

## ANALIZA KLINICZNA

Wersja 1.0



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



## **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: 23 maja 2019 roku

[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

<b>INDEKS SKRÓTÓW</b> .....	<b>6</b>
<b>STRESZCZENIE</b> .....	<b>11</b>
<b>1. WSTĘP</b> .....	<b>15</b>
1.1. Cel analizy klinicznej .....	15
1.2. Definicja problemu decyzyjnego .....	15
<b>2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ</b> .....	<b>17</b>
2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej .....	17
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia.....	17
2.3. Wyszukiwanie badań .....	19
2.3.1. Strategia wyszukiwania.....	19
2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej .....	19
2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji.....	20
2.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych oraz ocena siły dowodów naukowych .....	20
2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych.....	21
2.5. Analiza heterogeniczności badań klinicznych.....	21
2.6. Analiza wyników .....	21
<b>3. WYNIKI WYSZUKIWANIA</b> .....	<b>23</b>
3.1. Wyniki przeszukań źródeł informacji medycznej .....	23
3.2. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej .....	27
3.2.1. Badanie KEYNOTE-407.....	27
3.2.2. Badanie KEYNOTE-042.....	29
3.3. Wnioskowana interwencja i populacja a badanie kliniczne KEYNOTE-407 .....	31
3.4. Porównanie pośrednie .....	33
3.4.1. Zakres porównania bezpośredniego .....	33
3.4.2. Zakres porównania pośredniego .....	33
3.4.3. Zakres porównania pośredniego .....	38
<b>4. WYNIKI ANALIZY SKUTECZNOŚCI</b> .....	<b>40</b>
4.1. Wyniki porównania bezpośredniego PEMBR + CP vs CP .....	40
4.1.1. Populacja ogólna .....	40
4.1.2. Subpopulacja pacjentów z PD-L1 $\geq 50\%$ .....	49
4.1.3. Subpopulacja pacjentów z PD-L1 1–49%.....	52

4.1.4.	Subpopulacja pacjentów z PD-L1 <1% .....	55
4.2.	Wyniki porównania pośredniego PEMBR + CP vs PEMBR .....	58
4.2.1.	Subpopulacja pacjentów z PD-L1 ≥50% .....	58
<b>5.</b>	<b>WYNIKI ANALIZY BEZPIECZEŃSTWA.....</b>	<b>60</b>
5.1.	Wyniki porównania bezpośredniego PEMBR + CP vs CP .....	60
5.1.1.	Zdarzenia niepożądane.....	60
5.1.2.	Zaprzestanie terapii.....	64
5.2.	Wyniki porównania pośredniego PEMBR + CP vs PEMBR .....	64
5.2.1.	Zdarzenia niepożądane.....	64
5.2.2.	Zaprzestanie terapii.....	67
<b>6.</b>	<b>WYNIKI ANALIZY JAKOŚCI ŻYCIA .....</b>	<b>69</b>
6.1.	Wyniki porównania bezpośredniego PEMBR + CP vs CP .....	69
6.1.1.	Czas do pogorszenia objawów .....	69
6.1.2.	Zmiana jakości życia .....	70
6.2.	Wyniki porównania pośredniego PEMBR + CP vs PEMBR .....	73
<b>7.</b>	<b>POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA .....</b>	<b>74</b>
<b>8.</b>	<b>OPRACOWANIA WTÓRNE .....</b>	<b>79</b>
<b>9.</b>	<b>WNIOSKI I PODSUMOWANIE .....</b>	<b>81</b>
<b>10.</b>	<b>OGRANICZENIA.....</b>	<b>85</b>
<b>11.</b>	<b>DYSKUSJA .....</b>	<b>86</b>
<b>12.</b>	<b>ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE / OCENA ZGODNOŚCI ANALIZY Z ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU .....</b>	<b>89</b>
<b>13.</b>	<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>90</b>
<b>14.</b>	<b>SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW .....</b>	<b>93</b>
<b>ANEKS A.</b>	<b>PRZESZUKANIA BAZ INFORMACJI MEDYCZNEJ I INNYCH ŹRÓDEŁ .....</b>	<b>99</b>
A.1.	Strategia wyszukiwania badań.....	99
A.1.1.	Przeszukanie dla PEMBR + CP .....	99
A.1.2.	Przeszukanie do porównania pośredniego z PEMBR.....	104
A.2.	Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych, agencji i producentów leków .....	107
A.3.	Badania wykluczone z analizy .....	109
A.3.1.	Przeszukanie dla PEMBR + CP .....	109
A.3.2.	Przeszukanie do porównania pośredniego z PEMBR.....	114

<b>ANEKS B.</b>	<b>CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY</b>	<b>124</b>
	.....	
B.1.	Charakterystyka badań włączonych do analizy .....	124
B.2.	Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy.....	133
<b>ANEKS C.</b>	<b>POZOSTAŁE WYNIKI BADANIA KEYNOTE-407</b>	<b>135</b>
C.1.	Ekspozycja na leczenie.....	135
C.2.	Zdarzenia niepożądane (łącznie dla PAC i nab-PAC – tj. CP/CnP).....	136
<b>ANEKS D.</b>	<b>SZCZEGÓŁOWE WYNIKI BADANIA KEYNOTE-042</b>	<b>142</b>
D.1.	Przeżycie całkowite.....	142
D.2.	Progresja choroby.....	145
D.3.	Odpowiedź na leczenie.....	145
D.4.	Jakość życia.....	146
D.5.	Ekspozycja na leczenie.....	146
D.6.	Zaprzestanie terapii.....	147
D.7.	Zdarzenia niepożądane.....	149
<b>ANEKS E.</b>	<b>POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA</b>	<b>154</b>
E.1.	EMA (ADDREPORTS).....	154
E.2.	Raporty WHO / Vigibase.....	154
<b>ANEKS F.</b>	<b>SZCZEGÓŁOWA CHARAKTERYSTYKA I WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH</b>	<b>156</b>
<b>ANEKS G.</b>	<b>FORMULARZ DO OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ RCT (NARZĘDZIE COCHRANE)</b>	<b>160</b>
	.....	

