82 [-4,33; 2,69]	5,92 [0,93; 10,91]	-6,74 [-12,84; -0,64]
Funkcjonowanie w rolach życiowych	KN-189 vs KN-024	1,63 [-3,40; 6,66]	9,87 [2,16; 17,58]	-8,24 [-17,45; 0,97]
Funkcjonowanie emocjonalne	KN-189 vs KN-024	-1,02 [-4,46; 2,42]	-0,90 [-6,11; 4,31]	-0,12 [-6,36; 6,12]
Funkcjonowanie poznawcze	KN-189 vs KN-024	0,97 [-2,49; 4,43]	-0,63 [-5,52; 4,26]	1,60 [-4,39; 7,59]
Funkcjonowanie społeczne	KN-189 vs KN-024	-0,58 [-5,01; 3,85]	7,81 [0,76; 14,86]	-8,39 [-16,72; -0,06]
Domeny objawowe				
Zmęczenie	KN-189 vs KN-024	-0,87 [-4,92; 3,18]	-11,59 [-17,82; -5,36]	10,72 [3,30; 18,14]
Nudności i wymioty	KN-189 vs KN-024	1,26 [-2,57; 5,09]	-4,40 [-8,75; -0,05]	12,85 [5,99; 19,71]
Ból	KN-189 vs KN-024	-5,97 [-10,91; -1,03]	-8,80 [-15,31; -2,29]	2,83 [-7,80; 13,46]
Duszność	KN-189 vs KN-024	-1,99 [-7,05; 3,07]	-9,43 [-16,74; -2,12]	7,44 [-3,26; 18,14]
Bezsenna	KN-189 vs KN-024	0,59 [-4,80; 5,98]	-3,68 [-11,55; 4,19]	4,27 [-5,27; 13,81]
Utrata apetytu	KN-189 vs KN-024	-4,76 [-10,36; 0,84]	-8,53 [-16,69; -0,37]	3,77 [-6,13; 13,67]
Zaparcia	KN-189 vs KN-024	-1,91 [-7,42; 3,60]	-7,37 [-13,37; -1,37]	5,46 [-3,74; 14,66]
Biegunka	KN-189 vs KN-024	-1,26 [-4,94; 2,42]	-1,43 [-5,63; 2,77]	0,17 [-5,41; 5,75]

Punkt końcowy / Domena	Badania	MD [95% CI]		
		PEMBR + PP vs PP	PEMBR vs P-CTH	PEMBR + PP vs PEMBR
Problemy finansowe	KN-189 vs KN-024	0,93 [-2,99; 4,85]	-1,61 [-7,87; 4,65]	2,54 [-4,85; 9,93]

* Badanie KN-189 (średnia zmiana w 12 tyg.); ** Badanie KN-024 (średnia zmiana w 15 tyg.);

a) Badanie KN-189: niezależnie od obecności ekspresji PD-L1 w populacji leczonej PEMBR + PP (populacja ogółem). Badanie KN-024: populacja TPS \geq 50% (ekspresja PD-L1 w przynajmniej 50% komórek).

Tabela 58.

Odsetek pacjentów w 12–15 tyg. badania względem wartości początkowej, u których doszło do polepszenia, stabilizacji lub pogorszenia w obrębie poszczególnych domen kwestionariusza EORTC QLQ-C30 – wyniki porównania pośredniego PEMBR + PP vs PEMBR u pacjentów z NDRP^a

Punkt końcowy / Domena	Badania	MD [95% CI]		
		PEMBR + PP vs PP	PEMBR vs P-CTH	PEMBR + PP vs PEMBR
Ogólny stan zdrowia				
Globalna ocena stanu zdrowia^a	Polepszenie	1,09 [0,79; 1,49]	1,51 [1,08; 2,10]	0,72 [0,46; 1,14]
	Brak zmian	1,04 [0,83; 1,30]	0,89 [0,68; 1,17]	1,17 [0,82; 1,66]
	Pogorszenie	0,87 [0,65; 1,18]	0,71 [0,48; 1,06]	1,23 [0,75; 2,01]

* Badanie KN-189 (odsetek pacjentów w 12 tyg.); ** Badanie KN-024 (odsetek pacjentów w 15 tyg.);

a) Badanie KN-189: niezależnie od obecności ekspresji PD-L1 w populacji leczonej PEMBR + PP (populacja ogółem). Badanie KN-024: populacja TPS \geq 50% (ekspresja PD-L1 w przynajmniej 50% komórek).

7. Efektywność rzeczywista

Przeżycie całkowite

Z uwagi na krótki czas obserwacji w ramieniu PEMBR + PP w badaniu Afzal 2018 w żadnej grupie nie uzyskano mediany przeżycia całkowitego, natomiast odsetek zgonów w grupie PEMBR + PP był istotnie statystycznie niższy niż w ramieniu PP (18% vs 49%, Tabela 59).

Tabela 59.
Wyniki analizy klinicznej dla efektywności rzeczywistej PEMBR + PP oraz PP w odniesieniu do zgonów (populacja ogólna, Afzal 2018)

Punkt końcowy	PEMBR + PP	PP	Wartość p*
	n/N (%)	n/N (%)	
Zgony	3/17 (18%)	18/37 (49%)	0,030

Mediana okresu obserwacji PEMBR + PP vs PP: 4,99 mies. vs 12,85 mies.
*Wartość p raportowana przez autorów badania.

Przeżycie wolne od progresji

Stosowanie PEMBR + PP w porównaniu z PP przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji (Tabela 60). Odsetek pacjentów bez progresji choroby był znamienne statystycznie większy w grupie PEMBR + PP niż w grupie PP zarówno w populacji łącznej, jak również w podgrupie pacjentów z przerzutami do mózgu (Tabela 61).

Tabela 60.
Wyniki analizy klinicznej dla efektywności rzeczywistej PEMBR + PP oraz PP w odniesieniu do mediany przeżycia wolnego od progresji (populacja ogólna i z przerzutami do mózgu, Afzal 2018)

Populacja	PEMBR + PP		PP		PEMBR + PP vs PP	
	N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
Ogółem	17	NR	37	3,55 mies. [2,33; 4,9]	0,22 [0,073; 0,69]	0,009
Z przerzutami do mózgu	6	NR	12	4,1 mies. [1,4; 5,5]	0,67 [0,11; 3,9]	0,6

Mediana okresu obserwacji PEMBR + PP vs PP: 4,99 mies. vs 12,85 mies.
*Wartość p raportowana przez autorów badania.

Tabela 61.
Wyniki analizy klinicznej dla efektywności rzeczywistej PEMBR + PP oraz PP w odniesieniu do odsetka pacjentów z progresją choroby (Afzal 2018)

Populacja	PEMBR + PP	PP	Wartość p*
	n/N (%)	n/N (%)	
Ogółem	4/17 (24%)	31/37 (84%)	<0,001
Z przerzutami do mózgu	2/6 (33%)	11/12 (92%)	0,009

Mediana okresu obserwacji PEMBR + PP vs PP: 4,99 mies. vs 12,85 mies.
*Wartość p raportowana przez autorów badania.

Odpowiedź na leczenie

Stosowanie PEMBR + PP w porównaniu z PP wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania kontroli choroby (DCR), w tym całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie oraz ustabilizowania się choroby (Tabela 62). Czas do uzyskania najlepszej odpowiedzi na leczenie był krótszy w grupie PEMBR + PP w porównaniu z leczonymi schematem PP (Tabela 63).

Tabela 62.

Wyniki analizy klinicznej dla efektywności rzeczywistej PEMBR + PP oraz PP w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1 (populacja ogólna i z przerzutami do mózgu, Afzal 2018)

Punkt końcowy	Populacja	PEMBR + PP ^{a,b}		PP	Wartość p*
		n/N (%)		n/N (%)	
Odpowiedź ogólna					
Najlepsza odpowiedź (BR)	Całkowita odpowiedź (CR)	Ogółem	2/15 (13%) ^a	0/37 (0%)	0,016
		Z przerzutami do mózgu	1/5 (20%) ^b	0/12 (0%)	0,36
	Częściowa odpowiedź (PR)	Ogółem	6/15 (40%) ^a	15/37 (41%)	0,016
		Z przerzutami do mózgu	3/5 (60%) ^b	7/12 (58%)	0,36
	Stabilna choroba (SD)	Ogółem	5/15 (33%) ^a	5/37 (14%)	0,016
		Z przerzutami do mózgu	0/5 (0%) ^b	2/12 (17%)	0,36
	Progresja choroby (PD)	Ogółem	2/15 (13%) ^a	17/37 (46%)	0,016
		Z przerzutami do mózgu	1/5 (20%) ^b	3/12 (25%)	0,36
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)		Ogółem	8/15 (53%) ^a	15/37 (41%)	0,41
		Z przerzutami do mózgu	4/5 (80%) ^b	7/12 (58%)	0,75
Wskaźnik kontroli choroby (DCR)		Ogółem	13/15 (87%) ^a	20/37 (54%)	0,02
		Z przerzutami do mózgu	4/5 (80%) ^b	9/12 (75%)	0,68
Odpowiedź w centralnym układzie nerwowym					
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	Z przerzutami do mózgu	4/5 (80%) ^b	5/12 (42%)	0,14	

Mediana okresu obserwacji PEMBR + PP vs PP: 4,99 mies. vs 12,85 mies.

*Wartość p raportowana przez autorów badania.

a) U dwóch pacjentów w ramieniu PEMBR + PP odpowiedź na leczenie nie była oceniona radiologicznie.

b) U jednego pacjenta z przerzutami do mózgu w ramieniu PEMBR + PP odpowiedź na leczenie nie była oceniona radiologicznie.

Tabela 63.

Wyniki analizy klinicznej dla efektywności rzeczywistej PEMBR + PP oraz PP w odniesieniu do czasu uzyskania odpowiedzi na leczenie (BR) wg kryteriów RECIST 1.1 (populacja ogólna i z przerzutami do mózgu, Afzal 2018)

Punkt końcowy	Populacja	PEMBR + PP ^{a,b}		PP		Wartość p*
		N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	
Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (BR)	Ogółem	15 ^a	1,15 mies. (bd)	37	1,7 mies. (bd)	bd
	Z przerzutami do mózgu	5 ^b	1,1 mies. (bd)	12	1,67 mies. (bd)	bd

Mediana okresu obserwacji PEMBR + PP vs PP: 4,99 mies. vs 12,85 mies.

*Wartość p raportowana przez autorów badania.

a) U dwóch pacjentów w ramieniu PEMBR + PP odpowiedź na leczenie nie była oceniona radiologicznie.

b) U jednego pacjenta z przerzutami do mózgu w ramieniu PEMBR + PP odpowiedź na leczenie nie była oceniona radiologicznie.

8. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu (PEMBR), pemetreksedu (PMX), cisplatyny (CIS), karboplatyny (CRB):

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

W Aneksie (F.1) zostały przedstawione dane agencji EMA, które zostały pobrane z europejskiej bazy dotyczącej zgłoszeń o podejrzewanych zdarzeniach niepożądanych leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym. Dane te gromadzone są przy pomocy systemu EudraVigilance. Rejestrowane zgłoszenia wykorzystywane są następnie do oceny korzyści i ryzyka stosowania leków oraz monitorowania bezpieczeństwa po przyznaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Podkreśla się, że zebrane informacje niekoniecznie muszą być związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek, tym samym zgłoszone zdarzenia niepożądane nie powinno się uznawać jako spowodowane stosowaniem danego leku. Według danych EudraVigilance od czasu wprowadzenia na rynek:

- pembrolizumabu (rok 2015) zgłoszono 9 247 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu,
- pemetreksedu (rok 2004) zgłoszono 9 455 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu,
- cisplatyny (rok 2009) zgłoszono 18 738 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu,
- karboplatyny (rok 1999) zgłoszono 19 941 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu [46].

Ponadto w Aneksie (F.2) zaprezentowano dane pozyskane z bazy *VigiBase* (zarządzanej przez WHO *Uppsala Monitoring Centre*), w której gromadzone są doniesienia dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych z terytorium 131 państw członkowskich, od czasu wprowadzenia na rynek:

- pembrolizumabu (rok 2015) zgłoszono 13 201 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu, najczęściej raportowano epizody należące do grupy: „Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania”,
- pemetreksedu (rok 2004) zgłoszono 16 478 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu, najczęściej raportowano epizody należące do grupy: „Zaburzenia krwi i układu chłonnego”,

- cisplatyny (rok 2009) zgłoszono 72 422 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu, najczęściej raportowano epizody należące do grupy: „Zaburzenia żołądkowo-jelitowe”,
- karboplatyny (rok 1999) zgłoszono 55 349 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu, najczęściej raportowano epizody należące do grupy: „Zaburzenia krwi i układu chłonnego” [47].

Pembrolizumab (PEMBR)

Na stronie URPL oraz EMA odnaleziono dwa komunikaty dotyczące zmian w charakterystyce produktu leczniczego oraz ulotce dla pacjenta:

- w maju 2018 roku zaktualizowano sekcję działań niepożądanych o aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (zaburzenia układu nerwowego, częstość „rzadko”) [48, 49],
- w marcu 2017 roku poszerzono sekcję środków ostrożności o informację dotyczącą odrzucenia przeszczepu narządu łitego u pacjentów otrzymujących przeszczep oraz zaktualizowano sekcję działań niepożądanych o odrzucenie przeszczepionego narządu łitego (zaburzenia układu immunologicznego, częstość „nieznana”) [49, 50].

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

- w sierpniu 2018 roku zaktualizowano / poszerzono sekcję środków ostrożności o informację dotyczącą wystąpienia zapalenia nerek oraz dysfunkcji nerek o podłożu immunologicznym; zaktualizowano też sekcję działań niepożądanych o dane z badań klinicznych dla NDRP, [51]
- w czerwcu 2018 roku poszerzono sekcję środków ostrożności o informację dotyczącą wystąpienia zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym (ciężkich, prowadzących do zgonu) w trakcie leczenia i po zaprzestaniu terapii, oraz zaktualizowano sekcję działań niepożądanych o dane z badań klinicznych dla raka szyjki macicy, [51]
- w listopadzie 2017 roku poszerzono sekcję środków ostrożności o informację dotyczącą zwiększonej śmiertelności u pacjentów ze szpiczakiem mnogim po podaniu terapii skojarzonej z analogiem talidomidu oraz deksametazonem, [51]
- we wrześniu 2017 roku poszerzono sekcję środków ostrożności o informację dotyczącą zdarzeń niepożądanych obejmujących zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczną nekrolizę naskórka, [51, 52]
- w lipcu 2017 roku poszerzono sekcję środków ostrożności o informację dotyczącą skórnych zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym prowadzących w niektórych przypadkach do zgonu oraz dotyczącą odrzucenia przeszczepu narządów ciała u pacjentów otrzymujących przeszczep, jak również zaktualizowano / poszerzono sekcję działań niepożądanych odnośnie do zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym (zapalenia płuc, zapalenia okrężnicy, wirusowego zapalenia wątroby, edokrynopatii, zapalenia i dysfunkcji nerek, zapalenia skóry, innych reakcji o podłożu immunologicznym), [51]

- w maju 2017 roku poszerzono sekcję środków ostrożności o informację dotyczącą zdarzeń niepożądanych związanych z wlewem (ciężkich, prowadzących w niektórych przypadkach do zgonu), [51]
- w październiku 2016 roku zaktualizowano / poszerzono sekcję działań niepożądanych odnośnie do zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym (zapalenia płuc, zapalenia okrężnicy, wirusowego zapalenia wątroby, edokrynopatii, zapalenia i dysfunkcji nerek, zapalenia skóry, innych reakcji o podłożu immunologicznym), zdarzeń niepożądanych związanych z wlewem oraz zaktualizowano sekcję działań niepożądanych o dane z badań klinicznych dla NDRP [51].

Na stronie FDA odnaleziono powiadomienie upublicznione w czerwcu 2015 roku dotyczące wprowadzenia zmian w sekcji środków ostrożności w ulotce produktu leczniczego Keytruda (PEMBR). Dodano informację o możliwości wystąpienia u osób stosujących lek zapalenia przysadki mózgowej, nadczynności gruczołu tarczowego, cukrzycy typu 1 oraz innych niepożądanych zdarzeń o podłożu immunologicznym (ciężkiego zapalenia skóry, zespołu miastenicznego, zapalenia nerwu wzrokowego, rabdomiolizy), a także reakcji związanych z wlewem mających postać ciężką i zagrażającą życiu [53].

Wszystkie opisane komunikaty bezpieczeństwa FDA zostały ujęte w ulotce / charakterystyce produktu Keytruda z sierpnia 2018 roku [51].

Ponadto na stronie FDA odnaleziono komunikat bezpieczeństwa ze stycznia–marca 2017 odnośnie do informacji o możliwości wystąpienia toksyczności w obrębie oczu, w tym utratę widzenia i odwarstwienie siatkówki. Zgodnie z aktualizacją z dnia 30 czerwca 2017 roku FDA jest w toku oceny zasadności podejmowania działań regulacyjnych [54].

Na stronie MHRA odnaleziono komunikat z dnia 20 lipca 2017 roku dotyczący odrzucenia przeszczepu narządów ciała u pacjentów leczonych pembrolizumabem, niwolumabem lub ipilimumabem. W związku z powyższym zalecane jest rozważenie korzyści ze stosowania wymienionych leków w porównaniu do ryzyka związanego z możliwym odrzuceniem przeszczepionego narządu u danego pacjenta [55].

Pemetreksed (PMX)

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

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

- w kwietniu 2018 roku poszerzono sekcję działań niepożądanych o informacje zebrane w badaniach klinicznych dla NDRP, [56]
- w listopadzie 2017 roku zaktualizowano / poszerzono sekcję środków ostrożności o informację dotyczącą zwiększonego ryzyka mielosupresji bez suplementacji witaminowej, wystąpienia niewydolności nerek, toksyczności skórnej, śródmiąższowego zapalenia płuc, toksyczności po promieniowaniu, zwiększonego ryzyka toksyczności w terapii skojarzonej z ibuprofenem u

pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, toksycznego działania na rozwój zarodka i płodu oraz poszerzono sekcję działań niepożądanych o informacje zebrane w badaniach klinicznych, jak i po wprowadzeniu leku na rynek w zakresie wystąpień mielosupresji, niewydolności nerek, pęcherzowej i złuszczej toksyczności skórnej, śródmiąższowego zapalenia płuc, toksyczności po promieniowaniu, [56]

- we wrześniu 2013 roku poszerzono sekcję działań niepożądanych o informację dotyczącą wystąpienia niedokrwistości hemolitycznej o podłożu immunologicznym, [57]
- w październiku 2012 roku sekcja środków ostrożności została poszerzona o zalecenie suplementacji doustnym kwasem foliowym oraz witaminą B12 domięśniowo celem redukcji nasilenia toksyczności hematologicznej i pokarmowej związanej ze stosowaniem produktu Alimta, jak również o zalecenie przyjmowania deksametazonu dzień przed, w dniu podania oraz dzień po podaniu PMX, [58]
- w czerwcu 2012 roku rozbudowano sekcję działań niepożądanych o doniesienia z prowadzonych badań klinicznych o przypadkach zapalenia błony śluzowej przełyku, [59]
- we wrześniu 2008 roku poszerzono sekcję działań niepożądanych o informacje zebrane w badaniach klinicznych, jak i po wprowadzeniu leku na rynek w zakresie wystąpienia zranień, zatruc oraz powikłań po podaniu leku, jak również zaburzeń oddechowych [59].

Wszystkie opisane komunikaty bezpieczeństwa FDA zostały ujęte w ulotce / charakterystyce produktu Alimta z kwietnia 2018 roku [56].

Cisplatyna (CIS)

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

FDA opublikowała następujące komunikaty bezpieczeństwa dotyczące produktów leczniczych zawierających CIS:

- z lutego 2015 roku o uwzględnieniu w sekcji zdarzeń niepożądanych ulotki informacji o możliwości ototoksyczności zależnej od czynników genetycznych (np. obecności wariantów genu kodującego S-metylotransferazę tiopuryny),
- z sierpnia 2011 roku o poszerzeniu sekcji środków ostrożności ulotki o informacje o możliwości wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia oraz o dodaniu do sekcji zdarzeń niepożądanych informacji o neurotoksyczności, w tym doniesieniach o leukoencefalopatii oraz o zespole odwracalnej tylnej leukoencefalopatii,
- z września 2010 roku o dodaniu nowych informacji do sekcji zdarzeń niepożądanych ulotki dotyczących nefrotoksyczności, zdarzeń hematologicznych i innych zdarzeń [60–62].

Karboplatyna (CRB)

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

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

- z grudnia 2012 roku oraz kwietnia 2015 roku o wycofaniu produktu do iniekcji firmy Hospira i Mylan z uwagi na widoczne stronty w leku; wlew wadliwego produktu może prowadzić do obstrukcji naczyń krwionośnych, co w konsekwencji może przyczynić się do: zawału miejscowego, zakrzepu z zatorami oraz zapalenia naczyń,
- z listopada 2010 roku o zmianach w ulotce produktu Paraplatin na podstawie doniesień po wprowadzeniu leku do obrotu o zdarzeniach odwodnienia oraz zapalenia jamy ustnej [63–65].

9. Opracowania wtórne

W ramach przeszukania systematycznego odnaleziono 2 przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia do analizy.

Xu 2018a

Celem przeglądu systematycznego z metaanalizą Xu 2018a była ocena skuteczności i bezpieczeństwa immunoterapii anty-PD1/PD-L1 skojarzonej z chemioterapią lub przeciwciałem CTLA4 stosowanej w leczeniu 1 linii u pacjentów z zaawansowanym rakiem płuca. Wiarygodność przeglądu oceniono jako krytycznie niską zgodnie z AMSTAR II. Charakterystykę przeglądu przedstawiono poniżej (Tabela 64).

Immunoterapia anty-PD1/PD-L1 skojarzona z chemioterapią została oceniona na podstawie 4 badań klinicznych (w tym 1 badania RCT dla PEMBR – KEYNOTE-021G). W populacji pacjentów z zaawansowanym, uprzednio nieleczonym NDRP:

- ogólną odpowiedź na leczenie (ORR) uzyskało 53% chorych [95%CI: 45%; 62%],
- kontrolę choroby (DCR) udało się uzyskać u 78% chorych [95%CI: 61%; 89%],
- 6-miesięczny wskaźnik PFS (odsetek pacjentów wolnych od progresji choroby lub zgonu) wyniósł 64% [95%CI: 43%; 84%],
- roczny wskaźnik OS (odsetek pacjentów pozostających przy życiu) wyniósł 69% [95%CI: 53%; 85%],
- najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi występującymi u pacjentów, które uznano za związane z zastosowanym leczeniem, były zmniejszenie apetytu, nudności, zmęczenie, łysienie oraz zdarzenia hematologiczne (neutropenia, anemia i trombocytopenia),
- najczęstszymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi występującymi u pacjentów, które uznano za związane z zastosowanym leczeniem, były zapalenie płuc (ang. *pneumonitis*), zmęczenie, niedokrwistość (anemia) oraz neutropenia.

Tabela 64.
Charakterystyka przeglądu systematycznego Xu 2018a [28]

Obszar	Charakterystyka
Cel	Ocena bezpieczeństwa i skuteczności immunoterapii anty-PD-1/PD-L1 skojarzonej z chemioterapią lub przeciwciałem CTLA4 stosowanej w leczeniu 1 linii u pacjentów z zaawansowanym rakiem płuca.
Populacja docelowa	Pacjenci z zaawansowanym rakiem płuca uprzednio nieleczeni systemowo
Źródła informacji medycznej (data przeszukania) / rodzaj analizy	Pubmed, SpringerLink, Embase, Web of Science, Medline, Cochrane Library (do 4 września 2017), doniesienia konferencyjne ASCO Annual Meetings, the European Society for Medical Oncology (ESMO), European Lung Cancer Conference (ELCC), and the World Conference of Lung cancer (WCLC) / Przegląd systematyczny i metaanaliza
Metodyka badań włączonych do przeglądu	Badania kliniczne (RCT, nRCT) opublikowane w j. angielskim
Oceniane interwencje	Immunoterapia anty-PD1/PD-L1, anty CTL4A
Liczba badań/liczba pacjentów*	1 RCT / 3 nRCT (60 / 121)

Obszar	Charakterystyka
Punkty końcowe	ORR, DCR, 6-miesięczny wskaźnik PFS, roczny wskaźnik OS
AMSTAR II	Krytycznie niska

* Przedstawiono dane dotyczące wyłącznie badań dla anty-PD-1/PD-L1 (pembrolizumab, niwolumab, atezolizumab) skojarzonych z chemioterapią.

Xu 2018b

Celem przeglądu systematycznego z metaanalizą Xu 2018b była ocena bezpieczeństwa immunoterapii anty-PD1/PD-L1/CTLA4 w monoterapii lub terapii skojarzonej z chemioterapią lub z drugim lekiem anty-PD1/PD-L1/CTLA4, stosowanej w leczeniu nowotworów złośliwych (w tym w terapii zaawansowanego lub przerzutowego raka płuca). Wiarygodność przeglądu oceniono jako krytycznie niską zgodnie z AMSTAR II. Charakterystykę przeglądu przedstawiono poniżej (Tabela 65).

Immunoterapia anty-PD1/PD-L1/CTLA4 w monoterapii lub terapii skojarzonej z chemioterapią lub z drugim lekiem anty-PD1/PD-L1/CTLA4 stosowana w terapii raka płuca została oceniona na podstawie 12 badań klinicznych (w tym 2 badań RCT dla PEMBR wśród uprzednio nieleczonych pacjentów z NDRP – KEYNOTE-021G, KEYNOTE-024 oraz 1 badania RCT dla PEMBR wśród uprzednio leczonych pacjentów z rakiem płuca – KEYNOTE-010). W populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym, uprzednio nieleczonym lub nieleczonym rakiem płuca najlepszy profil bezpieczeństwa wykazuje immunoterapia anty-PD1/PD-L1/CTLA4 w monoterapii (PEMBR, niwolumab, atezolizumab) w porównaniu z gorszym profilem charakterystycznym dla terapii skojarzonych (chemioterapii, oraz najgorszym profilem charakterystycznym dla terapii skojarzonej złożonej z jednego leku anty-PD1/PD-L1/CTLA4 i chemioterapii).

Tabela 65.
Charakterystyka przeglądu systematycznego Xu 2018b [29]

Obszar	Charakterystyka
Cel	Ocena bezpieczeństwa immunoterapii anty-PD1/PD-L1/CTLA4 w monoterapii lub skojarzonej z chemioterapią lub z drugim lekiem anty-PD1/PD-L1/CTLA4 w leczeniu różnych nowotworów złośliwych (czerniaka, raka płuca, nowotworu głowy i szyi, nowotworu układu moczowego, nowotworu układu trawiennego).
Populacja docelowa	Pacjenci z nowotworami złośliwymi leczeni immunoterapią anty-PD1/PD-L1, anty CTL4A jako monoterapia lub w leczeniu skojarzonym z drugim lekiem anty-PD1/PD-L1/CTLA4 lub chemioterapią (terapia konwencjonalna)
Źródła informacji medycznej (data przeszukania) / rodzaj analizy	Pubmed, Embase, Cochrane Library, Web of Science (od stycznia 2007 do lutego 2018) / Przegląd systematyczny i metaanaliza
Metodyka badań włączonych do przeglądu	Randomizowane badania kliniczne <i>head-to head</i> (RCT H2H) porównujące immunoterapię z chemioterapią lub immunoterapią, oraz wysokiej jakości RCT z grupą kontrolną PLC i badania nierandomizowane jednoramienne (nRCT) opublikowane w j. angielskim
Oceniane interwencje	Immunoterapia anty-PD1/PD-L1, anty CTL4A
Liczba badań/liczba pacjentów*	12 RCT (6 259)
Punkty końcowe	Bezpieczeństwo (TRAE 1–5 stopnia, TRAE 3–4 stopnia)
AMSTAR II	Krytycznie niska

* Przedstawiono dane dotyczące wyłącznie badań dla raka płuca.

10. Wnioski i podsumowanie

W zgodzie z treścią proponowanego programu lekowego stanowiącego wnioskowane wskazanie refundacyjne analiza zawiera wyniki uzyskane w populacji ogólnej pacjentów niezależnie od braku/obecności i poziomu ekspresji PD-L1 oraz wyniki uzyskane w podziale na trzy subpopulacje o określonym odsetku ekspresji PD L1 (PD-L1 TPS) na komórkach nowotworowych w zakresie następujących poziomów: $\geq 50\%$, 1–49% oraz $< 1\%$. Populacja ogólna jak i ww. subpopulacje stanowią populację wnioskowaną będącą przedmiotem oceny HTA.

Leczenie skojarzone obejmujące PEMBR oraz chemioterapię cechuje się wysoką aktywnością przeciwnowotworową w terapii I linii u dorosłych pacjentów z przerzutowym, niepłaskonabłonkowym NDRP.

W porównaniu bezpośrednim wykazano, że PEMBR + PP względem PP powoduje istotne statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji wśród chorych z niepłaskonabłonkowym NDRP. Odnotowano także istotną statystycznie przewagę PEMBR + PP nad PP odnośnie do prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie, w tym odpowiedzi częściowej, jak również kontroli choroby. Uzyskany efekt terapeutyczny cechował się wysoką istotnością kliniczną z redukcją ryzyka zgonu o około 50%.

Co istotne, obserwowany efekt był niezależny od braku ekspresji PD-L1 (PD-L1 TPS $< 1\%$), jak i obecności ekspresji PD-L1 – zarówno w 1–49% komórek jak i w przynajmniej 50% komórek (PD-L1 TPS 1–49% oraz PD-L1 TPS $\geq 50\%$), a także innych analizowanych czynników modyfikujących, w tym typu zastosowanej pochodnej platyny. Leczenie PEMBR + PP w porównaniu z PP wiązało się z około 40-procentowym zmniejszeniem ryzyka zgonu u pacjentów bez ekspresji oraz z około 60-procentową redukcją tego ryzyka u pacjentów z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$.

PEMBR jest terapią immunologiczną, cechującą się specyficznym profilem bezpieczeństwa, dlatego u pacjentów otrzymujących ten preparat w schemacie PEMBR + PP częściej niż w grupie leczonej PP występowały zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym ogółem, a także pod postacią niedoczynności tarczycy. Leczenie skojarzone PEMBR + PP wiązało się także z częstszym niż w grupie PP występowaniem AE prowadzących do zaprzestania terapii. Wysoka skuteczność ocenianego schematu oraz jego akceptowalny profil bezpieczeństwa znalazły natomiast odzwierciedlenie w ocenie jakości życia pacjentów. Wśród leczonych PEMBR + PP w porównaniu z PP wystąpiła istotna statystycznie poprawa globalnej oceny stanu zdrowia, a także odczuwania bólu oraz duszności.

W subpopulacji pacjentów z co najmniej 50% ekspresją PDL-1 porównanie pośrednie z dostosowaniem metodą Büchera nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy PEMBR + PP i PEMBR w zakresie przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji, odpowiedzi na leczenie, zaprzestania terapii niezależnie od przyczyny, jak również ryzyka wystąpienia IMAE – zdarzeń niepożądanych typowych dla terapii immunologicznych. W grupie PEMBR + PP w porównaniu z PEMBR częstsze było

natomiast występowanie niektórych zdarzeń niepożądanych, typowych dla schematu chemioterapii stosowanego w grupie badanej. W obu grupach porównywalny był czas do pogorszenia jakości życia obejmującej ocenę odczuwania bólu w klatce piersiowej, kaszlu oraz duszności oraz globalnej oceny jakości życia i większości komponent domeny funkcjonowania/objawów, za wyjątkiem istotnego statystycznie pogorszenia w grupie PEMBR + PP w porównaniu z PEMBR funkcjonowania fizycznego oraz funkcjonowania społecznego pacjentów, jak również zwiększenia odczuwania dolegliwości związanych ze zmęczeniem oraz nudnościami i wymiotami.

Wysoka skuteczność schematu PEMBR + PP obserwowana w badaniach klinicznych została także potwierdzona w retrospektywnym badaniu oceniającym efektywność praktyczną, gdzie stosowanie PEMBR + PP w porównaniu z PP przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji oraz zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie.

Podsumowanie wyników analizy klinicznej przedstawiono poniżej (Tabela 66, Tabela 67, Tabela 68).

Tabela 66.

Podsumowanie wyników analizy skuteczności, bezpieczeństwa oraz jakości życia dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z nieplaskonabłonkowym NDRP (populacja ogólna)

Punkt końcowy		Wynik
Ocena skuteczności		
Przeżycie całkowite (OS)		HR = 0,49 [0,38; 0,64], wartość p <0,001 HR = 0,56 [0,32; 0,95]*, wartość p = 0,0151*
Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym (OS) w 12. i 24. miesiącu od randomizacji		12 mies. od randomizacji: 69% vs 49% 24 mies. od randomizacji: 67%* vs 48%*
Przeżycie wolne od progresji (PFS)	Niezależna, zaślepiena centralna ocena radiologiczna	HR = 0,52 [0,43; 0,64], wartość p <0,001
	Ocena badacza	HR = 0,53 [0,43; 0,64], wartość p <0,00001
Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji (PFS) w 12. miesiącu od randomizacji		12 mies. od randomizacji: 34% vs 17%
Odpowiedź na leczenie	ORR	RR = 2,51 [1,86; 3,39], NNT = 4 [3; 5]
	CR	RR = 1,00 [0,09; 11,02], RD = 0,00002 [-0,01; 0,01]
	PR	RR = 2,55 [1,88; 3,46], NNT = 4 [3; 5]
	Sdi**	RR = 0,72 [0,60; 0,87], NNT = 7 [5; 17]
	PD	RR = 0,70 [0,43; 1,12], RD = -0,04 [-0,09; 0,01]
Ocena badacza	DCR	RR = 1,20 [1,09; 1,33], NNT = 8 [5; 15]
	ORR	RR = 2,20 [1,63; 2,97], NNT = 5 [4; 7]
	CR	RR = 2,52 [0,12; 52,21], RD = 0,005 [-0,01; 0,01]
	PR	RR = 2,17 [1,61; 2,93], NNT = 5 [4; 7]
	Sdi**	RR = 0,76 [0,63; 0,91], NNT = 9 [5; 26]
	PD	RR = 0,64 [0,44; 0,95], NNT = 15 [8; 193]

Punkt końcowy		Wynik
DCR		RR = 1,16 [1,05; 1,28], NNT = 10 [6; 27]
Zaprzestanie terapii		
Ogółem		RR = 0,81 [0,73; 0,89], NNT = 7 [5; 12]
Odsetek pacjentów, którzy zaprzestali terapii	Kliniczna progresja choroby	RR = 0,42 [0,19; 0,93]
		RD = -0,04 [-0,07; 0,0002]
	Radiologiczna progresja choroby	RR = 0,63 [0,53; 0,75], NNT = 5 [4; 8]
	Zdarzenia niepożądane	RR = 1,85 [1,18; 2,91], NNH = 12 [7; 32]
Ocena bezpieczeństwa		
Zdarzenia niepożądane ogółem	AE ogółem	RR = 1,01 [0,99; 1,02], RD = 0,01 [-0,01; 0,02]
	AE 3–5. stopnia	RR = 1,02 [0,90; 1,15], RD = 0,01 [-0,07; 0,09]
	IMAE ogółem	RR = 1,91 [1,26; 2,90], NNH = 9 [5; 20]
	IMAE 3–5. stopnia	RR = 2,00 [0,98; 4,06] NNH = 22 [11; 216]
Ocena jakości życia		
Czas do pogorszenia stanu zdrowia mierzonego przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ LC13/C30 złożonego z oceny odczuwania bólu w klatce piersiowej (LC13 Q10), kaszlu (LC13 Q1) oraz duszności (C30 Q8)		HR = 0,81 [0,60; 1,09], wartość p = 0,081
Globalna ocena stanu zdrowia w 21. tyg. badania – średnia zmiana wyników w odniesieniu do komponentów kwestionariusza EORTC QLQ-C30		MD = 5,27 [1,07; 9,47], wartość p = 0,014
Globalna ocena stanu zdrowia w 21. tyg. badania – odsetek pacjentów, u których doszło do polepszenia, stabilizacji lub pogorszenia	Polepszenie	RR = 1,31 [0,86; 1,99], RD = 0,07 [-0,03; 0,17]
	Brak zmian	RR = 1,15 [0,86; 1,54], RD = 0,06 [-0,06; 0,17]
	Pogorszenie	RR = 0,68 [0,49; 0,95], NNT = 9 [5; 104]

Zielony – wynik IS na korzyść PEMBR + PP; Żółty – wynik IS na korzyść PP, Szary – wynik NS.

Mediana OB.: 10,5 mies.; *Dla przeżycia całkowitego dodatkowo zaprezentowano wynik z badania KN-021G dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (Mediana OB.: 23,9 mies.). **Traktowano jako negatywny punkt końcowy.

Tabela 67.

Podsumowanie wyników analizy skuteczności dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z nieplaskonabłonkowym NDRP w zależności od statusu ekspresji PD-L1

Punkt końcowy		Wynik
PD-L1 TPS ≥50%		
Przeżycie całkowite (OS)		HR = 0,42 [0,26; 0,68], wartość p = 0,00012
Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym (OS) w 12. miesiącu od randomizacji		12 mies. od randomizacji: 73% vs 48%
Przeżycie wolne od progresji (PFS)		HR = 0,36 [0,25; 0,52], wartość p <0,00001
Odpowiedź na leczenie	ORR – Niezależna, zaślepią centralna ocena radiologiczna	RR = 2,68 [1,71; 4,22], NNT = 3 [2; 4]
PD-L1 TPS 1–49%		
Przeżycie całkowite (OS)		HR = 0,55 [0,34; 0,90], wartość p = 0,00808

Punkt końcowy		Wynik
Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym (OS) w 12. miesiącu od randomizacji		12 mies. od randomizacji: 72% vs 51%
Przeżycie wolne od progresji (PFS)		HR = 0,55 [0,37; 0,81], wartość p = 0,00104
Odpowiedź na leczenie	ORR – Niezależna, zaślepią centralna ocena radiologiczna	RR = 2,34 [1,37; 4,00], NNT = 4 [3; 8]
PD-L1 TPS <1%		
Przeżycie całkowite (OS)		HR = 0,59 [0,38; 0,92], wartość p = 0,00951
Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym (OS) w 12. miesiącu od randomizacji		12 mies. od randomizacji: 62% vs 52%
Przeżycie wolne od progresji (PFS)		HR = 0,75 [0,53; 1,05], wartość p = 0,04756
Odpowiedź na leczenie	ORR – Niezależna, zaślepią centralna ocena radiologiczna	RR = 2,26 [1,17; 4,35], NNT = 6 [4; 17]

Zielony – wynik IS na korzyść PEMBR + PP; Żółty – wynik IS na korzyść PP, Szary – wynik NS.
Mediana OB.: 10,5 mies.

Tabela 68.