## Indeks skrótów

<b>AE</b>	Zdarzenie(a) niepożądane ( <i>Adverse event(s)</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>bd</b>	Brak danych
<b>CI</b>	Przedział ufności ( <i>Confidence interval</i> )
<b>CIS</b>	Cisplatyna
<b>CnP</b>	Schemat chemioterapii złożony z karboplatyny oraz nab-paklitakselu ( <i>Carboplatin and nab-paclitaxel</i> )
<b>CP</b>	Schemat chemioterapii złożony z karboplatyny oraz paklitakselu ( <i>Carboplatin and paclitaxel</i> )
<b>CRB</b>	Karboplatyna ( <i>Carboplatin</i> )
<b>CR</b>	Całkowita odpowiedź na leczenie ( <i>Complete response</i> )
<b>CTH</b>	Chemioterapia ( <i>Chemotherapy</i> )
<b>DCR</b>	Odsetek kontroli choroby ( <i>Disease control rate</i> )
<b>DOR</b>	Czas trwania odpowiedzi na leczenie ( <i>Duration of response</i> )
<b>ECOG</b>	Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej ( <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>FDA</b>	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>GEM</b>	Gemcytabina
<b>HR</b>	Hazard względny ( <i>Hazard ratio</i> )
<b>IMAE</b>	Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym ( <i>Immune-mediated adverse events</i> )
<b>KN</b>	Skrót akronimu badań KEYNOTE ( <i>KEYNOTE</i> )
<b>MHRA</b>	Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Opieki Zdrowotnej ( <i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i> )
<b>N</b>	Liczebność grupy badanej/kontrolnej
<b>nab-PAC</b>	Nab-paklitaxel – nanocząsteczkowy kompleks paklitakselu z albuminą ( <i>Nab-paclitaxel</i> )

<b>ND</b>	Nie dotyczy
<b>NDRP</b>	Niedrobnokomórkowy rak płuca
<b>NNH</b>	Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej, zamiast porównywanej, spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego zdarzenia niepożądanego – efektu szkodliwego ( <i>Number needed to harm</i> )
<b>NNT</b>	Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu niekorzystnego epizodu klinicznego lub uzyskać pozytywny efekt u jednego z nich ( <i>Number needed to treat</i> )
<b>NR</b>	Nie osiągnięto ( <i>Not reached</i> )
<b>ORR</b>	Ogólna odpowiedź na leczenie ( <i>Overall response rate</i> )
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite ( <i>Overall survival</i> )
<b>p</b>	Poziom istotności statystycznej (wartość p)
<b>PAC</b>	Paklitaksel ( <i>Paclitaxel</i> )
<b>PD</b>	Progresja choroby ( <i>Progressive disease</i> )
<b>PD-1</b>	Receptor programowanej śmierci komórki 1 ( <i>Programmed death receptor 1</i> )
<b>PD-L1</b>	Ligand receptora programowanej śmierci komórki 1 ( <i>Programmed death protein 1 ligand</i> )
<b>PD-L1 TPS</b>	Odsetek komórek z ekspresją PD-L1 ( <i>PD-L1 tumour proportion score</i> )
<b>PEMBR</b>	Pembrolizumab
<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od progresji (czas od randomizacji do progresji lub zgonu) ( <i>Progression-free survival</i> )
<b>PLC</b>	Placebo
<b>PMX</b>	Pemetreksed ( <i>Pemetrexed</i> )
<b>PR</b>	Częściowa odpowiedź na leczenie ( <i>Partial response</i> )
<b>P-CTH</b>	Schemat chemioterapii oparty o pochodną platyny ( <i>Platin-based chemotherapy</i> )
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne ( <i>Randomized controlled trial</i> )
<b>RD</b>	Różnica ryzyk ( <i>Risk difference</i> )
<b>RR</b>	Ryzyko względne ( <i>Relative risk</i> )
<b>SAE</b>	Ciężkie zdarzenie niepożądane

(*Serious adverse event*)

<b>SCC</b>	Niedrobnokomórkowy rak płuca o typie płaskonabłonkowym ( <i>Squamous cell carcinoma/squamous non-small cell lung carcinoma</i> )
<b>SDi</b>	Stabilizacja choroby ( <i>Stable disease</i> )
<b>TPS</b>	Odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej ( <i>Tumour proportion score</i> )
<b>TRAE</b>	Zdarzenie(a) niepożądane uznane za związane z leczeniem ( <i>Treatment-related adverse event</i> )
<b>TRSAE</b>	Ciężkie zdarzenie niepożądane uznane za związane z leczeniem ( <i>Treatment-related serious adverse event</i> )
<b>TTR</b>	Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie ( <i>Time to response</i> )
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>AE</b>	Zdarzenie(a) niepożądane ( <i>Adverse event(s)</i> )
<b>bd</b>	Brak danych
<b>CI</b>	przedział ufności ( <i>Confidence interval</i> )
<b>CIS</b>	Cisplatyna
<b>CnP</b>	Schemat chemioterapii złożony z karboplatyny oraz nab-paklitakselu ( <i>Carboplatin and nab-paclitaxel</i> )
<b>CP</b>	Schemat chemioterapii złożony z karboplatyny oraz paklitakselu ( <i>Carboplatin and paclitaxel</i> )
<b>CRB</b>	Karboplatyna ( <i>Carboplatin</i> )
<b>CR</b>	Całkowita odpowiedź na leczenie ( <i>Complete response</i> )
<b>CTH</b>	Chemioterapia ( <i>Chemotherapy</i> )
<b>DOR</b>	Czas trwania odpowiedzi na leczenie ( <i>Duration of response</i> )
<b>ECOG</b>	Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej ( <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> )
<b>HR</b>	Hazard względny ( <i>Hazard ratio</i> )
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ( <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
<b>IMAE</b>	zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym ( <i>Immune-mediated adverse events</i> )
<b>KN</b>	Skrót akronimu badań KEYNOTE ( <i>KEYNOTE</i> )



<b>nab-PAC</b>	Nab-paklitaxel ( <i>Nab-paclitaxel</i> )
<b>Nb</b>	Liczebność grupy badanej
<b>ND</b>	Nie dotyczy
<b>NNH</b>	Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej, zamiast porównywanej, spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego zdarzenia niepożądanego – efektu szkodliwego ( <i>Number needed to harm</i> )
<b>Nk</b>	Liczebność grupy kontrolnej
<b>NNT</b>	Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu niekorzystnego epizodu klinicznego lub uzyskać pozytywny efekt u jednego z nich ( <i>Number needed to treat</i> )
<b>NDRP</b>	Niedrobnokomórkowy rak płuca
<b>NR</b>	Nie osiągnięto ( <i>Not reached</i> )
<b>ORR</b>	Ogólna odpowiedź na leczenie ( <i>Overall response rate</i> )
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite ( <i>Overall survival</i> )
<b>p</b>	Poziom istotności statystycznej (wartość p)
<b>PAC</b>	Paklitaxel ( <i>Paclitaxel</i> )
<b>PD</b>	Progresja choroby ( <i>Progressive disease</i> )
<b>PD-1</b>	Receptor programowanej śmierci komórki 1 ( <i>Programmed death receptor 1</i> )
<b>PD-L1</b>	Ligand receptora programowanej śmierci komórki 1 ( <i>Programmed death protein 1 ligand</i> )
<b>PD-L1 TPS</b>	Odsetek komórek z ekspresją PD-L1 ( <i>PD-L1 tumour proportion score</i> )
<b>PEMBR</b>	Pembrolizumab
<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od progresji (czas od randomizacji do progresji lub zgonu) ( <i>Progression-free survival</i> )
<b>PLC</b>	Placebo
<b>PR</b>	Częściowa odpowiedź na leczenie ( <i>Partial response</i> )
<b>P-CTH</b>	Schemat chemioterapii oparty o pochodną platyny ( <i>Platin-based chemotherapy</i> )
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne ( <i>Randomized controlled trial</i> )
<b>RD</b>	Różnica ryzyk ( <i>Risk difference</i> )

<b>RR</b>	Ryzyko względne ( <i>Relative risk</i> )
<b>SAE</b>	Ciężkie zdarzenie niepożądane ( <i>Serious adverse event</i> )
<b>SCC</b>	Płaskonabłonkowy niedrobnokomórkowy rak płuca ( <i>Squamous lung cell carcinoma</i> )
<b>TRAE</b>	Zdarzenie(a) niepożądane ( <i>Treatment-related adverse event</i> )
<b>TRSAE</b>	Ciężkie zdarzenie niepożądane uznane za związane z leczeniem ( <i>Treatment-related serious adverse event</i> )
<b>TTR</b>	Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie ( <i>Time to response</i> )

# Streszczenie

## ■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu (produkt leczniczy Keytruda®) skojarzonego z karboplatiną i paklitaksellem w ramach terapii indukcyjnej oraz w monoterapii w ramach terapii podtrzymującej stosowanych w I linii leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie płaskonabłonkowym (SCC) o określonym odsetku 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

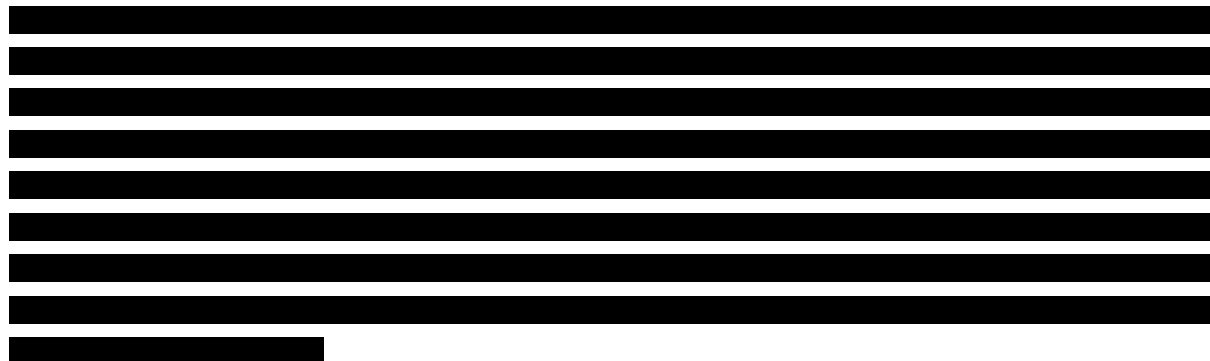
Analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o wyniki badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. Przeszukano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

## ■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 2081 pozycji bibliograficznych (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 1820 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 49 pozycji bibliograficznych. Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło 1 badanie RCT KEYNOTE-407 porównujące PEMBR dodany do schematu chemioterapii opartej o związki platyny (P-CTH), zawierającego karboplatinę i paklitaksel (CP) lub karboplatinę i nab-paklitaksel (CnP)<sup>1</sup> ze schematem CP/CnP w populacji uprzednio nieleczonych pacjentów z przerzutowym SCC. Nie odnaleziono badań klinicznych, w ramach których porównano by bezpośrednio schemat PEMBR + CP z drugim komparatorem tj. monoterapią PEMBR w subpopulacji pacjentów z SCC z PD-L1  $\geq 50\%$ . Z tego względu w ramach drugiego przeszukania baz informacji medycznej poszukiwano badań, umożliwiających dokonanie porównania pośredniego PEMBR + CP vs PEMBR metodą Büchera przez wspólną grupę referencyjną (chemioterapię CP).

<sup>1</sup> W badaniu zastosowano stratyfikację odnośnie do taksanu stosowanego w schemacie leczenia (PAC vs nab-PAC).

Kryteria włączenia do analizy klinicznej dla porównania pośredniego spełniło 1 badanie RCT KEYNOTE-042 porównujące PEMBR w monoterapii z chemioterapią obejmującą CRB w skojarzeniu z jedną z substancji chemioterapeutycznych: pemetreksedem (PMX) lub paklitakselem (PAC). Badanie KN-042 dotyczyło populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP, jednakże w publikacjach do badania dostępne były wyniki dla subpopulacji pacjentów z SCC z PD-L1  $\geq 50\%$ , a wszyscy pacjenci z tej podgrupy leczenia byli schematem CP.



## ■ Wyniki analizy skuteczności

### **Porównanie bezpośrednie PEMBR + CP ze schematem CP w populacji ogólnej (SCC z brakiem/obecnością ekspresji PD-L1)**

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

- wydłużenia przeżycia całkowitego (HR = 0,67 [0,48; 0,93]),
- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji (HR = 0,52 [0,40; 0,68]),
- uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (RR = 1,52 [1,20; 1,92], NNT = 6 [4; 11]).

Co istotne, wysoki efekt terapeutyczny PEMBR + CP/CnP w porównaniu ze schematem CP/CnP był niezależny od statusu i poziomu ekspresji PD-L1 oraz od rodzaju zastosowanego taksanu w schemacie leczenia CP/CnP (PAC oraz nab-PAC).