Podsumowanie wyników analizy skuteczności, bezpieczeństwa oraz jakości życia dla porównania pośredniego PEMBR + PP względem PEMBR u pacjentów z NDRP TPS ≥50% (ekspresja PD-L1 w przynajmniej 50% komórek)

Punkt końcowy		Wynik
Ocena skuteczności		
Przeżycie całkowite (OS)		HR = 0,75 [0,39; 1,44]
Przeżycie wolne od progresji (PFS)		HR = 0,65 [0,40; 1,07]
Odpowiedź na leczenie	ORR – Niezależna, zaślepią centralna ocena radiologiczna	RR = 1,67 [0,96; 2,88]
Zaprzestanie terapii		
Odsetek pacjentów, którzy zaprzestali terapii	Ogółem	RR = 1,10 [0,89; 1,35]
	Zdarzenia niepożądane	RR = 1,79 [0,81; 3,93]
Ocena bezpieczeństwa		
Zdarzenia niepożądane ogółem	AE ogółem	1,02 [0,97; 1,07]
	AE 3–5. stopnia	1,40 [1,12; 1,74]
	IMAE ogółem	0,31 [0,13; 0,73]
Ocena jakości życia		
Czas do pogorszenia stanu zdrowia w 12–15. tyg. badania względem wartości początkowej, mierzonego przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-LC13/C30 złożonego z oceny odczuwania bólu w klatce piersiowej, kaszlu oraz duszności		HR = 1,23 [0,75; 2,01]
Globalna ocena stanu zdrowia w 12–15. tyg. badania – średnia zmiana wyników w odniesieniu do komponentów kwestionariusza EORTC QLQ-C30		MD = -4,24 [-10,40; 1,92]
Globalna ocena stanu zdrowia w 12–15. tyg. badania – odsetek pacjentów, u których doszło do polepszenia, stabilizacji lub pogorszenia	Polepszenie	RR = 0,72 [0,46; 1,14]
	Brak zmian	RR = 1,17 [0,82; 1,66]
	Pogorszenie	RR = 1,23 [0,75; 2,01]

KN-189 vs KN-024: Mediana OB.: 10,5 mies. (KN-189), 11,2 mies. (KN-024).

11. Ograniczenia

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

1. Brak zaślepienia w dwóch z trzech badań (KEYNOTE-021G, KEYNOTE-024) włączonych do analizy. Jednakże:
 - a. główne badanie rejestracyjne KEYNOTE-189 było zaślepienie,
 - b. badanie KEYNOTE-021G jako badanie II fazy nie musiało być zaślepienie, gdyż ostateczna weryfikacja efektu nastąpiła w ramach ww. badania fazy III,
 - c. natomiast badanie KEYNOTE-024 było niezaślepienie, gdyż chemioterapia stosowana w grupie kontrolnej oparta była na pochodnych platyny, które cechują się szeregiem bardzo specyficznych zdarzeń nieporządných, więc zaślepienie w takim przypadku nie byłoby skuteczne.
2. Brak porównania bezpośredniego z monoterapią PEMBR i tym samym konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego metodą Buchera (PEMBR + PP z monoterapią PEMBR) w oparciu o badania KEYNOTE-189 i KEYNOTE-024., które obarczone jest szeregiem ograniczeń (różnice w populacji odnośnie do ekspresji PD-L1, podtypów NDRP, stosowanej chemioterapii, a także różnice w liczebności badań):
 - a. W grupach kontrolnych w badaniu KEYNOTE-189 wszyscy otrzymywali PMX i pochodną platyny, w badaniu KEYNOTE-024 znacząca większość pacjentów (83%) także stosowała ten schemat. Przeprowadzona dla podstawowego punktu końcowego (przeżycia całkowitego) analiza w warstwach wykazała, że efekty obserwowane w całej populacji badania KEYNOTE-042 obejmują także pacjentów w subpopulacji stosującej PMX i mogły stanowić podstawę do porównania pośredniego. Ponadto schemat złożony z PMX i pochodnej platyny ma zbliżoną (lub nieznacznie większą) skuteczność co inne schematy dwulekowe zawierające pochodną platyny, co jednak może konserwatywnie faworyzować wyniki dla monoterapii PEMBR względem terapii PEMBR + PP.
 - b. W badaniu KEYNOTE-189 oraz rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne NDRP o typie niepłaskonabłonkowym było kryterium włączenia koniecznym do spełnienia. W badaniu KEYNOTE-024 NDRP o typie niepłaskonabłonkowym stwierdzono u 82% pacjentów, aczkolwiek należy podkreślić, że w badaniu zastosowano stratyfikację odnośnie do podtypu histologicznego NDRP (niepłaskonabłonkowy vs płaskonabłonkowy), co oznacza, że efekty obserwowane w subpopulacji z niepłaskonabłonkowym NDRP mogły stanowić podstawę do porównania pośredniego.
 - c. W badaniu KEYNOTE-024 obecność ekspresji PD-L1 TPS $\geq 50\%$ była wymogiem koniecznym do włączenia do badania (100% pacjentów). W badaniu KEYNOTE-189 obecność ekspresji PD-L1 TPS $\geq 50\%$ była stwierdzona u około 30% pacjentów. Przeprowadzona dla badania KEYNOTE-189 analiza w warstwach wykazała, że efekty obserwowane w całej populacji badania KEYNOTE-189 obejmowały także pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek i mogły stanowić podstawę do porównania pośredniego.

3. Komparatorem w badaniach KEYNOTE-189 i KEYNOTE-21G była terapia indukcyjna obejmująca PLC + PMX + pochodną platyny, a następnie w ramach terapii podtrzymującej (*maintenance*) obejmująca stosowanie PMX. Aktualnie w Polsce terapia PMX nie jest refundowana w ramach monoterapii podtrzymującej leczenie. Jednakże wstępna analiza kliniczna przeprowadzona w ramach APD, oparta o badania RCT III fazy [3] wykazała, że stosowanie PMX w ramach leczenia podtrzymującego w porównaniu z brakiem stosowania terapii podtrzymującej wiąże się z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu przeżycia pacjentów (OS) oraz przeżyciem wolnym od progresji choroby (PFS). Skuteczność komparatora w badaniach KEYNOTE-189 i KEYNOTE-21G jest zatem istotnie wyższa, niż skuteczność terapii faktycznie stosowanej w Polsce (leczenie indukcyjne, a następnie brak leczenia podtrzymującego), a różnica w efektach terapeutycznych na korzyść terapii zawierającej PEMBR uzyskana w tych badaniach jest mniejsza, niż byłaby uzyskana na podstawie porównania z komparatorem nieobejmującym leczenia podtrzymującego. Oznacza to, że porównanie PEMBR + PP vs PP ujęte w niniejszej analizie klinicznej ma charakter konserwatywny.

12. Dyskusja

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 2 badania RCT porównujące PEMBR + PP ze schematem PP (badanie III fazy KEYNOTE-189 i badania II fazy KEYNOTE-021G), czyli głównym komparatorem uwzględnionych w analizach.

W zgodzie z treścią proponowanego programu lekowego stanowiącego wnioskowane wskazanie refundacyjne analiza zawiera wyniki uzyskane w populacji ogólnej pacjentów niezależnie od braku/obecności i poziomu ekspresji PD-L1 oraz wyniki uzyskane w podziale na trzy subpopulacje o określonym odsetku ekspresji PD L1 (PD-L1 TPS) na komórkach nowotworowych w zakresie następujących poziomów: $\geq 50\%$, 1–49% oraz $< 1\%$. Populacja ogólna jak i ww. subpopulacje stanowią populację wnioskowaną będącą przedmiotem oceny HTA.

Od niedawna w warunkach polskich u części pacjentów z grupy docelowej (PDL-1 $\geq 50\%$) refundowana jest monoterapia PEMBR, która została uznana za komparator dodatkowy w subpopulacji PDL-1 $\geq 50\%$, przy czym należy mieć na uwadze, że na razie stosowana jest u niewielkiego odsetka chorych. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących PEMBR + PP z monoterapią PEMBR. Zidentyfikowano jedno badanie z randomizacją (KEYNOTE-024) porównujące PEMBR z chemioterapią dwulekową (P-CTH), przeprowadzone u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek, które umożliwiło porównanie pośrednie metodą Büchera terapii PEMBR + PP z monoterapią PEMBR.

PEMBR + PP w porównaniu bezpośrednim ze schematem PP przyczynił się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia całkowitego, które zgodnie ze stanowiskiem FDA z 2015 roku, stanowi podstawowy punkt końcowy w badaniach oceniających efekty kliniczne terapii stosowanych w raku płuca [66] Przewaga ocenianej terapii widoczna była w dużym, rejestracyjnym badaniu III fazy (KEYNOTE-189) o 10-miesięcznej medianie okresu obserwacji oraz w badaniu II fazy o medianie okresu obserwacji wynoszącej prawie dwa lata (KEYNOTE-021G). Co więcej, obserwowano wyraźną różnicę na korzyść PEMBR + PP również w zakresie surogatów (PFS, odpowiedź na leczenie), co oznacza że efekt terapii jest spójny, a dowody na jej skuteczność jednoznaczne. Uzyskane wyniki porównań świadczą o różnicach nie tylko istotnych statystycznie, ale i klinicznie. Wartość NNT dla prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie wynosiła 4, co świadczy o wysokiej sile interwencji. Redukcja śmiertelności wynosiła około 50%, a odsetek rocznych i 2-letnich przeżyć był o około 20% wyższy w grupie PEMBR + PP.

Do badań oceniających PEMBR + PP włączano pacjentów bez względu na obecność i poziom ekspresji PD-L1. Analiza skuteczności obejmująca pierwszorzędowy oraz drugorzędowe punkty końcowe (OS, PFS oraz ORR) przeprowadzona w warstwach w zależności od statusu i poziomu ekspresji PD-L1 wykazała, że efekt terapeutyczny obserwowany wśród pacjentów z badania KEYNOTE-189 był spójny we wszystkich analizowanych subpopulacjach. Warto podkreślić, że terapia PEMBR + PP jest wysoce skuteczna także wśród chorych bez ekspresji PD-L1 lub z niskim poziomem tej ekspresji, u których monoterapia PEMBR nie ma wysokich szans na powodzenie i nie jest nawet dla takiej populacji zarejestrowana [67].

Efekt terapeutyczny uzyskiwany w badaniach nie różnił się także znamienne statystycznie (p dla interakcji $>0,05$) w zależności od rodzaju zastosowanej pochodnej platyny w schemacie PP (cisplatyna i karboplatyna), co oznacza, że przewaga terapii skojarzonej PEMBR + PP nad PP dotyczy całej analizowanej populacji niezależnie od rodzaju zastosowanej pochodnej platyny.

Z kolei w porównaniu pośrednim w podgrupie chorych z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy PEMBR + PP a monoterapią PEMBR w odniesieniu do wpływu na OS, PFS i odpowiedź na leczenie, przy czym porównanie to było obarczone szeregiem ograniczeń faworyzujących najpewniej grupę monoterapii (stosowanie schematu PMX + pochodna platyny nie u wszystkich chorych z grupy kontrolnej, brak zaślepienia w badaniu KEYNOTE-024).

Przeprowadzone porównanie pośrednie z dostosowaniem objęło 3 badania. Największe różnice pomiędzy badaniami były związane z cechami populacji włączonej do badań oraz zastosowanym leczeniem chemioterapeutycznym w grupie referencyjnej. W badaniu KEYNOTE-024 obecność ekspresji PD-L1 TPS $\geq 50\%$ była wymogiem koniecznym do włączenia do badania, jednak w badaniach dla PEMBR + PP ekspresja PD-L1 na poziomie $\geq 50\%$ była stwierdzona u około 30% chorych. Elementem różnicującym był też fakt, że co prawda większość (83%), ale nie wszyscy pacjenci z badania KEYNOTE-024 otrzymali schemat chemioterapii zawierający pemetreksed. Przeprowadzone analizy warstwowe pozwoliły jednak przyjąć, że efekty terapeutyczne obserwowane w całych populacjach badań KEYNOTE obejmują także osoby z wyżej omówionymi cechami i mogą być podstawą do porównania pośredniego z dostosowaniem.

Zestawienie surowych wartości parametrów statystycznych wskazuje, że pomimo braku różnic pomiędzy grupami w porównaniu pośrednim, siła interwencji schematu złożonego wydaje się być wyższa niż monoterapii PEMBR. W przypadku terapii złożonej poprawa przeżycia całkowitego wynosiła około 60% (HR = 0,42), a przeżycia wolnego od progresji około 65% (HR = 0,36), podczas gdy analogiczne wskaźniki dla monoterapii PEMBR były niższe i wynosiły odpowiednio 40% dla OS (HR = 0,60) oraz 50% dla PFS (HR = 0,50). Ponadto terapia skojarzona związana była z 2,7 razy wyższym prawdopodobieństwem uzyskania ORR, podczas gdy monoterapia PEMBR zwiększała to prawdopodobieństwo tylko o 1,6-krotnie. Trzeba też pamiętać, że w subpopulacji kwalifikującej się zarówno do monoterapii PEMBR, jak i terapii skojarzonej będą pacjenci z różnym poziomem ekspresji PD-L1 (od 50% do nawet 100%), których potencjał do uzyskania odpowiedzi na leczenie będzie

zróżnicowany. Dlatego pacjenci ci powinni mieć dostęp do dwóch opcji leczenia – PEMBR + PP oraz PEMBR, a ostateczna decyzja powinna być podejmowana w oparciu o indywidualną ocenę korzyści i ryzyka.

PEMBR jest terapią immunologiczną wiążącą się ze zwiększoną częstością występowania AE o podłożu immunologicznym (IMAE). Podkreślenia jednak wymaga fakt, że poszczególne IMAE raportowane w badaniach dla schematu PEMBR + PP dotyczyły nielicznych przypadków.

Należy być świadomym, że schemat trójlekowy łączący PEMBR z PP cechować się będzie profilem bezpieczeństwa obejmującym zdarzenia typowe zarówno dla leczenia immunologicznego jak i dla leczenia chemioterapeutycznego, co wskazuje na to, że do ich wystąpienia przyczynia się każda ze składowych tej terapii [67]. Oznacza to, że PEMBR + PP w porównaniu ze schematem PP będzie cechować się częstszymi zdarzeniami o podłożu immunologicznym, z kolei w porównaniu z monoterapią PEMBR uwidoczną się zdarzenia typowe dla różnicującej obie interwencje chemioterapii, na dodatek złożonej z dość toksycznej substancji jakim są pochodne platyny. Tendencja ta zarysowała się zwłaszcza w przeprowadzonym porównaniu pośrednim PEMBR + PP z PEMBR, w ramach którego wykazano znacznie wyższą częstość zdarzeń niepożądanych typowych dla chemioterapii (m.in. nudności, wymioty, anemia i neutropenia) w grupie stosującej leczenie skojarzone w porównaniu z monoterapią.

Podkreślić jednak należy, że bardzo wysoka skuteczność schematu PEMBR + PP przy jego akceptowalnym profilu bezpieczeństwa znalazła odzwierciedlenie w poprawie jakości życia chorych wyrażonej wyższym wynikiem globalnej oceny stanu zdrowia w porównaniu ze schematem PP. Z kolei terapia PEMBR + PP porównana z monoterapią PEMBR nie miała istotnego wpływu na ocenę globalnej jakości życia pacjentów, jednak wiązała się z pogorszeniem w obszarach funkcjonowania fizycznego i społecznego chorych, a także odnośnie do odczuwania niedogodności obejmujących zmęczenie, nudności oraz wymioty, na co potencjalny wpływ różnicujący mógł mieć fakt stosowania w grupie badanej dość uciążliwego schematu chemioterapeutycznego.

Wyniki uzyskane w ramach przeprowadzonych badań klinicznych II i III fazy są spójne z efektami uzyskanymi w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. Obserwacyjne badanie Afzal 2018 obejmujące 17 pacjentów leczonych PEMBR + PP i 37 pacjentów leczonych PP wykazało, że w toku obserwacji znamienne mniej chorych zmarło (18% vs 49%, wartość p 0,030), a czas do progresji choroby był znacznie dłuższy wśród leczonych opcją zawierającą PEMBR (HR = 0,22 [0,073; 0,69]).

Podsumowując, schemat PEMBR + PP stosowany w leczeniu I linii przerzutowego NDRP jest terapią o udowodnionej skuteczności o wysokim znaczeniu klinicznym przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Terapia PEMBR + PP daje szansę na znaczne wydłużenie przeżycia pacjentów cierpiących na obecnie źle rokującą chorobę, także takich z brakiem lub niskim poziomem ekspresji PD-L1, którzy aktualnie nie mają dostępu do leczenia najnowszej generacji.

13. Zestawienie weryfikacyjne / ocena zgodności analizy z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Tabela 69.

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, Aneks A APD: 4.1, 8	15-16, 19-21, 101-106 APD: 34-36, 48-67
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:		
1. opis problemu zdrowotnego	APD: 2	8-28
2. opis technologii opcjonalnych	APD: 8	48-67
3. przegląd systematyczny badań pierwotnych	2.1, 2.2, 2.3, Aneks A	13-18, 101-106
4. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	2.2	13-15
5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	9	78-79
§ 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	1.2, 2.2.	11-12, 13-15
7. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	2.2. APD: 8	13-15 APD: 48-67
§ 4.3 Przegląd zawiera:		
8. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	1.2, 2.2.	11-12, 13-15
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	Aneks A	101-106
11. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	3.1	Rysunek 2 str. 20
12. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	3.2, Aneks B	22-31, 107-122
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, 5, 6, 7, Aneks C, Aneks D	32-72, 123-163
14. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	8, Aneks F	73-77, 168-169
§ 4.4		
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	Nie dotyczy	Nie dotyczy

APD – Analiza Problemu Decyzyjnego [3]

14. Bibliografia

1. AOTMiT. (2016) Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA). Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytoczne-hta/> (6.2.2017).
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/Download.jsessionid=AE8D8CAA8A10C521F1AC2C047FC5CAFC?id=WDU20120000388&type=2> (6.2.2017).
4. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. (1997) The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 50(6):683–691.
5. Gandhi L. (2018) Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine* 378:2078–2092.
6. Gandhi L, Rodgríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, Angelis FD, Domine M, Clingan P, Hochmair MJ, Powell S, Cheng SY-S, Bischoff HG, Peled N, Grossi F, Jennens RR, i in. (2018) Abstract CT075: KEYNOTE-189: Randomized, double-blind, phase 3 study of pembrolizumab (pembro) or placebo plus pemetrexed (pem) and platinum as first-line therapy for metastatic NSCLC. *Cancer Res* 78(13 Supplement):CT075-CT075.
7. Hui R. Health-related quality of life (HRQoL) with pembrolizumab or placebo + pemetrexed + platinum in patients with metastatic non-squamous NSCLC: Keynote-189. 2018; 14:47.
8. Rodgríguez-Abreu, Garassino MC, Esteban E, Speranza G, Felip E, Domine M, Hochmair MJ, Powell S, Cheng SY-S, Bischoff HG, Peled N, Hui R, Reck M, Garon, Boyer M, i in. KEYNOTE-189 study of pembrolizumab (pembro) plus pemetrexed (pem) and platinum vs placebo plus pem and platinum for untreated, metastatic, nonsquamous NSCLC: Does choice of platinum affect outcomes? *ESMO Asia 2018 Congress*; 2018; 29 (9):ix150-ix169.
9. Garassino MC, Lez EF, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori M, Hospital Universitario Insular De Gran Canaria LP, University of Michigan AA, Hospital Universitario Central de Asturias O, D’ V, Hebron University Hospital V d’ B, Monté C, ré Centre GP gie, Oncology Department and Translational Oncology Division UHFJD, Otto Wagner Hospital V, Sanford Health SF, i in. (2018) Health-related quality of life (HRQoL) in the KEYNOTE-189 study of pembrolizumab (pembro) or placebo (pbo) + pemetrexed (pem) + platinum (plt) for metastatic NSCLC.
10. Study of Pemetrexed+Platinum Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With First Line Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-189/KEYNOTE-189) - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02578680> (18.9.2018).
11. Merck Clinical Trials KEYNOTE-189. Dostęp: <http://www.merck.com/clinical-trials/usmap.html> (18.9.2018).
12. FDA. (2018) KEYTRUDA (pembrolizumab) FDA label. KEYNOTE-024, KEYNOTE-189. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125514s035lbl.pdf.
13. EMA. (2018) Assessment report Keytruda. Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0043. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0043-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
14. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF, Gentzler RD, Martins RG, Stevenson JP, Jalal SI, Panwalkar A, Yang JC-H, Gubens M, Sequist LV, Awad MM, i in. (2016) Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *The Lancet Oncology* 17(11):1497–1508.
15. Langer C, Gadgeel SM, Borghaei H, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell S, Gentzler RD, Martins RG, Stevenson JP, Jalal SI, Panwalkar A, Yang JC-H, Gubens MA, Sequist LV, Awad MM, i in. (2016) Randomized, phase 2 study of carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab as first-line therapy for advanced NSCLC: KEYNOTE-021 cohort G. *Ann Oncol* 27(suppl_6):
16. Papadimitrakopoulou V, Gadgeel SM, Borghaei H, Gandhi L, Patnaik A, Powell SF, Gentzler RD, Martins RG, Stevenson J, Jalal SI, Panwalkar AW, Yang JC-H, Gubens MA, Sequist LV, Awad MM, i in. (2017) First-line carboplatin and pemetrexed (CP) with or without pembrolizumab (pembro) for advanced nonsquamous NSCLC: Updated results of KEYNOTE-021 cohort G. *JCO* 35(15_suppl):9094–9094.
17. Govindan R, Borghaei H, He S, Kim JS, Papadimitrakopoulou V. (2017) Pemetrexed plus Platinum Chemotherapy with or Without Immunotherapy in Non-Squamous NSCLC: Descriptive Safety Analysis. *Journal of Thoracic Oncology* 12(11):S2084–S2085.

18. Borghaei H, Langer C, Gadgeel S, Papadimitrakopoulou V, Patnaik A, Powell S, Gentzler R, Martins R, Stevenson J, Jalal S, Panwalkar A, Yang JC, Gubens M, Sequist L, Awad M, i in. (2017) Pemetrexed-Carboplatin Plus Pembrolizumab as First-Line Therapy for Advanced Nonsquamous NSCLC: KEYNOTE-021 Cohort G Update. *Journal of Thoracic Oncology* 12(11):S1791.
19. Borghaei H, Langer CJ, Gadgeel S, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF, Gentzler RD, Martins RG, Stevenson JP, Jalal SI, Panwalkar A, Yang JC-H, Gubens M, Sequist L, Awad MM, i in. (2017) Updated results from KEYNOTE-021 cohort G: A randomized, phase 2 study of pemetrexed and carboplatin (PC) with or without pembrolizumab (pembro) as first-line therapy for advanced nonsquamous NSCLC. *Ann Oncol* 28(suppl_5):
20. Borghaei H. Updated Results From KEYNOTE -021 Cohort G: A Randomized, Phase II Study of Pemetrexed and Carboplatin With or Without Pembrolizumab As First -Line Therapy for Advanced Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer. Abstract LBA49. 2017.
21. Borghaei H, Langer CJ, Gadgeel S, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF, Gentzler RD, Martins RG, Stevenson JP, Jalal SI, Panwalkar A, Yang JC-H, Gubens M, Sequist LV, Awad MM, i in. (2018) 24-Month Overall Survival from KEYNOTE-021 Cohort G: Pemetrexed and Carboplatin with or without Pembrolizumab as First-Line Therapy for Advanced Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 0(0):.
22. Ryan D, Gentzler CJL, University of Virginia C, Abramson Cancer Center U of P, Fox Chase Cancer Center P, Karmanos Cancer Center WSU, Department of Thoracic/Head and Neck Medical Oncology TU of TMACC, Laura and Isaac Perlmutter Cancer Center NLMC, Sanford Health SF, Seattle Cancer Care Alliance S, Cleveland Clinic C, Indiana University School of Medicine I, Sanford Roger Maris Cancer Center F, National Taiwan University Hospital T, University of California SF, Massachusetts General Hospital B, i in. (2018) 24-month overall survival from KEYNOTE-021 cohort G: Pemetrexed-carboplatin plus pembrolizumab as first-line therapy for advanced nonsquamous NSCLC.
23. A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Chemotherapy or Immunotherapy in Participants With Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-021/KEYNOTE-021) - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02039674> (18.9.2018).
24. Merck Clinical Trials KEYNOTE-021. Dostęp: <http://www.merck.com/clinical-trials/usmap.html> (18.9.2018).
25. (2016) Merck Clinical Trials KEYNOTE-021 Synopsis. Dostęp: https://www.spiapps.com/Upload/393_synopsis_final-redaction.pdf (18.9.2018).
26. FDA. (2018) KEYTRUDA (pembrolizumab) FDA label. KEYNOTE-021. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125514s046lbl.pdf.
27. Afzal MZ, Dragnev K, Shirai K. (2018) A tertiary care cancer center experience with carboplatin and pemetrexed in combination with pembrolizumab in comparison with carboplatin and pemetrexed alone in non-squamous non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis* 10(6):3575–3584.
28. Xu X, Huang Z, Zheng L, Fan Y. (2018) The efficacy and safety of anti-PD-1/PD-L1 antibodies combined with chemotherapy or CTLA4 antibody as a first-line treatment for advanced lung cancer. *Int. J. Cancer* 142(11):2344–2354.
29. Xu C, Chen Y-P, Du X-J, Liu J-Q, Huang C-L, Chen L, Zhou G-Q, Li W-F, Mao Y-P, Hsu C, Liu Q, Lin A-H, Tang L-L, Sun Y, Ma J. (2018) Comparative safety of immune checkpoint inhibitors in cancer: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 363:k4226.
30. Julie R. Brahmer, Maya Gottfried, Xiaoyun Li, Margaret Smith, Reshma A. Rangwala, Mary E. O'Brien. (2015) P1.01-078 Pembrolizumab vs Platinum-Based Chemotherapy for PD-L1-Strong-Positive NSCLC (Poster sessions). *Journal of Thoracic Oncology* 10(9):S407–S760.
31. Brahmer JR, Kim ES, Zhang J, Smith MM, Rangwala RA, O'Brien MER. (2015) KEYNOTE-024: Phase III trial of pembrolizumab (MK-3475) vs platinum-based chemotherapy as first-line therapy for patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) that expresses programmed cell death ligand 1 (PD-L1). *J. Clin. Oncol.* 33(suppl; abstr TPS8103):
32. Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csoszi T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N. PL04a.01 - Health-Related Quality of Life for Pembrolizumab vs Chemotherapy in Advanced NSCLC with PD-L1 TPS ≥50%: Data from KEYNOTE-024 (Abstract under Embargo until December 7, 7:00 CET) (Now Available).
33. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csoszi T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leiby MA, Lubiniecki GM, i in. (2016) Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 375(19):1823–1833.
34. Martin Reck. (2016) KEYNOTE-024: Pembrolizumab (pembro) vs platinum-based chemotherapy (chemo) as first-line therapy for advanced NSCLC with a PD-L1 tumor proportion score (TPS) ≥50% (abstract for LBA8_PR, ESMO Conference in Copenhagen, Denmark). Dostęp: <http://www.esmo.org/Conferences/ESMO-2016-Congress/Press-Media/Pembrolizumab-New-Option-for-First-Line-Treatment-of-Patients-with-Advanced-Lung-Cancer-and-High-PD-L1-Expression> (16.11.2016).
35. Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csoszi T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Zhang J, Lubiniecki GM, i in. (2017) Health-related quality-of-life results

- for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 18(12):1600–1609.
36. Brahmer JR, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csösz T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leiby MA, McLean J, i in. (2017) Progression after the next line of therapy (PFS2) and updated OS among patients (pts) with advanced NSCLC and PD-L1 tumor proportion score (TPS) ≥50% enrolled in KEYNOTE-024. *JCO* 35(15_suppl):9000–9000.
 37. COSA'a 44th Annual Scientific Meeting. Oral Abstracts. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology* 13(S4):60–105.
 38. Brahmer JR. Updated analysis of keynote-024: pembrolizumab vs platinum-based chemotherapy for advanced NSCLC with PD-L1 TPS >=50%. *Conference: 18th world conference on lung cancer of the international association for the study of lung cancer, IASLC 2017; 2017; Japan. Journal of thoracic oncology*,12:S1793–S1794.
 39. Brahmer JR. Health-related quality of life for pembrolizumab vs chemotherapy in advanced nsclc with PD-L1 TPS <U+2265>50%: Data from keynote-024. 2017; *Journal of Thoracic Oncology*,12:S8–S9.
 40. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csösz T, Vandormael K, Malbecq W, Pietanza MC, Brahmer J. (2018) Treatment switching—adjusted overall survival (OS) in KEYNOTE-024: First-line pembrolizumab versus chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Thoracic Oncology* 13(4):S112–S113.
 41. Study of Pembrolizumab (MK-3475) Compared to Platinum-Based Chemotherapies in Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-024/KEYNOTE-024) - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02142738> (18.9.2018).
 42. (2016) Merck Clinical Trials KEYNOTE-024 Synopsis. Dostęp: https://www.spiapps.com/Upload/326_3475-024%20CSR%20Synopsis_final-redaction.pdf (18.9.2018).
 43. Merck Clinical Trials KEYNOTE-024. Dostęp: <http://www.merck.com/clinical-trials/usmap.html> (18.9.2018).
 44. EMA. (2017) Assessment report Keytruda. Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0011. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003820/WC500222359.pdf.
 45. NICE. (2018) Pembrolizumab for untreated PD-L1-positive metastatic non-small-cell lung cancer [TA531]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta531/resources/pembrolizumab-for-untreated-pdl1-positive-metastatic-nonsmallcell-lung-cancer-pdf-82606895901637> (14.9.2018).
 46. EMA. (2019) Eudravigilance. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków. Dostęp: <http://www.adrreports.eu/pl/disclaimer.html> (12.6.2019).
 47. WHO. (2019) Baza VigiBase. Baza zdarzeń niepożądanych WHO. Dostęp: <http://www.vigiaccess.org/> (12.6.2019).
 48. EMA. (2018) New product information wording – Extracts from PRAC recommendations on signals. Pembrolizumab - Aseptic meningitis. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-14-17-may-2018-prac_en.pdf.
 49. URPL. (2018) Zalecenia dla podmiotów odpowiedzialnych | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Pembrolizumab. Dostęp: <http://urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/zalecenia-dla-podmiot%C3%B3w-odpowiedzialnych> (24.1.2019).
 50. EMA. (2017) New product information wording – Extracts from PRAC recommendations on signals. Pembrolizumab - Transplant rejection. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-6-9-march-2017-prac_en.pdf.
 51. FDA. (2018) Drug Safety Labeling Changes (SLC). Keytruda (pembrolizumab). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=263#>.
 52. FDA. (2019) Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS): April - June 2017. *FDA*.
 53. FDA. (2015) Komunikat bezpieczeństwa. Keytruda (pembrolizumab) Injection. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm454354.htm> (23.6.2016).
 54. FDA. (2018) Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS): January - March 2017. *FDA*.
 55. MHRA. (2017) 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>.
 56. FDA. (2018) Drug Safety Labeling Changes (SLC). Alimta (pemetrexed disodium). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1302>.
 57. 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).

58. 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).
59. 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).
60. FDA. MedWatch. Platinol and Platinol-AQ (cisplatin) for injection. Wrzesień 2010. WebContent, Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm230390.htm> (1.7.2015).
61. FDA. MedWatch. Platinol (cisplatin for injection, USP). Sierpień 2011. WebContent, Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm271342.htm> (1.7.2015).
62. FDA. (2015) Komunikat Bezpieczeństwa. CISplatin Injection, Sterile Aqueous Injection. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm437380.htm> (28.11.2016).
63. FDA. (2010) Komunikat bezpieczeństwa. Paraplatin (carboplatin) for Injection. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm235386.htm> (28.11.2016).
64. FDA. (2012) Komunikat bezpieczeństwa. Carboplatin Injection by Hospira: Recall - Visible Particulate Matter Identified. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm332358.htm> (28.11.2016).
65. FDA. (2015) Komunikat bezpieczeństwa. Injectable Products by Mylan: Recall - Presence of Particulate Matter. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm444517.htm> (28.11.2016).
66. 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).
67. EMA. (2018) ChPL Keytruda (pembrolizumab). Dostęp: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180904142328/anx_142328_pl.pdf (18.9.2018).
68. Maringwa JT, Quinten C, King M, Ringash J, Osoba D, Coens C, Martinelli F, Vercauteren J, Cleeland CS, Flechtner H, Gotay C, Greimel E, Taphoorn MJ, Reeve BB, Koch JS-V, i in. (2011) Minimal important differences for interpreting health-related quality of life scores from the EORTC QLQ-C30 in lung cancer patients participating in randomized controlled trials. *Support Care Cancer* 19(11):1753–1760.
69. European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module (QLQ-LC13). Dostęp: <http://qol.thoracic.org/sections/instruments/ae/pages/qlq-lc13.html> (19.1.2017).
70. 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.

15. Spis tabel, wykresów i rysunków

Tabele

Tabela 1.	Populacja, interwencja, komparatory, wyniki oraz metodyka badań (PICOS) dla analizy .	12
Tabela 2.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej.....	14
Tabela 3.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej dla badań do porównania pośredniego w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w przynajmniej 50% komórek	15
Tabela 4.	Publikacje dla PEMBR włączone do analizy klinicznej	20
Tabela 5.	Analizy pośrednie w badaniu KEYNOTE-021G.....	24
Tabela 6.	Chemioterapia stosowana w grupie kontrolnej badania KEYNOTE-042	26
Tabela 7.	Analizy pośrednie w badaniu KEYNOTE-024.....	26
Tabela 8.	Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy w zakresie metodyki.....	28
Tabela 9.	Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy w zakresie populacji.....	28
Tabela 10.	Ocena homogeniczności odnośnie do wyników skuteczności (mediana PFS, OS) dla grupy referencyjnej PP/P-CTH w badaniach włączonych do analizy klinicznej.....	29
Tabela 11.	Ocena homogeniczności odnośnie do wyników skuteczności (odsetki pacjentów z PFS, OS po 6 i 12 miesiącach) dla grupy referencyjnej PP/P-CTH w badaniach włączonych do analizy klinicznej	30
Tabela 12.	Ocena homogeniczności odnośnie do wyników skuteczności (odpowiedź na leczenie) dla grupy referencyjnej PP/P-CTH w badaniach włączonych do analizy klinicznej.....	30
Tabela 13.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP	32
Tabela 14.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym (OS) dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP	33
Tabela 15.	Analiza w podgrupach dla przeżycia całkowitego dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP (KN-189).....	33
Tabela 16.	Analiza w podgrupach dla przeżycia całkowitego dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP w zależności od rodzaju pochodnej platyny w schemacie PP (CRB vs CIS, KN-189) ^a	34
Tabela 17.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) wg kryteriów RECIST 1.1. dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP	35
Tabela 18.	Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji wg kryteriów RECIST 1.1. dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP wg niezależnej, zaślepionej centralnej oceny radiologicznej	35
Tabela 19.	Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP (KN-189)	36
Tabela 20.	Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP w zależności od rodzaju pochodnej platyny w schemacie PP (CRB vs CIS, KN-189) ^a	37
Tabela 21.	Odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1. dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP	38
Tabela 22.	Estymowane prawdopodobieństwo uzyskania DOR ≥ 6 mies. dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP wg niezależnej, zaślepionej centralnej oceny radiologicznej	39
Tabela 23.	Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR) i czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP	39
Tabela 24.	Analiza w podgrupach dla odpowiedzi na leczenie (ORR) wg kryteriów RECIST 1.1. dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP w zależności od rodzaju pochodnej platyny w schemacie PP (CRB vs CIS; KN-189) ^a	40
Tabela 25.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP PD-L1 TPS $\geq 50\%$ (KN-189)	40
Tabela 26.	Estymowane odsetki pacjentów z 12-miesięcznym przeżyciem całkowitym (OS) dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP PD-L1 TPS $\geq 50\%$ (KN-189)	41

Tabela 27.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) wg kryteriów RECIST 1.1. dla porównania PEMBR + PP wg niezależnej, zaślepionej centralnej oceny radiologicznej względem PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP PD-L1 TPS $\geq 50\%$ (KN-189)	41
Tabela 28.	Odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1. dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP w zależności od statusu ekspresji PD-L1 w ocenie niezależnej, zaślepionej centralnej oceny radiologicznej	42
Tabela 29.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP PD-L1 TPS 1–49% (KN-189)	43
Tabela 30.	Estymowane odsetki pacjentów z 12-miesięcznym przeżyciem całkowitym (OS) dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP PD-L1 TPS 1–49% (KN-189)	43
Tabela 31.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) wg kryteriów RECIST 1.1. dla porównania PEMBR + PP wg niezależnej, zaślepionej centralnej oceny radiologicznej względem PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP PD-L1 TPS 1–49% (KN-189)	44
Tabela 32.	Odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1. dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP PD-L1 TPS 1–49% w ocenie niezależnej, zaślepionej centralnej oceny radiologicznej	44
Tabela 33.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP PD-L1 TPS $< 1\%$ (KN-189)	45
Tabela 34.	Estymowane odsetki pacjentów z 12-miesięcznym przeżyciem całkowitym (OS) dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP PD-L1 TPS $< 1\%$ (KN-189)	45
Tabela 35.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) wg kryteriów RECIST 1.1. dla porównania PEMBR + PP wg niezależnej, zaślepionej centralnej oceny radiologicznej względem PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP PD-L1 TPS $< 1\%$ (KN-189)	46
Tabela 36.	Odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1. dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP PD-L1 TPS $< 1\%$ w ocenie niezależnej, zaślepionej centralnej oceny radiologicznej	47
Tabela 37.	Przeżycie całkowite (OS) – wyniki porównania pośredniego PEMBR + PP vs PEMBR u pacjentów z NDRP TPS $\geq 50\%$ (ekspresja PD-L1 w przynajmniej 50% komórek).....	48
Tabela 38.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) wg kryteriów RECIST 1.1. w ocenie niezależnej, zaślepionej oceny radiologicznej – wyniki porównania pośredniego PEMBR + PP vs PEMBR u pacjentów z NDRP TPS $\geq 50\%$ (ekspresja PD-L1 w przynajmniej 50% komórek)	48
Tabela 39.	Odpowiedź na leczenie (ORR) wg kryteriów RECIST 1.1. w ocenie niezależnej, zaślepionej centralnej oceny radiologicznej – wyniki porównania pośredniego PEMBR + PP vs PEMBR u pacjentów z NDRP	49
Tabela 40.	Zaprzestanie terapii dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP (KN-189)	50
Tabela 41.	Zaprzestanie terapii dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP (KN-021G).....	50
Tabela 42.	Zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP (KN-189)	52
Tabela 43.	Zdarzenia niepożądane raportowane u $\geq 15\%$ pacjentów dla porównania PEMBR + PP oraz PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP (KN-189).....	53
Tabela 44.	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania – zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (ang. <i>immune-mediated adverse events</i>) ^a dla porównania PEMBR + PP oraz PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP (KN-189).....	54
Tabela 45.	Zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP (KN-021G) ..	55
Tabela 46.	Zaprzestanie terapii – wyniki porównania pośredniego PEMBR + PP vs PEMBR u pacjentów z NDRP ^a	56
Tabela 47.	Zdarzenia niepożądane ogółem – wyniki porównania pośredniego PEMBR + PP vs PP u pacjentów z NDRP ^a (KN-189 vs KN-024).....	56
Tabela 48.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane – porównanie pośrednie PEMBR + PP vs PEMBR u pacjentów z NDRP ^a (KN-189 vs KN-024).....	57
Tabela 49.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym – wyniki porównania pośredniego PEMBR + PP vs PEMBR u pacjentów z NDRP ^a (KN-189 vs KN-024)	58
Tabela 50.	Zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, w tym zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment-related adverse events</i>) – wyniki	

	porównania pośredniego PEMBR + PP vs PP u pacjentów z NDRP ^a (KN-021G vs KN-024)	58
Tabela 51.	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment-related adverse events</i>) – wyniki porównania pośredniego PEMBR + PP vs PEMBR u pacjentów z NDRP ^a (KN-021G vs KN-024)	59
Tabela 52.	Czas do pogorszenia stanu zdrowia mierzonego przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-LC13/C30 złożonego z oceny odczuwania bólu w klatce piersiowej (LC13-Q10), kaszlu (LC13-Q1) oraz duszności (C30-Q8) dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP	60
Tabela 53.	Średnia zmiana wyników w odniesieniu do komponentów kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (globalna ocena jakości życia oraz skale funkcjonalne) dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP	61
Tabela 54.	Średnia zmiana wyników w odniesieniu do komponentów kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (skale objawowe) dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP ^{a,b,c}	62
Tabela 55.	Odsetek pacjentów, u których doszło do polepszenia, stabilizacji lub pogorszenia w obrębie poszczególnych domen kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP	64
Tabela 56.	Czas do pogorszenia stanu zdrowia w 12–15 tyg. badania względem wartości początkowej, mierzonego przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-LC13/C30 złożonego z oceny odczuwania bólu w klatce piersiowej, kaszlu oraz duszności – wyniki porównania pośredniego PEMBR + PP vs PEMBR u pacjentów z NDRP ^a	69
Tabela 57.	Średnia zmiana wyników w odniesieniu do komponentów kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w 12–15 tyg. badania względem wartości początkowej (globalna ocena jakości życia oraz skale oceny funkcjonalnej i objawów) – wyniki porównania pośredniego PEMBR + PP vs PEMBR u pacjentów z NDRP ^a	69
Tabela 58.	Odsetek pacjentów w 12–15 tyg. badania względem wartości początkowej, u których doszło do polepszenia, stabilizacji lub pogorszenia w obrębie poszczególnych domen kwestionariusza EORTC QLQ-C30 – wyniki porównania pośredniego PEMBR + PP vs PEMBR u pacjentów z NDRP ^a	70
Tabela 59.	Wyniki analizy klinicznej dla efektywności rzeczywistej PEMBR + PP oraz PP w odniesieniu do zgonów (populacja ogólna, Afzal 2018)	71
Tabela 60.	Wyniki analizy klinicznej dla efektywności rzeczywistej PEMBR + PP oraz PP w odniesieniu do mediany przeżycia wolnego od progresji (populacja ogólna i z przerzutami do mózgu, Afzal 2018)	71
Tabela 61.	Wyniki analizy klinicznej dla efektywności rzeczywistej PEMBR + PP oraz PP w odniesieniu do odsetka pacjentów z progresją choroby (Afzal 2018)	71
Tabela 62.	Wyniki analizy klinicznej dla efektywności rzeczywistej PEMBR + PP oraz PP w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1 (populacja ogólna i z przerzutami do mózgu, Afzal 2018)	72
Tabela 63.	Wyniki analizy klinicznej dla efektywności rzeczywistej PEMBR + PP oraz PP w odniesieniu do czasu uzyskania odpowiedzi na leczenie (BR) wg kryteriów RECIST 1.1 (populacja ogólna i z przerzutami do mózgu, Afzal 2018)	72
Tabela 64.	Charakterystyka przeglądu systematycznego Xu 2018a [28]	78
Tabela 65.	Charakterystyka przeglądu systematycznego Xu 2018b [29]	79
Tabela 66.	Podsumowanie wyników analizy skuteczności, bezpieczeństwa oraz jakości życia dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP (populacja ogólna)	81
Tabela 67.	Podsumowanie wyników analizy skuteczności dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP w zależności od statusu ekspresji PD-L1	82
Tabela 68.	Podsumowanie wyników analizy skuteczności, bezpieczeństwa oraz jakości życia dla porównania pośredniego PEMBR + PP względem PEMBR u pacjentów z NDRP TPS ≥50% (ekspresja PD-L1 w przynajmniej 50% komórek)	83
Tabela 69.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 dla analizy klinicznej	89
Tabela 67.	Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed)	101
Tabela 68.	Wynik wyszukiwania w bazie Embase	102
Tabela 69.	Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane	103
Tabela 70.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych i producentów leków	104