### **Porównanie bezpośrednie PEMBR + CP ze schematem CP w populacji PD-L1 TPS $\geq 50\%$**

Wykazano istotną statystycznie przewagę PEMBR + CP/CnP w porównaniu ze schematem CP/CnP w odniesieniu do:

- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji (HR = 0,37 [0,24; 0,58]),
- uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (RR = 1,83 [1,26; 2,67], NNT = 4 [3; 9]).

Natomiast uzyskany wynik dla przeżycia całkowitego wskazuje na przewagę PEMBR + CP/CnP nad CP/CnP (HR = 0,64 [0,37; 1,10]), a analiza warstwowa przeprowadzona w podgrupach w zależności od obecności/braku oraz poziomu ekspresji PD-L1 wykazała brak interakcji pomiędzy podgrupami ( $p > 0,05$ ), co oznacza, że w porównaniu z CP/CnP, terapia PEMBR + CP/CnP zniżyła statystycznie wydłuża przeżycie całkowite w całej analizowanej populacji badania KN-407.

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

Wykazano istotną statystycznie przewagę PEMBR + CP/CnP w porównaniu ze schematem CP/CnP w odniesieniu do:

- wydłużenia przeżycia całkowitego (HR = 0,57 [0,36; 0,90]),
- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji (HR = 0,56 [0,39; 0,80]).

Natomiast uzyskany wynik dla ogólnej odpowiedzi na leczenie znajduje się blisko granicy istotności statystycznej na korzyść schematu PEMBR + CP/CnP (RR = 1,20 [0,89; 1,62], RD = 0,08 [-0,05; 0,22]).

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

Wykazano istotną statystycznie przewagę PEMBR + CP/CnP w porównaniu ze schematem CP/CnP w odniesieniu do:

- wydłużenia przeżycia całkowitego (HR = 0,61 [0,38; 0,98]),
- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji (HR = 0,68 [0,47; 0,98]),
- uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (RR = 1,56 [1,18; 2,08], NNT = 5 [3; 12]).

**Porównanie pośrednie PEMBR + CP z PEMBR w subpopulacji pacjentów z SCC z obecnością ekspresji PD-L1 w ≥50% komórek**

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



- uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie:
  - niezależnie od obecności ekspresji PD-L1 w populacji leczonej CP (RR = 1,23 [0,90; 1,70]),
  - w populacji PD-L1 TPS ≥50% leczonej CP/CnP (RR = 1,49 [0,96; 2,30]).

**Wyniki analizy bezpieczeństwa****Porównanie bezpośrednie PEMBR + CP ze schematem CP**

W odniesieniu do większości analizowanych zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Terapia skojarzona PEMBR + CP w porównaniu ze schematem CP wiązała się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia: zdarzeń niepożądanych (AE, ang. *adverse event*) pod postacią biegunki i bólu stawów, zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym (IMAE, ang. *immune-mediated adverse events*) ogółem oraz IMAE 3–5. stopnia oraz IMAE pod postacią niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy i ogólnego zapalenia płuc.

### **Porównanie pośrednie PEMBR + CP z monoterapią PEMBR**

Nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy PEMBR + CP i PEMBR odnośnie do ryzyka wystąpienia IMAE ogółem i IMAE 3–5. stopnia oraz poszczególnych IMAE i AE. Jednocześnie w porównaniu pośrednim wykazano, że stosowanie schematu złożonego PEMBR + CP w porównaniu ze stosowaniem PEMBR w monoterapii wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem ryzyka wystąpienia IMAE stopnia 3–5. pod postacią reakcji związanych z infuzją. A ponadto w porównaniu pośrednim wykazano, że stosowanie schematu złożonego PEMBR + CP zamiast monoterapii PEMBR wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia AE pod postacią duszności oraz wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia AE pod postacią zaparc i nudności.

Dodatkowo, nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy PEMBR + CP/CnP i PEMBR odnośnie do ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (SAE, ang. *serious adverse event*), a także poszczególnych zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem 3–5. stopnia (TRAE, ang. *treatment-related adverse events*) oraz zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem ogółem prowadzących do zaprzestania terapii. Jednocześnie w porównaniu pośrednim wykazano, że stosowanie schematu złożonego PEMBR + CP/CnP w porównaniu ze stosowaniem PEMBR w monoterapii wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem ryzyka wystąpienia TRAE ogółem i TRAE 3–5. Stopnia oraz TRAE stopnia 3–5. pod postacią neutropenii, niedokrwistości, małopłytkowości, zmniejszenia liczby neutrofilów, leukopenii, zmniejszenia liczby krwinek białych oraz zmniejszenie liczby płytek krwi.

### **Wnioski końcowe**

Leczenie skojarzone obejmujące PEMBR oraz chemioterapię cechuje się wysoką aktywnością przeciwnowotworową w terapii I linii u dorosłych pacjentów z przerzutowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie płaskonabłonkowym (SCC), niezależnie od braku obecności lub obecności ekspresji PD-L1 oraz poziomu ekspresji PD-L1 – wśród pacjentów o wysokich niezaspokojonych potrzebach medycznych spowodowanych obecnością gorzej rokującego podtypu nowotworu.

# 1. Wstęp

## 1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu (produkt leczniczy Keytruda®) skojarzonego z karboplatiną i paklitakselem w ramach terapii indukcyjnej oraz w monoterapii w ramach terapii podtrzymującej, stosowanych w I linii leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie płaskonabłonkowym o określonym odsetku 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
<b>Populacja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Uprzednio nieleczeni systemowo dorośli pacjenci z przerzutowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie płaskonabłonkowym o określonym odsetku ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych w zakresie następujących poziomów:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ≥50%,</li> <li>○ 1–49%,</li> <li>○ &lt;1%.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Interwencja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Pembrolizumab skojarzony z karboplatyną i paklitaksellem w ramach terapii indukcyjnej oraz w monoterapii w ramach terapii podtrzymującej</li> </ul>
<b>Komparatory</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Populacja z brakiem ekspresji PD-L1 (&lt;1% komórek nowotworu) oraz z obecnością ekspresji PD L1 w 1–49% komórek nowotworu               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Karboplatyna + paklitaksel</li> </ul> </li> <li>● Subpopulacja z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Karboplatyna + paklitaksel.</li> <li>○ Pembrolizumab w monoterapii.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Przeżycie całkowite (OS),</li> <li>● przeżycie wolne od progresji (PFS),</li> <li>● odpowiedź na leczenie,</li> <li>● jakość życia,</li> <li>● toksyczność terapii.</li> </ul>
<b>Metodyka</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Badania randomizowane,</li> <li>● badania obserwacyjne,</li> <li>● przeglądy systematyczne dla interwencji.</li> </ul>