Tabela 71.	Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia (przeszukanie dla PEMBR)	104
Tabela 72.	Ocena wiarygodności badań obserwacyjnych (skala NICE) – badanie Afzal 2018	120
Tabela 73.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT na podstawie Cochrane Handbook.	121
Tabela 74.	Ekspozycja na leczenie dla porównania dla porównania PEMBR + PP oraz PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP (KN-189).....	123
Tabela 75.	Ekspozycja na leczenie dla porównania dla porównania PEMBR + PP oraz PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP (KN-021G).....	123
Tabela 76.	Pacjenci z niepłaskonabłonkowym NDRP biorący udział w badaniu dla porównania PEMBR + PP oraz PP (KN-189)	123
Tabela 77.	Pacjenci z niepłaskonabłonkowym NDRP biorący udział w badaniu dla porównania PEMBR + PP oraz PP (KN-021G).....	124
Tabela 78.	Analiza w podgrupach dla zdarzeń niepożądanych dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP w zależności od rodzaju pochodnej platyny w schemacie PP (CRB; KN-189)	125
Tabela 79.	Analiza w podgrupach dla zdarzeń niepożądanych dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP w zależności od rodzaju pochodnej platyny w schemacie PP (CIS; KN-189).....	126
Tabela 80.	Zdarzenia niepożądane raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów dla porównania PEMBR + PP oraz PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP (KN-189).....	126
Tabela 84.	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment-related adverse events</i>) stopnia 1–2. i 3. raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów dla porównania PEMBR + PP oraz PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP (KN-021G).....	128
Tabela 82.	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment-related adverse events</i>) stopnia 4. i 5. raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów dla porównania PEMBR + PP oraz PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP (KN-021G).....	130
Tabela 86.	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment-related adverse events</i>) raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów dla porównania PEMBR + PP oraz PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP (KN-021G).....	133
Tabela 84.	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania – zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym stopnia 1–2. i 3. (ang. <i>immune-mediated adverse events</i>) ^a dla porównania PEMBR + PP oraz PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP (KN-021G)	135
Tabela 85.	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania – zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym stopnia 4. i 5. (ang. <i>immune-mediated adverse events</i>) ^a dla porównania PEMBR + PP oraz PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP (KN-021G).....	136
Tabela 86.	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania – zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (ang. <i>immune-mediated adverse events</i>) ^a dla porównania PEMBR + PP oraz PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP (KN-021G)	136
Tabela 90.	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem oraz stopnia 3–4. (ang. <i>treatment-related adverse events</i>) raportowane u $\geq 15\%$ pacjentów dla porównania PEMBR + PP oraz PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP ^a (KN-021G).....	137
Tabela 88.	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania – zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym ogółem oraz stopnia 3–4. (ang. <i>immune-mediated adverse events</i>) ^a dla porównania PEMBR + PP oraz PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP ^a (KN-021G)	138
Tabela 89.	Odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1. dla porównania PEMBR + PP oraz PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP w ocenie niezależnej, zaślepionej centralnej oceny radiologicznej (metaanaliza KN-189 i KN-021G)	139
Tabela 90.	Analiza w podgrupach dla odpowiedzi na leczenie (ORR) wg kryteriów RECIST 1.1. dla porównania PEMBR + PP oraz PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP w ocenie niezależnej, zaślepionej centralnej oceny radiologicznej (metaanaliza KN-189 i KN-021G)	140
Tabela 94.	Zaprzestanie terapii dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP (metaanaliza KN-189 i KN-021G).....	140
Tabela 92.	IMAE ogółem dla porównania PEMBR + PP oraz PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP (metaanaliza KN-189 i KN-021G)	141
Tabela 96.	Przeżycie całkowite dla porównania PEMBR vs P-CTH u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$ (KN-024)	148

Tabela 97.	Estymowane odsetki pacjentów [95%CI] pozostających przy życiu dla PEMBR i P-CTH u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$ (KN-024)	148
Tabela 98.	Analiza w podgrupach dla przeżycia całkowitego dla porównania PEMBR vs P-CTH u pacjentów z NDRP z ekspresją PD L1 TPS $\geq 50\%$ ^a (KN-024).....	148
Tabela 99.	Przeżycie wolne od progresji dla porównania PEMBR vs P-CTH u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$ w ocenie niezależnej, zaślepionej centralnej oceny radiologicznej (KN-024).....	149
Tabela 100.	Estymowane odsetki pacjentów [95%CI] wolnych od progresji choroby dla PEMBR i P-CTH u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$ w ocenie niezależnej, zaślepionej centralnej oceny radiologicznej (KN-024).....	149
Tabela 101.	Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji dla porównania PEMBR vs P-CTH u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$ w ocenie niezależnej, zaślepionej centralnej oceny radiologicznej (KN-024).....	149
Tabela 102.	Odpowiedź na leczenie (ORR) dla porównania PEMBR vs P-CTH u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$ w ocenie niezależnej, zaślepionej centralnej oceny radiologicznej (KN-024).....	150
Tabela 103.	Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR) oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) dla PEMBR vs P-CTH u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$ w ocenie niezależnej, zaślepionej centralnej oceny radiologicznej (KN-024).....	151
Tabela 104.	Oszacowane wartości MID w wybranych skalach kwestionariusza EORTC QLQ-C30 [63] (KN-024).....	151
Tabela 105.	Średnia zmiana wartości wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (skala oceny funkcjonalnej i objawów) w 15 tyg. badania względem wartości początkowej dla PEMBR vs P-CTH u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$ (KN-024).....	152
Tabela 106.	Średnia zmiana wartości wyników kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 (skala oceny objawów związanych z rakiem płuc) w 15 tyg. badania względem wartości początkowej dla PEMBR vs P-CTH u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$ (KN-024)	153
Tabela 107.	Odsetek pacjentów, u których doszło do polepszenia, stabilizacji lub pogorszenia w 15 tyg. badania w obrębie poszczególnych domen kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dla porównania PEMBR oraz P-CTH u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$ ^a (KN-024).....	153
Tabela 108.	Odsetek pacjentów, u których doszło do pogorszenia w 15 tyg. badania w zakresie kaszlu, bólu w klatce piersiowej i duszności ocenianych z użyciem kwestionariusza EORTC QLQ-LC13, w porównaniu z wartością początkową dla PEMBR vs P-CTH u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$ ^a (KN-024)	154
Tabela 109.	Czas do pogorszenia w zakresie kaszlu, bólu w klatce piersiowej i duszności ocenianych z użyciem kwestionariusza EORTC QLQ-LC13, w porównaniu z wartością początkową dla PEMBR vs P-CTH u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$ (KN-024)	154
Tabela 110.	Pacjenci z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$ biorący udział w badaniu dla porównania PEMBR vs P-CTH (KN-024)	155
Tabela 111.	Zaprzestanie terapii dla porównania PEMBR vs P-CTH u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$ (KN-024)	155
Tabela 112.	Czas leczenia i liczba podanych cykli dla porównania PEMBR vs P-CTH u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$ (KN-024)	156
Tabela 113.	Zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania PEMBR oraz P-CTH u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$ (KEYNOTE-024)	156
Tabela 114.	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment-related adverse events</i>) raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów dla porównania PEMBR vs P-CTH u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$ * (KEYNOTE-024).....	158
Tabela 115.	Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (ang. (ang. <i>immune-mediated adverse events</i>)) dla porównania PEMBR vs P-CTH u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$ (KN-024)	159
Tabela 116.	Zdarzenia niepożądane ogółem raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów dla porównania PEMBR vs P-CTH u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$ ^{a,b} (KN-024).....	161
Tabela 117.	Zdarzenia niepożądane 3–5 stopnia raportowane u $\geq 1\%$ pacjentów dla porównania PEMBR vs P-CTH u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$ ^{a,b} (KN-024)	162
Tabela 115.	Formularz do oceny Ryzyka Błędu (ang. <i>Risk of Bias, RoB</i>) badań RCT zaproponowany przez Cochrane.....	164
Tabela 116.	Kryteria oceny ryzyka błędu zaproponowane przez Cochrane.....	165

Tabela 117. Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na grudzień 2018) [46]	168
Tabela 118. Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na grudzień 2018) [47]	168

Wykresy

Wykres 1. Przeżycie całkowite (OS) dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP (KN-189)	33
Wykres 2. Przeżycie wolne od progresji (PFS) wg kryteriów RECIST 1.1. dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP wg niezależnej, zaślepionej centralnej oceny radiologicznej (KN-189).....	36
Wykres 3. Przeżycie całkowite (OS) dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP oraz ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$ (KN-189).....	41
Wykres 4. Przeżycie wolne od progresji (PFS) wg kryteriów RECIST 1.1. dla porównania PEMBR + PP wg niezależnej, zaślepionej centralnej oceny radiologicznej względem PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP oraz ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$ (KN-189).....	42
Wykres 5. Przeżycie całkowite (OS) dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP oraz ekspresją PD-L1 TPS 1–49% (KN-189).....	43
Wykres 6. Przeżycie wolne od progresji (PFS) wg kryteriów RECIST 1.1. dla porównania PEMBR + PP wg niezależnej, zaślepionej centralnej oceny radiologicznej względem PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP oraz ekspresją TPS 1–49% (KN-189).....	44
Wykres 7. Przeżycie całkowite (OS) dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP oraz ekspresją PD-L1 TPS $< 1\%$ (KN-189).....	46
Wykres 8. Przeżycie wolne od progresji (PFS) wg kryteriów RECIST 1.1. dla porównania PEMBR + PP wg niezależnej, zaślepionej centralnej oceny radiologicznej względem PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP oraz ekspresją PD-L1 TPS $< 1\%$ (KN-189).....	47
Wykres 9. Czas do pogorszenia stanu zdrowia mierzonego przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-LC13/C30 złożonego z oceny odczuwania bólu w klatce piersiowej (LC13-Q10), kaszlu (LC13-Q1) oraz duszności (C30-Q8) dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP ^c	60
Wykres 10. Średnia zmiana wyników w 12 tyg. vs <i>baseline</i> w odniesieniu do komponentów kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (globalna ocena jakości życia oraz skale funkcjonalne i objawowe) dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP ^{a,b}	63
Wykres 11. Średnia zmiana wyników w 21 tyg. vs <i>baseline</i> w odniesieniu do komponentów kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (globalna ocena jakości życia oraz skale funkcjonalne i objawowe) dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP ^{a,b}	63
Wykres 12. Odsetek pacjentów, u których doszło do polepszenia, stabilizacji lub pogorszenia w 12. Tyg. badania w obrębie poszczególnych domen kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP .	67
Wykres 13. Odsetek pacjentów, u których doszło do polepszenia, stabilizacji lub pogorszenia w 21. Tyg. badania w obrębie poszczególnych domen kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP .	68

Rysunki

Rysunek 1. Schemat analizy klinicznej – porównania PEMBR + PP z PP i z PEMBR w monoterapii..	19
Rysunek 2. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA (przeszukanie dla PEMBR).....	20
Rysunek 3. Analiza w podgrupach dla przeżycia całkowitego dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP (KN-189).....	34
Rysunek 4. Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP (KN-189).....	37
Rysunek 5. Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji dla porównania PEMBR vs P-CTH u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$ w ocenie niezależnej, zaślepionej centralnej oceny radiologicznej [33] (KN-024).....	150

- Rysunek 6. Średnia zmiana wartości wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (skala oceny funkcjonalnej oraz skala oceny objawów) w 15 tyg. badania względem wartości początkowej dla PEMBR vs P-CTH u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$ ^a (KN-024)..... 151
- Rysunek 7. Średnia zmiana wartości wyników kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 (skala oceny objawów związanych z rakiem płuc) w 15 tyg. badania względem wartości początkowej dla PEMBR vs P-CTH u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$ ^a (KN-024) 152
- Rysunek 8. Czas do pogorszenia w zakresie kaszlu, bólu w klatce piersiowej i duszności ocenianych z użyciem kwestionariusza EORTC QLQ-LC13, w porównaniu z wartością początkową dla PEMBR vs P-CTH u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$ (KN-024) 154

Aneks A. Przeszukania baz informacji medycznej i innych źródeł

A.1. Strategie wyszukiwania badań

Tabela 70.
Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	pembrolizumab	1 751
#2	"pembrolizumab" [Supplementary Concept]	653
#3	lambrolizumab	1 758
#4	MK3475	3
#5	"MK-3475"	42
#6	Keytruda	1 756
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	1 770
#8	lung	829 813
#9	lungs	860 186
#10	#8 OR #9	860 186
#11	cancer	3 718 937
#12	cancers	3 148 151
#13	carcinoma	878 463
#14	tumor	3 621 527
#15	tumors	3 199 806
#16	tumour	3 621 527
#17	tumours	3 199 806
#18	neoplasm	3 139 664
#19	neoplasms	3 097 625
#20	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	4 189 826
#21	#10 AND #20	346 245
#22	"Lung Neoplasms"[Mesh]	211 639
#23	#21 OR #22	353 762
#24	"non-small cell lung cancer"	46 259
#25	"non-small cell lung carcinoma"	46 627
#26	NSCLC	58 259
#27	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]	45 265
#28	#24 OR #25 OR #26 OR #27	63 634
#29	#23 OR #28	354 249

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#30	#7 AND #29	521
Data przeszukania: 31 sierpnia 2018 roku		

Tabela 71.
Wynik wyszukiwania w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	pembrolizumab AND [embase]/lim	6 849
#2	'pembrolizumab'/exp AND [embase]/lim	6 613
#3	lambrolizumab AND [embase]/lim	93
#4	mk3475 AND [embase]/lim	13
#5	'mk-3475' AND [embase]/lim	564
#6	keytruda AND [embase]/lim	473
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	6 886
#8	lung AND [embase]/lim	1 307 494
#9	lungs AND [embase]/lim	115 370
#10	#8 OR #9	1 327 563
#11	cancer AND [embase]/lim	3 190 420
#12	cancers AND [embase]/lim	306 902
#13	carcinoma AND [embase]/lim	905 166
#14	tumor AND [embase]/lim	1 982 777
#15	tumors AND [embase]/lim	633 777
#16	tumour AND [embase]/lim	242 877
#17	tumours AND [embase]/lim	137 075
#18	neoplasm AND [embase]/lim	630 519
#19	neoplasms AND [embase]/lim	140 904
#20	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	4 232 804
#21	#10 AND #20	503 112
#22	'lung cancer'/exp AND [embase]/lim	308 782
#23	#21 OR #22	506 584
#24	'non-small cell lung cancer' AND [embase]/lim	99 513
#25	'non-small cell lung carcinoma' AND [embase]/lim	5 214
#26	nsclc AND [embase]/lim	61 219
#27	'non-small cell lung cancer'/exp AND [embase]/lim	119 079
#28	#24 OR #25 OR #26 OR #27	130 444
#29	#23 OR #28	508 365
#30	#7 AND #29	2 706
Data przeszukania: 31 sierpnia 2018 roku		

Tabela 72.
Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	pembrolizumab	642
#2	lambrolizumab	4
#3	MK3475	4
#4	"MK-3475"	98
#5	Keytruda	20
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	644
#7	lung	53 092
#8	lungs	3 055
#9	#7 OR #8	54 132
#10	cancer	131 899
#11	cancers	8 909
#12	carcinoma	30 848
#13	tumor	47 828
#14	tumors	17 300
#15	tumour	47 796
#16	tumours	17 299
#17	neoplasm	21 328
#18	neoplasms	56 787
#19	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	162 728
#20	#9 AND #19	19 726
#21	MeSH descriptor: [Lung Neoplasms] explode all trees	6 501
#22	#20 OR #21	19 825
#23	"non-small cell lung cancer"	7 650
#24	"non-small cell lung carcinoma"	503
#25	NSCLC	6 092
#26	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	3 526
#27	#23 OR #24 OR #25 OR #26	8 717
#28	#22 OR #27	20 083
#29	#6 AND #28	195
Data przeszukania: 31 sierpnia 2018 roku		

Tabela 73.
Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych i producentów leków

Towarzystwo naukowe / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania
Towarzystwa naukowe			
ASCO – American Society of Clinical Oncology	pembrolizumab	1606 (3)	14.09.2018
ESMO – The European Society for Medical Oncology	pembrolizumab	423 (2)	17.09.2018
Rejestry badań klinicznych na stronach internetowych producentów leków			
MSD http://www.merck.com/clinical-trials/index.html	pembrolizumab	102 (3)	17.09.2018

A.2. Badania wykluczone z analizy

Tabela 74.
Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia (przeszukanie dla PEMBR)

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
1.	Addeo 2017	Metodyka	Opracowanie wtórne	Addeo R. A new frontier for targeted therapy in NSCLC: clinical efficacy of pembrolizumab in the inhibition of programmed cell death 1 (PD-1). <i>Expert Rev Anticancer Ther.</i> 2017 Mar;17(3):199-201. doi: 10.1080/14737140.2017.1286986. Epub 2017 Feb 8
2.	Ahmed 2017	Populacja/Inne	Badanie w postaci doniesienia konferencyjnego dotyczące populacji mieszanej pacjentów uprzednio leczonych i nieleczonych	Ahmed T; Triozzi P; Addo S; Kooski M; Petty W; Ruiz J; Grant S; D'Agostino R; Bonomi M. Combination pembrolizumab and low dose weekly carboplatin/paclitaxel for patients with recurrent/ metastatic NSCLC and PS of 2. <i>Journal of thoracic oncology. Conference: 18th world conference on lung cancer of the international association for the study of lung cancer, IASLC 2017. Japan.</i> 2017;12:S1917
3.	Bauml 2017	Metodyka	Nierandomizowane badanie II fazy	Bauml J.; Mick R.; Ciunci C.; Aggarwal C.; Evans T.; Miller L.; Muhammad N.; Alley E.; Knepley C.; Mutale F.; Cohen R.; Langer C. Phase II study of pembrolizumab for oligometastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) following completion of locally ablative therapy (LAT). <i>Journal of Thoracic Oncology.</i> 2017;12:S1794-S1795
4.	Bestvina 2017	Inne	Analiza ekonomiczna	Bestvina C. The cost and the benefit: front-line immunotherapy for non-small cell lung cancer. <i>Journal of thoracic oncology.</i> 2017;Conference: 2017 Chicago Multidisciplinary Symposium in Thoracic Oncology. United States. 12:S1552
5.	Bestvina 2017	Inne	Analiza ekonomiczna	Bestvina C.; Vokes E.; Hoffman P.; Patel J. The cost and the benefit: Front-line immunotherapy for non-small cell lung cancer. <i>Journal of Thoracic Oncology.</i> 2017;12:S1810
6.	Dempke 2016	Metodyka	Praca poglądowa	Dempke, Wolfram C M; Fenchel, Klaus. Pembrolizumab as first-line treatment for non-small cell lung cancer-a game changer? <i>Transl Lung Cancer Res.</i> 2016 Oct;5(5):538-542. doi: 10.21037/tlcr.2016.10.01.

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
7.	Gadgeel 2015	Metodyka	Opis metodyki badania KEYNOTE-021	Gadgeel S.; Gandhi L.; Borghaei H.; Socinski M.A.; Gubens M.A.; Stevenson J.; Sequist L.V.; Yang J.C.-H.; Papadimitrakopoulou V.; Bourque J.; Bachman R.D.; Ge J.Y.; Im E.; Patna k A. Pembrolizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone as first-line therapy for NSCLC. Journal of Thoracic Oncology. 2015;10:S428
8.	Garon 2017	Punkty końcowe	Ocena farmakodynamiki pembrolizumabu	Garon E.; Reck M.; Rodríguez-Abreu D.; Robinson A.; Hui R.; Tabor C.; Fülöp A.; Gottfried M.; Peled N.; Tafreshi A.; Cuffe S.; O'Brien M.; Rao S.; Hotta K.; Turner D.; Stone J.; Rangwala R.; Brahmer J. Use of a 200-mg fixed dose of pembrolizumab for the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Journal of Thoracic Oncology. 2017;12:S1290-S1291
9.	Gomes 2017	Inne	Badanie obserwacyjne w postaci doniesienia konferencyjnego	Gomes F.; Woolley S.; Califano R.; Summers Y.; Baker K.; Burns K.; Yorke J.; Blackhall F. Elderly lung cancer patients on immunotherapy: Preliminary results from the elders study. Journal of Thoracic Oncology. 2017;12:S1841-S1842
10.	Grigg 2017	Interwencja/Inne	Brak wyników dla pacjentów leczonym pembrolizumabem w badaniu w postaci doniesienia konferencyjnego	Grigg C; Reuland BD; Sacher AG; Yeh R; Rizvi NA; Shu CA. Clinical outcomes of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) receiving chemotherapy after immune checkpoint blockade. Journal of clinical oncology. Conference: 2017 annual meeting of the american society of clinical oncology, ASCO. United states. 2017;35
11.	Hall 2016	Metodyka	Opis metodyki badania KEYNOTE-189	Hall R.D.; Gadgeel S.M.; Garon E.B.; Bria E.; Reck M.; Vida J.; Zhou H.; Raftopoulos H.; Gandhi L. Phase 3 study of platinum-based chemotherapy with or without pembrolizumab for first-line metastatic, nonsquamous non-small cell lung carcinoma (NSCLC): KEYNOTE-189. Journal of Clinical Oncology. 2016;34
12.	Huang 2017	Metodyka	Analiza użyteczności	Huang M. A trial-based euroqol EQ-5D health utility analysis in patients with previously untreated metastatic NSCLC. Value in health. 2017;Conference: ISPOR 22nd Annual International Meeting. United States. 20:A115
13.	Langer 2017	Metodyka	Opis metodyki badania KEYNOTE-021	Langer C.; Gadgeel S.; Borghaei H.; Papadimitrakopoulou V.; Patna k A.; Powell S.; Gentzler R.; Martins R.; Stevenson J.; Jalal S.; Panwalkar A.; Yang J.C.-H.; Gubens M.; Sequist L.; Fiore J.; Ge J.; Raftopoulos H.; Gandhi L. Pembrolizumab + carboplatin and pemetrexed as 1st-line therapy for advanced non-small cell lung cancer: Keynote-021 cohort g. Journal of Thoracic Oncology. 2017;12:S391-S392
14.	Loredana 2018	Inne	Badanie obserwacyjne w postaci doniesienia konferencyjnego	Loredana Mrak L.; Marcun R.; Cufer T.; Podbregar M. No short-term cardiac toxicity of novel biological therapies for advanced non-small cell lung cancer in routine clinical practice. European Journal of Heart Failure. 2018;20:38
15.	Nishino 2017	Inne	Badanie obserwacyjne w postaci doniesienia konferencyjnego	Nishino M.; Adeni A.; Hatabu H.; Lydon C.; Hida T.; Hodi F.S.; Awad M. Drug-related pneumonitis in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients treated with commercial PD-1 inhibitors. Journal of Thoracic Oncology. 2017;12:S2416
16.	Pai-Scherf 2017	Metodyka	Opracowanie wtórne	Pai-Scherf, Lee; Blumenthal, Gideon M; Li, Hongshan; Subramaniam, Sriram; Mishra-Kalyani, Pallavi S; He, Kun; Zhao, Hong; Yu,

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
				Jingyu; Paciga, Mark; Goldberg, Kirsten B; McKee, Amy E; Keegan, Patricia; Pazdur, Richard. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: First-Line Therapy and Beyond. <i>Oncologist</i> . 2017 Nov;22(11):1392-1399. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0078. Epub 2017 Aug 23
17.	Papadimitrakopoulou 2015	Interwencja	Dawka niezgodna z PICO (2 lub 10 mg/kg)	Papadimitrakopoulou V; Patnaik A; Borghaei H; Stevenson J; Gandhi L; Gubens MA; Yang JC-H; Sequist LV; Ge JY; Bourque J; et al. Pembrolizumab (pembro; MK-3475) plus platinum doublet chemotherapy (PDC) as frontline therapy for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): KEYNOTE-021 Cohorts A and C. <i>Journal of clinical oncology</i> . 2015;33
18.	Reck 2017	Metodyka	List edytorski	Reck, Martin; Brahmer, Julie R. Pembrolizumab in Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>N Engl J Med</i> . 2017 Mar 9;376(10):997. doi: 10.1056/NEJMc1615559
19.	Rusch 2018	Metodyka	Praca poglądowa	Rusch V.W.; Chaft J.; Hellmann M. KEYNOTE-024: Unlocking a pathway to lung cancer cure? <i>Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery</i> . 2018;155:1777-1780
20.	Sanoyan 2017	Inne	Badanie obserwacyjne w postaci doniesienia konferencyjnego	Sanoyan D.A.; Siebenhüner A.; Delaloye R.; Bankel L.; Paulino T.D.L.; Curioni A. Real-life experience with nivolumab and pembrolizumab in patients(pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Efficacy and safety analysis at the University Hospital Zurich. <i>Annals of Oncology</i> . 2017;28:xi7
21.	Satouchi M 2017	Populacja	Analiza w podgrupach nie będących przedmiotem analizy	Satouchi M; Hotta K; Nosaki K; Takahashi T; Nakagawa K; Aoe K; Noguchi K; Shimamoto T; Rangwala R; Brahmer J. Japan subset of Phase III study KEYNOTE-024: pembrolizumab for PD-L1 TPS >550%, treatment-naive NSCLC. <i>Annals of oncology</i> . Conference: 15th annual meeting of japanese society of medical oncology, JSMO 2017. Japan. 2017;28:ix73
22.	Song 2018	Metodyka	Przegląd systematyczny w postaci doniesienia konferencyjnego oceniający skuteczność immunoterapii oraz chemioterapii NDPR	Song J.; Huang M.; Ke kar S.S.; Zhou Z.; Zhang Y. Systematic literature review of treatments for patients with untreated advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). <i>Value in Health</i> . 2018;21:S15-S16
23.	Sorscher 2017	Metodyka	List edytorski	Sorscher, Steven. Pembrolizumab in Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>N Engl J Med</i> . 2017 Mar 9;376(10):996-7. doi: 10.1056/NEJMc1615559
24.	Syn 2018	Metodyka	Protokół do przeglądu systematycznego	Syn NLX; Roudi R; Wang LZ; Wang L; Loh M; Huang Y; Ou SHI; Soong R; Drilon A; Wee I. Immune checkpoint inhibitors plus chemotherapy versus chemotherapy or immunotherapy for first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: a generic protocol. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . 2018

Aneks B. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań włączonych do analizy

B.1. Charakterystyki badań włączonych do analizy

KEYNOTE-189

Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy w układzie grup równoległych, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo PEMBR w stałej dawce 200 mg w skojarzeniu ze standardową CTH opartą na związkach platyny i PMX (PEMBR + P + PMX) w porównaniu ze standardową CTH opartą na związkach platyny i PMX (P + PMX) u nieleczonych systemowo pacjentów z niepłaskonabłonkowym przerzutowym NDRP z różnym statusem ekspresji PD-L1, bez mutacji EGFR lub ALK warunkujących wrażliwość.

W ramach badania przeprowadzono jedną analizę pośrednią (IA1):
mediana okresu obserwacji: 10,5 mies., data *cutoff*: 8 listopada 2017 roku

Kryteria włączenia

1) Wiek ≥ 18 lat; 2) Potwierdzony patologicznie przerzutowy niepłaskonabłonkowy NDRP z co najmniej 1 mierzalną zmianą wg kryteriów oceny RECIST 1.1; 3) Brak mutacji EGFR lub ALK warunkujących wrażliwość (ang. *sensitizing*); 4) Brak uprzedniego leczenia systemowego przerzutowego NDRP; 5) Stan sprawności wg ECOG 0–1; 6) Dostarczenie materiału biologicznego ze zmiany nowotworowej do oznaczenia statusu PD-L1.

Kryteria wykluczenia

1) Obecność objawowych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego; 2) Niezakaźne ogólne zapalenie płuc (ang. *pneumonitis*) w wywiadzie, które wymagało leczenia glikokortykosteroidami; 3) Aktywna choroba autoimmunologiczna; 4) Uprzednie leczenie systemowymi terapiami immunosupresyjnymi; 5) Uprzednia radioterapia płuc w dawce 30 Gy w ciągu 6 miesięcy poprzedzających badanie (z uwagi na zwiększone ryzyko wystąpienia ogólnego zapalenia płuc (ang. *pneumonitis*)).

POPULACJA		PEMBR + P + PMX (PEMBR + PP)	P + PMX (PP)	
Liczebność grup		410	206	
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)		65,0 (34,0–84,0)	63,5 (34,0–84,0)	
Odsetek pacjentów stosujących CIS w ramach schematu P + PMX (PP) ^a		27% (111/405) ^a	28% (57/202) ^a	
Odsetek pacjentów stosujących CRB w ramach schematu P + PMX (PP) ^a		73% (294/405) ^a	72% (145/202) ^a	
Płeć (% mężczyzn) ^b		62%	53%	
Stan zaawansowania choroby	IV	100%	100%	
	0	45%	39%	
	1	54%	61%	
Stan sprawności wg ECOG (% pacjentów) ^c	2	<1%	0%	
	Europa		59%	64%
	Ameryka Północna		27%	22%
Miejsce rekrutacji pacjentów (% pacjentów) / region of enrollment	Azja Wschodnia		1%	3%
	Inne regiony		13%	11%
	<1% komórek z ekspresją PD-L1		31%	31%
Status PD-L1 (% pacjentów)	$\geq 1\%$ komórek z ekspresją PD-L1		63%	62%

KEYNOTE-189				
	1–49% komórek z ekspresją PD-L1	31%	28%	
	≥50% komórek z ekspresją PD-L1	32%	34%	
	Nie można ocenić^d	6% ^d	7% ^d	
Rodzaj NDRP (% pacjentów)	Płaskonabłonkowy	0%	0%	
	Nieplaskonabłonkowy	Gruczołakorak/rak gruczołowy	96%	96%
		NDRP nieokreślony^e	2%	2%
		Inne^f	2%	2%
Status palenia tytoniu/papierosów (% pacjentów)	Obecnie pali lub w przeszłości palił/a	88%	88%	
	Nigdy nie palił/a	12%	12%	
Wcześniejsza terapia nieprzerzutowego NDRP	Radioterapia klatki piersiowej (% pacjentów)	7%	10%	
	Terapia adjuwantowa (% pacjentów)	6%	7%	
	Terapia neoadjuwantowa (% pacjentów)	1%	3%	
	Przerzuty do mózgu (% pacjentów)	18%	17%	
INTERWENCJA				
Schemat leczenia PEMBR + P + PMX (PP)	<ul style="list-style-type: none"> • PEMBR w stałej dawce 200 mg podawany <i>i.v.</i> we wlewie w 1. dniu cyklu (cykl trwał 3 tyg.) przez maksymalnie 35 cykli/do progresji choroby; • Schemat P + PMX (PP) przez cztery cykle w skojarzeniu z PEMBR, a następnie PMX w ramach terapii podtrzymującej do progresji choroby, analogicznie jak opisano poniżej. 			
Schemat leczenia P + PMX (PP)	<ul style="list-style-type: none"> • PLC (sól fizjologiczna) podawane <i>i.v.</i> we wlewie w 1. dniu cyklu (cykl trwał 3 tyg.) przez maksymalnie 35 cykli/do progresji choroby; • Schemat P + PMX (PP) przez cztery cykle w skojarzeniu z PLC, a następnie PMX w ramach terapii podtrzymującej do progresji choroby, analogicznie jak opisano poniżej: <ul style="list-style-type: none"> ○ w ramach standardowego leczenia, pacjent dostawał jedną z pochodnych platyny, wybór zależał od badacza prowadzącego (ang. <i>investigator</i>), ○ CIS (75 mg/m²)/CRB (AUC 5 mg/min) + PMX (500 mg/m²) podawane <i>i.v.</i> we wlewie w 1. dniu cyklu (cykl trwał 3 tyg.) przez cztery cykle; a następnie PMX w ramach terapii podtrzymującej (500 mg/m² co 3 tygodnie) do progresji choroby. 			
Kointerwencje	Wszyscy pacjenci otrzymywali premedykację kwasem foliowym, witaminą B12 oraz glikokortykosteroidami zgodnie z lokalnymi wytycznymi w przypadku stosowania PMX.			

KEYNOTE-189

Okres leczenia	<p>Długość leczenia warunkowana była liczbą przewidzianych cykli leczenia w danym ramieniu lub leczenie trwało do momentu wystąpienia radiologicznej progresji choroby, niedopuszczalnej toksyczności, wycofania zgody na badanie przez pacjenta lub decyzji badacza. W przypadku gdy toksyczność terapii została przypisana jednej ze składowych terapii możliwe było odstawianie składowej terapii powodującej toksyczność schematu terapii.</p> <p>Średnia (SD) okresu leczenia (dane na dzień (<i>cut-off</i>) 8 listopada 2017 roku):</p> <ul style="list-style-type: none"> • w ramieniu PEMBR + P + PMX (PP): 7,4 mies. (4,7 mies.); • w ramieniu P + PMX (PP): 5,4 mies. (4,3 mies.).
Okres obserwacji	<p>Mediana: 10,5 mies. (zakres 0,2–20,4) – dane na dzień (<i>cut-off</i>) 8 listopada 2017 roku (IA1). W momencie IA1 leczenie otrzymywało 34% chorych leczonych PEMBR + P + PMX (PP) i 17% leczonych P + PMX (PP).</p>
Cross-over pacjentów	<p>Pacjenci w ramieniu P + PMX (PP), którzy doświadczyli progresji choroby zweryfikowanej centralnie w procesie niezależnej, zaślepionej oceny radiologicznej, mogli rozpocząć monoterapię PEMBR. Łącznie cross-over do PEMBR w monoterapii dotyczył 33% (67/206) pacjentów, którzy ulegli progresji w ramach schematu P + PMX (PP).</p> <p>Dodatkowych 18 pacjentów (9%) otrzymało immunoterapię poza badaniem, co dało w efekcie wskaźnik terapii naprzemiennych (<i>crossover rate</i>) na poziomie 41% w populacji ITT oraz 50% wśród 170 pacjentów, którzy zaprzestali wszystkich leków stosowanych w badaniu. Wskaźnik terapii naprzemiennych (<i>crossover rate</i>) był porównywalny we wszystkich podgrupach niezależnie od statusu ekspresji PD-L1.</p> <p>U 31% pacjentów w ramieniu PEMBR + P + PMX (PP) oraz 47% pacjentów w ramieniu P + PMX (PP) zastosowano co najmniej jedną kolejną terapię przeciwnowotworową. Szczegóły odnośnie do kolejno stosowanych terapii przeciwnowotworowych znajdują się w suplemencie do badania.</p>

OCENA WIARYGODNOŚCI

Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA
Zaprojektowane celem wykazania	<i>Superiority</i> ; Hipoteza badania: PEMBR + P + PMX (PP) prowadzi do wydłużenia PFS wg RECIST 1.1., u nieleczonych systemowo pacjentów z niepłaskonabłonkowym przerzutowym NDRP z różnym statusem ekspresji PD-L1, bez mutacji EGFR lub ALK warunkujących wrażliwość w porównaniu do standardowej CTH opartej na związkach platyny i PMX (PMX P + PMX).
I° punkt końcowy	OS, PFS
Randomizacja	TAK; centralna z wykorzystaniem IVRS i IWRS w układzie 2:1 ze stratyfikacją według statusu ekspresji PD-L1 (TPS \geq 1% vs TPS <1%), związku platyny stosowanego w schemacie leczenia (CIS vs CRB), statusu palenia tytoniu/papierosów (nigdy vs obecnie lub w przeszłości)
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe
Zaślepienie	TAK, badanie podwójnie zaślepione (<i>double-blind</i>)
Analiza wyników	<ul style="list-style-type: none"> • Skuteczność: ITT; • Bezpieczeństwo: mITT (zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę przypisanego schematu terapii).