## 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). Strategia wyszukiwania została zaprojektowana w sposób umożliwiający odnalezienie badań porównujących ocenianą interwencję ze zdefiniowanymi komparatorami, jak i też badań, w których porównano interwencję z innymi opcjami terapeutycznymi tj. innymi schematami chemioterapii niż wskazany powyżej schemat CP. Biorąc pod uwagę spodziewany brak bezpośredniego porównania względem monoterapii PEMBR, określono również kryteria włączenia i wykluczenia dla badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną (Tabela 3).

**Tabela 2.**  
Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej dla porównania bezpośredniego

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uprzednio nieleczeni systemowo dorośli pacjenci z przerzutowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie płaskonabłonkowym (SCC) o określonym odsetku ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych w zakresie następujących poziomów:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <math>\geq 50\%</math>,</li> <li>○ 1–49%,</li> <li>○ <math>&lt; 1\%</math>.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci w II i kolejnej linii leczenia przerzutowego SCC.</li> <li>• Pacjenci z NDRP niepłaskonabłonkowym.</li> </ul>

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Interwencja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pembrolizumab (PEMBR) skojarzony z karboplatiną i paklitaksellem w ramach terapii indukcyjnej oraz w monoterapii w ramach terapii podtrzymującej</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• x</li> </ul>
<b>Komparatory*</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Karboplatyna + paklitaksel (CP)</li> <li>• PEMBR w monoterapii (w subpopulacji z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• x</li> </ul>
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeżycie całkowite (OS),</li> <li>• przeżycie wolne od progresji (PFS),</li> <li>• odpowiedź na leczenie,</li> <li>• jakość życia,</li> <li>• toksyczność terapii.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• x</li> </ul>
<b>Metodyka</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania randomizowane,</li> <li>• badania obserwacyjne (w warunkach efektywności rzeczywistej),</li> <li>• przeglądy systematyczne dla interwencji.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania kliniczne bez randomizacji, w tym badania jednoramienne,</li> <li>• opisy pojedynczych przypadków,</li> <li>• opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi.</li> </ul>
<b>Inne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim,</li> <li>• badania opublikowane w postaci pełnych tekstów,</li> <li>• raporty z badań klinicznych,</li> <li>• doniesienia konferencyjne (wyłącznie jako uzupełnienie do badań dostępnych w postaci pełnotekstowej).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania opublikowane wyłącznie w formie doniesień konferencyjnych</li> </ul>

\* Strategia wyszukiwania została zaprojektowana w sposób umożliwiający odnalezienie badań porównujących ww. interwencję ze zdefiniowanymi komparatorami, jak i też badań, w których porównano interwencję z innymi opcjami terapeutycznymi tj. innymi schematami chemioterapii niż wskazany powyżej schemat CP.

**Tabela 3.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej dla porównania pośredniego**

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uprzednio nieleczeni systemowo dorośli pacjenci z przerzutowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie płaskonabłonkowym (SCC) z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek.</li> </ul> <p>Badanie włączano do analizy klinicznej, gdy obejmowało w 100% pacjentów z populacji docelowej lub gdy w badaniu opublikowano wyniki dla subpopulacji pacjentów z SCC z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci w II i kolejnej linii leczenia przerzutowego SCC.</li> <li>• Pacjenci z NDRP niepłaskonabłonkowym.</li> </ul>
<b>Interwencja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PEMBR w monoterapii stosowany zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• x</li> </ul>
<b>Komparator</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Karboplatyna + paklitaksel (CP)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• x</li> </ul>
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeżycie całkowite (OS),</li> <li>• przeżycie wolne od progresji (PFS),</li> <li>• odpowiedź na leczenie,</li> <li>• jakość życia,</li> <li>• toksyczność terapii.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• x</li> </ul>
<b>Metodyka</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania randomizowane</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• x</li> </ul>
<b>Inne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim,</li> <li>• badania opublikowane w postaci pełnych tekstów,</li> <li>• raporty z badań klinicznych,</li> <li>• doniesienia konferencyjne (wyłącznie jako uzupełnienie do badań dostępnych w postaci pełnotekstowej).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania opublikowane wyłącznie w formie doniesień konferencyjnych</li> </ul>

## 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 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 (Aneks A).

### 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), Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), Polska Unia Onkologii (PUO), Europejska Organizacja do Badań i Leczenia Raka (EORTC)),
- strony internetowe z raportami z badań opublikowane przez producentów produktu leczniczego PEMBR (MSD / Merck).
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, MHRA, FDA).

Przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono w marcu 2019 roku, a następnie zaktualizowano je w maju 2019 roku. Szczegółowe informacje na temat użytych słów kluczowych wraz z wynikami wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (Aneks A).

### **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 raportowania wyników,

- innych obszarów.

Ryzyko błędu w każdym z obszarów oceniane jest w oparciu o informacje przedstawione w publikacji z uwzględnieniem danego problemu zdrowotnego i przyjmuje ono jedną z trzech wartości: niskie ryzyko, wysokie ryzyko lub niejasne ryzyko. Formularz zawierający zapisy dla poszczególnych domen zaprezentowano w Aneksie ([E.1].).

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), 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 (■■■■). Następnie poprawność ekstrakcji podlegała weryfikacji przez innego analityka (■■■■).

## 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 (■■■■). Poprawność przeprowadzenia analizy statystycznej podlegała weryfikacji przez innego analityka (■■■■).

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/lub różnicy średnich (MD, *mean difference*) wraz z miarą rozrzutu (SD lub 95%CI)

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 + CP) 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 + CP vs PEMBR).



## 3. Wyniki wyszukiwania

### 3.1. Wyniki przeszukań źródeł informacji medycznej

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 2081 pozycje bibliograficznych (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 1820 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 49 pozycji bibliograficznych. Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło 1 badanie RCT KEYNOTE-407 opisane w 12 publikacjach, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo dodania PEMBR do schematu chemioterapii opartej o związki platyny (P-CTH) w populacji uprzednio nieleczonych pacjentów z przerzutowym SCC (Tabela 4, Rysunek 2). W ramach P-CTH w obu grupach stosowano karboplatynę i paklitaksel (CP) lub karboplatynę i nab-paklitaksel (CnP)<sup>2</sup>.