KEYNOTE-189

Utrata z badania n/N (%)	<p>Utrata z badania ogółem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PEMBR + P + PMX (PP): 273/410 (67%): <ul style="list-style-type: none"> ○ 5/410 (1%) nieotrzymanie zaplanowanego leczenia, ○ 268/405 (66%) zaprzestanie terapii; • P + PMX (PP): 170/206 (83%): <ul style="list-style-type: none"> ○ 4/206 (2%) nieotrzymanie zaplanowanego leczenia, ○ 166/202 (82%) zaprzestanie terapii. <p>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia (przyczyny):</p> <ul style="list-style-type: none"> • PEMBR + P + PMX (PP): 5/410 (1%) – AE 2/410 (<1%), progresja choroby 1/410 (<1%), zgon 1/410 (<1%), naruszenie protokołu 1/410 (<1%); <ul style="list-style-type: none"> ○ PEMBR + CIS + PMX: 2/113 (2%) ○ PEMBR + CRB + PMX: 3/297 (1%) • P + PMX (PP): 4/206 (2%) – wycofanie zgody na udział w badaniu 2/206 (1%), naruszenie protokołu 1/206 (<1%), decyzja lekarza 1/206 (<1%); <ul style="list-style-type: none"> ○ CIS + PMX: 1/58 (2%) ○ CRB + PMX: 3/148 (2%) <p>Zaprzestanie terapii (przyczyny):</p> <ul style="list-style-type: none"> • PEMBR + P + PMX (PP): 268/405 (66%) – radiologiczna progresja choroby 150/405 (37%), AE 78/405 (19%), wycofanie zgody 16/405 (4%), kliniczna progresja choroby 11/405 (3%), decyzja lekarza 9/405 (2%), zastosowanie nowej terapii przeciwnowotworowej 4/405 (1%); • P + PMX (PP): 166/202 (82%) – radiologiczna progresja choroby 119/202 (59%), AE 21/202 (10%), wycofanie zgody 8/202 (4%), kliniczna progresja choroby 13/202 (6%), decyzja lekarza 3/202 (1%), zastosowanie nowej terapii przeciwnowotworowej 2/202 (1%)
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK
Sponsor badania	Merck
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu), • przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby zweryfikowanej centralnie w procesie niezależnej, zaslepionej oceny radiologicznej lub do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu, w zależności od tego które zdarzenie wystąpi jako pierwsze), • odpowiedź na leczenie i czas jej trwania (czas od stwierdzenia CR/PR do momentu progresji choroby lub zgonu), • jakość życia • bezpieczeństwo terapii
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • PFS, odpowiedź na leczenie oceniana i czas jej trwania wg RECIST 1.1. (niezależna i zaslepiena centralna ocena radiologiczna); • Jakość życia (kwestionariusz EORTC QLQ-C30 i QLQ-LC13)*; • Bezpieczeństwo terapii oceniane wg NCI CTCAE, wersja 4.0.

IA – analiza śródkresowa/analiza pośrednia (ang. *interim analysis*); IVRS/IWRS – interaktywny system odpowiedzi głosowych/internetowych (ang. *interactive voice/web response system*); TPS – odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. *tumour proportion score*);

*Dane z publikacji Garassino 2018.

a) Populacja mITT (zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę przypisanego schematu terapii).

b) Występowała istotna statystycznie różnica między grupami odnośnie do odsetka mężczyzn ($p = 0,04$) w charakterystyce wyjściowej populacji badania. Nie było istotnych statystycznie różnic między grupami w pozostałych składowych charakterystyki wyjściowej populacji badania przy dwustronnym poziomie alfa wynoszącym 0,05.

c) Brak danych dotyczących statusu ECOG dla 2 pacjentów (0,5%) w grupie otrzymującej PEMBR + P + PMX (PP) i 1 pacjenta (0,5%) w grupie otrzymującej P + PMX (PP).

d) Status ekspresji PD-L1 nie mógł być oceniony, ponieważ próbki miały niewystarczającą liczbę komórek nowotworowych lub nieobecne były w nich komórki nowotworowe. W celu stratyfikacji, pacjentów z niemożliwym do oceny statusem ekspresji PD-L1 włączono do podgrupy „<1% komórek z ekspresją PD-L1” – pacjentów tych wykluczono natomiast z analizy skuteczności według statusu PD-L1.

e) NDRP bez ustalonego typu histologicznego / NDRP nieokreślony (NOS, ang. *not otherwise specified*).

f) Inne typy histologiczne obejmują: raka wielkomórkowego (5 pacjentów w grupie PEMBR + P + PMX (PP)) i 2 pacjentów w grupie P + PMX (PP), raka gruczołowo-płaskonabłonkowego (2 pacjentów w grupie P + PMX (PP)) i inne raki niepłaskonabłonkowe (1 pacjent w grupie PEMBR + P + PMX (PP)).

KEYNOTE-021G

Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie II fazy w układzie grup równoległych, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo PEMBR w stałej dawce 200 mg w skojarzeniu ze standardową CTH opartą na związkach platyny i PMX (PEMBR + P + PMX) w porównaniu ze standardową CTH opartą na związkach platyny i PMX (P + PMX) u nieleczonych

KEYNOTE-021G

systemowo pacjentów z nieplaskonabłonkowym NDRP w stadium IIIB lub IV choroby z różnym statusem ekspresji PD-L1, bez mutacji EGFR lub translokacji ALK.

Badanie w toku. W ramach badania przeprowadzono dwie analizy pośrednie (IA):

IA1: Mediana okresu obserwacji: 10,6 mies., data *cutoff*: 8 sierpnia 2016 roku

IA2: Mediana okresu obserwacji: 14,5 mies., data *cutoff*: 31 grudnia 2016 roku

IA3: Mediana okresu obserwacji: 18,7 mies., data *cutoff*: 31 maja 2017 roku

IA4: Mediana okresu obserwacji: 23,9 mies., data *cutoff*: 1 grudnia 2017 roku

Kryteria włączenia

1) Wiek ≥ 18 lat; 2) Brak uprzedniego leczenia systemowego przerzutowego NDRP; 3) Potwierdzony histologicznie lub cytologicznie nieplaskonabłonkowy NDRP w stadium IIIB lub IV z co najmniej 1 mierzalną zmianą wg kryteriów oceny RECIST 1.1; 4) Brak obecności mutacji EGFR, translokacji ALK; 5) Stan sprawności wg ECOG 0–1; 6) Oczekiwana długość życia ≥ 3 mies.; 7) Dostarczenie materiału biologicznego ze zmiany nowotworowej do oznaczenia statusu PD-L1.

Kryteria wykluczenia

1) Uprzednia radioterapia płuć w dawce 30 Gy w ciągu 6 miesięcy poprzedzających badanie; 2) Obecne systemowe leczenie glikokortykosteroidami lub leczenie innymi terapiami immunosupresyjnymi; 3) Aktywna choroba autoimmunologiczna, wymagająca systemowego leczenia w ciągu 2 lat poprzedzających badanie (z wyłączeniem terapii zastępczej); 4) Nielezione przerzuty do mózgu (stabilne, leczono przerzuty dozwolone); 5) Aktywna śródmiąższowa choroba płuc lub ogólne zapalenie płuc (ang. *pneumonitis*) w wywiadzie, które wymagało leczenia glikokortykosteroidami.

POPULACJA		PEMBR + P + PMX (PEMBR + PP)	P + PMX (PP)
Liczebność grup		60	63
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)		62,5 (54–70)	63,2 (58–70)
Odsetek pacjentów stosujących CIS w ramach schematu P + PMX (PP)		0%	0%
Odsetek pacjentów stosujących CRB w ramach schematu P + PMX (PP)		100%	100%
Płeć (% mężczyzn)		37%	41%
Stan zaawansowania choroby	IIIA	0%	2%
	IIIB	2%	3%
	IV	98%	95%
Stan sprawności wg ECOG (% pacjentów) ^b	0	40%	46%
	1	58%	54%
	2	2% ^a	0%
Pochodzenie etniczne (% pacjentów) / <i>ethnic origin</i>	Rasa biała	82%	92%
	Rasa azjatycka	8%	8%
	Rasa czarna lub pochodzenie afrykańskie/amerykańskie	7%	0%
	Inne ^b	3%	0%
Status PD-L1 (% pacjentów)	<1% komórek z ekspresją PD-L1	35%	37%
	$\geq 1\%$ komórek z ekspresją PD-L1	65%	64%
	1–49% komórek z ekspresją PD-L1	32%	37%
	$\geq 50\%$ komórek z ekspresją PD-L1	33%	27%
Rodzaj NDRP (% pacjentów)	Plaskonabłonkowy	0%	0%
	Nieplaskonabłonkowy	Gruczolakorak/rak gruczołowy	97%

KEYNOTE-021G			
	NDRP nieokreślony	3%	11%
	Rak wielkokomórkowy	0%	2%
Status palenia tytoniu/papierosów (% pacjentów)	Obecnie pali lub w przeszłości palił/a	75%	86%
	Nigdy nie palił/a	25%	14%
Terapia (neo) adjuwantowa (% pacjentów)		7%	8%
Stabilne przerzuty do mózgu (% pacjentów)		15%	10%
INTERWENCJA			
Schemat leczenia PEMBR + P + PMX (PP)	<ul style="list-style-type: none"> PEMBR w stałej dawce 200 mg podawany i.v. we wlewie 30 min. w 1. dniu cyklu (cykl trwa 3 tyg.) przez maksymalnie 28 cykli/do progresji choroby (PEMBR podawany \geq30 min. przed podaniem P + PMX (PP)); Schemat P + PMX (PP) przez cztery cykle w skojarzeniu z PEMBR, a następnie opcjonalnie PMX w ramach terapii podtrzymującej do progresji choroby, analogicznie jak opisano poniżej. Terapie podtrzymującą PMX otrzymało 50/59 (85%). 		
Schemat leczenia P + PMX (PP)	<ul style="list-style-type: none"> Schemat P + PMX (PP) przez cztery cykle, a następnie opcjonalnie PMX w ramach terapii podtrzymującej do progresji choroby, analogicznie jak opisano poniżej: <ul style="list-style-type: none"> PMX (500 mg/m²) + CRB (AUC 5 mg/min) + podawane i.v. we wlewie odpowiednio 10 min. i 15–60 min w 1. dniu cyklu o długości 3 tyg. przez cztery cykle; następnie opcjonalnie PMX w ramach terapii podtrzymującej do progresji choroby. Terapie podtrzymującą PMX otrzymało 43/62 (69%). 		
Kointerwencje	Wszyscy pacjenci otrzymywali premedykację kwasem foliowym, witaminą B12 oraz glikokortykosteroidami zgodnie z lokalnymi wytycznymi w przypadku stosowania PMX.		
Okres leczenia	<p>Długość leczenia warunkowana była liczbą przewidzianych cykli leczenia w danym ramieniu lub leczenie trwało do momentu wystąpienia progresji choroby, niedopuszczalnej toksyczności, decyzji badacza, wycofania zgody na badanie przez pacjenta, z zależności od tego które zdarzenie wystąpiło jako pierwsze.</p> <p>Klinicznie stabilni pacjenci, którzy zostali uznani za pacjentów odnoszących korzyść kliniczną przez badacza pomimo radiologicznie stwierdzonej progresji choroby mogli kontynuować terapię do potwierdzenia progresji w badaniu obrazowym wykonanym co najmniej 4 tygodnie później.</p> <p>Zgodnie z protokołem leczenie PEMBR zaprzestawano gdy wystąpiły poważne, zagrażające życiu zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. Nie dopuszczalne było zmniejszanie dawki PEMBR. Modyfikacje dawkowanie CRB, PMX były dozwolone zgodnie z lokalnie zatwierdzonymi informacjami o leku.</p> <p>Mediana okresu leczenia (dane na dzień (<i>cut-off</i>) 8 sierpnia 2016 roku):</p> <ul style="list-style-type: none"> w ramieniu PEMBR + P + PMX (PP): 8,0 mies. (IQR: 4,7–11,2); w ramieniu P + PMX (PP): 4,9 mies. (IQR: 2,1–7,4); <p>Mediana okresu leczenia (dane na dzień (<i>cut-off</i>) 1 grudnia 2017 roku):</p> <ul style="list-style-type: none"> w ramieniu PEMBR + P + PMX (PP): 10,1 mies. (zakres 0–29,0); w ramieniu P + PMX (PP): 4,9 mies. (zakres: 0–31,0); 		
Okres obserwacji	<p>Mediana: 10,6 mies. (IQR: 8,2–13,3) – dane na dzień (<i>cut-off</i>) 8 sierpnia 2016 roku (IA1). Leczenie otrzymywało 47% chorych leczonych PEMBR + P + PMX (PP) i 31% leczonych P + PMX (PP).</p> <p>Mediana: 14,5 mies. (zakres 0,8–24,0) – dane na dzień (<i>cut-off</i>) 31 grudnia 2016 roku (IA2).</p> <p>Mediana: 18,7 mies. (zakres 0,8–29,0) – dane na dzień (<i>cut-off</i>) 31 maja 2017 roku (IA3).</p> <p>Mediana: 23,9 mies. (zakres 0,2–35,1) – dane na dzień (<i>cut-off</i>) 1 grudnia 2017 roku (IA4). Leczenie zakończyło 19%, otrzymywało 9% chorych leczonych PEMBR + P + PMX (PP) i odpowiednio 3% i 10% leczonych P + PMX (PP).</p>		
Cross-over pacjentów	<p><u>Dane na dzień (<i>cut-off</i>) 8 sierpnia 2016 roku (IA1):</u> Pacjenci w ramieniu P + PMX (PP), którzy doświadczyli radiologicznej progresji, mogli rozpocząć monoterapię PEMBR po 21 dniowym okresie <i>wash-out</i>, jeśli kryteria bezpieczeństwa określone w protokole zostały spełnione. Łącznie cross-over do PEMBR w monoterapii dotyczył 32% (20/62) pacjentów, którzy ulegli progresji w ramach schematu P + PMX (PP). Dodatkowo w ramach badania,</p>		

KEYNOTE-021G

74% (32/43) pacjentów w ramieniu P + PMX (PP), którzy zaprzestali przypisanego w badaniu leczenia otrzymało kolejno terapię przeciwciałami anti-PD-1/PD-L1.

Dodatkowych 22% (13/59) pacjentów w ramieniu PEMBR + P + PMX (PP) oraz 27% (17/62) pacjentów w ramieniu P + PMX (PP) otrzymało poza badaniem ≥ 1 linię kolejnych terapii przeciwnowotworowych. Szczegóły odnośnie do kolejno stosowanych terapii przeciwnowotworowych znajdują się w suplemencie badania.

Dane na dzień (cut-off) 1 grudnia 2017 roku (IA4):

Łącznie cross-over do PEMBR w monoterapii dotyczył 46% (26/56) pacjentów, którzy zaprzestali leczenia lub zakończyli planowane leczenie w ramach schematu P + PMX (PP).

Dodatkowych 27% (15/56) pacjentów w ramieniu P + PMX (PP) otrzymało terapię przeciwciałami anti-PD-1/PD-L1 poza crossover.

OCENA WIARYGODNOŚCI

Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA
Zaprojektowane celem wykazania	<i>Superiority</i> ; Hipoteza badania: PEMBR + P + PMX (PP) prowadzi do zwiększenia odsetka pacjentów uzyskujących ORR oraz wydłużenia PFS wg RECIST 1.1., u nieleczonych systemowo pacjentów z nieplaskonabłonkowym NDRP w stadium IIIB lub IV choroby z różnym statusem ekspresji PD-L1, bez mutacji EGFR lub translokacji ALK w porównaniu do standardowej CTH opartej na związkach platyny i PMX (PMX P + PMX).
I° punkt końcowy	ORR
Randomizacja	TAK; centralna /blokowa (wielkość bloku – 4) z wykorzystaniem IVRS w układzie 1:1 ze stratyfikacją według statusu ekspresji PD-L1 (TPS $\geq 1\%$ vs TPS $< 1\%$).
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe
Zaślepienie	Brak zaślepienia pacjentów i badaczy odnośnie do przypisanego leczenia w badaniu, natomiast byli oni zaślepieni odnośnie do statusu poziomu ekspresji PD-L1. Ponadto ocena skuteczności była analizowana niezależnie w ramach zaślepionej, centralnej oceny radiologicznej.
Analiza wyników	<ul style="list-style-type: none"> Skuteczność: ITT; Bezpieczeństwo: mITT (pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę przypisanego schematu terapii).

Dane na dzień (cut-off) 8 sierpnia 2016 roku (IA1):

Utrata z badania ogółem:

- PEMBR + P + PMX (PP): 32/60 (53%):
 - 1/60 (2%) nieotrzymanie zaplanowanego leczenia,
 - 31/59 (53%) zaprzestanie terapii;
- P + PMX (PP): 44/63 (70%):
 - 1/63 (2%) nieotrzymanie zaplanowanego leczenia,
 - 43/62 (69%)^d zaprzestanie terapii.

Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia (przyczyny):

- PEMBR + P + PMX (PP): 1/60 (2%) – pogorszenie stanu sprawności ECOG do stopnia 2, 1/60 (2%);
- P + PMX (PP): 1/63 (2%) – wycofanie zgody na udział w badaniu 1/63 (2%).

Zaprzestanie terapii (przyczyny):

- PEMBR + P + PMX (PP): 31/59 (53%) – progresja choroby 17/59 (29%)^c, AE 6/59 (10%), wycofanie zgody przez pacjenta 4/59 (7%), decyzja lekarza 3/59 (5%), zastosowanie terapii niedozwolonej w badaniu 1/59 (2%);
- P + PMX (PP): 43/62 (69%)^d – progresja choroby 31/62 (50%)^c, AE 6/62 (10%), wycofanie zgody przez pacjenta 3/62 (5%), decyzja lekarza 2/62 (10%), zastosowanie terapii niedozwolonej w badaniu 1/62 (2%);

Dane na dzień (cut-off) 1 grudnia 2017 roku (IA4):

Utrata z badania ogółem:

- PEMBR + P + PMX (PP): 44/60 (73%):
 - 1/60 (2%) nieotrzymanie zaplanowanego leczenia,

KEYNOTE-021G

- 43/59 (73%) zaprzestanie terapii;
- P + PMX (PP): 55/63 (87%):
 - 1/63 (2%) nieotrzymanie zaplanowanego leczenia,
 - 54/62 (87%) zaprzestanie terapii.

Zaprzestanie terapii (przyczyny):

- PEMBR + P + PMX (PP): 43/59 (73%) – w tym progresja choroby 26/59 (44%);
- P + PMX (PP): 54/62 (87%) – w tym progresja choroby 38/62 (61%).

Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK
Sponsor badania	Merck
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> ● obiektywna całkowita odpowiedź na leczenie (ORR, CR/PR zweryfikowana centralnie w procesie niezależnej, zaślepionej oceny radiologicznej) i czas jej trwania (czas od stwierdzenia CR/PR do momentu radiologicznej progresji choroby), ● przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu), ● przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby zweryfikowanej centralnie w procesie niezależnej, zaślepionej oceny radiologicznej lub do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu, w zależności od tego które zdarzenie wystąpi jako pierwsze), ● bezpieczeństwo terapii
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> ● PFS, odpowiedź na leczenie oceniana i czas jej trwania wg RECIST 1.1. (niezależna i zaślepiena centralna ocena radiologiczna); ● Zdarzenia niepożądane oraz nieprawidłowości laboratoryjne oceniane wg NCI CTCAE, wersja 4.0.

IA – analiza śródkresowa/analiza pośrednia (ang. *interim analysis*); IVRS/IVRS – interaktywny system odpowiedzi głosowych/internetowych (ang. *interactive voice/web response system*); TPS – odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. *tumour proportion score*);

a) Pacjent nie otrzymał leczenia.

b) Inne pochodzenie etniczne w grupie PEMBR + P + PMX (PP): 1 pacjent (2%), który był Indianinem z Indii lub Alaski i 1 pacjent (2%), który nie zdefiniował swojego pochodzenia etnicznego.

c) Obejmuje kliniczną progresję choroby.

d) W tym 20 pacjentów, u których zastosowano cross-over do PEMBR w monoterapii w ramach badania.

Afzal 2018

Retrospektywne, jednoośrodkowe badanie obserwacyjne, zaprojektowane do oceny skuteczności PEMBR w skojarzeniu ze standardową CTH opartą na związkach platyny i PMX (PEMBR + P + PMX) w porównaniu ze standardową CTH opartą na związkach platyny i PMX (PMX P + PMX) u pacjentów z zaawansowanym niepłaskonabłonkowym NDRP w stadium IIIA/B lub IV choroby z różnym statusem ekspresji PD-L1 w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.
Mediana okresu obserwacji: 4,99–12,85 mies., data *cutoff*: 31 grudnia 2017 roku

Kryteria włączenia

1) Wiek ≥ 18 lat; 2) Zaawansowany, niepłaskonabłonkowy NDRP; 3) Obecność/brak przerzutów do mózgu; 4) Uprzednia CTH (nie stanowiła kryterium wykluczenia); 5) Choroba autoimmunologiczna lub nowotworu złośliwego w wywiadzie (nie stanowiła kryterium wykluczenia);

Kryteria wykluczenia

1) Wiek < 18 lat; 2) Uprzednia terapia inwazyjnymi punktami kontrolnymi¹;

POPULACJA	PEMBR + P + PMX (PEMBR + PP)	P + PMX (PP)
Liczebność grup	17	37
Odsetek pacjentów stosujących CIS w ramach schematu P + PMX (PP)	0%	0%
Odsetek pacjentów stosujących CRB w ramach schematu P + PMX (PP)	100%	100%
Wiek pacjentów w latach: mediana (SD)	63,7 (8,02)	65,8 (7,01)

¹Przeciwciała monoklonalne przeciw immunologicznym punktom kontroli takie jak przeciwciała anty-PD-L1/PD-1 (niwolumab, pembrolizumab), anty-CTLA-4 (ipilimumab) lub inne przeciwciała (np. anty-CD137).

Afzal 2018			
	Płeć (% mężczyzn)^a	65%	35%
Stan zaawansowania choroby	IIIA	6%	3%
	IIIB	6%	0%
	IV	88%	97%
Stan sprawności wg ECOG (% pacjentów)^b	0	35%	22%
	1	47%	67%
	2	6%	11%
	3	12%	0%
Pochodzenie etniczne (% pacjentów) / <i>ethnic origin</i>		bd	bd
		bd	bd
		bd	bd
		bd	bd
Status PD-L1 (% pacjentów)	<1% komórek z ekspresją PD-L1	36% ^a	53% ^b
	≥1% komórek z ekspresją PD-L1	64% ^a	48% ^b
	1–50% komórek z ekspresją PD-L1	46% ^a	24% ^b
	>50% komórek z ekspresją PD-L1	18% ^a	24% ^b
Rodzaj NDRP (% pacjentów)	Płaskonabłonkowy	0%	0%
	Niepłaskonabłonkowy	Dobrze zróżnicowany gruczolakorak/rak wielkokomórkowy	83%
		Źle różnicowany gruczolakorak/rak wielkokomórkowy	17%
Historia palenia tytoniu/papierosów (% pacjentów)		100%	89%
Wcześniejsza terapia (% pacjentów)		12%	14%
Poziom LDH (SD)		249,3 (131,5)	248,2 (122,4)
Przerzuty do mózgu (% pacjentów)		35%	32%
INTERWENCJA			
Schemat leczenia PEMBR + P + PMX (PP)	● PEMBR + CRB + PMX; kolejno PMX w ramach terapii podtrzymującej (7/17 (41%))		
Schemat leczenia P + PMX (PP)	● CRB + PMX; kolejno PMX w ramach terapii podtrzymującej (16/37 (43%))		
Kointerwencje	bd		

Afzal 2018	
Okres leczenia	Mediana okresu leczenia (dane na dzień (<i>cut-off</i>) 31 grudnia 2017 roku): <ul style="list-style-type: none"> • w ramieniu PEMBR + P + PMX (PP): bd, mediana cykli (SD): 3,6 (1,4) • w ramieniu P + PMX (PP): bd, mediana cykli (SD): 3,7 (1,6)
Okres obserwacji	Mediana: 4,99 mies. (grupa PEMBR + PP); 12,85 mies. (grupa PP) – dane na dzień <i>cutoff</i> : 31 grudnia 2017 roku
Cross-over pacjentów	Pacjenci w ramieniu P + PMX (PP), którzy doświadczyli progresji choroby mogli rozpocząć nową terapię po progresji. Łącznie cross-over po progresji w ramach schematu P + PMX (PP) dotyczył 49% (18/37) pacjentów, w tym 46% (17/37), którzy rozpoczęli terapię inh bitorami punktów kontrolnych;
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IVB
Cel badania	Ocena skuteczności (ORR, DCR, PFS) terapii skojarzonej PEMBR + P + PMX (PP) wśród pacjentów z niepłaskonabłonkowym zaawansowanym NDRP z różnym statusem ekspresji PD-L1, z obecnością przerzutów do mózgu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej oraz porównanie z wynikami uzyskanymi w badaniach KEYNOTE-021G, KEYNOTE-189.
Oceniane punkty końcowe	ORR, DCR, PFS, OS, najlepsza odpowiedź radiologiczna (BR) i czas do jej uzyskania
Randomizacja	ND Podano informację o stratyfikacji według obecności przerzutów do mózgu.
Ukrycie kodu randomizacji	ND
Zaslepienie	ND
Kierunek obserwacji	Badanie retrospektywne
Analiza wyników	Sk: ITT
Utrata z badania n/N (%)	Ogółem: 21/54 (39%)
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	NIE, podano utratę z badania ogółem
Ocena NICE	5/8 pkt.
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (Stany Zjednoczone)
Sponsor badania	Brak
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie (ORR, całkowite ustąpienie zmian (CR) / 30% zmniejszenie zmian (PR)), • wskaźnik kontroli choroby (DCR, całkowite ustąpienie zmian (CR) / 30% zmniejszenie zmian (PR), brak znaczącego powiększenia / pomniejszenia rozmiaru zmian chorobowych (SD)), • najlepsza odpowiedź radiologiczna i czas do jej uzyskania (BR, czas od momentu rozpoczęcia terapii do momentu pierwszej udokumentowanej odpowiedzi – całkowite ustąpienie zmian (CR) / 30% zmniejszenie zmian (PR), brak znaczącego powiększenia / pomniejszenia rozmiaru zmian chorobowych (SD), pojawienie się nowych / zwiększenie rozmiaru zmian chorobowych $\geq 20\%$ (PD)), • przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu rozpoczęcia terapii do momentu obiektywnej progresji choroby lub do momentu zgonu lub do ostatniego dnia obserwacji), • przeżycie całkowite (OS, od momentu rozpoczęcia terapii do momentu zgonu lub do ostatniego dnia obserwacji).
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • najlepsza odpowiedź radiologiczna (BR) i czas do jej uzyskania, ORR, DCR oceniane wg RECIST 1.1. (niezależna i zaslepiena centralna ocena radiologiczna);

LDH – dehydrogenaza mleczanowa (ang. *lactate dehydrogenase*);

a) Wśród 11/17 pacjentów dla których dostępne były dane odnośnie do statusu ekspresji PD-L1.

b) Wśród 17/37 pacjentów dla których dostępne były dane odnośnie do statusu ekspresji PD-L1.

KEYNOTE-024

Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy w układzie grup równoległych, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo PEMBR w stałej dawce 200 mg w porównaniu ze standardową terapią u nieleczonych pacjentów z NDRP w stadium IV choroby oraz z ekspresją PD-L1 w co najmniej 50% komórek nowotworowych.

Badanie w toku. W ramach badania przeprowadzono trzy analizy pośredni (IA):

IA1: Mediana okresu obserwacji: 11,2 mies., data *cutoff*: 9 maja 2016 roku

IA2: Mediana okresu obserwacji: 19 mies., data *cutoff*: 5 stycznia 2017 roku

IA3: Mediana okresu obserwacji: 25,2 mies., data *cutoff*: 10 lipca 2017 roku

Kryteria włączenia

1) Wiek ≥ 18 lat; 2) Potwierdzony histologicznie lub cytologicznie NDRP w stadium IV z co najmniej 1 mierzalną zmianą wg kryteriów oceny RECIST 1.1; 3) Stan sprawności wg ECOG 0–1; 4) Ekspresja PD-L1 w co najmniej 50% komórek nowotworowych; 5) Oczekiwana długość życia ≥ 3 mies.; 6) Spełnienie norm badań laboratoryjnych poświadczających właściwą wydolność narządową nerek, wątroby, układu krwionośnego oraz krzepnięcia; 7) Kobiety w wieku rozrodczym negatywny wynik testu ciążyowego; 8) U kobiet mogących zajść w ciążę oraz mężczyzn, których partnerki mogą zajść w ciążę stosowanie 2 skutecznych metod antykoncepcyjnych; 9) Dostarczenie materiału biologicznego ze zmiany nowotworowej oraz tkanki nieekspozowanej na radioterapię, które pobrano metodą biopsji w trakcie lub po diagnozie choroby przerzutowej.

Kryteria wykluczenia

1) Obecność mutacji EGFR warunkujących wrażliwość/aktywację (ang. *sensitizing/activating mutations*) lub obecność rearanżacji genu ALK; 2) Uprzednie leczenie systemowe przerzutowego NDRP (dozwolona była chemioterapia lub radioterapia w ramach terapii neoadjuwantowej/adjuwantowej przeprowadzone nie później niż 6 mies. przed diagnozą choroby przerzutowej); 3) Systemowe leczenie glikokortykosteroidami (za wyjątkiem, wynikającej z niewydolności nadnerczy lub przysadki, terapii zastępczej składającej się z codziennych dawek glikokortykosteroidów); 4) Uprzednie leczenie innymi terapiami immunosupresyjnymi; 5) Nielezione przerzuty do mózgu; 6) Aktywna choroba autoimmunologiczna, która wymagała systemowego leczenia w ciągu 2 lat poprzedzających badanie; 7) Aktywna śródmiąższowa choroba płuc; 8) Ogólne zapalenie płuc (ang. *pneumonitis*) w wywiadzie, które wymagało leczenia glikokortykosteroidami; 9) Inny nowotwór złośliwy w wywiadzie, z wyjątkiem raka podstawnkomórkowego skóry, powierzchniowego raka pęcherza moczowego, raka płaskonabłonkowego skóry lub raka szyjki macicy *in situ* w przypadkach, gdy pacjent został poddany skutecznemu leczeniu i w ciągu 5 lat od rozpoczęcia terapii nie odnotowano nawrotu choroby; 10) Stan materiału biopsyjnego od pacjenta nie pozwala na ocenę ekspresji PD-L1; 11) Allogeniczny przeszczep narządów lub tkanek; 12) Szczepienie z użyciem żywej szczepionki w ciągu 30 dni poprzedzających podanie pierwszej dawki badanego leku; 13) Aktywna infekcja wymagająca użycia dożyłnej terapii systemowej; 14) Zakażenie HIV; 15) Aktywne WZW typu B lub C, bądź gruźlica; 16) Jakiegokolwiek nieprawidłowości lub zaburzenia mogące wpływać na wyniki badania lub współpracę w ramach badania; 17) Ciąża i/lub karmienie piersią.

POPULACJA		PEMBR	P-CTH
Liczebność grup		154	151
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)		64,5 (33-90)	66,0 (38-85)
Płeć (% mężczyzn)		60%	63%
Stan zaawansowania choroby	IV	100%	100%
	0	35%	35%
	1	64%	65%
	2	<1%	0%
Miejsce rekrutacji pacjentów (% pacjentów) / <i>region of enrollment</i>	Azja Wschodnia	14%	13%
	Inne rejony niż Azja Wschodnia	86%	87%
Status PD-L1 (% pacjentów) ^a	$\geq 50\%$ komórek z ekspresją PD-L1	100%	100%
Rodzaj NDRP (% pacjentów)	Płaskonabłonkowy	19%	18%
	Niepłaskonabłonkowy	81%	82%
Status palenia tytoniu/papierosów (% pacjentów)	Obecnie pali	22%	21%
	W przeszłości palił/a	75%	67%
	Nigdy nie palił/a	3%	13%
Wcześniejsza terapia adjuwantowa (% pacjentów)		4%	2%

KEYNOTE-024			
	Wcześniejsza terapia neoadjuwantowa (% pacjentów)	2%	<1%
	Przerzuty do mózgu (% pacjentów)	12%	7%
INTERWENCJA			
Schemat leczenia PEMBR	PEMBR w stałej dawce 200 mg podawany dożylnie we wlewie 30 min w 1. dniu cyklu (cykl trwa 3 tyg.) przez maksymalnie 35 cykli.		
Schemat leczenia P-CTH	<p>W ramach standardowego leczenia, pacjent dostawał jedną z poniższych opcji. Wybór zależał od badacza prowadzącego (ang. <i>investigator</i>) i miał być dokonywany przed randomizacją. Schematy leczenia w skojarzeniu z PMX były dozwolone jedynie u pacjentów z nieplaskonabłonkowym NDRP. Ta grupa pacjentów mogła kontynuować przyjmowanie PMX w ramach terapii podtrzymującej (500 mg/m² co 3 tygodnie).</p> <ul style="list-style-type: none"> • CRB (AUC 5–6) + PMX (500 mg/m²) podawane i.v. we wlewie w 1. dniu cyklu o długości 3 tyg. przez cztery do sześciu cykli: ten schemat był stosowany u 44% (67/151) pacjentów; • CIS (75 mg/m²) + PMX (500 mg/m²) podawane i.v. we wlewie w 1. dniu cyklu o długości 3 tyg. przez cztery do sześciu cykli: ten schemat był stosowany u 24% (36/151) pacjentów; • CRB (AUC 5–6) + GEM (1250 mg/m²) podawane i.v. we wlewie w 1. dniu cyklu o długości 3 tyg. przez cztery do sześciu cykli: ten schemat był stosowany u 13% (20/151) pacjentów; • CIS (75 mg/m²) + GEM (1250 mg/m²) podawane i.v. we wlewie w 1. dniu cyklu o długości 3 tyg. przez cztery do sześciu cykli: ten schemat był stosowany u 7% (11/151) pacjentów; • CRB (AUC 5–6) + PAC (200 mg/m²) podawane i.v. we wlewie w 1. dniu cyklu o długości 3 tyg. przez cztery do sześciu cykli: ten schemat był stosowany u 11% (17/151) pacjentów. 		
	<p>Pacjenci z płaskonabłonkowym NDRP (27 osób):</p> <ul style="list-style-type: none"> • CRB + GEM 56% pacjentów (15/27) • CIS + GEM 26% pacjentów (7/27) • CRB + PAC 18% pacjentów (5/27) 	<p>Pacjenci z nieplaskonabłonkowym NDRP (123 osoby):</p> <ul style="list-style-type: none"> • CRB + PMX bez PMX w terapii podtrzymującej 31% pacjentów (38/123) • CRB + PMX z PMX w terapii podtrzymującej 23% pacjentów (28/123) • CIS + PMX bez PMX w terapii podtrzymującej 15% pacjentów (18/123) • CIS + PMX z PMX w terapii podtrzymującej 15% pacjentów (18/123) • CRB + PAC 10% pacjentów (12/123) • CRB + GEM 4% pacjentów (5/123) • CIS + GEM 3% pacjentów (4/123) 	
Kointerwencje	Pacjenci leczeni schematem z PMX musieli przejść premedykację steroidami, jak i przyjmować równolegle kwas foliowy oraz domięśniowo witaminę B12.		
Okres leczenia	<p>Długość leczenia warunkowana była liczbą przewidzianych cykli leczenia w danym ramieniu lub leczenie trwało do momentu wystąpienia progresji choroby, AE związanego z leczeniem, cofnięcia zgody lub decyzji badacza prowadzącego o wyłączeniu pacjenta z leczenia.</p> <p>U chorych w dobrym stanie ogólnym z progresją choroby, dopuszczalne było dalsze stosowanie terapii o ile lekarz ocenił to jako korzystne dla chorego.</p> <p>Mediana okresu leczenia (dane na dzień (<i>cut-off</i>) 9 maja 2016 roku):</p> <ul style="list-style-type: none"> • w ramieniu PEMBR: 7 mies. (zakres 1 dzień–18,7 mies.); mediana cykli 10,5 (zakres 1–26), • w ramieniu P-CTH: 3,5 mies. (zakres 1 dzień–16,8 mies.), mediana cykli 4 (zakres 1–6). <p>Mediana okresu leczenia (dane na dzień (<i>cut-off</i>) 5 stycznia 2017 roku):</p> <ul style="list-style-type: none"> • w ramieniu PEMBR: bd • w ramieniu P-CTH: bd <p>Mediana okresu leczenia (dane na dzień (<i>cut-off</i>) 10 lipca 2017 roku):</p> <ul style="list-style-type: none"> • w ramieniu PEMBR: bd • w ramieniu P-CTH: bd 		
Okres obserwacji	<p>Mediana: 11,2 mies. (zakres 6,3–19,7) – dane na dzień (<i>cut-off</i>) 9 maja 2016 roku (IA1). Na podstawie wyników tej analizy (przewaga PEMBR nad P-CTH) podjęto decyzję o zatrzymaniu badania, tak by pacjenci z ramienia P-CTH mogli otrzymać PEMBR. W momencie IA1 leczenie otrzymywało 48% chorych leczonych PEMBR i 10% leczonych P-CTH.</p> <p>Mediana: 19 mies. (zakres bd) – dane na dzień (<i>cut-off</i>) 5 stycznia 2017 roku (IA2). W momencie IA2 leczenie otrzymywało 36% chorych leczonych PEMBR, nie podano informacji ilu pacjentów leczono w ramach ramienia P-CTH.</p> <p>Mediana: 25,2 mies. (zakres bd) – dane na dzień (<i>cut-off</i>) 10 lipca 2017 roku (IA3). Dla IA3 nie podano informacji ilu pacjentów leczono w ramach ramienia PEMBR i P-CTH.</p>		
Cross-over pacjentów	Dane na dzień (<i>cut-off</i>) 9 maja 2016 roku (IA1):		

KEYNOTE-024

Pacjenci w ramieniu P-CTH, którzy doświadczyli progresji choroby zweryfikowanej centralnie w procesie oceny radiologicznej, mogli rozpocząć terapię PEMBR. Łącznie cross-over dotyczył 44% (66/151) pacjentów, którzy zaprzestali leczenia chemioterapią. Spośród tych pacjentów w momencie IA1 58% chorych pozostawało na terapii PEMBR.

Dane na dzień (cut-off) 5 stycznia 2017 roku (IA2):

Łącznie cross-over do PEMBR w monoterapii dotyczył 52% (80/151) pacjentów ramienia P-CTH. Dodatkowych 9% (14/151) pacjentów w ramieniu P-CTH otrzymało terapię przeciwciałami anti-PD-1/PD-L1 poza crossover.

Dane na dzień (cut-off) 10 lipca 2017 roku (IA3):

Łącznie cross-over do PEMBR w monoterapii dotyczył 54% (82/151) pacjentów ramienia P-CTH

OCENA WIARYGODNOŚCI

Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA
Zaprojektowane celem wykazania	<i>Superiority</i> ; Hipoteza badania: PEMBR prowadzi do wydłużenia PFS wg RECIST 1.1. u pacjentów z NDRP z wysoką ekspresją PD-L1 w porównaniu do standardowej chemioterapii.
I° punkt końcowy	PFS
Randomizacja	TAK; Randomizacja centralna z użyciem IVRS/IWRS, ze stratyfikacją wg stanu sprawności ECOG (0 vs 1), rodzaju NDRP (płaskonabłonkowy vs niepłaskonabłonkowy) oraz miejsca rekrutacji (Azja Wschodnia vs pozostałe regiony).
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe
Zaślepienie	Brak zaślepienia pacjentów i badaczy, jednak odpowiedź na leczenie była analizowana niezależnie w ramach zaślepionej, centralnej oceny radiologicznej
Analiza wyników	<ul style="list-style-type: none"> Skuteczność: ITT; Bezpieczeństwo: mITT (pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę przypisaną terapii).
Utrata z badania n/N (%)	<p><u>Dane na dzień (cut-off) 9 maja 2016 roku (IA1):</u> Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> P-CTH – wycofanie zgody na udział w badaniu 1/151 (<1%); PEMBR – wszyscy otrzymali leczenie. <p>Przerwanie terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> PEMBR: 80/154 (52%) – progresja choroby 51/154 (33%), AE 17/154 (11%), zgon 6/154 (4%), wycofanie zgody 4/154 (3%), decyzja lekarza 1/154 (<1%), całkowita odpowiedź na leczenie 1/154 (<1%); P-CTH: 106/151 (70%) – progresja choroby 69/151 (46%)^a, AE 16/151 (11%), zgon 9/151 (6%), wycofanie zgody 5/151 (3%), decyzja lekarza 7/151 (5%), Zakończenie leczenia w ramieniu P-CTH: 29/151 (19%). <p><u>Dane na dzień (cut-off) 5 stycznia 2017 roku (IA2):</u> bd <u>Dane na dzień (cut-off) 10 lipca 2017 roku (IA3):</u> bd</p>
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK
Ocena wg skali Jadad	3/5 (nie przyznano pkt. za brak zaślepienia)
Sponsor badania	Merck
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu), przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu), odpowiedź na leczenie i czas jej trwania (czas od stwierdzenia CR/PR do momentu progresji), jakość życia toksyczność terapii
Metody oceny stosowane w badaniu	• Odpowiedź na leczenie oceniana wg RECIST 1.1. (niezależna i zaślepiena centralna ocena radiologiczna)

KEYNOTE-024

- Jakość życia (kwestionariusz EORTC QLQ C30 i QLQ LC13)*;
- Zdarzenia niepożądane oraz nieprawidłowości oceniane wg NCI CTCAE, wersja 4.0.

IA – analiza śródkresowa/analiza pośrednia (ang. *interim analysis*);

*Dane z publikacji Brahmer 2017a.

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

B.2. Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy

Tabela 75.

Ocena wiarygodności badań obserwacyjnych (skala NICE) – badanie Afzal 2018

Pytanie	Ocena TAK = 1/NIE = 0
1. Czy badanie było wielośrodkowe?	0
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1
5. Czy badanie było prospektywne?	0
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
8. Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	1
SUMA	5/8 pkt.

Tabela 76.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT na podstawie Cochrane Handbook

Badanie	Obszar	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne
	Ryzyko	N	N	N	N	N	N	N
KEYNOTE-189	Uzasadnienie	Podano informację o randomizacji i o jej metodzie: randomizacja centralna w układzie 2:1, randomizacja z użyciem telefonu/komputerowa ze stratyfikacją (wg statusu ekspresji PD-L1 (TPS \geq 1% vs TPS <1%), związku platyny stosowanego w schemacie leczenia (CIS vs CRB), status palenia tytoniu/papierosów (nigdy vs obecnie lub w przeszłości)	Przedstawiono metodę chroniącą przed wpływem na alokację pacjentów do grup: centralna randomizacja z wykorzystaniem IVRS/IWRS	Badanie podwójnie zaślepienie (zaślepiony pacjent, badacz i sponsor) W protokole badania przedstawiono opis procedury zaślepienia	Poprawne zaślepienie osób oceniających wyniki badania, niskie ryzyko błędów w procesie zaślepienia. I° punkt końcowy (PFS) oceniany niezależnie w ramach zaślepionej, centralnej oceny radiologicznej	Kompletnie raportowane dane końcowe, podano pełną informację o utracie pacjentów z badania. Analiza skuteczności ITT, analiza bezpieczeństwa mITT; kompletny opis utraty pacjentów z badania (zaprzestanie terapii 66% vs 82%), podobne przyczyny utraty pacjentów z grup. W protokole opisano metody radzenia sobie z brakującymi danymi.	Dostępny protokół badania, wszystkie punkty końcowe określone w celach zostały zaraportowane w poprawny sposób.	Badanie wolne od innych błędów systematycznych.
	Ryzyko	N	N	W	N	N	N	N
KEYNOTE-021 G	Uzasadnienie	Podano informację o randomizacji i o jej metodzie: randomizacja centralna w układzie 1:1, randomizacja blokowa z użyciem komputera ze stratyfikacją (wg statusu ekspresji PD-L1 (TPS \geq 1% vs TPS <1%),	Przedstawiono metodę chroniącą przed wpływem na alokację pacjentów do grup: centralna /blokowa randomizacja z wykorzystaniem IVRS	Brak zaślepienia (badanie otwarte),	Poprawne zaślepienie osób oceniających wyniki badania, niskie ryzyko błędów w procesie zaślepienia. I° punkt końcowy (ORR) oraz pozostałe punkty końcowe skuteczności leczenia oceniane niezależnie w ramach zaślepionej, centralnej oceny radiologicznej	Kompletnie raportowane dane końcowe, podano pełną informację o utracie pacjentów z badania. Analiza skuteczności ITT, analiza bezpieczeństwa mITT; kompletny opis utraty pacjentów z badania (zaprzestanie terapii 73% vs 87%), podobne przyczyny utraty pacjentów z grup. W protokole opisano metody imputacji / radzenia sobie z brakującymi danymi.	Dostępny protokół badania, wszystkie punkty końcowe określone w celach zostały zaraportowane w poprawny sposób.	Badanie wolne od innych błędów systematycznych.

Badanie	Obszar	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne
	Ryzyko	NJ	N	W	N	N	N	N
KEYNOTE-024	Uzasadnienie	Podano informację o randomizacji i o jej metodzie: randomizacja centralna ze stratyfikacją (wg stanu sprawności ECOG (0 vs 1), rodzaju NDRP (płaskonabłonkowy vs niepłaskonabłonkowy) oraz miejsca rekrutacji (Azja Wschodnia vs pozostałe regiony); brak opisu dotyczącego sposobu randomizacji danych	Przedstawiono metodę chroniącą przed wpływem na alokację pacjentów do grup: centralna randomizacja z wykorzystaniem IVRS/IWRS	Brak zaślepienia (badanie otwarte).	Poprawne zaślepienie osób oceniających wyniki badania, niskie ryzyko błędów w procesie zaślepienia. 1° punkt końcowy (PFS) oceniany niezależnie w ramach zaślepionej, centralnej oceny radiologicznej	Analiza skuteczności ITT, analiza bezpieczeństwa mITT; kompletny opis utraty pacjentów z badania (przerwanie terapii 52% vs 70%), podobny odsetek utraty pacjentów z grup z podobnych przyczyn	Kompletne wyniki dla wszystkich punktów końcowych ocenianych w badaniu	Badanie wolne od innych błędów systematycznych.

W – wysokie; **N** – niskie; **NJ** – niejasne, brak możliwości oceny; IVRS/IWRS – interaktywny system odpowiedzi głosowych/internetowych (ang. *interactive voice/web response system*); TPS – odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w kance nowotworowej (ang. *tumour proportion score*);

Aneks C. Wyniki porównania PEMBR + PP vs PP

C.1. Ekspozycja na leczenie

KN-189

Tabela 77.

Ekspozycja na leczenie dla porównania dla porównania PEMBR + PP oraz PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP (KN-189)

Punkt końcowy	Mediana OB. [mies.]	PEMBR + PP ^a			PP ^a		
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD
Ekspozycja na leczenie [mies.]	10,5	405	7,4 mies.	4,7	202	5,4 mies.	4,3

a) Brak danych odnośnie do mediany (zakres/IQR).

KN-021G

Tabela 78.

Ekspozycja na leczenie dla porównania dla porównania PEMBR + PP oraz PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP (KN-021G)

Punkt końcowy	Mediana OB. [mies.]	PEMBR + PP			PP		
		N	Mediana (zakres/IQR)	SD	N	Mediana (zakres/IQR)	SD
Ekspozycja na leczenie [mies.]	10,6	59	8,0 mies. [4,7–11,2] ^a	bd	62	4,9 mies. [2,1–7,4] ^a ;	bd
	18,7 ^b	59	10,1 mies. (0–25,0) ^d	bd	62	4,9 mies. (0–25,0) ^d	bd
	23,9 ^c	59	10,1 mies. (0–29,0) ^d	bd	62	4,9 mies. (0–31,0) ^d	bd

IQR – rozstęp kwartylny (ang. *interquartile range*);

a) IQR.

b) Dane pochodzą z publikacji Borghaei 2017a, b, c.

c) Dane pochodzą z publikacji Borghaei 2018.

d) Zakres.

C.2. Zaprzeszanie terapii

KN-189

Tabela 79.

Pacjenci z niepłaskonabłonkowym NDRP biorący udział w badaniu dla porównania PEMBR + PP oraz PP (KN-189)

Kontynuowanie terapii	PEMBR + PP	PP
	n/N (%)	n/N (%)
Pacjenci, którzy nie rozpoczęli leczenia	5/410 (1%)	4/206 (2%)
Pacjenci, którzy nie rozpoczęli leczenia zawierającego CIS w schemacie PEMBR+PP/PP	2/113 (2%)	1/58 (2%)

Kontynuowanie terapii	PEMBR + PP	PP
	n/N (%)	n/N (%)
Pacjenci, którzy nie rozpoczęli leczenia zawierającego CRB w schemacie PEMBR+PP/PP	3/297 (1%)	3/148 (2%)
Pacjenci, którzy otrzymali przypisane leczenie	405/410 (99%)	202/206 (98%)
Pacjenci, którzy otrzymali przypisane leczenie CIS w schemacie PP	111/405 (27%)	57/202 (28%)
Pacjenci, którzy otrzymali przypisane leczenie CRB w schemacie PP	294/405 (73%)	145/202 (72%)
Pacjenci, którzy ukończyli 4 przypisane cykle leczenia CIS/CRB w schemacie PEMBR+PP/PP	336/405 (83%)	150/202 (74%)
Pacjenci, którzy otrzymali ≥5 cykli PMX w schemacie PEMBR+PP/PP	312/405 (77%)	135/202 (67%)
Pacjenci kontynuujący terapię	137/405 (34%)	36/202 (18%)
Pacjenci, którzy rozpoczęli kolejną terapię przeciwnowotworową w ramach badania lub poza badaniem	125/410 (31%)	96/206 (47%)
Pacjenci, którzy rozpoczęli PEMBR w monoterapii (cross-over w ramach badania) po progresji choroby w ramach schematu PP	ND	67/206 (33%)
Pacjenci, którzy rozpoczęli immunoterapię (cross-over poza badaniem) po progresji choroby w ramach schematu PP	ND	18/206 (9%)

Mediana OB.: 10,5 mies.

KN-021G

Tabela 80.

Pacjenci z nieplaskonabłonkowym NDRP biorący udział w badaniu dla porównania PEMBR + PP oraz PP (KN-021G)

Kontynuowanie terapii	Mediana OB. [mies.]	PEMBR + PP	PP
		n/N (%)	n/N (%)
Pacjenci, którzy nie rozpoczęli leczenia	10,6	1/60 (2%)	1/63 (2%)
Pacjenci, którzy otrzymali przypisane leczenie	10,6	59/60 (98%)	62/63 (98%)
Pacjenci, którzy ukończyli 4 przypisane cykle leczenia CRB w schemacie PEMBR+PP/PP	23,9 ^a	52/59 (88%)	44/62 (71%)
Pacjenci, którzy otrzymali ≥5 cykli PMX w schemacie PEMBR+PP/PP	18,7 ^b	50/59 (85%)	42/62 (68%)
Pacjenci, którzy ukończyli 4 przypisane cykle leczenia CRB w schemacie PEMBR+PP/PP	23,9 ^a	52/59 (88%)	44/62 (71%)
Pacjenci otrzymujący terapię podtrzymującą PMX	10,6	50/59 (85%)	43/62 (69%)
Pacjenci kontynuujący terapię	10,6	28/59 (47%)	19/62 (31%)
	18,7 ^b	14/59 (24%)	9/62 (15%)
	23,9 ^a	5/59 (8%)	6/62 (10%)
Pacjenci, którzy ukończyli przypisane leczenie	18,7 ^b	3/59 (5%)	0/62 (0%)
	23,9 ^a	11/59 (19%)	2/62 (3%)
Pacjenci, którzy rozpoczęli kolejną terapię przeciwnowotworową poza badaniem	10,6	13/60 (22%)	17/63 (27%)
	18,7 ^b	29/60 (48%)	bd
Pacjenci, którzy rozpoczęli PEMBR w monoterapii (cross-over w ramach badania) po progresji choroby w ramach schematu PP	10,6	ND	20/62 (32%)
	18,7 ^b	ND	25/62 (40%)

Kontynuowanie terapii	Mediana OB. [mies.]	PEMBR + PP	PP
		n/N (%)	n/N (%)
	23,9 ^a	ND	26/56 (46%) ^f
	10,6	ND	32/43 (74%)
Pacjenci, którzy rozpoczęli terapię przeciwciałami anti-PD 1/PD L1 (cross-over w ramach badania/poza badaniem) po zaprzestaniu terapii w ramach schematu PP	14,5 ^c	ND	36/48 (75%)
	18,7 ^b	ND	40/53 (75%)
	23,9 ^d	ND	41/56 (73%) ^f
Pacjenci, którzy rozpoczęli terapię przeciwciałami anti-PD 1/PD L1 (cross-over poza badaniem) po zaprzestaniu terapii w ramach schematu PP	10,6 ^e	ND	12/43 (28%)
	18,7 ^b	ND	15/53 (28%)
	23,9 ^a	ND	15/56 (27%) ^f

a) Dane pochodzą z publikacji Borghaei 2018.

b) Dane pochodzą z publikacji Borghaei 2017a, b, c.

c) Dane pochodzą z publikacji Papadimitrakopoulou 2017.

d) Dane pochodzą z publikacji Gentzler 2018.

e) Dane pochodzą z publikacji Langer 2016b.

f) Wśród pacjentów, którzy zaprzestali lub ukończyli leczenie w ramieniu PP.

C.3. Zdarzenia niepożądane

C.3.1. Szczegółowe wyniki badania KEYNOTE-189

Tabela 81.

Analiza w podgrupach dla zdarzeń niepożądanych dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z nieplaskonabłonkowym NDRP w zależności od rodzaju pochodnej platyny w schemacie PP (CRB; KN-189)

Punkt końcowy	PEMBR + PP	PP	PEMBR + PP vs PP	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
AE				
AE ogółem	293/294 (100%)	144/145 (99%)	1,00 [0,99; 1,02]	0,003 [-0,01; 0,02]
AE 3–5. Stopnia	206/294 (70%)	96/145 (66%)	1,06 [0,92; 1,22]	0,04 [-0,05; 0,13]
AE prowadzące do zaprzestania terapii	42/294 (14%)	12/145 (8%)	1,73 [0,94; 3,18]	NNH = 16 [8; 144 631]
AE 3–5. Stopnia prowadzące do zaprzestania terapii	37/294 (13%)	10/145 (7%)	1,82 [0,93; 3,56]	NNH = 17 [8; 1 159]
AE prowadzące do zaprzestania dowolnej składowej schematu PEMBR+PP/PP	85/294 (29%) ^a	20/145 (14%) ^a	2,10 [1,34; 3,27]	NNH = 6 [4; 13]
AE 3–5. Stopnia prowadzące do zaprzestania dowolnej składowej schematu PEMBR+PP/PP	61/294 (21%) ^a	14/145 (10%) ^a	2,15 [1,25; 3,71]	NNH = 9 [5; 22]
AE prowadzące do zgonu	22/294 (8%)	6/145 (4%)	1,81 [0,75; 4,36]	0,03 [-0,01; 0,08]
IMAE ogółem	73/294 (25%)	20/145 (14%)	1,80 [1,14; 2,83]	NNH = 9 [5; 28]
IMAE 3–5. Stopnia	31/294 (11%)	7/145 (5%)	2,18 [0,99; 4,84]	NNH = 17 [9; 130]
AE szczegółowe^b				
Nudności	158/294 (54%)	69/145 (48%)	1,13 [0,92; 1,38]	0,06 [-0,04; 0,16]

Punkt końcowy	PEMBR + PP	PP	PEMBR + PP vs PP	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Niedokrwistość (anemia)	132/294 (45%)	69/145 (48%)	0,94 [0,76; 1,17]	-0,03 [-0,13; 0,07]
Zmęczenie	128/294 (44%)	62/145 (43%)	1,02 [0,81; 1,28]	0,01 [-0,09; 0,11]

Mediana OB.: 10,5 mies.

a) Pacjenci mogli przerwać stosowanie jednego, dwóch lub wszystkich składowych schematu PEMBR+PP/PP w przypadku danego zdarzenia niepożądanego.

b) Przeważono AE szczegółowe występujące u co najmniej 40% w którejkolwiek z grup.

Tabela 82.

Analiza w podgrupach dla zdarzeń niepożądanych dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z nieplaskonabłonkowym NDRP w zależności od rodzaju pochodnej platyny w schemacie PP (CIS; KN-189)

Punkt końcowy	PEMBR + PP	PP	PEMBR + PP vs PP	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
AE				
AE ogółem	111/111 (100%)	56/57 (98%)	1,02 [0,98; 1,07]	0,02 [-0,03; 0,06]
AE 3–5. Stopnia	66/111 (60%)	37/57 (65%)	0,92 [0,72; 1,17]	-0,05 [-0,21; 0,10]
AE prowadzące do zaprzestania terapii	14/111 (13%)	4/57 (7%)	1,80 [0,62; 5,21]	0,06 [-0,03; 0,15]
AE 3–5. Stopnia prowadzące do zaprzestania terapii	11/111 (10%)	4/57 (7%)	1,41 [0,47; 4,24]	0,03 [-0,06; 0,12]
AE prowadzące do zaprzestania dowolnej składowej schematu PEMBR+PP/PP	27/111 (24%) ^a	10/57 (18%) ^a	1,39 [0,72; 2,66]	0,07 [-0,06; 0,19]
AE 3–5. Stopnia prowadzące do zaprzestania dowolnej składowej schematu PEMBR+PP/PP	20/111 (18%) ^a	8/57 (14%) ^a	1,28 [0,60; 2,73]	0,04 [-0,08; 0,15]
AE prowadzące do zgonu	5/111 (5%)	6/57 (11%)	0,43 [0,14; 1,34]	-0,06 [-0,15; 0,03]
IMAE ogółem	19/111 (17%)	4/57 (7%)	2,44 [0,87; 6,83]	NNH = 9 [5; 221]
IMAE 3–5. Stopnia	5/111 (5%)	2/57 (4%)	1,28 [0,26; 6,41]	0,01 [-0,05; 0,07]
AE szczegółowe^b				
Nudności	67/111 (60%)	36/57 (63%)	0,96 [0,74; 1,23]	-0,03 [-0,18; 0,13]
Niedokrwistość (anemia)	55/111 (50%)	25/57 (44%)	1,13 [0,80; 1,60]	0,06 [-0,10; 0,22]

Mediana OB.: 10,5 mies.

a) Pacjenci mogli przerwać stosowanie jednego, dwóch lub wszystkich składowych schematu PEMBR+PP/PP w przypadku danego zdarzenia niepożądanego.

b) Przeważono AE szczegółowe występujące u co najmniej 40% w którejkolwiek z grup.

Tabela 83.

Zdarzenia niepożądane raportowane u ≥10% pacjentów dla porównania PEMBR + PP oraz PP u pacjentów z nieplaskonabłonkowym NDRP (KN-189)

Punkt końcowy	Ogółem	
	PEMBR + PP	PP
	n (wskaźnik na 100 osobo-miesiący ekspozycji) ^a , N = 405	n (wskaźnik na 100 osobo-miesiący ekspozycji) ^a , N = 202
Ogółem		
Całkowita ekspozycja na AE	3317,95	1264,95
Łączna liczba AE^a	6437 (194,01)	2672 (211,23)

Punkt końcowy	Ogółem	
	PEMBR + PP	PP
	n (wskaźnik na 100 osobo- miesiący ekspozycji) ^a , N = 405	n (wskaźnik na 100 osobo- miesiący ekspozycji) ^a , N = 202
Dane szczegółowe, AE indywidualne		
Nudności	396 (11,9)	186 (14,7)
Zmęczenie	261 (7,9)	126 (10,0)
Niedokrwistość (anemia)	240 (7,2)	123 (9,7)
Zaparcia	202 (6,1)	83 (6,6)
Neutropenia	202 (6,1)	92 (7,3)
Biegunka	173 (5,2)	59 (4,7)
Wymioty	169 (5,1)	71 (5,6)
Zmniejszony apetyt	149 (4,5)	79 (6,3)
Astenia	128 (3,9)	80 (6,3)
Kaszel	112 (3,4)	63 (5,0)
Małopłytkowość	114 (3,4)	41 (3,2)
Obrzęk obwodowy	108 (3,3)	35 (2,8)
Wysypka	109 (3,3)	28 (2,2)
Gorączka	107 (3,2)	43 (3,4)
Duszność	103 (3,1)	63 (5,0)
Zwiększone łzawienie	76 (2,3)	23 (1,8)
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	71 (2,1)	24 (1,9)
Hipokaliemia	71 (2,1)	18 (1,4)
Zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej	62 (1,9)	23 (1,8)
Ból pleców	62 (1,9)	25 (2,0)
Ból głowy	57 (1,7)	23 (1,8)
Świąd	55 (1,7)	22 (1,7)
Nieukładowe zawroty głowy	52 (1,6)	20 (1,6)
Zaburzenia smaku	52 (1,6)	20 (1,6)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	47 (1,4)	20 (1,6)
Stan zapalny w płucach (<i>pneumonia</i>)	44 (1,3)	26 (2,1)

Mediana OB.: 10,5 mies.

a) Łączna liczba AE obejmuje AE występujące wielokrotnie. Współczynnik AE na 100 osobo-miesiący obliczono jako liczbę zdarzeń x 100 osobo-miesiący ekspozycji.

C.3.2. Szczegółowe wyniki badania KEYNOTE-021G – mediana okresu obserwacji 10,6 mies.

Tabela 84.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*) stopnia 1–2. i 3. raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów dla porównania PEMBR + PP oraz PP u pacjentów z nieplaskonabłonkowym NDRP (KN-021G)

Punkt końcowy	1–2. stopnia				3. stopnia			
	PEMBR + PP, n/N (%)	PP, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	PEMBR + PP, n/N (%)	PP, n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Zmęczenie	36/59 (61%)	25/62 (40%)	1,51 [1,05; 2,18]	NNH = 4 [2; 30]	2/59 (3%)	0/62 (0%)	5,25 [0,26; 107,12]	0,03 [-0,02; 0,09]
Nudności	33/59 (56%)	27/62 (44%)	1,28 [0,89; 1,85]	0,12 [-0,05; 0,30]	1/59 (2%)	0/62 (0%)	3,15 [0,13; 75,82]	0,02 [-0,03; 0,06]
Niedokrwistość (anemia)	12/59 (20%)	24/62 (39%)	0,53 [0,29; 0,95]	NNT = 6 [3; 41]	7/59 (12%)	9/62 (15%)	0,82 [0,33; 2,05]	-0,03 [-0,15; 0,09]
Wymioty	15/59 (25%)	11/62 (18%)	1,43 [0,72; 2,86]	0,08 [-0,07; 0,22]	1/59 (2%)	0/62 (0%)	3,15 [0,13; 75,82]	0,02 [-0,03; 0,06]
Wysypka	15/59 (25%)	9/62 (15%)	1,75 [0,83; 3,69]	0,11 [-0,03; 0,25]	1/59 (2%)	0/62 (0%)	3,15 [0,13; 75,82]	0,02 [-0,03; 0,06]
Zmniejszony apetyt	11/59 (19%)	11/62 (18%)	1,05 [0,49; 2,24]	0,01 [-0,13; 0,15]	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Biegunka	12/59 (20%)	6/62 (10%)	2,10 [0,84; 5,24]	0,11 [-0,02; 0,23]	0/59 (0%)	1/62 (2%)	0,35 [0,01; 8,42]	-0,02 [-0,06; 0,03]
Zwiększenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej	10/59 (17%)	6/62 (10%)	1,75 [0,68; 4,52]	0,07 [-0,05; 0,19]	1/59 (2%)	1/62 (2%)	1,05 [0,07; 16,42]	0,001 [-0,04; 0,05]
Zmniejszenie liczby neutrofilów	7/59 (12%)	6/62 (10%)	1,23 [0,44; 3,44]	0,02 [-0,09; 0,13]	2/59 (3%)	2/62 (3%)	1,05 [0,15; 7,22]	0,002 [-0,06; 0,07]
Zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej	9/59 (15%)	6/62 (10%)	1,58 [0,60; 4,16]	0,06 [-0,06; 0,17]	1/59 (2%)	1/62 (2%)	1,05 [0,07; 16,42]	0,001 [-0,04; 0,05]
Zaparcia	11/59 (19%)	6/62 (10%)	1,93 [0,76; 4,88]	0,09 [-0,03; 0,21]	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Zaburzenia smaku	10/59 (17%)	6/62 (10%)	1,75 [0,68; 4,52]	0,07 [-0,05; 0,19]	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Zwiększone łzawienie	7/59 (12%)	6/62 (10%)	1,23 [0,44; 3,44]	0,02 [-0,09; 0,13]	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Łysienie / wypadanie włosów	8/59 (14%)	2/62 (3%)	4,20 [0,93; 18,99]	0,10 [0,01; 0,20]	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND

Punkt końcowy	1–2. stopnia				3. stopnia			
	PEMBR + PP, n/N (%)	PP, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	PEMBR + PP, n/N (%)	PP, n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	6/59 (10%)	4/62 (6%)	1,58 [0,47; 5,31]	0,04 [-0,06; 0,14]	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Nieukładowe zawroty głowy	6/59 (10%)	4/62 (6%)	1,58 [0,47; 5,31]	0,04 [-0,06; 0,14]	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Neutropenia	3/59 (5%)	4/62 (6%)	0,79 [0,18; 3,37]	-0,01 [-0,10; 0,07]	2/59 (3%)	1/62 (2%)	2,10 [0,20; 22,57]	0,02 [-0,04; 0,07]
Zmniejszenie liczby krwinek białych	4/59 (7%)	4/62 (6%)	1,05 [0,28; 4,01]	0,003 [-0,09; 0,09]	1/59 (2%)	1/62 (2%)	1,05 [0,07; 16,42]	0,001 [-0,04; 0,05]
Obrzęk obwodowy	7/59 (12%)	2/62 (3%)	3,68 [0,80; 16,99]	0,09 [-0,01; 0,18]	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Zmniejszenie liczby płytek krwi	1/59 (2%)	6/62 (10%)	0,18 [0,02; 1,41]	-0,08 [-0,16; 0,001]	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Świąd	7/59 (12%)	2/62 (3%)	3,68 [0,80; 16,99]	0,09 [-0,01; 0,18]	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Hipokaliemia	5/59 (8%)	2/62 (3%)	2,63 [0,53; 13,02]	0,05 [-0,03; 0,14]	1/59 (2%)	0/62 (0%)	3,15 [0,13; 75,82]	0,02 [-0,03; 0,06]
Zmniejszenie liczby limfocytów	3/59 (5%)	2/62 (3%)	1,58 [0,27; 9,10]	0,02 [-0,05; 0,09]	2/59 (3%)	1/62 (2%)	2,10 [0,20; 22,57]	0,02 [-0,04; 0,07]
Małopłytkowość	1/59 (2%)	2/62 (3%)	0,53 [0,05; 5,64]	-0,02 [-0,07; 0,04]	1/59 (2%)	0/62 (0%)	3,15 [0,13; 75,82]	0,02 [-0,03; 0,06]
Zapalenie jamy ustnej	3/59 (5%)	2/62 (3%)	1,58 [0,27; 9,10]	0,02 [-0,05; 0,09]	0/59 (0%)	1/62 (2%)	0,35 [0,01; 8,42]	-0,02 [-0,06; 0,03]
Odwodnienie	1/59 (2%)	2/62 (3%)	0,53 [0,05; 5,64]	-0,02 [-0,07; 0,04]	1/59 (2%)	1/62 (2%)	1,05 [0,07; 16,42]	0,001 [-0,04; 0,05]
Ostra niewydolność nerek	0/59 (0%)	1/62 (2%)	0,35 [0,01; 8,42]	-0,02 [-0,06; 0,03]	2/59 (3%)	0/62 (0%)	5,25 [0,26; 107,12]	0,03 [-0,02; 0,09]
Hipokalcemia	2/59 (3%)	0/62 (0%)	5,25 [0,26; 107,12]	0,03 [-0,02; 0,09]	1/59 (2%)	0/62 (0%)	3,15 [0,13; 75,82]	0,02 [-0,03; 0,06]
Leukopenia	0/59 (0%)	2/62 (3%)	0,21 [0,01; 4,28]	-0,03 [-0,09; 0,02]	1/59 (2%)	0/62 (0%)	3,15 [0,13; 75,82]	0,02 [-0,03; 0,06]
Posocznica /sepsa	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Pancytopenia	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND	0/59 (0%)	1/62 (2%)	0,35 [0,01; 8,42]	-0,02 [-0,06; 0,03]
Zapalenie tkanki łącznej	1/59 (2%)	0/62 (0%)	3,15 [0,13; 75,82]	0,02 [-0,03; 0,06]	1/59 (2%)	0/62 (0%)	3,15 [0,13; 75,82]	0,02 [-0,03; 0,06]

Punkt końcowy	1–2. stopnia				3. stopnia			
	PEMBR + PP, n/N (%)	PP, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	PEMBR + PP, n/N (%)	PP, n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Reakcja anafilaktyczna	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Gorączka neutropeniczna	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND	1/59 (2%)	0/62 (0%)	3,15 [0,13; 75,82]	0,02 [-0,03; 0,06]
Zawał mięśnia sercowego	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND	1/59 (2%)	0/62 (0%)	3,15 [0,13; 75,82]	0,02 [-0,03; 0,06]
Stan zapalny w płucach (pneumonia)	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND	1/59 (2%)	0/62 (0%)	3,15 [0,13; 75,82]	0,02 [-0,03; 0,06]
Wysypka plamkowa	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND	0/59 (0%)	1/62 (2%)	0,35 [0,01; 8,42]	-0,02 [-0,06; 0,03]
Zwiększenie aktywności aminotransferaz	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND	1/59 (2%)	0/62 (0%)	3,15 [0,13; 75,82]	0,02 [-0,03; 0,06]

Mediana OB.: 10,6 mies. TRAE – zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*);

Tabela 85.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*) stopnia 4. i 5. raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów dla porównania PEMBR + PP oraz PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP (KN-021G)

Punkt końcowy	4. stopnia				5. stopnia			
	PEMBR + PP, n/N (%)	PP, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	PEMBR + PP, n/N (%)	PP, n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Zmęczenie	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Nudności	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Niedokrwistość (anemia)	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Wymioty	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Wysypka	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Zmniejszony apetyt	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Biegunka	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND

Punkt końcowy	4. stopnia				5. stopnia			
	PEMBR + PP, n/N (%)	PP, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	PEMBR + PP, n/N (%)	PP, n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Zwiększenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Zmniejszenie liczby neutrofilów	1/59 (2%)	0/62 (0%)	3,15 [0,13; 75,82]	0,02 [-0,03; 0,06]	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Zaparcia	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Zaburzenia smaku	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Zwiększone łzawienie	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Łysienie / wypadanie włosów	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Nieukładowe zawroty głowy	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Neutropenia	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Zmniejszenie liczby krwinek białych	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Obrzęk obwodowy	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Zmniejszenie liczby płytek krwi	1/59 (2%)	1/62 (2%)	1,05 [0,07; 16,42]	0,001 [-0,04; 0,05]	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Świąd	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Hipokaliemia	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Zmniejszenie liczby limfocytów	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND

Punkt końcowy	4. stopnia				5. stopnia			
	PEMBR + PP, n/N (%)	PP, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	PEMBR + PP, n/N (%)	PP, n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Małopłytkowość	1/59 (2%)	2/62 (3%)	0,53 [0,05; 5,64]	-0,02 [-0,07; 0,04]	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Zapalenie jamy ustnej	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Odwodnienie	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Ostra niewydolność nerek	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Hipokalcemia	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Leukopenia	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Posocznica /sepsa	1/59 (2%)	0/62 (0%)	3,15 [0,13; 75,82]	0,02 [-0,03; 0,06]	1/59 (2%)	1/62 (2%)	1,05 [0,07; 16,42]	0,001 [-0,04; 0,05]
Pancytopenia	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND	0/59 (0%)	1/62 (2%)	0,35 [0,01; 8,42]	-0,02 [-0,06; 0,03]
Zapalenie tkanki łącznej	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Reakcja anafilaktyczna	1/59 (2%)	0/62 (0%)	3,15 [0,13; 75,82]	0,02 [-0,03; 0,06]	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Gorączka neutropeniczna	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Zawał mięśnia sercowego	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Stan zapalny w płucach (pneumonia)	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Wysypka plamkowa	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Zwiększenie aktywności aminotransferaz	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND

Mediana OB.: 10,6 mies. TRAE – zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*);

Tabela 86.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*) raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów dla porównania PEMBR + PP oraz PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP (KN-021G)

Punkt końcowy*	Ogółem*				3–5. stopnia*			
	PEMBR + PP, n/N (%)	PP, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NN/NNH [95% CI]	PEMBR + PP, n/N (%)	PP, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NN/NNH [95% CI]
Zmęczenie	38/59 (64%)**	25/62 (40%)**	1,60 [1,12; 2,28]	NNH = 4 [2; 14]	2/59 (3%)**	0/62 (0%)	5,25 [0,26; 107,12]	0,03 [-0,02; 0,09]
Nudności	34/59 (58%)**	27/62 (44%)**	1,32 [0,93; 1,89]	0,14 [-0,04; 0,32]	1/59 (2%)	0/62 (0%)	3,15 [0,13; 75,82]	0,02 [-0,03; 0,06]
Niedokrwistość (anemia)	19/59 (32%)**	33/62 (53%)**	0,61 [0,39; 0,94]	NNT = 5 [3; 27]	7/59 (12%)**	9/62 (15%)**	0,82 [0,33; 2,05]	-0,03 [-0,15; 0,09]
Wymioty	16/59 (27%)	11/62 (18%)	1,53 [0,77; 3,02]	0,09 [-0,05; 0,24]	1/59 (2%)	0/62 (0%)	3,15 [0,13; 75,82]	0,02 [-0,03; 0,06]
Wysypka	16/59 (27%)**	9/62 (15%)**	1,87 [0,90; 3,90]	0,13 [-0,02; 0,27]	1/59 (2%)	0/62 (0%)	3,15 [0,13; 75,82]	0,02 [-0,03; 0,06]
Zmniejszony apetyt	11/59 (19%)	11/62 (18%)	1,05 [0,49; 2,24]	0,01 [-0,13; 0,15]	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Biegunka	12/59 (20%)	7/62 (11%)	1,80 [0,76; 4,26]	0,09 [-0,04; 0,22]	0/59 (0%)	1/62 (2%)	0,35 [0,01; 8,42]	-0,02 [-0,06; 0,03]
Zwiększenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej	11/59 (19%)	7/62 (11%)	1,65 [0,69; 3,97]	0,07 [-0,05; 0,20]	1/59 (2%)	1/62 (2%)	1,05 [0,07; 16,42]	0,001 [-0,04; 0,05]
Zmniejszenie liczby neutrofilów	10/59 (17%)	8/62 (13%)	1,31 [0,56; 3,10]	0,04 [-0,09; 0,17]	3/59 (5%)**	2/62 (3%)**	1,58 [0,27; 9,10]	0,02 [-0,05; 0,09]
Zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej	10/59 (17%)	7/62 (11%)	1,50 [0,61; 3,68]	0,06 [-0,07; 0,18]	1/59 (2%)	1/62 (0%)	1,05 [0,07; 16,42]	0,001 [-0,04; 0,05]
Zaparcia	11/59 (19%)	6/62 (10%)	1,93 [0,76; 4,88]	0,09 [-0,03; 0,21]	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Zaburzenia smaku	10/59 (17%)	6/62 (10%)	1,75 [0,68; 4,52]	0,07 [-0,05; 0,19]	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Zwiększone łzawienie	7/59 (12%)	6/62 (10%)	1,23 [0,44; 3,44]	0,02 [-0,09; 0,13]	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Łysienie / wypadanie włosów	8/59 (14%)**	2/62 (3%)**	4,20 [0,93; 18,99]	NNH = 9 [4; 180]	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	6/59 (10%)	4/62 (6%)	1,58 [0,47; 5,31]	0,04 [-0,06; 0,14]	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Nieukładowe zawroty głowy	6/59 (10%)	4/62 (6%)	1,58 [0,47; 5,31]	0,04 [-0,06; 0,14]	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND

Punkt końcowy*	Ogółem*				3–5. stopnia*			
	PEMBR + PP, n/N (%)	PP, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	PEMBR + PP, n/N (%)	PP, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
Neutropenia	5/59 (8%)	5/62 (8%)	1,05 [0,32; 3,44]	0,004 [-0,09; 0,10]	2/59 (3%)**	1/62 (2%)	2,10 [0,20; 22,57]	0,02 [-0,04; 0,07]
Zmniejszenie liczby krwinek białych	5/59 (8%)	5/62 (8%)	1,05 [0,32; 3,44]	0,004 [-0,09; 0,10]	1/59 (2%)	1/62 (2%)	1,05 [0,07; 16,42]	0,001 [-0,04; 0,05]
Obrzęk obwodowy	7/59 (12%)	2/62 (3%)	3,68 [0,80; 16,99]	0,09 [-0,01; 0,18]	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Zmniejszenie liczby płytek krwi	2/59 (3%)	7/62 (11%)	0,30 [0,06; 1,39]	-0,08 [-0,17; 0,01]	1/59 (2%)	1/62 (2%)	1,05 [0,07; 16,42]	0,001 [-0,04; 0,05]
Świąd	7/59 (12%)	2/62 (3%)	3,68 [0,80; 16,99]	0,09 [-0,01; 0,18]	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Hipokaliemia	6/59 (10%)	2/62 (3%)	3,15 [0,66; 15,00]	0,07 [-0,02; 0,16]	1/59 (2%)	0/62 (0%)	3,15 [0,13; 75,82]	0,02 [-0,03; 0,06]
Zmniejszenie liczby limfocytów	5/59 (8%)	3/62 (5%)	1,75 [0,44; 7,01]	0,04 [-0,05; 0,13]	2/59 (3%)**	1/62 (2%)**	2,10 [0,20; 22,57]	0,02 [-0,04; 0,07]
Małopłytkowość	3/59 (5%)	4/62 (6%)	0,79 [0,18; 3,37]	-0,01 [-0,10; 0,07]	2/59 (3%)**	2/62 (3%)**	1,05 [0,15; 7,22]	0,002 [-0,06; 0,07]
Zapalenie jamy ustnej	3/59 (5%)	3/62 (5%)	1,05 [0,22; 5,00]	0,002 [-0,07; 0,08]	0/59 (0%)	1/62 (2%)	0,35 [0,01; 8,42]	-0,02 [-0,06; 0,03]
Odwodnienie	2/59 (3%)	3/62 (5%)	0,70 [0,12; 4,04]	-0,01 [-0,09; 0,06]	1/59 (2%)	1/62 (2%)	1,05 [0,07; 16,42]	0,001 [-0,04; 0,05]
Ostra niewydolność nerek	2/59 (3%)	1/62 (2%)	2,10 [0,20; 22,57]	0,02 [-0,04; 0,07]	2/59 (3%)**	0/62 (0%)	5,25 [0,26; 107,12]	0,03 [-0,02; 0,09]
Hipokalcemia	3/59 (5%)	0/62 (0%)	7,35 [0,39; 139,31]	0,05 [-0,01; 0,12]	1/59 (2%)	0/62 (0%)	3,15 [0,13; 75,82]	0,02 [-0,03; 0,06]
Leukopenia	1/59 (2%)	2/62 (3%)	0,53 [0,05; 5,64]	-0,02 [-0,07; 0,04]	1/59 (2%)	0/62 (0%)	3,15 [0,13; 75,82]	0,02 [-0,03; 0,06]
Posocznica /sepsa	2/59 (3%)	1/62 (2%)	2,10 [0,20; 22,57]	0,02 [-0,04; 0,07]	2/59 (3%)**	1/62 (2%)	2,10 [0,20; 22,57]	0,02 [-0,04; 0,07]
Pancytopenia	0/59 (0%)	2/62 (3%)	0,21 [0,01; 4,28]	-0,03 [-0,09; 0,02]	0/59 (0%)	2/62 (3%)**	0,21 [0,01; 4,28]	-0,03 [-0,09; 0,02]
Zapalenie tkanki łącznej	2/59 (3%)	0/62 (0%)	5,25 [0,26; 107,12]	0,03 [-0,02; 0,09]	1/59 (2%)	0/62 (0%)	3,15 [0,13; 75,82]	0,02 [-0,03; 0,06]
Reakcja anafilaktyczna	1/59 (2%)	0/62 (0%)	3,15 [0,13; 75,82]	0,02 [-0,03; 0,06]	1/59 (2%)	0/62 (0%)	3,15 [0,13; 75,82]	0,02 [-0,03; 0,06]
Gorączka neutropeniczna	1/59 (2%)	0/62 (0%)	3,15 [0,13; 75,82]	0,02 [-0,03; 0,06]	1/59 (2%)	0/62 (0%)	3,15 [0,13; 75,82]	0,02 [-0,03; 0,06]

Punkt końcowy*	Ogółem*				3–5. stopnia*			
	PEMBR + PP, n/N (%)	PP, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	PEMBR + PP, n/N (%)	PP, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
Zawał mięśnia sercowego	1/59 (2%)	0/62 (0%)	3,15 [0,13; 75,82]	0,02 [-0,03; 0,06]	1/59 (2%)	0/62 (0%)	3,15 [0,13; 75,82]	0,02 [-0,03; 0,06]
Stan zapalny w płucach (pneumonia)	1/59 (2%)	0/62 (0%)	3,15 [0,13; 75,82]	0,02 [-0,03; 0,06]	1/59 (2%)	0/62 (0%)	3,15 [0,13; 75,82]	0,02 [-0,03; 0,06]
Wysypka plamkowa	0/59 (0%)	1/62 (2%)	0,35 [0,01; 8,42]	-0,02 [-0,06; 0,03]	0/59 (0%)	1/62 (0%)	ND	ND
Zwiększenie aktywności aminotransferaz	1/59 (2%)	0/62 (0%)	3,15 [0,13; 75,82]	0,02 [-0,03; 0,06]	1/59 (2%)	0/62 (0%)	3,15 [0,13; 75,82]	0,02 [-0,03; 0,06]

*Obliczenia własne (do danej kategorii TRAE ogółem zliczono TRAE 1–2., 3., 4., 5. stopnia; do danej kategorii TRAE 3–5. stopnia zliczono TRAE 3., 4. i 5. Stopnia podane w publikacji głównej) z wyjątkiem PK oznaczonych **, dla których szczegółowe TRAE ogółem / TRAE 3–5. stopnia podano w publikacji głównej.