Nie odnaleziono natomiast badań klinicznych, w ramach których porównano bezpośrednio schemat PEMBR + CP z drugim komparatorem tj. monoterapią PEMBR w subpopulacji pacjentów z SCC z PD-L1  $\geq 50\%$ . W związku z powyższym w ramach drugiego przeszukania baz informacji medycznej poszukiwano badań, które umożliwiłyby dokonanie porównania pośredniego PEMBR + CP vs PEMBR metodą Büchera przez wspólną grupę referencyjną (chemioterapię CP).

W wyniku drugiego przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 5192 pozycje bibliograficznych (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 4700 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 90 pozycji bibliograficznych. Kryteria włączenia do analizy klinicznej dla porównania pośredniego spełniło 1 badanie RCT KEYNOTE-042 porównujące PEMBR w monoterapii z chemioterapią obejmującą CRB w skojarzeniu z jedną z substancji chemioterapeutycznych: pemetreksedem (PMX) lub paklitakselem (PAC) opisane w 9 publikacjach (Tabela 5, Rysunek 1, Rysunek 2, Rysunek 3).

Badanie KN-042 dotyczyło populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP, jednakże w publikacjach do badania dostępne były wyniki dla subpopulacji pacjentów z SCC z PD-L1  $\geq 50\%$ , a wszyscy pacjenci z tej podgrupy leczenia byli schematem CP. Badanie spełnia zatem predefiniowane kryteria włączenia do analizy klinicznej zarówno w zakresie populacji (dostępne wyniki dla chorych z SCC z PD-L1  $\geq 50\%$ ) jak i interwencji (wszyscy z SCC z PD-L1  $\geq 50\%$  leczeni schematem CP, Tabela 1).

W toku selekcji badań zidentyfikowano także badanie randomizowane KEYNOTE-024 porównujące PEMBR w monoterapii z chemioterapią obejmującą pochodną platyny (CIS lub CRB) w skojarzeniu z jedną z substancji chemioterapeutycznych (schemat P-CTH): pemetreksedem (PMX), gemcytabiną

<sup>2</sup> W badaniu zastosowano stratyfikację odnośnie do taksanu stosowanego w schemacie leczenia (PAC vs nab-PAC).

(GEM) lub paklitakselem (PAC) w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w przynajmniej 50% komórek. Jednak w badaniu tym udział pacjentów z SCC był bardzo niski (w grupie PEMBR 19% (29/154) i w grupie P-CTH 18% pacjentów (27/151)), spośród których w grupie P-CTH schemat CP stosowało tylko 5 pacjentów, wobec czego badanie nie spełniło predefiniowanych kryteriów włączenia i zostało wykluczone z analizy klinicznej.

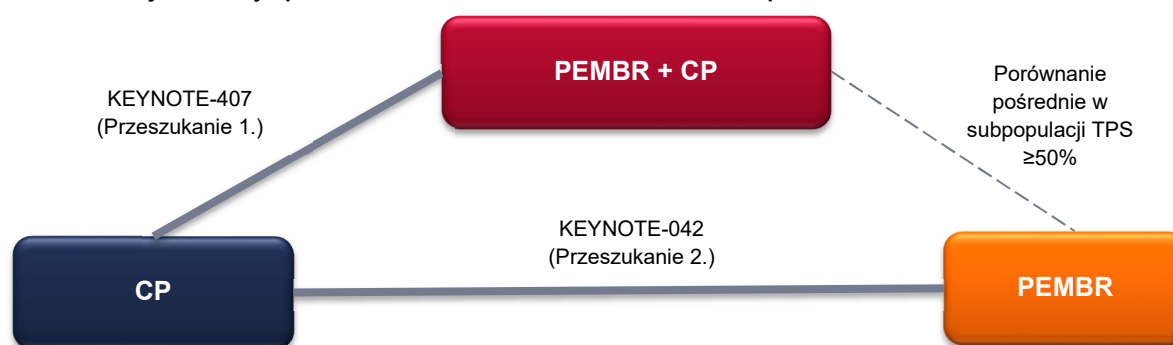
Do analizy klinicznej włączono także 3 przeglądy systematyczne Zhou 2018, Addeo 2019 oraz Chen 2019 obejmujące ocenę stosowania PEMBR + CP w populacji SCC (Tabela 4).

Ponadto, podmiot odpowiedzialny dla produktu Keytruda® (MSD) dostarczył wyniki globalnie przeprowadzonego porównania pośredniego (ITC, *indirect treatment comparison*) z dostosowaniem i dopasowaniem populacji (*patient-level data*) pomiędzy schematem PEMBR + PC a PEMBR stosowanych w I linii leczenia przerzutowego SCC z PD-L1 TPS  $\geq 50\%$  dla dwóch punktów końcowych – OS i PFS. [5, 6]. Wyniki tego porównania stanowią najlepsze dostępne dane dotyczące względnej skuteczności obu schematów, dlatego zostały również uwzględnione w ramach niniejszej analizy klinicznej (Rozdz. 3.2.2).

W ramach przeprowadzonych przeszukań nie odnaleziono badań efektywności rzeczywistej (RWD, ang. *real-world data*), które umożliwiłyby porównanie PEMBR + CP z komparatorami.

Poniżej zamieszczono diagramy PRISMA obrazujące proces selekcji publikacji (Rysunek 2, Rysunek 3) oraz tabele z zestawieniem badań włączonych do niniejszej analizy klinicznej (Tabela 4, Tabela 5). Badania wykluczone wraz z ich przyczynami wykluczenia przedstawiono w Aneksie A.3.