**PK, dla których w publikacji głównej podano odsetki dla szczegółowych TRAE ogółem / TRAE 3–5. stopnia. Nie wykonywano obliczeń dla tych PK.

Mediana OB.: 10,6 mies. TRAE – zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*);

Tabela 87.

Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania – zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym stopnia 1–2. i 3. (ang. *immune-mediated adverse events*)^a dla porównania PEMBR + PP oraz PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP (KN-021G)

Punkt końcowy	1–2. stopnia				3. stopnia			
	PEMBR + PP, n/N (%)	PP, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	PEMBR + PP, n/N (%)	PP, n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Niedoczynność tarczycy	9/59 (15%)	3/62 (5%)	3,15 [0,90; 11,08]	0,10 [-0,002; 0,21]	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Nadczynność tarczycy	5/59 (8%)	1/62 (2%)	5,25 [0,63; 43,65]	0,07 [-0,01; 0,15]	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Ogólne zapalenie płuc (pneumonitis)	2/59 (3%)	0/62 (0%)	5,25 [0,26; 107,12]	0,03 [-0,02; 0,09]	1/59 (2%)	0/62 (0%)	3,15 [0,13; 75,82]	0,02 [-0,03; 0,06]
Reakcja związana z infuzją / wlewem	1/59 (2%)	2/62 (3%)	0,53 [0,05; 5,64]	-0,02 [-0,07; 0,04]	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Ciężkie reakcje skórne	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND	1/59 (2%)	1/62 (2%)	1,05 [0,07; 16,42]	0,001 [-0,04; 0,05]

Mediana OB.: 10,6 mies. IMAE – zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (ang. *immune-mediated adverse events*);

Tabela 88.

Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania – zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym stopnia 4. i 5. (ang. *immune-mediated adverse events*)^a dla porównania PEMBR + PP oraz PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP (KN-021G)

Punkt końcowy	4. stopnia				5. stopnia			
	PEMBR + PP, n/N (%)	PP, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	PEMBR + PP, n/N (%)	PP, n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Niedoczynność tarczycy	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Nadczynność tarczycy	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Ogólne zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>)	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Reakcja związana z infuzją / wlewem	1/59 (2%)	0/62 (0%)	3,15 [0,13; 75,82]	0,02 [-0,03; 0,06]	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Ciężkie reakcje skórne	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND

Mediana OB.: 10,6 mies. IMAE – zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (ang. *immune-mediated adverse events*);

Tabela 89.

Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania – zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (ang. *immune-mediated adverse events*)^a dla porównania PEMBR + PP oraz PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP (KN-021G)

Punkt końcowy*	Ogółem*				3–5. stopnia*			
	PEMBR + PP, n/N (%)	PP, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	PEMBR + PP, n/N (%)	PP, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Niedoczynność tarczycy	9/59 (15%)**	3/62 (5%)	3,15 [0,90; 11,08]	0,10 [-0,002; 0,21]	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Nadczynność tarczycy	5/59 (8%)**	1/62 (2%)	5,25 [0,63; 43,65]	0,07 [-0,01; 0,15]	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Ogólne zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>)	3/59 (5%)**	0/62 (0%)	7,35 [0,39; 139,31]	0,05 [-0,01; 0,12]	1/59 (2%)	0/62 (0%)	3,15 [0,13; 75,82]	0,02 [-0,03; 0,06]
Reakcja związana z infuzją / wlewem	2/59 (3%)	2/62 (3%)	1,05 [0,15; 7,22]	0,002 [-0,06; 0,07]	1/59 (2%)	0/62 (0%)	3,15 [0,13; 75,82]	0,02 [-0,03; 0,06]
Ciężkie reakcje skórne	1/59 (2%)	1/62 (2%)	1,05 [0,07; 16,42]	0,001 [-0,04; 0,05]	1/59 (2%)	1/62 (2%)	1,05 [0,07; 16,42]	0,001 [-0,04; 0,05]

*Obliczenia własne (do danej kategorii IMAE ogółem zliczono IMAE 1–2., 3., 4., 5. stopnia; do danej kategorii IMAE 3–5. stopnia zliczono IMAE 3., 4. i 5. stopnia podane w publikacji głównej) z wyjątkiem PK oznaczonych **, dla których szczegółowe IMAE ogółem / IMAE 3–5. stopnia podano w publikacji głównej.

**PK, dla których w publikacji głównej podano odsetki dla szczegółowych TRAE ogółem / TRAE 3–5. stopnia. Nie wykonywano obliczeń dla tych PK.

Mediana OB.: 10,6 mies. IMAE – zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (ang. *immune-mediated adverse events*)

C.3.3. Szczegółowe wyniki badania KEYNOTE-021G – mediana okresu obserwacji 23,9 mies.

Tabela 90.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem oraz stopnia 3–4. (ang. *treatment-related adverse events*) raportowane u $\geq 15\%$ pacjentów dla porównania PEMBR + PP oraz PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP^a (KN-021G)

Punkt końcowy	Ogółem				3–4. stopnia			
	PEMBR + PP, n/N (%)	PP, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	PEMBR + PP, n/N (%)	PP, n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Zmęczenie	40/59 (68%)	27/62 (44%)	1,56 [1,12; 2,17]	NNH = 4 [2; 14]	2/59 (3%)	0/62 (0%)	5,25 [0,26; 107,12]	0,03 [-0,02; 0,09]
Nudności	35/59 (59%)	30/62 (48%)	1,23 [0,88; 1,71]	0,11 [-0,07; 0,29]	1/59 (2%)	0/62 (0%)	3,15 [0,13; 75,82]	0,02 [-0,03; 0,06]
Niedokrwistość (anemia)	20/59 (34%)	33/62 (53%)	0,64 [0,42; 0,98]	NNT = 6 [3; 50]	7/59 (12%)	8/62 (13%)	0,92 [0,36; 2,38]	-0,01 [-0,13; 0,11]
Wymioty	18/59 (31%)	11/62 (18%)	1,72 [0,89; 3,33]	0,13 [-0,02; 0,28]	1/59 (2%)	0/62 (0%)	3,15 [0,13; 75,82]	0,02 [-0,03; 0,06]
Wysypka	17/59 (29%)	9/62 (15%)	1,98 [0,96; 4,10]	0,14 [-0,002; 0,29]	1/59 (2%)	0/62 (0%)	3,15 [0,13; 75,82]	0,02 [-0,03; 0,06]
Biegunka	14/59 (24%)	9/62 (15%)	1,63 [0,77; 3,49]	0,09 [-0,05; 0,23]	0/59 (0%)	1/62 (2%)	0,35 [0,01; 8,42]	-0,02 [-0,06; 0,03]
Zmniejszony apetyt	13/59 (22%)	12/62 (19%)	1,14 [0,57; 2,29]	0,03 [-0,12; 0,17]	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Zwiększenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej	11/59 (19%)	8/62 (13%)	1,44 [0,62; 3,34]	0,06 [-0,07; 0,19]	1/59 (2%)	1/62 (2%)	1,05 [0,07; 16,42]	0,001 [-0,04; 0,05]
Zaparcia	11/59 (19%)	6/62 (10%)	1,93 [0,76; 4,88]	0,09 [-0,03; 0,21]	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Zaburzenia smaku	11/59 (19%)	7/62 (11%)	1,65 [0,69; 3,97]	0,07 [-0,05; 0,20]	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej	10/59 (17%)	8/62 (13%)	1,31 [0,56; 3,10]	0,04 [-0,09; 0,17]	1/59 (2%)	1/62 (2%)	1,05 [0,07; 16,42]	0,001 [-0,04; 0,05]
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	10/59 (17%)	4/62 (7%)	2,63 [0,87; 7,92]	0,10 [-0,01; 0,22]	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Zmniejszenie liczby neutrofilów	10/59 (17%)	8/62 (13%)	1,31 [0,56; 3,10]	0,04 [-0,09; 0,17]	4/59 (7%)	2/62 (3%)	2,10 [0,40; 11,05]	0,04 [-0,04; 0,11]
Zwiększone łzawienie	9/59 (15%)	8/62 (13%)	1,18 [0,49; 2,86]	0,02 [-0,10; 0,15]	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Świąd	9/59 (15%)	3/62 (5%)	3,15 [0,90; 11,08]	0,10 [-0,00; 0,21]	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND

Mediana OB.: 23,9 mies. TRAE – zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*); a) Dane pochodzą z publikacji Borghaei 2018.

Tabela 91.

Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania – zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym ogółem oraz stopnia 3–4. (ang. *immune-mediated adverse events*)^a dla porównania PEMBR + PP oraz PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP^a (KN-021G)

Punkt końcowy	Ogółem				3–4. stopnia			
	PEMBR + PP, n/N (%)	PP, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	PEMBR + PP, n/N (%)	PP, n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Niedoczynność tarczycy	9/59 (15%)	2/62 (3%)	4,73 [1,07; 20,98]	NNH = 8 [4; 53]	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Nadczynność tarczycy	6/59 (10%)	1/62 (2%)	6,31 [0,78; 50,81]	NNH = 11 [5; 432]	0/59 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Ogólne zapalenie płuc (pneumonitis)	4/59 (7%)	0/62 (0%)	9,45 [0,52; 171,79]	0,07 [-0,004; 0,14]	1/59 (2%)	0/62 (0%)	3,15 [0,13; 75,82]	0,02 [-0,03; 0,06]
Reakcja związana z infuzją / wlewem	1/59 (2%)	3/62 (5%)	0,35 [0,04; 3,27]	-0,03 [-0,09; 0,03]	1/59 (2%)	0/62 (0%)	3,15 [0,13; 75,82]	0,02 [-0,03; 0,06]
Ciężkie reakcje skórne	1/59 (2%)	1/62 (2%)	1,05 [0,07; 16,42]	0,001 [-0,04; 0,05]	1/59 (2%)	1/62 (2%)	1,05 [0,07; 16,42]	0,001 [-0,04; 0,05]
Zapalenie okrężnicy	1/59 (2%)	0/62 (0%)	3,15 [0,13; 75,82]	0,02 [-0,03; 0,06]	0/59 (0%)	0/62 (0)	ND	ND

Mediana OB.: 23,9 mies. IMAE – zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (ang. *immune-mediated adverse events*); a) Dane pochodzą z publikacji Borghaei 2018.

C.4. Metaanaliza badań KN-189 i KN-021G

Wybór metody kumulacji oparto o test statystyczny dla heterogeniczności Q. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników ($p < 0,1$) przeprowadzono kumulację metodą *random effect model*. W innych przypadkach ($p \geq 0,1$) przeprowadzono kumulację metodą *fixed effect model*. W tabelach prezentowano wyniki odpowiedniego modelu wynikającego z wartości p dla testu Q. Dodatkowo przedstawiono graficzne wyniki metaanaliz dla obu modeli.

Tabela 92.

Odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1. dla porównania PEMBR + PP oraz PP u pacjentów z nieplaskonabłonkowym NDRP w ocenie niezależnej, zaslepionej centralnej oceny radiologicznej (metaanaliza KN-189 i KN-021G)

Punkt końcowy	Badanie	PEMBR + PP	PP	PEMBR + PP vs PP		Wartość p*
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
ORR	KN-189	195/410 (48%)	39/206 (19%)	2,51 [1,86; 3,39]	NNT = 4 [3; 5]	<0,001
	KN-021G	33/60 (55%)	18/63 (29%)	1,93 [1,22; 3,03]	NNT = 4 [3; 11]	0,0016
	MA	228/470 (49%)	57/269 (21%)	2,36 [1,83; 3,05]	NNT = 4 [3; 5]	bd
CR	KN-189	2/410 (<1%)	1/206 (<1%)	1,00 [0,09; 11,02]	0,00002 [-0,01; 0,01]	bd
	KN-021G	0/60 (0%)	0/63 (0%)	ND	ND	bd
	MA	2/470 (<1%)	1/269 (<1%)	1,02 [0,13; 7,83]	0,00002 [-0,01; 0,01]	bd
PR	KN-189	193/410 (47%)	38/206 (18%)	2,55 [1,88; 3,46]	NNT = 4 [3; 5]	bd
	KN-021G	33/60 (55%)	18/63 (29%)	1,93 [1,22; 3,03]	NNT = 4 [3; 11]	bd
	MA	226/470 (48%)	56/269 (21%)	2,39 [1,85; 3,09]	NNT = 4 [3; 5]	bd
SDi**	KN-189	152/410 (37%)	106/206 (52%)	0,72 [0,60; 0,87]	NNT = 7 [5; 17]	bd
	KN-021G	20/60 (33%)	26/63 (41%)	0,81 [0,51; 1,28]	-0,08 [-0,25; 0,09]	bd
	MA	172/470 (37%)	132/269 (49%)	0,73 [0,62; 0,87]	NNT = 8 [5; 18]	bd
PD	KN-189	36/410 (9%)	26/206 (13%)	0,70 [0,43; 1,12]	-0,04 [-0,09; 0,01]	bd
	KN-021G	2/60 (3%)	11/63 (17%)	0,19 [0,04; 0,83]	NNT = 8 [5; 27]	bd
	MA	38/470 (8%)	37/269 (14%)	0,44 [0,13; 1,50] ^R	-0,08 [-0,18; 0,02] ^R	bd
DCR	KN-189	347/410 (85%)	145/206 (70%)	1,20 [1,09; 1,33]	NNT = 8 [5; 15]	bd
	KN-021G	53/60 (88%) ^a	44/63 (70%) ^a	1,26 [1,05; 1,52]	NNT = 6 [4; 22]	bd
	MA	400/470 (85%)	189/269 (70%)	1,21 [1,11; 1,32]	NNT = 7 [5; 12]	bd

Mediana OB.: 10,5 mies. (KN-189) i 10,6 mies. (KN-021G)

*Wartość p raportowana przez autorów badania. **Traktowano jako negatywny punkt końcowy.

MA – metaanaliza;

a) Obliczenia własne.

R – test Q-Cochrane wskazuje na heterogeniczność wyników obu badań, wobec powyższego w tabeli przedstawiono wynik dla modelu losowego (R – random)

Tabela 93.

Analiza w podgrupach dla odpowiedzi na leczenie (ORR) wg kryteriów RECIST 1.1. dla porównania PEMBR + PP oraz PP u pacjentów z nieplaskonabłonkowym NDRP w ocenie niezależnej, zaślepionej centralnej oceny radiologicznej (metaanaliza KN-189 i KN-021G)

Badanie	PEMBR + PP	PP	PEMBR + PP vs PP	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
PD-L1 TPS <1%				
KN-189	41/127 (32%)	6/63 (14%)	3,39 [1,52; 7,56]	NNT = 5 [3; 9]
KN-021G	12/21 (57%)	3/23 (13%)	4,38 [1,43; 13,40]	NNT = 3 [2; 6]
MA	53/148 (36%)	9/86 (11%)	3,65 [1,90; 7,02]	NNT = 4 [3; 6]
PD-L1 TPS 1–49%				
KN-189	62/128 (48%)	12/58 (21%)	2,34 [1,37; 4,00]	NNT = 4 [3; 8]
KN-021G	5/19 (26%)	9/23 (39%)	0,67 [0,27; 1,67]	-0,13 [-0,41; 0,15]
MA	67/147 (46%)	21/81 (26%)	1,33 [0,39; 4,51] ^R	0,09 [-0,30; 0,49] ^R
PD-L1 TPS ≥50%				
KN-189	81/132 (61%)	16/70 (23%)	2,68 [1,71; 4,22]	NNT = 3 [2; 4]
KN-021G	16/20 (80%)	6/17 (35%)	2,27 [1,15; 4,47]	NNT = 3 [2; 7]
MA	97/152 (64%)	22/87 (25%)	2,59 [1,76; 3,79]	NNT = 3 [2; 4]

Mediana OB.: 10,5 mies. (KN-189) i 10,6 mies. (KN-021G); MA – metaanaliza; PD-L1 TPS – odsetek komórek z ekspresją PD-L1 (ang. PD-L1 tumour proportion score);

R – test Q-Cochrane wskazuje na heterogeniczność wyników obu badań, wobec powyższego w tabeli przedstawiono wynik dla modelu losowego (R – random)

Tabela 94.

Zaprzestanie terapii dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z nieplaskonabłonkowym NDRP (metaanaliza KN-189 i KN-021G)

Przyczyna zaprzestania terapii	Badanie	PEMBR + PP	PP	PEMBR + PP vs PP	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
Ogółem	KN-189	268/405 (66%)	166/202 (82%)	0,81 [0,73; 0,89]	NNT = 7 [5 ;12]
	KN-021G	31/59 (53%)	43/62 (69%) ^a	0,76 [0,56; 1,02]	-0,17 [-0,34; 0,003]
	MA	299/464 (64%)	209/264 (79%)	0,80 [0,73; 0,87]	NNT = 7 [5 ;11]
Zdarzenia niepożądane	KN-189	78/405 (19%)	21/202 (10%)	1,85 [1,18; 2,91]	NNH = 12 [7; 32]
	KN-021G	6/59 (10%)	6/62 (10%)	1,05 [0,36; 3,08]	0,005 [-0,10; 0,11]
	MA	84/464 (18%)	27/263 (10%)	1,71 [1,13; 2,59]	NNH = 14 [9; 44]
Progresja choroby	KN-189	150/405 (37%)	119/202 (59%)	0,63 [0,53; 0,75]	NNT = 5 [4 ;8]
	KN-021G	17/59 (29%) ^e	31/62 (50%) ^e	0,58 [0,36; 0,92]	NNT = 5 [3; 24]
	MA	167/464 (36%)	150/264 (57%)	0,62 [0,53; 0,73]	NNT = 5 [4 ;7]

Mediana OB.: 10,5 mies. (KN-189) i 10,6 mies. (KN-021G)

MA – metaanaliza;

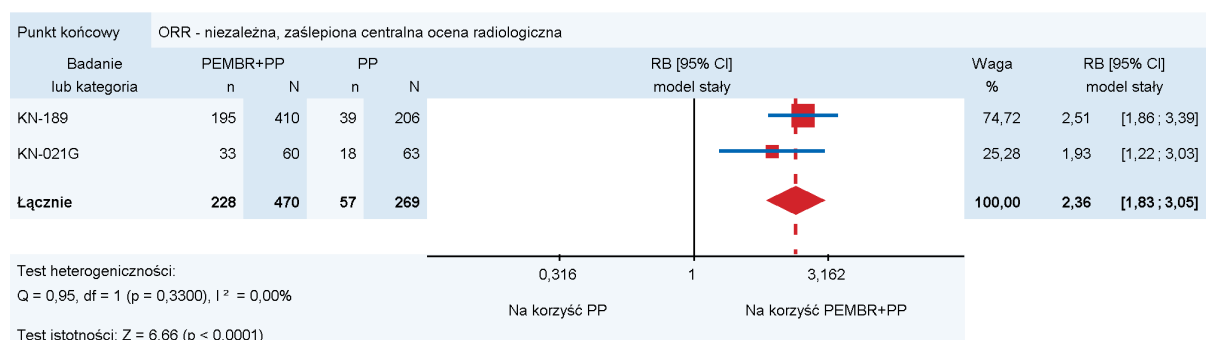
a) W tym 20 pacjentów, u których zastosowano cross-over do PEMBR w monoterapii w ramach badania.

Tabela 95.
IMAE ogółem dla porównania PEMBR + PP oraz PP u pacjentów z nieplaskonabłonkowym NDRP (metaanaliza KN-189 i KN-021G)

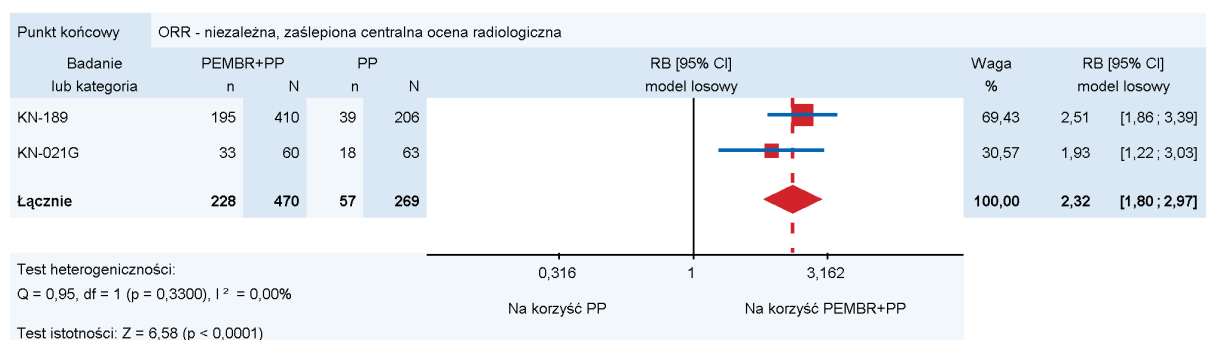
Badanie	Ogółem			
	PEMBR + PP		PP	PEMBR + PP vs PP
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
KN-189	92/405 (23%) ^a	24/202 (12%) ^a	1,91 [1,26; 2,90]	NNH = 9 [5; 20]
KN-021G	13/59 (22%)	7/62 (11%)	1,95 [0,84; 4,55]	0,11 [-0,02; 0,24]
MA	105/464 (23%)	31/264 (12%)	1,92 [1,32; 2,79]	NNH = 9 [6; 18]

Mediana OB.: 10,5 mies. (KN-189) i 10,6 mies. (KN-021G); MA – metaanaliza;

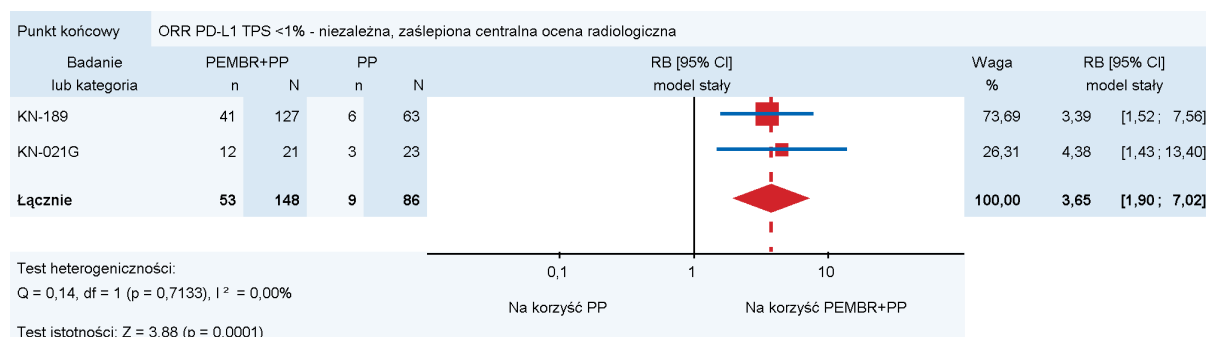
a) AE specjalnego zainteresowania to IMAE w ocenie badacza, które wystąpiły niezależnie od przypisanej terapii.



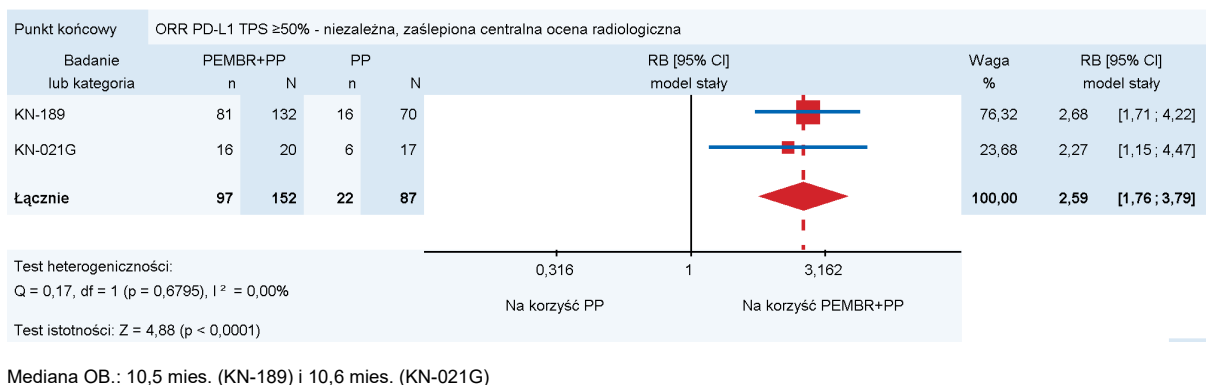
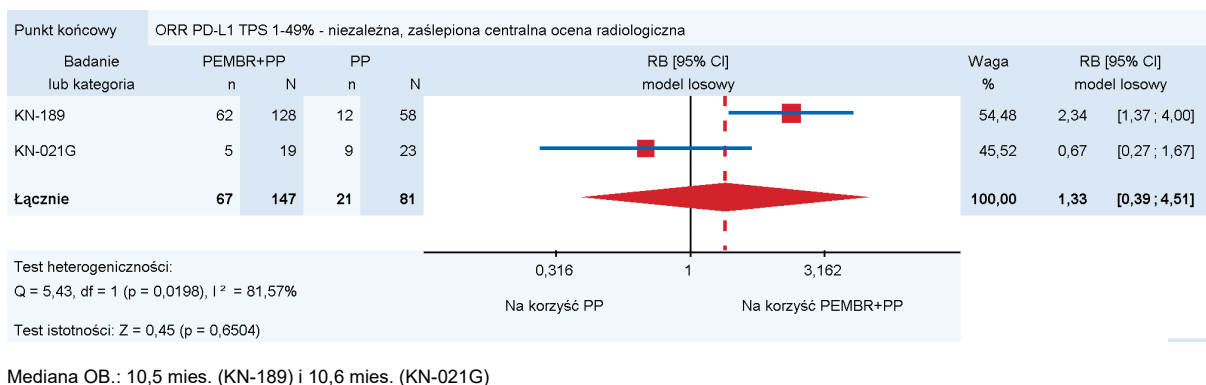
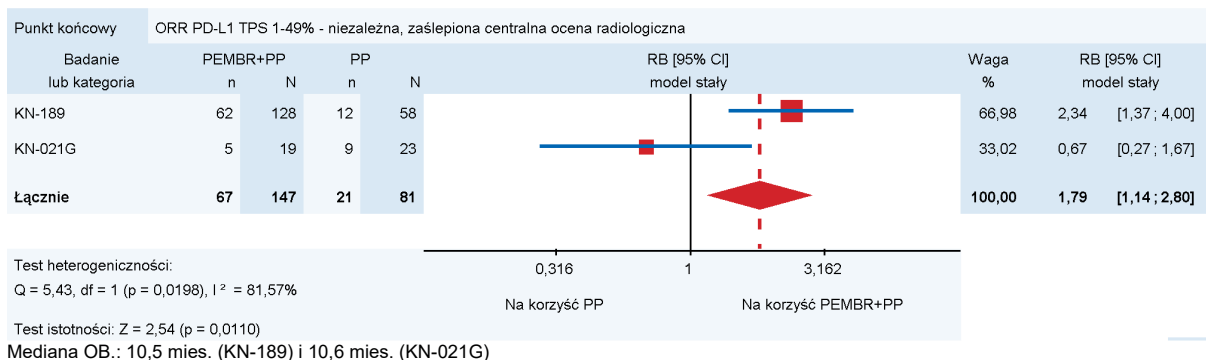
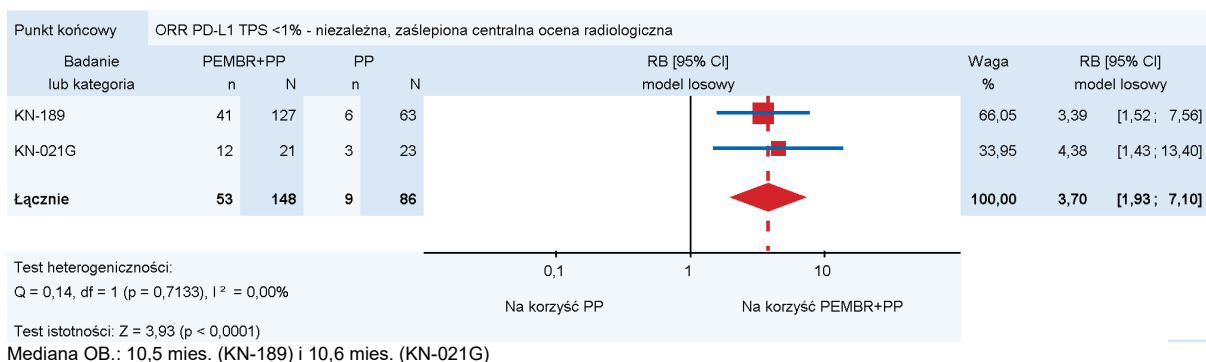
Mediana OB.: 10,5 mies. (KN-189) i 10,6 mies. (KN-021G)

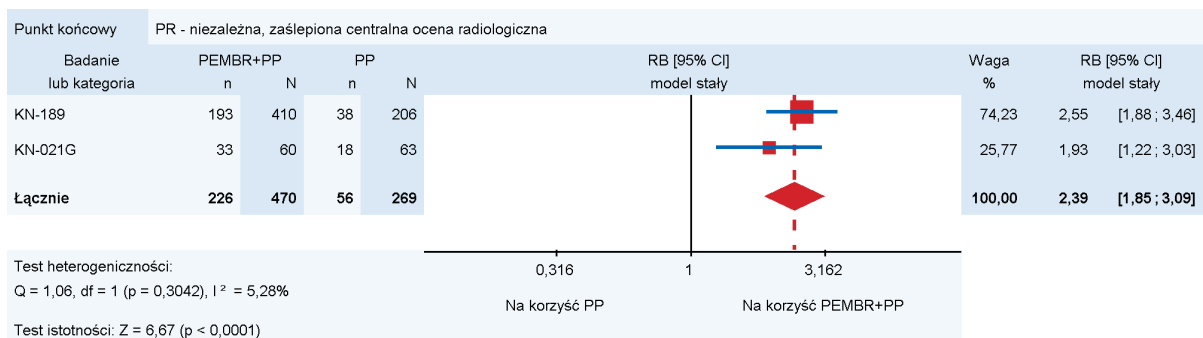
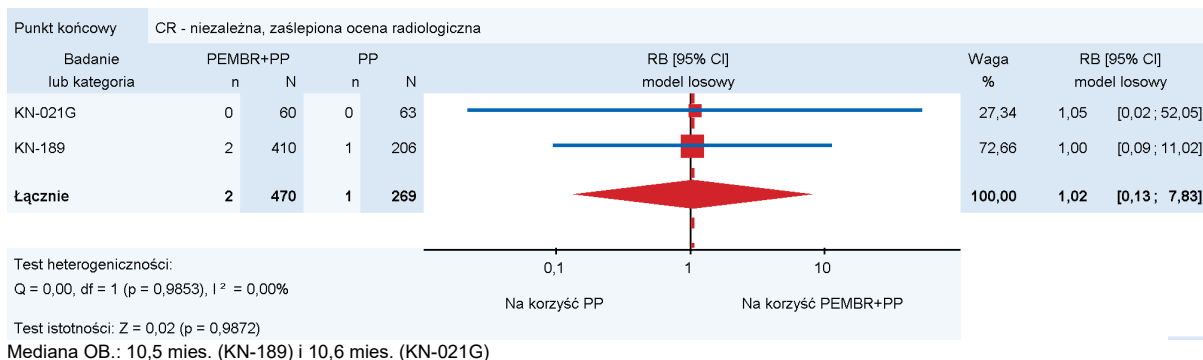
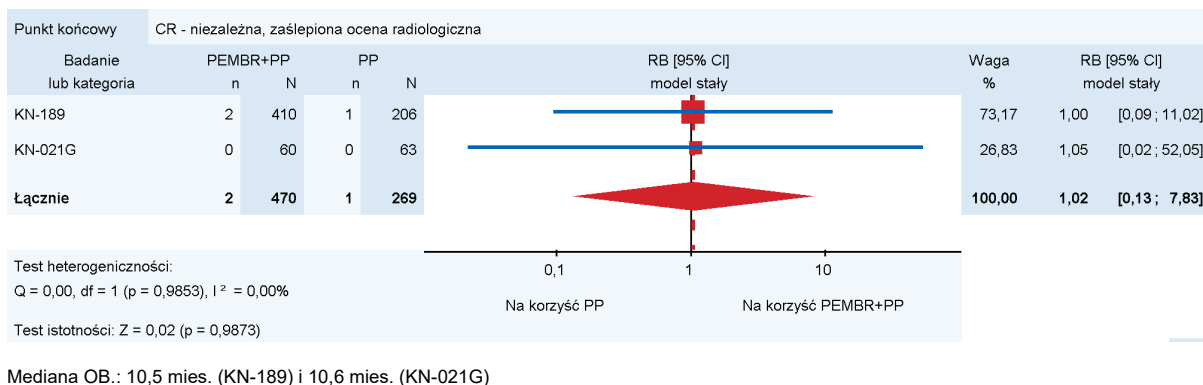
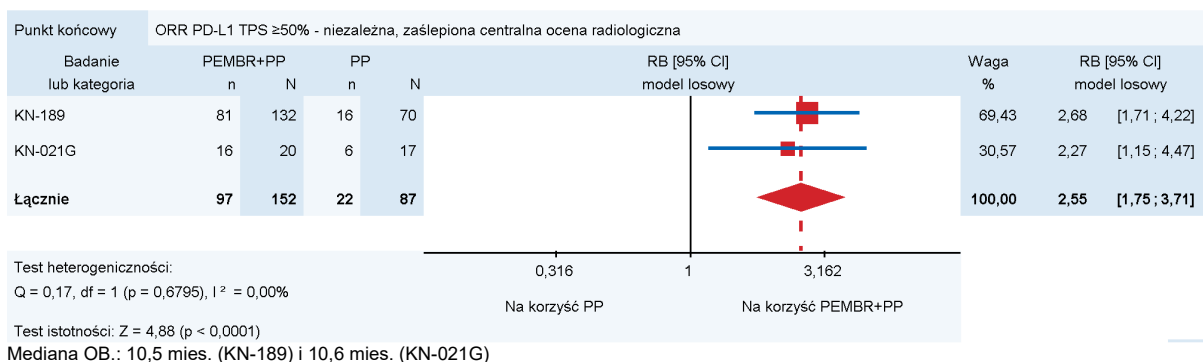


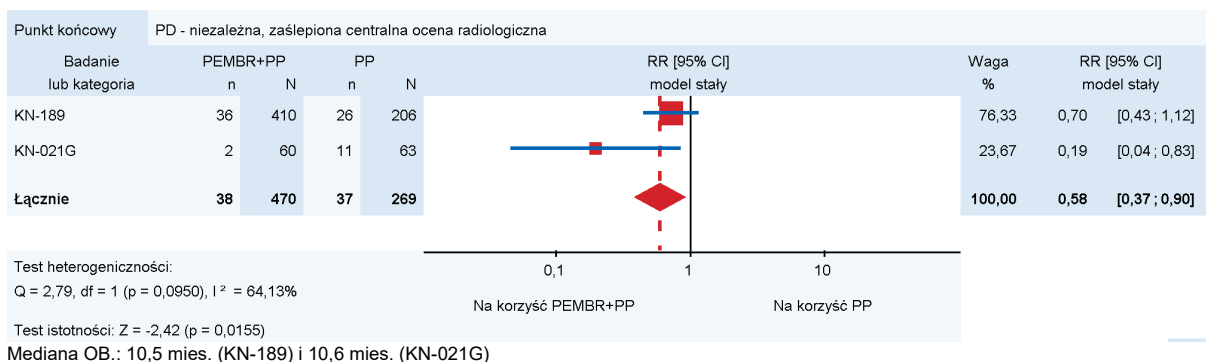
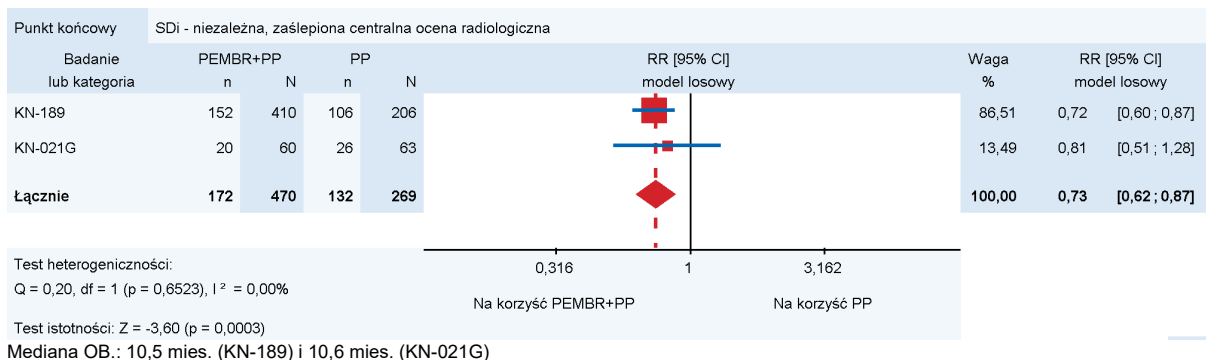
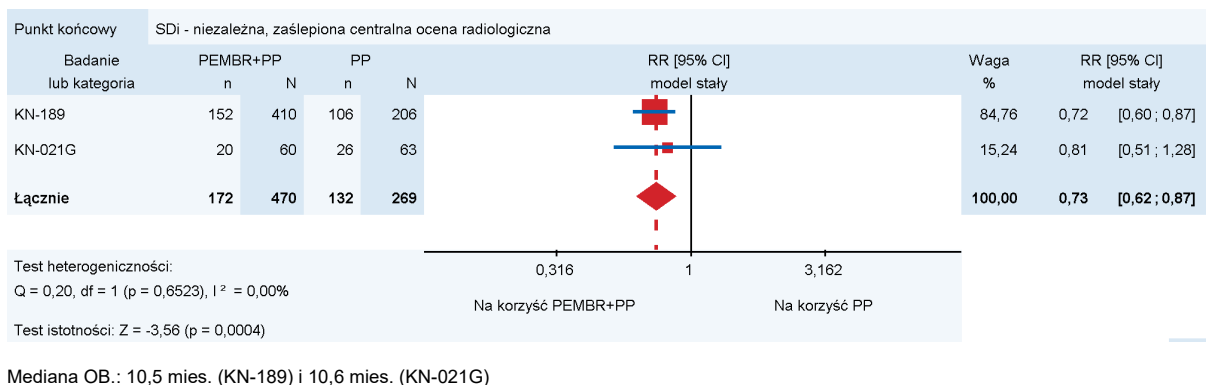
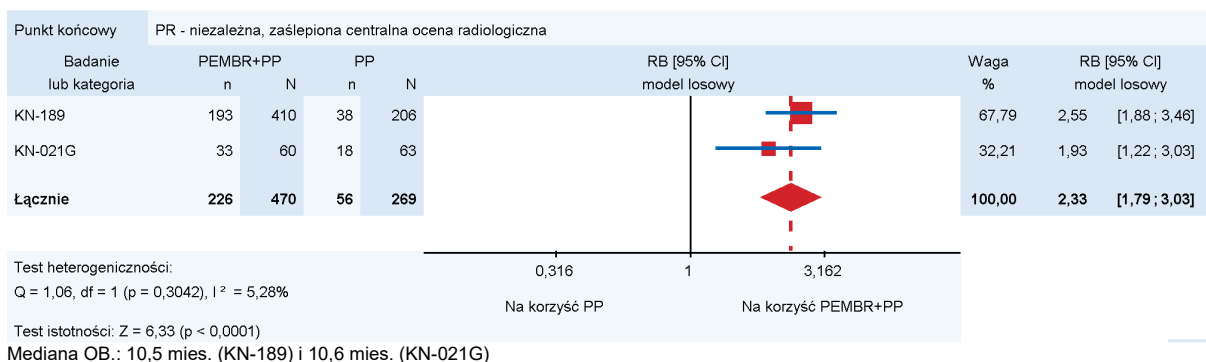
Mediana OB.: 10,5 mies. (KN-189) i 10,6 mies. (KN-021G)

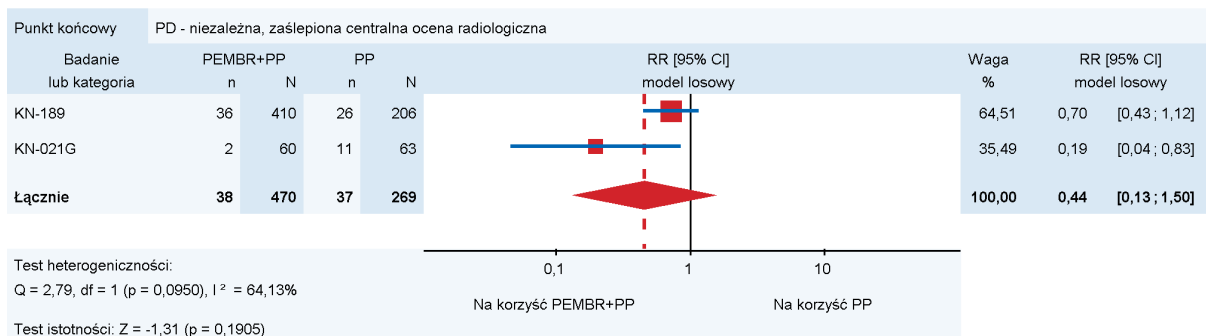


Mediana OB.: 10,5 mies. (KN-189) i 10,6 mies. (KN-021G)

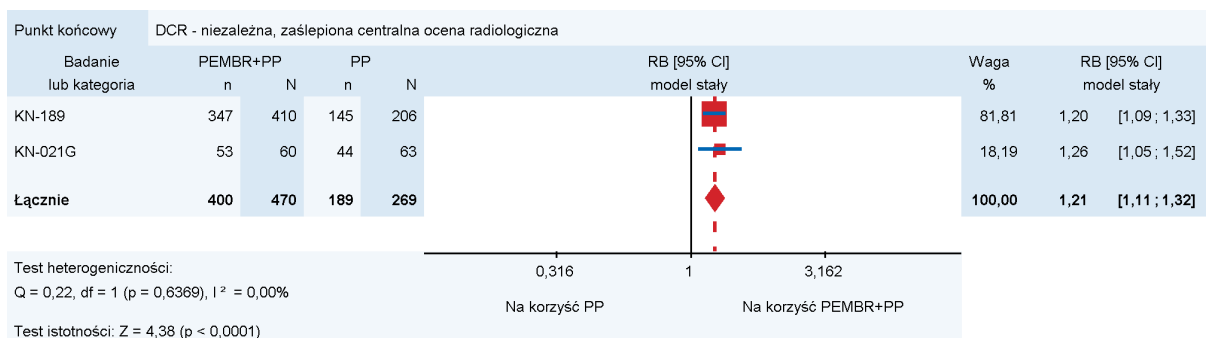




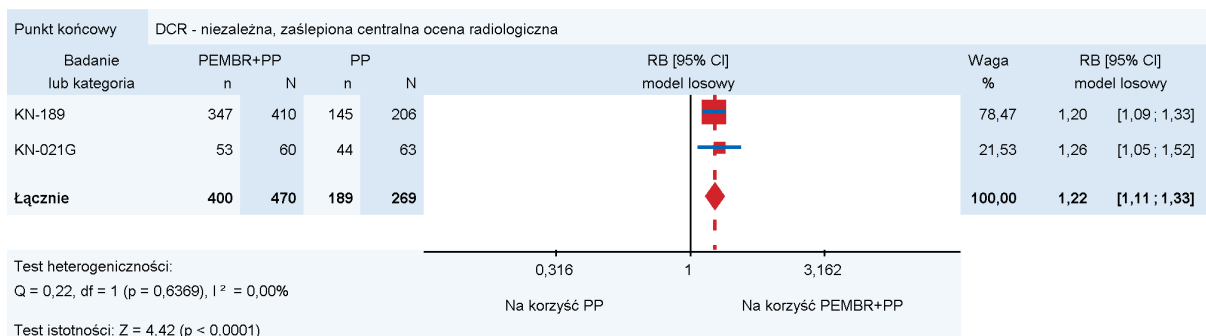




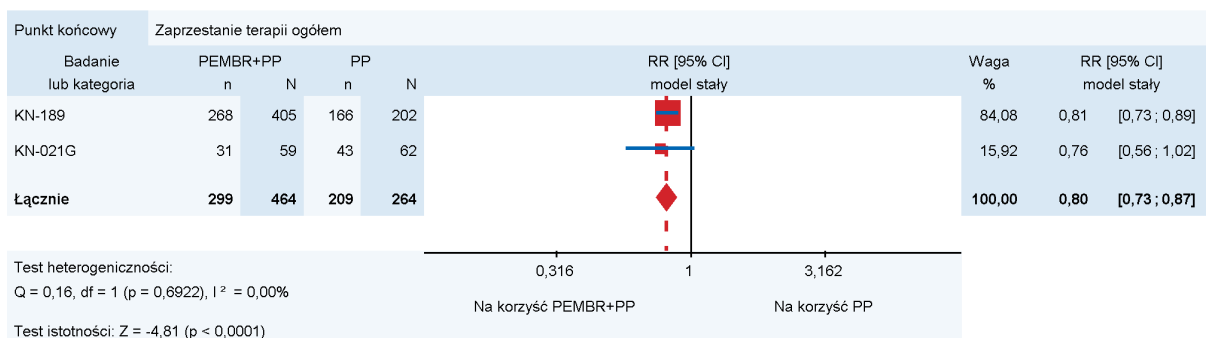
Mediana OB.: 10,5 mies. (KN-189) i 10,6 mies. (KN-021G)



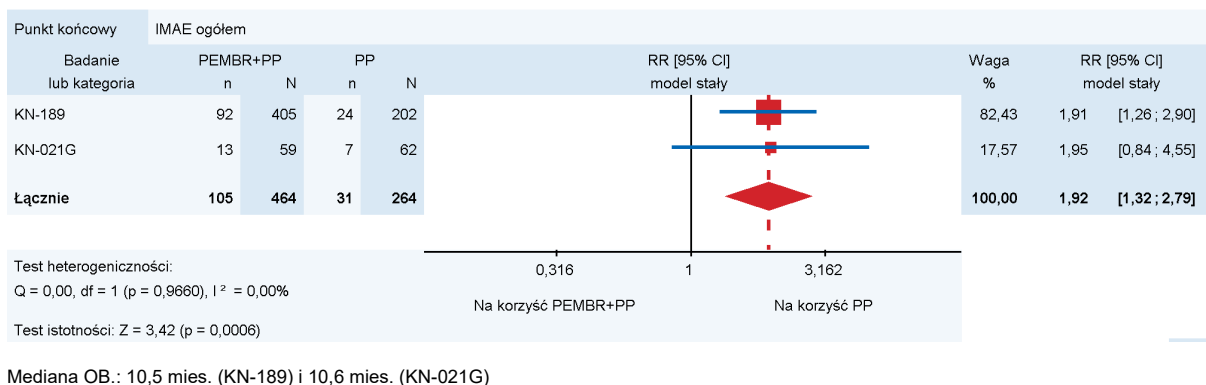
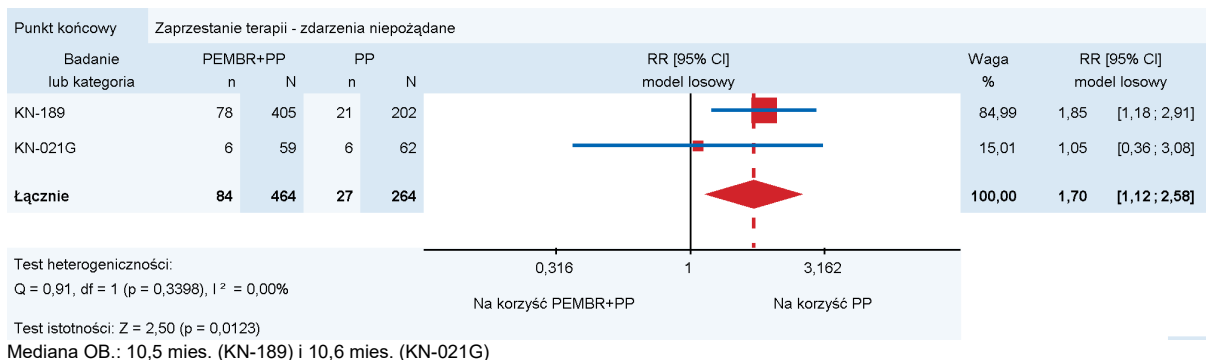
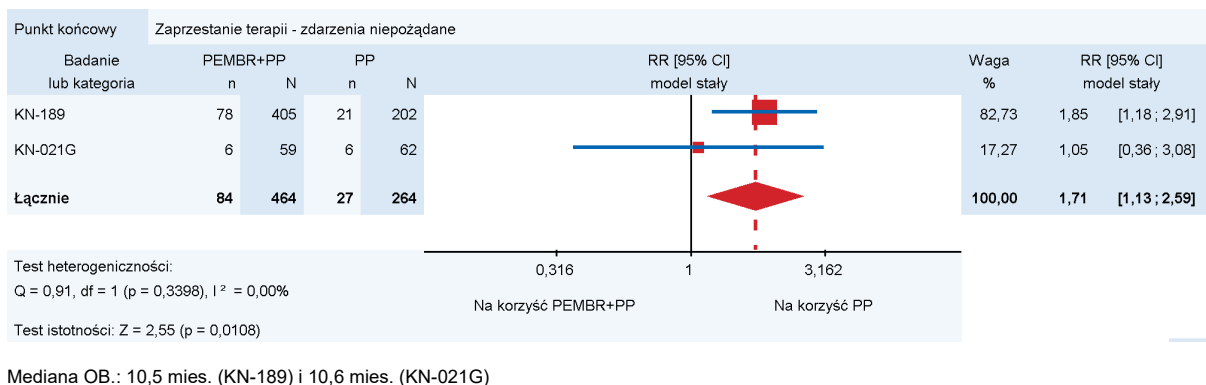
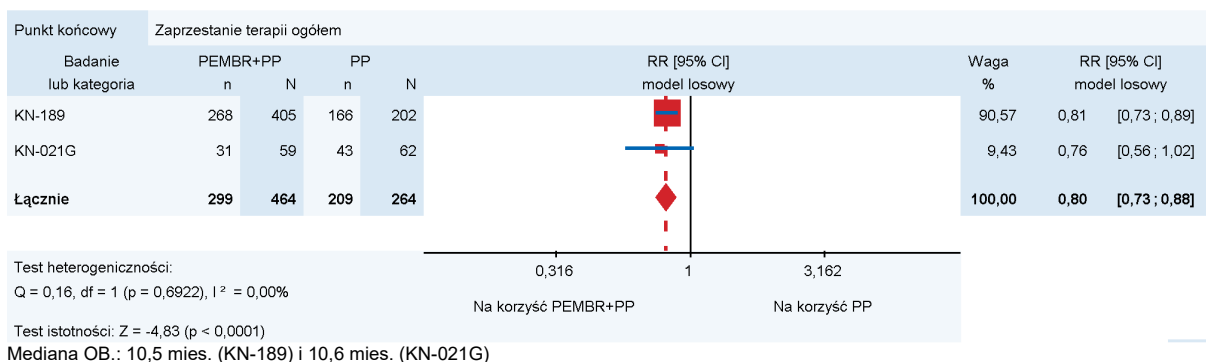
Mediana OB.: 10,5 mies. (KN-189) i 10,6 mies. (KN-021G)

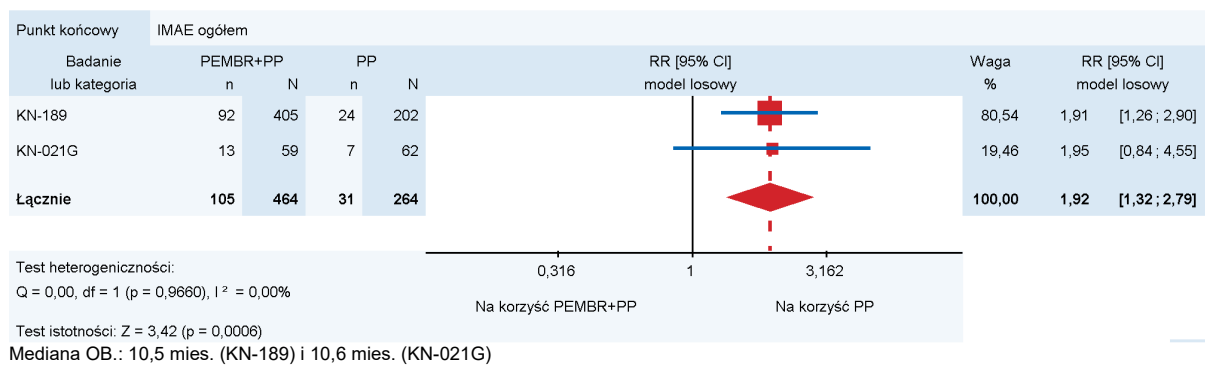


Mediana OB.: 10,5 mies. (KN-189) i 10,6 mies. (KN-021G)



Mediana OB.: 10,5 mies. (KN-189) i 10,6 mies. (KN-021G)





Aneks D. Wyniki porównania PEMBR vs P-CTH

D.1. Przeżycie całkowite

Tabela 96.

Przeżycie całkowite dla porównania PEMBR vs P-CTH u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$ (KN-024)

Mediana okresu obserwacji (zakres)	PEMBR		P-CTH		PEMBR vs P-CTH	
	Nb	Mediana [95%CI]	Nk	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	Wartość p
11,2 mies. (6,3–19,7)	154	NR [NR; NR] ^a	151	NR [9,4; NR] ^a	0,60 [0,41; 0,89]	0,005
19,0 mies. (bd) ^b	154	NR [19,4; NR]	151	14,5 mies. [9,8; 19,6]	0,63 [0,46; 0,88]	0,003
25,2 mies. (bd) ^c	154	30,0 mies. [18,3; NR]	151	14,2 mies. [9,8; 19,0]	0,63 [0,47; 0,86]	0,002

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

a) Dane dla 95%CI pochodzą z raportu EMA 2017.

b) Dane pochodzą z publikacji Brahmer 2017b.

c) Dane pochodzą z publikacji Reck 2018, Brahmer 2017d.

Tabela 97.

Estymowane odsetki pacjentów [95%CI] pozostających przy życiu dla PEMBR i P-CTH u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$ (KN-024)

Czas od randomizacji	PEMBR	P-CTH
6 mies.	80,2% [72,9; 85,7]	72,4% [64,5; 78,9]
12 mies. ^a	70% [62,3; 76,9]	55% [46,4; 62,4]

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

a) Dane pochodzą z publikacji Brahmer 2017b, d. Mediana OB.: 19,0 mies.

Tabela 98.

Analiza w podgrupach dla przeżycia całkowitego dla porównania PEMBR vs P-CTH u pacjentów z NDRP z ekspresją PD L1 TPS $\geq 50\%$ ^a (KN-024)

Podgrupa	Liczba zdarzeń / pacjentów, n/N (%)	HR [95%CI] dla progresji choroby lub zgonu	Wartość p dla interakcji
Ogółem	108/305 (35%%)	0,60 [0,41; 0,89]	x
Rodzaj NDRP	Płaskonabłonkowy	0,70 [0,31; 1,61]	0,643
	Niepłaskonabłonkowy	0,56 [0,36; 0,87]	
Leczenie oparte na związkach platyny	Włączając PMX	0,73 [0,45; 1,17]	0,186
	Wykluczając PMX	0,42 [0,21; 0,82]	

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

a) Dane pochodzą z raportu EMA 2017.

D.2. Progresa choroby

Tabela 99.

Przeżycie wolne od progresji dla porównania PEMBR vs P-CTH u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$ w ocenie niezależnej, zaślepionej centralnej oceny radiologicznej (KN-024)

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

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

Tabela 100.

Estymowane odsetki pacjentów [95%CI] wolnych od progresji choroby dla PEMBR i P-CTH u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$ w ocenie niezależnej, zaślepionej centralnej oceny radiologicznej (KN-024)

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

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

Tabela 101.

Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji dla porównania PEMBR vs P-CTH u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$ w ocenie niezależnej, zaślepionej centralnej oceny radiologicznej (KN-024)

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

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

Rysunek 5.

Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji dla porównania PEMBR vs P-CTH u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$ w ocenie niezależnej, zaślepionej centralnej oceny radiologicznej [33] (KN-024)

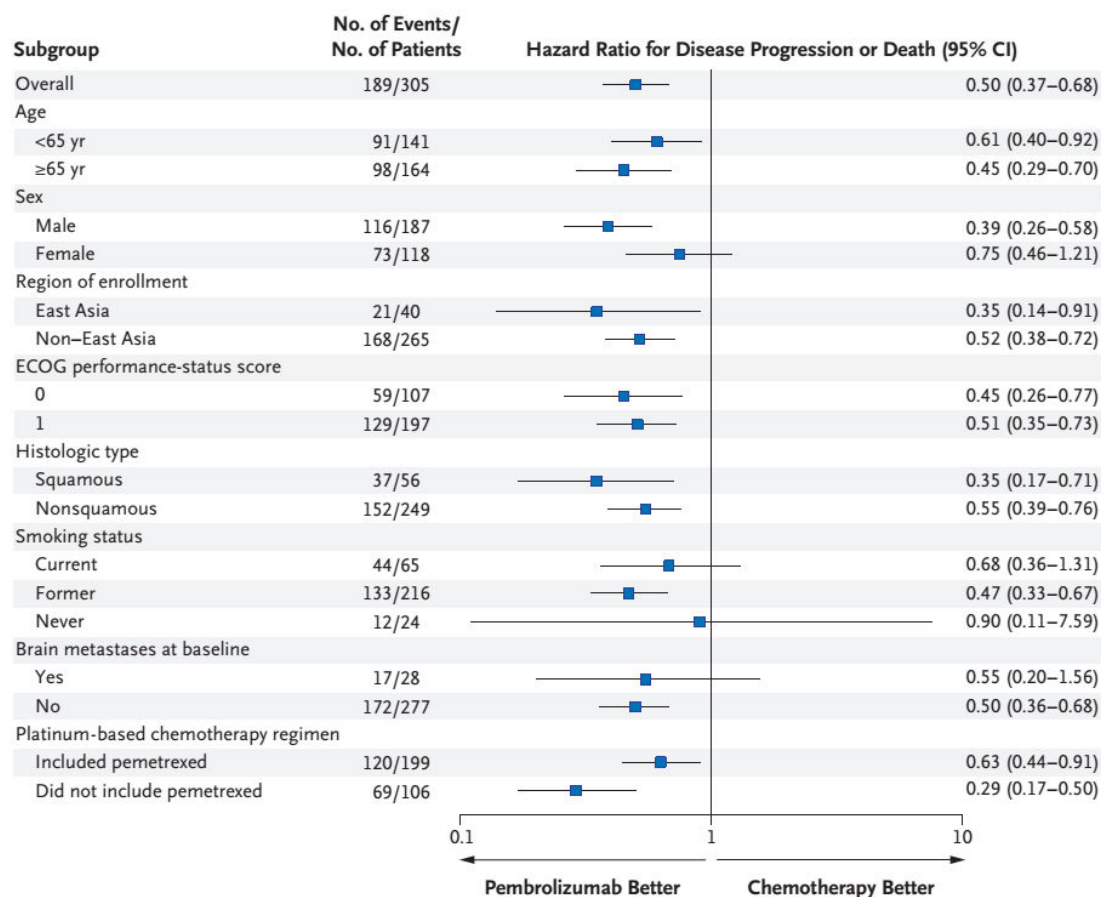
**D.3. Odpowiedź na leczenie**

Tabela 102.

Odpowiedź na leczenie (ORR) dla porównania PEMBR vs P-CTH u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$ w ocenie niezależnej, zaślepionej centralnej oceny radiologicznej (KN-024)

Punkt końcowy	PEMBR	P-CTH	PEMBR vs P-CTH			Wartość P
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	Różnica [95%CI]	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
ORR	69/154 (45%)	42/151 (28%)	17% [6; 27]^a	1,61 [1,18; 2,20]	NTT = 6 [4; 16]	0,0011
CR	6/154 (4%)	1/151 (<1%)	bd	5,88 [0,72; 48,29]	0,03 [-0,001; 0,07]	bd
PR	63/154 (41%)	41/151 (27%)	bd	1,51 [1,09; 2,08]	NNT = 8 [5; 31]	bd
SDI^{a,b}	38/154 (25%)	60/151 (40%)	bd	0,62 [0,44; 0,87]	NNT = 7 [4; 22]	bd
PD^b	34/154 (22%)	28/151 (19%)	bd	1,19 [0,76; 1,86]	0,04 [-0,05; 0,13]	bd
NR^b	0/154 (0%)	0/154 (0%)	bd	ND	ND	bd
Brak oceny^b	13/154 (8%)	21/151 (14%)	ND	ND	ND	ND
DCR^b	107/154 (70%)	102/151 (68%)	bd	1,03 [0,88; 1,20]	0,02 [-0,08; 0,12]	bd

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

^aTraktowano jako negatywny punkt końcowy.

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

b) Dane pochodzą z raportu EMA 2017.

Tabela 103.

Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR) oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) dla PEMBR vs P-CTH u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$ w ocenie niezależnej, zaslepionej centralnej oceny radiologicznej (KN-024)

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

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

D.4. Jakość życia

Tabela 104.

Oszacowane wartości MID w wybranych skalach kwestionariusza EORTC QLQ-C30 [68] (KN-024)

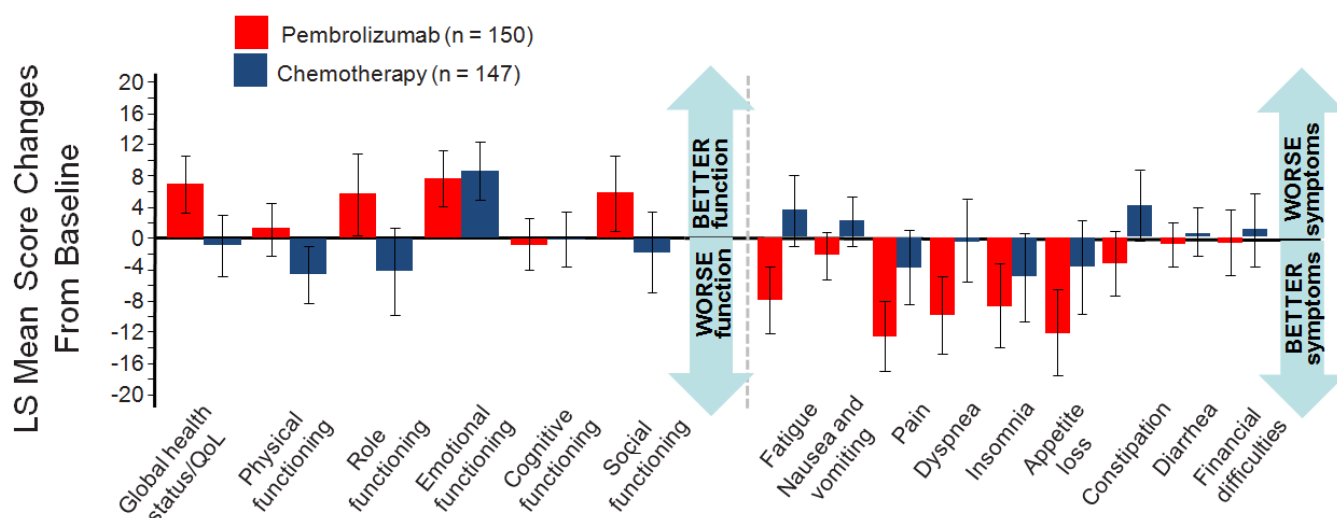
Skala	Oszacowany MID	
	Poprawa komponentu	Pogorszenie komponentu
Funkcjonowanie fizyczne	9,5	4,6
Funkcjonowanie w rolach życiowych	14,7	5,5
Funkcjonowanie społeczne	5,7	7,9
Globalna ocena stanu zdrowia	4,4	4,4
Zmęczenie	14,5	6,11
Ból	16,2	3,7

Nie przedstawiono informacji dotyczących wartości MID stosowanych odrębnie w kwestionariuszu EORTC QLQ-LC13 [69, 70].

D.4.1. Zmiana jakości życia

Rysunek 6.

Średnia zmiana wartości wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (skala oceny funkcjonalnej oraz skala oceny objawów) w 15 tyg. badania względem wartości początkowej dla PEMBR vs P-CTH u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$ ^a (KN-024)

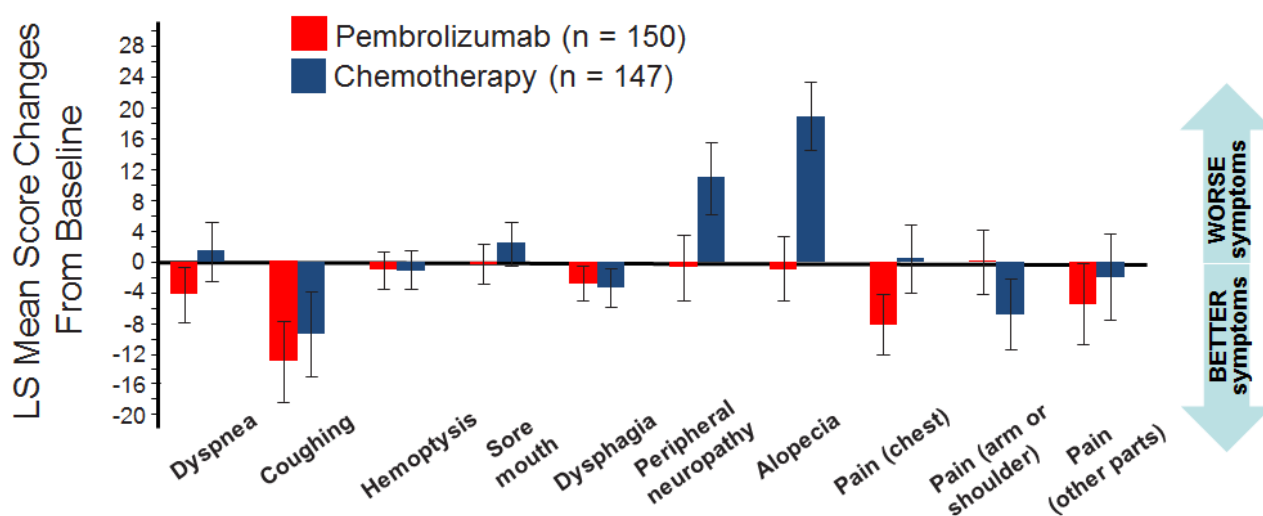


Mediana OB: 11,2 mies.

a) Dane pochodzą z publikacji Brahmer 2016b.

Rysunek 7.

Średnia zmiana wartości wyników kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 (skala oceny objawów związanych z rakiem płuc) w 15 tyg. badania względem wartości początkowej dla PEMBR vs P-CTH u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$ ^a (KN-024)



Mediana OB: 11,2 mies.

a) Dane pochodzą z publikacji Brahmer 2016b.

Tabela 105.

Średnia zmiana wartości wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (skala oceny funkcjonalnej i objawów) w 15 tyg. badania względem wartości początkowej dla PEMBR vs P-CTH u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$ (KN-024)

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

Domena	Zmiana względem wartości początkowej LS mean [95%CI]				PEMBR vs P-CTH MD [95%CI] ^b	p
	Nb	PEMBR ^a	Nk	P-CTH ^a		
Biegunka	150	-0,69 [-3,66; 2,00]	147	0,74 [-2,31; 3,89]	-1,43 [-5,63; 2,77]	bd
Trudności finansowe	150	-0,42 [-4,82; 3,62]	147	1,19 [-3,66; 5,59]	-1,61 [-7,87; 4,65]	bd

Mediana OB: 11,2 mies. MD – różnica średnich (ang. *mean difference*); LS mean – średnie liczone metodą najmniejszych kwadratów

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

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

c) Dane pochodzą z publikacji Brahmer 2016b.

Tabela 106.

Średnia zmiana wartości wyników kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 (skala oceny objawów związanych z rakiem płuca) w 15 tyg. badania względem wartości początkowej dla PEMBR vs P-CTH u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$ (KN-024)

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

Mediana OB: 11,2 mies. MD – różnica średnich (ang. *mean difference*); LS mean – średnie liczone metodą najmniejszych kwadratów

a) Dane odczytano z wykresu.

b) Obliczenia własne.

c) Dane pochodzą z publikacji Brahmer 2016b.

Tabela 107.

Odsetek pacjentów, u których doszło do polepszenia, stabilizacji lub pogorszenia w 15 tyg. badania w obrębie poszczególnych domen kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dla porównania PEMBR oraz P-CTH u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$ ^a (KN-024)

Domena		PEMBR	P-CTH	PEMBR vs P-CTH		Wartość p*
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
Globalna ocena stanu zdrowia	Polepszenie	60/150 (40%)	39/147 (27%)	1,51 [1,08; 2,10]	NNT = 8 [5; 35]	bd
	Brak zmian	58/150 (39%)	64/147 (44%)	0,89 [0,68; 1,17]	-0,05 [-0,16; 0,06]	bd
	Pogorszenie	32/150 (21%)	44/147 (30%)	0,71 [0,48; 1,06]	-0,09 [-0,18; 0,01]	bd

Mediana OB: 11,2 mies.

*Wartość p raportowana przez autorów badania.

a) Dane pochodzą z publikacji Brahmer 2017a.

Tabela 108.

Odsetek pacjentów, u których doszło do pogorszenia w 15 tyg. badania w zakresie kaszlu, bólu w klatce piersiowej i duszności ocenianych z użyciem kwestionariusza EORTC QLQ-LC13, w porównaniu z wartością początkową dla PEMBR vs P-CTH u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$ ^a (KN-024)

Domena	PEMBR	P-CTH	PEMBR vs P-CTH		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	Wartość p*
Pogorszenie w zakresie kaszlu, bólu w klatce piersiowej i duszności	46/150 (31%) ^b	58/147 (39%) ^c	0,78 [0,57; 1,06]	-0,09 [-0,20; 0,02]	bd

Mediana OB.: 11,2 mies.

*Wartość p raportowana przez autorów badania.

a) Dane pochodzą z publikacji Brahmer 2017a.

b) Pogorszenie z powodu bólu w klatce piersiowej (6/46 pacjentów, 13%), kaszlu (13/46 pacjentów, 28%), duszności (27/46 pacjentów, 59%). c) Pogorszenie z powodu bólu w klatce piersiowej (13/58 pacjentów, 22%), kaszlu (13/58 pacjentów, 22%), duszności (32/58 pacjentów, 55%).

D.4.2. Czas do pogorszenia objawów

Tabela 109.

Czas do pogorszenia w zakresie kaszlu, bólu w klatce piersiowej i duszności ocenianych z użyciem kwestionariusza EORTC QLQ-LC13, w porównaniu z wartością początkową dla PEMBR vs P-CTH u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$ (KN-024)

Mediana OB [mies.]	PEMBR		P-CTH		PEMBR vs P-CTH	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
11,2 ^a	151	NR [8,5; NR]	148	5,0 mies. [3,6; NR]	0,66 [0,44; 0,97]	0,029

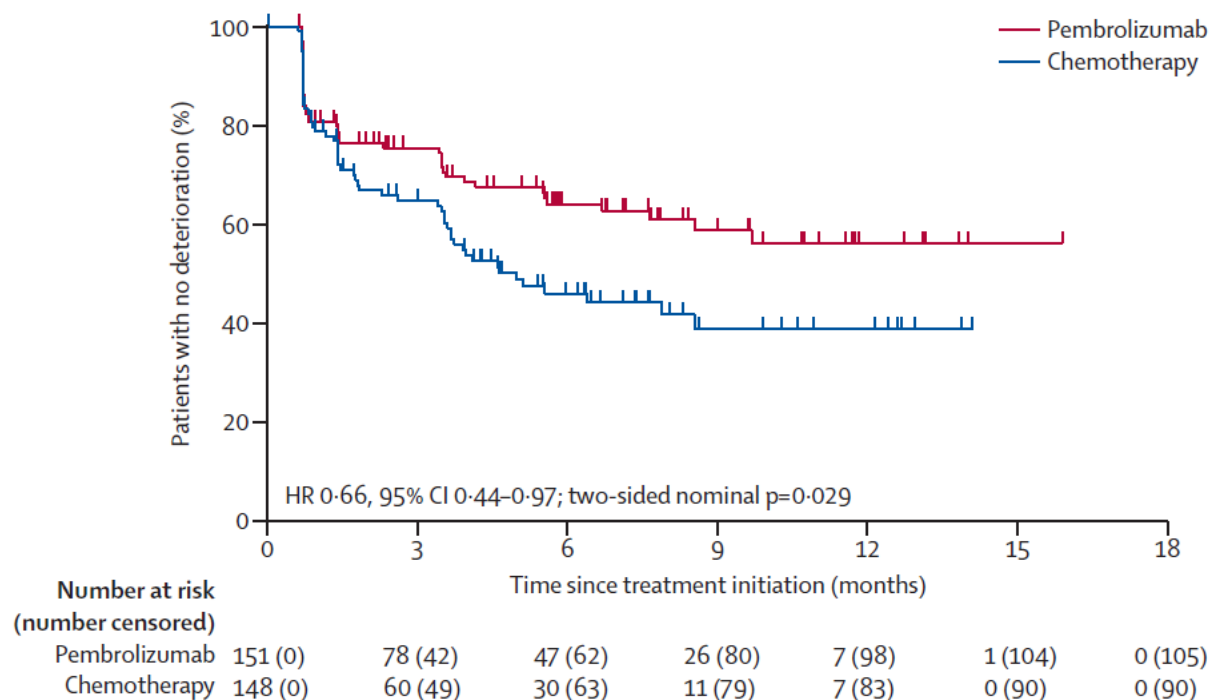
*Wartość p raportowana przez autorów badania.

NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*);

a) Dane pochodzą z publikacji Brahmer 2017a.

Rysunek 8.

Czas do pogorszenia w zakresie kaszlu, bólu w klatce piersiowej i duszności ocenianych z użyciem kwestionariusza EORTC QLQ-LC13, w porównaniu z wartością początkową dla PEMBR vs P-CTH u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$ (KN-024)



Mediana OB.: 11,2 mies.

a) Dane pochodzą z publikacji Brahmer 2017a.

D.5. Zaprzestanie terapii

Tabela 110.

Pacjenci z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$ biorący udział w badaniu dla porównania PEMBR vs P-CTH (KN-024)

Kontynuowanie terapii	Mediana OB. [mies.]	PEMBR	P-CTH
		n/N (%)	n/N (%)
Pacjenci, którzy nie rozpoczęli leczenia	11,2	0/154 (0%)	1/151 (<1%) ^a
Pacjenci, którzy otrzymali przypisane leczenie	11,2	154/154 (100%)	150/151 (99%)
Pacjenci kontynuujący terapię	11,2	74/154 (48%)	15/151 (10%)
	19,0 ^b	56/154 (36%)	bd
Pacjenci, którzy rozpoczęli 2 linię terapii przeciwnowotworowej w ramach badania	19,0 ^b	48/154 (31%)	97/151 (64%)
Pacjenci, którzy rozpoczęli PEMBR w monoterapii (cross-over w ramach badania) po progresji choroby w ramach schematu P-CTH	11,2	ND	66/151 (44%)
	19,0 ^b	ND	80/151 (53%)
	25,2 ^c	ND	82/151 (54%)
Pacjenci, którzy rozpoczęli terapię przeciwciałami anti-PD 1/PD L1 (cross-over poza badaniem) w ramach schematu P-CTH	19,0 ^b	ND	14/151 (9%)

a) Z powodu wycofania zgody.

b) Dane pochodzą z publikacji Brahmer 2017b.

c) Dane pochodzą z publikacji Reck 2018

Tabela 111.

Zaprzestanie terapii dla porównania PEMBR vs P-CTH u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$ (KN-024)

Przyczyny zaprzestania terapii	PEMBR	P-CTH	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)		
Ogółem	80/154 (52%) ^a	106/150 (71%) ^b	0,74 [0,61; 0,88]	NNT = 6 [4; 13]
Zdarzenia niepożądane	17/154 (11%)	16/150 (11%)	1,03 [0,54; 1,97]	RD = 0,004 [-0,07; 0,07]
Progresja choroby	51/154 (33%)	69/150 (46%)	0,72 [0,54; 0,96]	NNT = 8 [5; 51]
Zgon	6/154 (4%)	9/150 (6%)	0,65 [0,24; 1,78]	RD = -0,02 [-0,07; 0,03]
Wycofanie zgody	4/154 (3%)	5/150 (3%)	0,78 [0,21; 2,85]	RD = -0,01 [-0,05; 0,03]
Decyzja lekarza	1/154 (<1%)	7/150 (5%)	0,14 [0,02; 1,12]	RD = -0,04 [-0,08; -0,004]
Wystąpienie całkowitej odpowiedzi na leczenie	1/154 (<1%)	0/150 (0%)	2,92 [0,12; 71,18]	RD = 0,01 [-0,01; 0,02]

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

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

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

D.6. Zdarzenia niepożądane

Tabela 112.