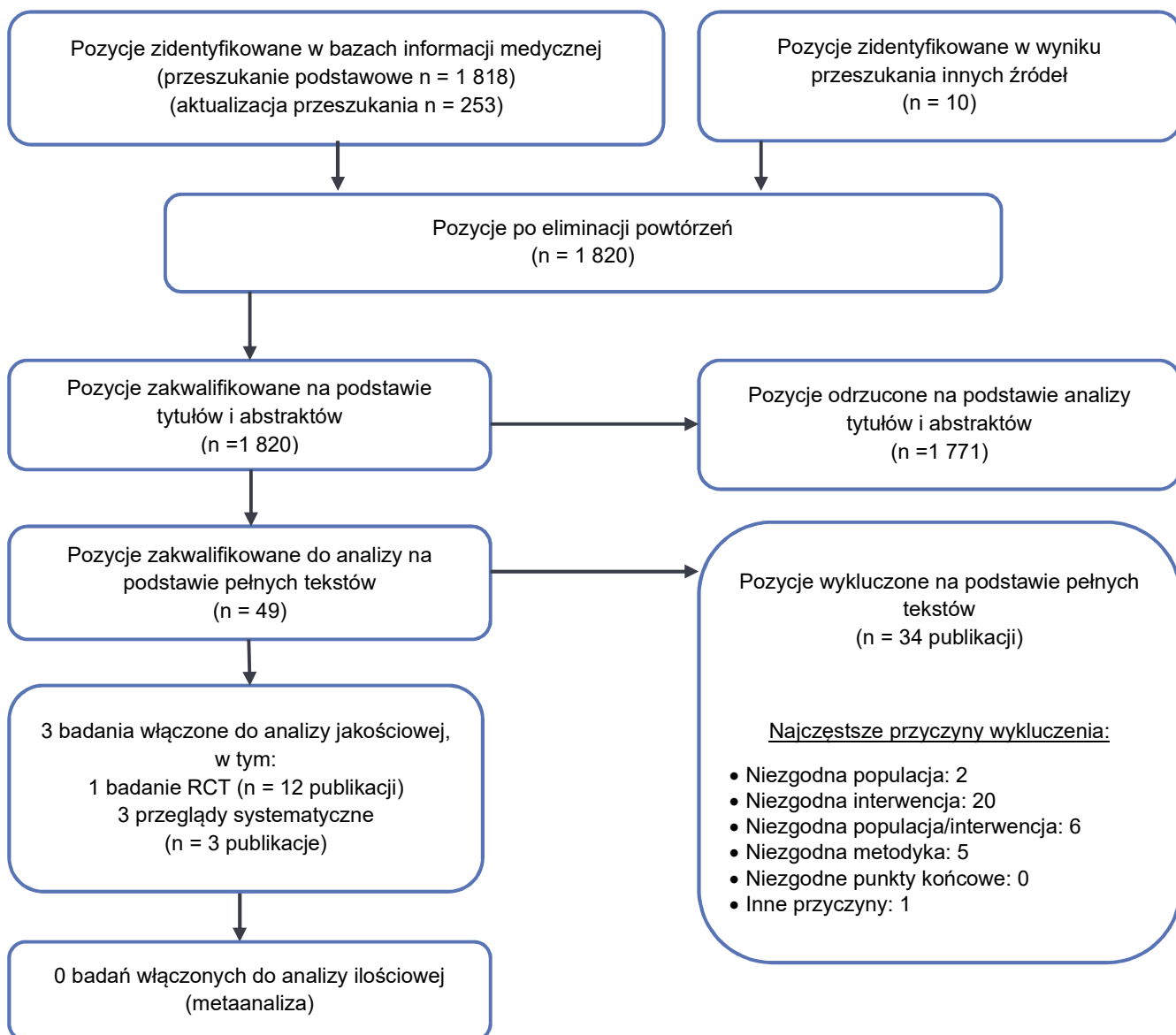
**Rysunek 1.**  
Schemat analizy klinicznej – porównania PEMBR + CP z PEMBR w monoterapii



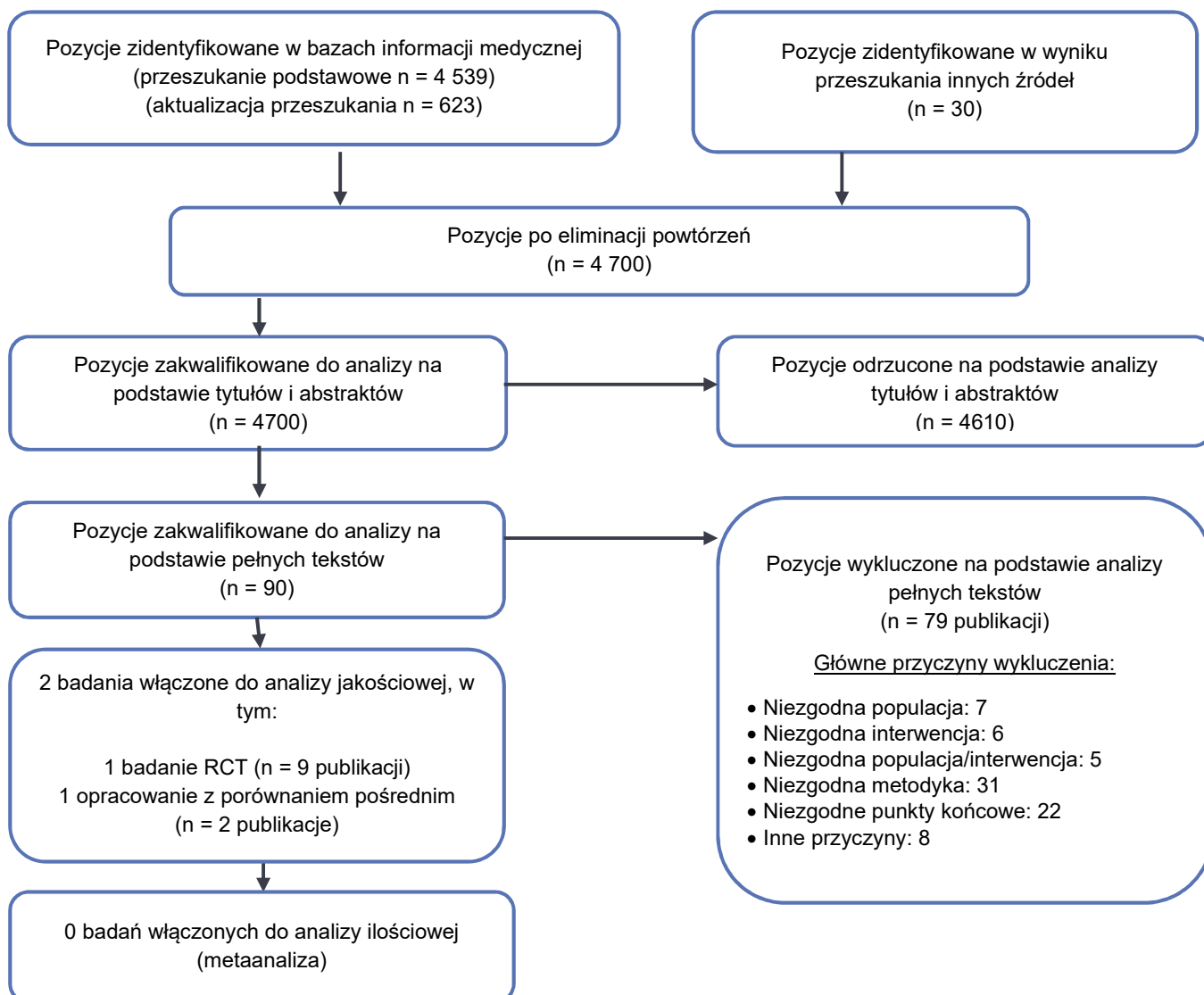
TPS  $\geq 50\%$  – ekspresja PD-L1 obecna w przynajmniej 50% komórek