Czas leczenia i liczba podanych cykli dla porównania PEMBR vs P-CTH u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$ (KN-024)

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

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

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

Tabela 113.

Zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania PEMBR oraz P-CTH u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$ (KEYNOTE-024)

Punkt końcowy	Mediana OB. [mies.]	PEMBR	P-CTH	PEMBR vs P-CTH	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
AE ogółem	11,2 ^a	148/154 (96%)	145/150 (97%)	0,99 [0,95; 1,04]	-0,01 [-0,05; 0,04]
AE 3–5. stopnia	11,2 ^a	82/154 (53%)	109/150 (73%)	0,73 [0,61; 0,88]	NNT = 6 [4; 12]
IMAE ogółem	11,2	45/154 (29%) ^b	7/150 (5%) ^b	6,26 [2,92; 13,44]	NNH = 4 [3; 6]
IMAE 3–5. stopnia	11,2	15/154 (10%) ^b	1/150 (<1%) ^b	14,61 [1,95; 109,23]	NNH = 11 [7; 23]
TRAE ogółem	11,2	113/154 (73%) ^b	135/150 (90%) ^b	0,82 [0,73; 0,91]	NNT = 7 [4; 13]
	25,2 ^c	119/154 (77%)	135/150 (90%)	0,86 [0,78; 0,95]	NNT = 8 [5; 22]
TRAE 3–4. stopnia	11,2	40/154 (26%) ^b	77/150 (51%) ^b	0,51 [0,37; 0,69]	NNT = 4 [3; 7]
TRAE 3–5. stopnia	11,2	41/154 (27%) ^b	80/150 (53%) ^b	0,50 [0,37; 0,68]	NNT = 4 [3; 7]
	25,2 ^c	48/154 (31%)	80/150 (53%)	0,58 [0,44; 0,77]	NNT = 5 [4; 9]
AE prowadzące do zaprzestania terapii	11,2 ^b	14/154 (9%)	21/150 (14%)	0,65 [0,34; 1,23]	-0,05 [-0,12; 0,02]
TRAE prowadzące do zaprzestania terapii	11,2	11/154 (7%)	16/150 (11%)	0,67 [0,32; 1,40]	RD = -0,04 [-0,10; 0,03]
TRAE 3–5. stopnia prowadzące do zaprzestania terapii	11,2	8/154 (5%)	9/150 (6%)	0,87 [0,34; 2,18]	RD = -0,01 [-0,06; 0,04]
SAE prowadzące do zaprzestania terapii	11,2 ^b	13/154 (8%)	11/150 (7%)	1,15 [0,53; 2,49]	0,01 [-0,05; 0,07]
TRSAE prowadzące do zaprzestania terapii	11,2 ^b	10/154 (7%)	7/150 (5%)	1,39 [0,54; 3,56]	0,02 [-0,03; 0,07]
Zgon ogółem	11,2 ^a	9/154 (6%)	7/150 (5%)	1,25 [0,48; 3,28]	0,01 [-0,04; 0,06]
	19,0 ^d	63/154 (41%)	84/150 (56%)	0,73 [0,58; 0,93]	NNT = 7 [4; 26]
	25,2 ^c	73/154 (47%)	96/150 (64%)	0,74 [0,60; 0,91]	NNT = 7 [4; 18]
TRAE prowadzące do zgonu	11,2	1/154 (<1%) ^b	3/150 (2%) ^b	0,32 [0,03; 3,09]	RD = -0,01 [-0,04; 0,01]
TRSAE ogółem	11,2	33/154 (21%) ^b	31/150 (21%) ^b	1,04 [0,67; 1,60]	RD = 0,01 [-0,08; 0,10]

Punkt końcowy	Mediana OB. [mies.]	PEMBR	P-CTH	PEMBR vs P-CTH	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNTNNH [95% CI]
TRSAE 3–5. stopnia	11,2	29/154 (19%) ^b	29/150 (19%) ^b	0,97 [0,61; 1,55]	RD = -0,01 [-0,09; 0,08]
SAE ogółem	11,2 ^a	68/154 (44%)	66/150 (44%)	1,00 [0,78; 1,29]	0,002 [-0,11; 0,11]

a) Dane pochodzą z raportu EMA 2017.

b) Ocena badacza.

c) Dane pochodzą z publikacji Brahmer 2017c.

d) Dane pochodzą z publikacji Brahmer 2017d.

Tabela 114.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*) raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów dla porównania PEMBR vs P-CTH u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$ * (KEYNOTE-024)

Punkt końcowy	Ogółem				Stopnie 3–5.			
	PEMBR	P-CTH	RR [95%CI]	RD/NNT [95% CI]	PEMBR	P-CTH	RR [95%CI]	RD/NNT [95%CI]
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			nb/Nb (%)	nk/Nk (%)		
Nudności	15/154 (10%)	65/150 (43%)	0,22 [0,13; 0,38]	NNT = 3 [3; 5]	0/154 (0%)	3/150 (2%)	0,14 [0,01; 2,67]	RD = -0,02 [-0,05; 0,01]
Anemia	8/154 (5%)	66/150 (44%)	0,12 [0,06; 0,24]	NNT = 3 [3; 4]	3/154 (2%)	29/150 (19%)	0,10 [0,03; 0,32]	NNT = 6 [5; 10]
Zmęczenie	16/154 (10%)	43/150 (29%)	0,36 [0,21; 0,61]	NNT = 6 [4; 11]	2/154 (1%)	5/150 (3%)	0,39 [0,08; 1,98]	RD = -0,02 [-0,05; 0,01]
Zmniejszony apetyt	14/154 (9%)	39/150 (26%)	0,35 [0,20; 0,62]	NNT = 6 [4; 12]	0/154 (0%)	4/150 (3%)	0,11 [0,01; 1,99]	RD = -0,03 [-0,06; 0,002]
Biegunka	22/154 (14%)	20/150 (13%)	1,07 [0,61; 1,88]	RD = 0,01 [-0,07; 0,09]	6/154 (4%)	2/150 (1%)	2,92 [0,60; 14,25]	RD = 0,03 [-0,01; 0,06]
Neutropenia^a	1/154 (<1%)	34/150 (23%)	0,03 [0,004; 0,21]	NNT = 5 [4; 7]	0/154 (0%)	20/150 (13%)	0,02 [0,001; 0,39]	NNT = 8 [6; 13]
Wymioty	4/154 (3%)	30/150 (20%)	0,13 [0,05; 0,36]	NNT = 6 [5; 10]	1/154 (<1%)	1/150 (<1%)	0,97 [0,06; 15,43]	RD = -0,0002 [-0,02; 0,02]
Gorączka	16/154 (10%)	8/150 (5%)	1,95 [0,86; 4,42]	RD = 0,05 [-0,01; 0,11]	0/154 (0%)	0/150 (0%)	ND	ND
Zaparcia	6/154 (4%)	17/150 (11%)	0,34 [0,14; 0,85]	NNT = 14 [8; 67]	0/154 (0%)	0/150 (0%)	ND	ND
Zapalenie jamy ustnej	4/154 (3%)	18/150 (12%)	0,22 [0,08; 0,62]	NNT = 11 [7; 28]	0/154 (0%)	2/150 (1%)	0,19 [0,01; 4,02]	RD = -0,01 [-0,04; 0,01]
Zmniejszenie liczby neutrofilów^a	0/154 (0%)	20/150 (13%)	0,02 [0,001; 0,39]	NNT = 8 [6; 13]	0/154 (0%)	6/150 (4%)	0,07 [0,004; 1,32]	NNT = 25 [14; 156]
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	3/154 (2%)	15/150 (10%)	0,19 [0,06; 0,66]	NNT = 13 [8; 36]	0/154 (0%)	1/150 (<1%)	0,32 [0,01; 7,91]	RD = -0,01 [-0,02; 0,01]
Zmniejszenie liczby płytek krwi^a	0/154 (0%)	18/150 (12%)	0,03 [0,002; 0,43]	NNT = 9 [6; 15]	0/154 (0%)	9/150 (6%)	0,05 [0,003; 0,87]	NNT = 17 [11; 50]
Małopłytkowość^a	0/154 (0%)	17/150 (11%)	0,03 [0,002; 0,46]	NNT = 9 [7; 17]	0/154 (0%)	8/150 (5%)	0,06 [0,003; 0,98]	NNT = 19 [11; 65]
Zmniejszenie liczby krwinek białych	1/154 (<1%)	16/150 (11%)	0,06 [0,01; 0,45]	NNT = 10 [7; 21]	0/154 (0%)	3/150 (2%)	0,14 [0,01; 2,67]	RD = -0,02 [-0,05; 0,01]

Punkt końcowy	Ogółem				Stopnie 3–5.			
	PEMBR	P-CTH	RR [95%CI]	RD/NNT [95% CI]	PEMBR	P-CTH	RR [95%CI]	RD/NNT [95%CI]
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			nb/Nb (%)	nk/Nk (%)		
Zaburzenia smaku	1/154 (<1%)	15/150 (10%)	0,06 [0,01; 0,49]	NNT = 11 [7; 23]	0/154 (0%)	0/150 (0%)	ND	ND

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

* Lista zdarzeń w oparciu o zdarzenia dowolnego stopnia występujące u $\geq 10\%$ chorych w którejkolwiek z grup.

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

b) 1 nagły zgon u leczonego PEMBR (przyczyna nieznaną), 3 zgony u leczonych P-CTH (1 z powodu posocznicy płuc, 1 z powodu krwotoku pęcherzykowego w płucach, 1 z nieznaną przyczyną).

Tabela 115.

Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (ang. (ang. *immune-mediated adverse events*)) dla porównania PEMBR vs P-CTH u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$ (KN-024)

Punkt końcowy	Ogółem				Stopnie 3–5.			
	PEMBR	P-CTH	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]	PEMBR	P-CTH	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			nb/Nb (%)	nk/Nk (%)		
Niedoczynność tarczycy	14/154 (9%)	2/150 (1%)	6,82 [1,58; 29,49]	NNH = 12 [7; 34]	0/154 (0%)	0/150 (0%)	ND	ND
Nadczynność tarczycy	12/154 (8%)	2/150 (1%)	5,84 [1,33; 25,67]	NNH = 15 [9; 54]	0/154 (0%)	0/150 (0%)	ND	ND
Ogólne zapalenie płuc (ang. <i>pneumonitis</i>)	9/154 (6%)	1/150 (<1%)	8,77 [1,12; 68,35]	NNH = 19 [10; 79]	4/154 (3%)	1/150 (<1%)	3,90 [0,44; 34,46]	RD = 0,02 [-0,01; 0,05]
Reakcja związana z wlewem	7/154 (5%)	2/150 (1%)	3,41 [0,72; 16,15]	RD = 0,03 [-0,01; 0,07]	0/154 (0%)	0/150 (0%)	ND	ND
Ciężka reakcja skórna	6/154 (4%)	0/150 (0%)	12,66 [0,72; 222,85]	NNH = 25 [13; 163]	6/154 (4%)	0/150 (0%)	12,66 [0,72; 222,85]	NNH = 25 [13; 163]
Zapalenie tarczycy	4/154 (3%)	0/150 (0%)	8,77 [0,48; 161,45]	RD = 0,03 [-0,002; 0,05]	0/154 (0%)	0/150 (0%)	ND	ND
Zapalenie okrężnicy	3/154 (2%)	0/150 (0%)	6,82 [0,36; 130,90]	RD = 0,02 [-0,01; 0,04]	2/154 (1%)	0/150 (0%)	4,87 [0,24; 100,62]	RD = 0,01 [-0,01; 0,03]
Zapalenie mięśni	3/154 (2%)	0/150 (0%)	6,82 [0,36; 130,90]	RD = 0,02 [-0,01; 0,04]	0/154 (0%)	0/150 (0%)	ND	ND
Zapalenie przysadki mózgowej	1/154 (<1%)	0/150 (0%)	2,92 [0,12; 71,18]	RD = 0,01 [-0,01; 0,02]	1/154 (<1%)	0/150 (0%)	2,92 [0,12; 71,18]	RD = 0,01 [-0,01; 0,02]
Zapalenie nerek	1/154 (<1%)	0/150 (0%)	2,92 [0,12; 71,18]	RD = 0,01 [-0,01; 0,02]	1/154 (<1%)	0/150 (0%)	2,92 [0,12; 71,18]	RD = 0,01 [-0,01; 0,02]

Punkt końcowy	Ogółem				Stopnie 3–5.			
	PEMBR	P-CTH	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]	PEMBR	P-CTH	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			nb/Nb (%)	nk/Nk (%)		
Zapalenie trzustki	1/154 (<1%)	0/150 (0%)	2,92 [0,12; 71,18]	RD = 0,01 [-0,01; 0,02]	1/154 (<1%)	0/150 (0%)	2,92 [0,12; 71,18]	RD = 0,01 [-0,01; 0,02]
Cukrzyca typu 1	1/154 (<1%)	0/150 (0%)	2,92 [0,12; 71,18]	RD = 0,01 [-0,01; 0,02]	1/154 (<1%)	0/150 (0%)	2,92 [0,12; 71,18]	RD = 0,01 [-0,01; 0,02]

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

Tabela 116.

Zdarzenia niepożądane ogółem raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów dla porównania PEMBR vs P-CTH u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$ ^{a,b} (KN-024)

Punkt końcowy	Ogółem			
	PEMBR, n/N (%)	P-CTH, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNI/NNH [95% CI]
Nudności	30/154 (20%)	70/150 (47%)	0,42 [0,29; 0,60]	NNT = 4 [3; 6]
Niedokrwistość (anemia)	20/154 (13%)	79/150 (53%)	0,25 [0,16; 0,38]	NNT = 3 [3; 4]
Zmęczenie	32/154 (21%)	53/150 (35%)	0,59 [0,40; 0,86]	NNT = 7 [5; 22]
Zmniejszony apetyt	31/154 (20%)	49/150 (33%)	0,62 [0,42; 0,91]	NNT = 8 [5; 37]
Zaparcia	32/154 (21%)	34/150 (23%)	0,92 [0,60; 1,41]	-0,02 [-0,11; 0,07]
Biegunka	32/154 (21%)	33/150 (22%)	0,94 [0,61; 1,45]	-0,01 [-0,10; 0,08]
Duszność	34/154 (22%)	24/150 (16%)	1,38 [0,86; 2,21]	0,06 [-0,03; 0,15]
Wymioty	12/154 (8%)	36/150 (24%)	0,32 [0,18; 0,60]	NNT = 7 [5; 13]
Kaszel	26/154 (17%)	21/150 (14%)	1,21 [0,71; 2,05]	0,03 [-0,05; 0,11]
Ból pleców	20/154 (13%)	21/150 (14%)	0,93 [0,52; 1,64]	-0,01 [-0,09; 0,07]
Ból stawów	24/154 (16%)	15/150 (10%)	1,56 [0,85; 2,85]	0,06 [-0,02; 0,13]
Neutropenia	2/154 (1%)	36/150 (24%)	0,05 [0,01; 0,22]	NNT = 5 [4; 7]
Gorączka	24/154 (16%)	14/150 (9%)	1,67 [0,90; 3,10]	0,06 [-0,01; 0,14]
Obrzęk obwodowy	16/154 (10%)	15/150 (10%)	1,04 [0,53; 2,03]	0,004 [-0,06; 0,07]
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	10/154 (7%)	20/150 (13%)	0,49 [0,24; 1,01]	NNT = 15 [8; 662]
Zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej	17/154 (11%)	11/150 (7%)	1,51 [0,73; 3,11]	0,04 [-0,03; 0,10]
Nieukładowe zawroty głowy	16/154 (10%)	12/150 (8%)	1,30 [0,64; 2,65]	0,02 [-0,04; 0,09]
Świąd	23/154 (15%)	5/150 (3%)	4,48 [1,75; 11,48]	NNH = 8 [5; 18]
Wysypka	22/154 (14%)	6/150 (4%)	3,57 [1,49; 8,56]	NNH = 9 [6; 25]
Astenia	10/154 (7%)	16/150 (11%)	0,61 [0,29; 1,30]	-0,04 [-0,10; 0,02]
Zapalenie jamy ustnej	7/154 (5%)	18/150 (12%)	0,38 [0,16; 0,88]	NNT = 14 [8; 77]
Małopłytkowość	2/154 (1%)	20/150 (13%)	0,10 [0,02; 0,41]	NNT = 9 [6; 16]
Zaburzenia smaku	3/154 (2%)	18/150 (12%)	0,16 [0,05; 0,54]	NNT = 10 [7; 23]
Zmniejszenie liczby neutrofilów	1/154 (1%)	20/150 (13%)	0,05 [0,01; 0,36]	NNT = 8 [6; 15]
Zmniejszenie liczby płytek krwi	1/154 (1%)	19/150 (13%)	0,05 [0,01; 0,38]	NNT = 9 [6; 16]
Zapalenie jamy gardłowo-nosowej	16/154 (10%)	2/150 (1%)	7,79 [1,82; 33,31]	NNH = 11 [7; 25]
Zmniejszenie liczby krwinek białych	1/154 (1%)	16/150 (11%)	0,06 [0,01; 0,45]	NNT = 10 [7; 21]

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

a) AE, które wystąpiły w trakcie trwania badania oraz w ciągu 30 dni od jego ukończenia

b) Dane pochodzą z raportu EMA 2017.

Tabela 117.

Zdarzenia niepożądane 3–5 stopnia raportowane u $\geq 1\%$ pacjentów dla porównania PEMBR vs P-CTH u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$ ^{a,b} (KN-024)

Punkt końcowy	3–5 stopnia			
	PEMBR, n/N (%)	P-CTH, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
Niedokrwistość (anemia)	7/154 (5%)	35/150 (23%)	0,19 [0,09; 0,42]	NNT = 6 [4; 9]
Neutropenia	0/154 (0%)	21/150 (14%)	0,02 [0,001; 0,37]	NNT = 8 [6; 12]
Stan zapalny w płucach (pneumonia)	3/154 (2%)	11/150 (7%)	0,27 [0,08; 0,93]	NNT = 19 [10; 148]
Hiponatremia	5/154 (3%)	7/150 (5%)	0,70 [0,23; 2,14]	-0,01 [-0,06; 0,03]
Wysięk opłucnowy	6/154 (4%)	4/150 (3%)	1,46 [0,42; 5,07]	0,01 [-0,03; 0,05]
Biegunka	6/154 (4%)	3/150 (2%)	1,95 [0,50; 7,65]	0,02 [-0,02; 0,06]
Zmęczenie	2/154 (1%)	7/150 (5%)	0,28 [0,06; 1,32]	-0,03 [-0,07; 0,005]
Zmniejszenie liczby płytek krwi	0/154 (0%)	9/150 (6%)	0,05 [0,003; 0,87]	NNT = 17 [11; 50]
Małopłytkowość	0/154 (0%)	9/150 (6%)	0,05 [0,003; 0,87]	NNT = 17 [11; 50]
Zator tętnicy płucnej	4/154 (3%)	4/150 (3%)	0,97 [0,25; 3,82]	-0,001 [-0,04; 0,04]
Ból pleców	2/154 (1%)	5/150 (3%)	0,39 [0,08; 1,98]	-0,02 [-0,05; 0,01]
Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)	6/154 (4%)	1/150 (1%)	5,84 [0,71; 47,96]	0,03 [-0,001; 0,07]
Zmniejszony apetyt	2/154 (1%)	5/150 (3%)	0,39 [0,08; 1,98]	-0,02 [-0,05; 0,01]
Duszność	3/154 (2%)	4/150 (3%)	0,73 [0,17; 3,21]	-0,01 [-0,04; 0,03]
Zmniejszenie liczby neutrofilów	0/154 (0%)	6/150 (4%)	0,07 [0,004; 1,32]	NNT = 26 [14; 156]
Astenia	1/154 (1%)	4/150 (3%)	0,24 [0,03; 2,15]	-0,02 [-0,05; 0,01]
Hiperglikemia	4/154 (3%)	1/150 (1%)	3,90 [0,44; 34,46]	0,02 [-0,01; 0,05]
Hipoalbuminemia	2/154 (1%)	3/150 (2%)	0,65 [0,11; 3,83]	-0,01 [-0,04; 0,02]
Zakażenie dolnych dróg oddechowych	2/154 (1%)	3/150 (2%)	0,65 [0,11; 3,83]	-0,01 [-0,04; 0,02]
Infekcja płucna	3/154 (2%)	2/150 (1%)	1,46 [0,25; 8,62]	0,01 [-0,02; 0,03]
Ogólne zapalenie płuc (pneumonitis)	4/154 (3%)	1/150 (1%)	3,90 [0,44; 34,46]	0,02 [-0,01; 0,05]
Hipokaliemia	2/154 (1%)	2/150 (1%)	0,97 [0,14; 6,83]	-0,0003 [-0,03; 0,03]
Hipofosfatemia	0/154 (0%)	4/150 (3%)	0,11 [0,01; 1,99]	-0,03 [-0,06; 0,002]
Zmniejszenie liczby limfocytów	1/154 (1%)	3/150 (2%)	0,32 [0,03; 3,09]	-0,01 [-0,04; 0,01]
Nudności	0/154 (0%)	4/150 (3%)	0,11 [0,01; 1,99]	-0,03 [-0,06; 0,002]
Wymioty	1/154 (1%)	3/150 (2%)	0,32 [0,03; 3,09]	-0,01 [-0,04; 0,01]
Migotanie przedsionków	0/154 (0%)	3/150 (2%)	0,14 [0,01; 2,67]	-0,02 [-0,05; 0,01]
Niewydolność serca	1/154 (1%)	2/150 (1%)	0,49 [0,04; 5,31]	-0,01 [-0,03; 0,02]
Gorączka neutropeniczna	0/154 (0%)	3/150 (2%)	0,14 [0,01; 2,67]	-0,02 [-0,05; 0,01]
Nadciśnienie	2/154 (1%)	1/150 (1%)	1,95 [0,18; 21,26]	0,01 [-0,02; 0,03]
Posocznica neutropeniczna	1/154 (1%)	2/150 (1%)	0,49 [0,04; 5,31]	-0,01 [-0,03; 0,02]
Pancytopenia	0/154 (0%)	3/150 (2%)	0,14 [0,01; 2,67]	-0,02 [-0,05; 0,01]

Punkt końcowy	3–5 stopnia			
	PEMBR, n/N (%)	P-CTH, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNI/NNH [95% CI]
Wysięk osierdziowy	2/154 (1%)	1/150 (1%)	1,95 [0,18; 21,26]	0,01 [-0,02; 0,03]
Zakażenie dróg oddechowych	2/154 (1%)	1/150 (1%)	1,95 [0,18; 21,26]	0,01 [-0,02; 0,03]
Zakażenie dróg moczowych	1/154 (1%)	2/150 (1%)	0,49 [0,04; 5,31]	-0,01 [-0,03; 0,02]
Zmniejszenie liczby krwinek białych	0/154 (0%)	3/150 (2%)	0,14 [0,01; 2,67]	-0,02 [-0,05; 0,01]
Ostra niewydolność nerek	0/154 (0%)	2/150 (1%)	0,19 [0,01; 4,02]	-0,01 [-0,04; 0,01]
Zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej	2/154 (1%)	0/150 (0%)	4,87 [0,24; 100,62]	0,01 [-0,01; 0,03]
Zwiększenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej	2/154 (1%)	0/150 (0%)	4,87 [0,24; 100,62]	0,01 [-0,01; 0,03]
Ból kości	0/154 (0%)	2/150 (1%)	0,19 [0,01; 4,02]	-0,01 [-0,04; 0,01]
Ból nowotworowy	0/154 (0%)	2/150 (1%)	0,19 [0,01; 4,02]	-0,01 [-0,04; 0,01]
Ból w klatce piersiowej	0/154 (0%)	2/150 (1%)	0,19 [0,01; 4,02]	-0,01 [-0,04; 0,01]
Zapalenie okrężnicy	2/154 (1%)	0/150 (0%)	4,87 [0,24; 100,62]	0,01 [-0,01; 0,03]
Odwodnienie	2/154 (1%)	0/150 (0%)	4,87 [0,24; 100,62]	0,01 [-0,01; 0,03]
Cukrzyca	2/154 (1%)	0/150 (0%)	4,87 [0,24; 100,62]	0,01 [-0,01; 0,03]
Zaburzenia połykania	0/154 (0%)	2/150 (1%)	0,19 [0,01; 4,02]	-0,01 [-0,04; 0,01]
Krwawienie z nosa	0/154 (0%)	2/150 (1%)	0,19 [0,01; 4,02]	-0,01 [-0,04; 0,01]
Hiperkalcemia	0/154 (0%)	2/150 (1%)	0,19 [0,01; 4,02]	-0,01 [-0,04; 0,01]
Hiperkaliemia	2/154 (1%)	0/150 (0%)	4,87 [0,24; 100,62]	0,01 [-0,01; 0,03]
Leukocytoza	0/154 (0%)	2/150 (1%)	0,19 [0,01; 4,02]	-0,01 [-0,04; 0,01]
Leukopenia	0/154 (0%)	2/150 (1%)	0,19 [0,01; 4,02]	-0,01 [-0,04; 0,01]
Ból w obrębie miednicy	2/154 (1%)	0/150 (0%)	4,87 [0,24; 100,62]	0,01 [-0,01; 0,03]
Obrzęk płuc	0/154 (0%)	2/150 (1%)	0,19 [0,01; 4,02]	-0,01 [-0,04; 0,01]
Posocznica płuc	0/154 (0%)	2/150 (1%)	0,19 [0,01; 4,02]	-0,01 [-0,04; 0,01]
Wysypka	2/154 (1%)	0/150 (0%)	4,87 [0,24; 100,62]	0,01 [-0,01; 0,03]
Zapalenie jamy ustnej	0/154 (0%)	2/150 (1%)	0,19 [0,01; 4,02]	-0,01 [-0,04; 0,01]
Omdlenie	0/154 (0%)	2/150 (1%)	0,19 [0,01; 4,02]	-0,01 [-0,04; 0,01]
Zwiększenie aktywności aminotransferaz	2/154 (1%)	0/150 (0%)	4,87 [0,24; 100,62]	0,01 [-0,01; 0,03]

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

a) AE, które wystąpiły w trakcie trwania badania oraz w ciągu 30 dni od jego ukończenia.

b) Dane pochodzą z raportu EMA 2017.

Aneks E. Formularz do oceny wiarygodności badań RCT (narzędzie Cochrane)

Tabela 118.
Formularz do oceny Ryzyka Błędu (ang. *Risk of Bias, RoB*) badań RCT zaproponowany przez Cochrane

Ocena w skali RoB dla randomizowanych badań klinicznych		
Kryterium - domena	Ocena autora przeglądu	Ocena
Proces randomizacji (błąd selekcji)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać możliwie najdokładniej metodę wykorzystaną do opracowania sekwencji przydziału chorych do grup tak, aby umożliwić ocenę jej skuteczności, to jest wygenerowania wyjściowo porównywalnych grup. (badania quasi-RCT muszą być ocenione jako „wysokiego ryzyka”)
Ukrycie kodu alokacji (błąd selekcji)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać możliwie najdokładniej metodę wykorzystaną do utajnienia informacji o przydziale chorych do grup tak, aby umożliwić ocenę możliwości przewidzenia przydziału chorych do grup przed lub w trakcie alokacji.
Zaślepienie uczestników i personelu (błąd wykonania)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać wszystkie metody wykorzystane do zaślepienia uczestników badania i badaczy co do badanego i stosowanego u chorych leczenia. Należy podać wsze kie informacje czy metoda zaślepienia była efektywna.
Zaślepienie osób oceniających wyniki (błąd detekcji)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać wszystkie metody wykorzystane do zaślepienia osób oceniających wyniki co do stosowanego u chorych leczenia. Należy podać wszelkie informacje czy metoda zaślepienia była efektywna.
Niekompletność wyników (błąd utraty)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać w jakim stopniu dane dla każdego głównego punktu końcowego były kompletne oraz jak przedstawiały się wyłączenia chorych z badania z poszczególnych przyczyn.
Selektywne raportowanie wyników (błąd raportowania)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać możliwość selektywnego raportowania wyników.
Inny rodzaj błędu (błąd nieuwzględniony powyżej)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać inne aspekty badania mogące być źródłem błędów.

Tabela 119.
Kryteria oceny ryzyka błędu zaproponowane przez Cochrane

Kryteria oceny ryzyka błędu w skali RoB	
PROCES RANDOMIZACJI	
Błędy selekcji wynikające z nieprawidłowego procesu randomizacji.	
Kryteria wskazujące na niskie ryzyko błędów selekcji.	<p style="text-align: center;">W badaniu pacjenci klasyfikowani są do grup w sposób losowy wykorzystując kod randomizacji wygenerowany za pomocą metody opisanej jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tabela liczb losowych (<i>random number table</i>); • System komputerowy (<i>computer random number generator</i>); • Rzut monetą (<i>coin tossing</i>); • Tasowanie kart lub kopert (<i>shuffling cards or envelopes</i>); • Rzut kośćmi (<i>throwing dice</i>); • Losowanie, np. poprzez ciągnięcie słomek (<i>drawing of lots</i>); • Minimalizacja*. <p style="text-align: center;">*Minimalizacja przeprowadzona z pominięciem losowej selekcji jest poprawną metodą przydziału pacjentów do grup.</p>
Kryteria wskazujące na wysokie ryzyko błędów selekcji.	<p style="text-align: center;">W badaniu pacjenci klasyfikowani są do grup w sposób nielosowy, wykorzystując kod wygenerowany za pomocą metody opartej na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selekcji na podstawie parzystych lub nieparzystych dat urodzenia; • Selekcji na podstawie daty rejestracji; • Selekcji na podstawie numeru kartoteki. <p style="text-align: center;">Inne, rzadziej stosowane, metody obarczone wysokim ryzykiem błędów selekcji to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selekcja na podstawie oceny lekarza; • Selekcja na podstawie preferencji uczestnika; • Selekcja na podstawie wyników testów laboratoryjnych; • Selekcja na podstawie dostępności interwencji.
Kryteria określające nieznanie ryzyko błędów selekcji.	Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć daną metodę do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów selekcji.
UKRYCIE KODU ALOKACJI	
Błędy selekcji wynikające z nieprawidłowego ukrycia kodu alokacji.	
Kryteria wskazujące na niskie ryzyko błędów selekcji.	<p style="text-align: center;">Osoby przeprowadzające badanie oraz pacjenci nie znają przydziału do grupy, poprzez zastosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Centralnego systemu alokacji (telefonicznie, internetowo, alokacja kontrolowana przez aptekę); • Ponumerowanych opakowań leków nieróżniących się wyglądem; • Ponumerowanych, nieprzezroczystych i zapieczętowanych kopert.
Kryteria wskazujące na wysokie ryzyko błędów selekcji.	<p style="text-align: center;">Osoby przeprowadzające badanie oraz pacjenci mogą poznać przydział do grupy. Podczas przydziału do grup zastosowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Otwarty system alokacji (np. listy kodów); • Koperty zawierające kod alokacji nie zostały odpowiednio zabezpieczone (np. koperty nie są ponumerowane, zapieczętowane lub są przezroczyste); • System oparty na dacie urodzenia; • System oparty na numerze kartoteki; • Jakikolwiek inny proces niegwarantującym poufności procesu alokacji.
Kryteria określające nieznanie ryzyko błędów selekcji.	Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć daną metodę do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów selekcji. Sytuacja taka ma miejsce w przypadku braku opisu szczegółów procesu alokacji (np. kody przydzielone za pomocą kopert, jednak brak informacji dotyczącej ich numerowania, nieprzezroczystości i zapieczętowania).

Kryteria oceny ryzyka błędów w skali RoB**ZAŚLEPIENIE UCZESTNIKÓW I PERSONELU**

Błędy wykonania wynikające ze znajomości kodów alokacji przez uczestników badania i lekarzy.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria wskazujące na niskie ryzyko błędów wykonania.

- Brak lub niekompletne zaślepienie w przypadku, gdy zaślepienie nie wpływa na wynik badania;
- Podwójne zaślepienie przeprowadzone poprawnie, niskie ryzyko błędów w procesie zaślepienia.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria wskazujące na wysokie ryzyko błędów wykonania.

- Brak lub niekompletne podwójne zaślepienie w przypadku, gdy zaślepienie wpływa na wynik badania;
- Podwójne zaślepienie przeprowadzone niepoprawnie, wysokie prawdopodobieństwo, iż wynik obarczony jest błędem wykonania.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów wykonania.

- Brak dostatecznych informacji pozwalających określić ryzyko błędów wykonania;
- W badaniu nie poruszono tematu wpływu podwójnego zaślepienia na wyniki.

ZAŚLEPIENIE OSÓB OCENIAJĄCYCH WYNIKI

Błędy detekcji wynikające ze znajomości kodu alokacji przez osoby oceniające wyniki badań.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające niskie ryzyko błędów detekcji.

- Brak lub niekompletne podwójne zaślepienie osoby oceniającej wyniki w przypadku, gdy zaślepienie nie wpływa na wynik badania;
- Poprawne zaślepienie osób oceniających wyniki badań, niskie ryzyko błędów w procesie zaślepienia.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające wysokie ryzyko błędów detekcji.

- Brak zaślepienia osób oceniających wyniki w przypadku, gdy zaślepienie wpływa na wynik badania;
- Zaślepienie osób oceniających wyniki badań przeprowadzone w sposób niepoprawny, wysokie prawdopodobieństwo, iż wynik obarczony jest błędem detekcji.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów detekcji.

- Brak dostatecznych informacji pozwalających określić ryzyko błędów detekcji;
- W badaniu nie poruszono tematu zaślepienia osób oceniających wyniki.

NIEKOMPLETNOŚĆ WYNIKÓW WŁĄCZONYCH DO ANALIZY

Błąd z utraty wynikający z niekompletności danych włączonych do analizy.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające niskie ryzyko błędów utraty.

- Brak utraty z badania;
- Przyczyny utraty z badania nie są związane z ocenianym wynikiem;
- Utrata z badania rozłożona jest w sposób równomierny w analizowanych grupach, przyczyny utraty z badania są podobne;
- W przypadku dychotomicznych punktów końcowych odsetek brakujących wyników jest niewielki w porównaniu z obserwowanym ryzykiem zdarzeń i nie wpływają na klinicznie istotny efekt ocenianej interwencji;
- W przypadku ciągłych punktów końcowych możliwa miara efektu brakujących wyników nie wpływa na klinicznie istotną miarę efektu ocenianej interwencji;
- Imputacja przeprowadzona przy użyciu poprawnych metod.

Kryteria oceny ryzyka błędu w skali RoB

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające wysokie ryzyko błędów utraty.

- Przyczyny utraty z badania mogą być związane z ocenianym wynikiem (nierównomierna utrata w grupach badanych, nierównomierny rozkład przyczyny utraty w grupach badanych);
- W przypadku dychotomicznych punktów końcowych brakujące wyniki wpływają na klinicznie istotny efekt ocenianej interwencji;
- W przypadku ciągłych punktów końcowych możliwa miara efektu brakujących wyników wpływa na klinicznie istotną miarę efektu ocenianej interwencji;
- W analizie „as treated” zastosowana interwencja jest przeprowadzona z odstępstwami w stosunku do interwencji przypisanej podczas randomizacji;
- Potencjalnie błędne przeprowadzenie imputacji.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów utraty.

- Brak dostatecznych informacji dotyczących utraty lub wykluczenia z badania by określić ryzyko błędów utraty (brak informacji na temat liczby randomizowanych pacjentów, brak informacji na temat przyczyn utraty z badania);
- W badaniu nie poruszono tematu wpływu niekompletności danych na oceniany wyn k.

RAPORTOWANIE WYNIKÓW

Błędy raportowania wynikające z wybiórczego sposobu opisywania i przedstawiania wyników.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające niskie ryzyko błędów raportowania.

- Dostępny protokół badania wymienia pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe istotne z punktu widzenia analizy. Wyniki prezentowane są w sposób z góry założony w protokole;
- Pomimo, iż protokół badania jest niedostępny wyniki wszystkich istotnych punktów końcowych są dostępne w raporcie z badania.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające wysokie ryzyko błędów raportowania.

- Raport nie zawiera wyników wszystkich pierwszorzędowych punktów końcowych;
- Wyniki jednego lub więcej pierwszorzędowych punktów końcowych podawane są w podzbiorach danych, lub przy użyciu miar i metod niesprecyzowanych w protokole;
- Jeden lub więcej z ocenianych punktów końcowych nie został z góry sprecyzowany w protokole. Nie dotyczy to uzasadnionych przypadków np. oceny nieprzewidzianych działań niepożądanych;
- Jeden lub więcej z ocenianych punktów końcowych podany jest w sposób niekompletny, przez co nie można wykorzystać go w meta-analizie;
- Wyniki istotnych punktów końcowych oczekiwanych z perspektywy podejmowanej tematyki nie są zawarte w raporcie z badań.

Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów raportowania.

Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć badanie do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów raportowania. Sytuacja ta dotyczy większości badań.

INNE RODZAJE OGRANICZEŃ BADAŃ

Błędy nieuwzględnione powyżej.

Kryteria określające niskie ryzyko błędów.

Badanie wydaje się być pozbawione innych błędów.

Kryteria określające wysokie ryzyko błędów.

- Istnieje przynajmniej jeden czynnik wskazujący istnienie błędów, np.:
- Potencjalne źródła błędów wynikające ze sposobu zaprojektowania badań;
 - Potencjalne ryzyko sfalszowania badań;
 - Inne.

Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów.

- Istnieje prawdopodobieństwo błędów, jednak:
- Brak dostatecznych informacji pozwalających ocenić wagę istniejących błędów;
 - Brak przesłanek lub dowodów świadczących o tym, że zidentyfikowany problem prowadzi do błędów.

Aneks F. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

F.1. EMA (ADRREPORTS)

Tabela 120.

Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na grudzień 2018) [46]

Zdarzenia niepożądane	Pembrolizumab	Pemetreksed	Cisplatyna	Karboplatyna
Ogólna liczba zdarzeń niepożądanych	9 247	9 455	18 738	19 941

F.2. VigiBase

Tabela 121.

Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na grudzień 2018) [47]

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu			
	PEMBR	PMX	CIS	CRB
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	2009	2000	1978	1986
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	537	4 352	20 818	15 816
Zaburzenia serca	499	744	2 609	3 198
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	8	54	138	146
Zaburzenia słuchu i błędnika	49	119	1 451	558
Zaburzenia endokrynologiczne	836	38	300	145
Zaburzenia wzroku/oka	293	344	628	730
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1 922	3 551	22 295	13 171
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	4 320	3 967	13 270	12 694
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	613	409	976	789
Zaburzenia układu immunologicznego	251	273	999	3 411
Infekcje i infestacje	1 102	1 802	5 587	5 257
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	2 210	921	2 333	2 440
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	1 280	1 997	7 998	5 984
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	929	1 611	8 245	4 392
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1 082	660	1 933	2 518
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	2 619	1 345	2 402	2 787
Zaburzenia układu nerwowego	1 269	1 462	7 328	6 918
Ciąża, połóg i warunki okołoporodowe	5	6	79	60
Problemy z produktem	22	13	70	48
Zaburzenia psychiczne	431	409	1 342	1 404

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu			
	PEMBR	PMX	CIS	CRB
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	522	1 063	4 471	2 047
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	60	76	240	200
Zaburzenia układu oddechowego	2 401	2 555	5 833	8 041
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1 458	2 037	6 921	10 122
Okoliczności społeczne	48	64	99	93
Procedury chirurgiczne i medyczne	219	109	254	253
Zaburzenia naczyniowe	420	822	4 036	5 640