**Rysunek 2.**  
**Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA (przeszukanie dla porównania bezpośredniego)**



**Rysunek 3.**  
**Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA (przeszukanie do porównania pośredniego)**



**Tabela 4.**  
**Publikacje włączone do analizy klinicznej (przeszukanie dla porównania bezpośredniego)**

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
<b>Badanie KEYNOTE-407 (RCT)</b>			
1.	Paz-Ares 2018a	Publikacja pełnotekstowa	[7]
2.	Paz-Ares 2018b	Abstrakt konferencyjny	[8]
		Prezentacja konferencyjna	
3.	Mazieres 2018	Abstrakt konferencyjny	[9]
		Poster konferencyjny	
4.	Kato 2018	Abstrakt konferencyjny	[10]
5.	Halmos 2018	Abstrakt konferencyjny	[11]
6.	Garon 2016	Abstrakt konferencyjny	[12]

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
7.	NCT02775435	Raport z clinicaltrials.gov	[13]
8.	NCT03875092	Raport z clinicaltrials.gov	[14]
9.	EudraCT_2016-000229-38	Raport z www.clinicaltrialsregister.eu	[15]
10.	Metodyka badania KEYNOTE-407 udostępniona na stronie producenta leku		[16]
11.	Raport EMA oceniający lek Keytruda		[17]
12.	Charakterystyka produktu leczniczego Keytruda opublikowana przez FDA		[18]
<b>Przeglądy systematyczne</b>			
13.	Zhou 2018	Publikacja pełnotekstowa	[19]
14.	Addeo 2019	Publikacja pełnotekstowa	[20]
15.	Chen 2019	Publikacja pełnotekstowa	[21]

**Tabela 5.**  
Publikacje włączone do analizy klinicznej (przeszukanie do porównania pośredniego)

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
<b>Badanie KEYNOTE-042 (RCT)</b>			
1.	Mok 2019a	Publikacja pełnotekstowa	[22]
2.	Mok 2019b	Abstrakt konferencyjny	[23]
3.	Lopes 2018	Abstrakt konferencyjny	[24]
4.	NCT02220894	Raport z clinicaltrials.gov	[25]
5.	NCT003850444	Raport z clinicaltrials.gov	[26]
6.	EudraCT_2014-001473-14	Raport z www.clinicaltrialsregister.eu	[27]
7.	PER-061-14 2015	Metodyka badania KEYNOTE-042	[28]
8.	Metodyka badania KEYNOTE-042 udostępniona na stronie producenta leku		[29, 30]
9.	Charakterystyka produktu leczniczego Keytruda opublikowana przez FDA		[31]
<b>Opracowanie do porównania pośredniego</b>			
■	■	■	■
■	■	■	■

## 3.2. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

### 3.2.1. Badanie KEYNOTE-407

W badaniu KEYNOTE-407 uczestniczyli uprzednio nieleczeni systemowo dorośli pacjenci z przerzutowym SCC (IV stadium zaawansowania) z różnym poziomem ekspresji PD-L1 lub jej brakiem. Badanie stanowiło wielośrodkową, randomizowaną, podwójnie zaślepią próbę kliniczną III fazy

w układzie grup równoległych (typ IIA wg AOTMiT), w ramach której zastosowano randomizację ze stratyfikacją odnośnie do poziomu ekspresji PD-L1 (TPS  $\geq 1\%$  vs TPS  $< 1\%$ ), taksanu stosowanego w schemacie leczenia (PAC vs nab-PAC) i regionu geograficznego/miejsca rekrutacji pacjentów (Wschodnia Azja vs reszta świata).

W ramach badania zrandomizowano 559 pacjentów, w tym 278 pacjentów do grupy badanej, leczonej PEMBR w skojarzeniu z CP lub CnP (schemat PEMBR + CP/CnP) i 281 pacjentów do grupy kontrolnej, otrzymującej schemat P-CTH, w ramach którego stosowano CP/CnP. PEMBR stosowany był do momentu otrzymania zaplanowanych 35 cykli leczenia lub do momentu radiologicznej progresji choroby, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody pacjenta lub decyzji badacza. Schemat P-CTH (CP/CnP) podawano do momentu otrzymania przewidzianych 4 cykli leczenia w danym ramieniu lub do momentu progresji choroby, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody pacjenta lub decyzji badacza. PAC w ramach badania otrzymało 61% pacjentów z grupy badanej oraz 60% z grupy kontrolnej), pozostałe 40% otrzymało nab-PAC. U pacjentów z grupy kontrolnej, u których stwierdzono radiologiczną progresję choroby, dopuszczano zastosowanie PEMBR w monoterapii (*cross-over*). W momencie analizy danych (punkt odcięcia: 3 kwietnia 2018 roku) terapię PEMBR w monoterapii stosowało 36% chorych z grupy kontrolnej.

W badaniu uczestniczyli pacjenci w wieku od 29 do 88 lat (mediana wieku: 65 lat), z przewagą mężczyzn (79% w grupie badanej i 84% w grupie kontrolnej). Stopień sprawności pacjentów w skali ECOG wynosił 1 (71% pacjentów) lub 0 (29% pacjentów). U prawie 10% pacjentów stwierdzono obecność przerzutów do OUN. Wśród 63% pacjentów odnotowano ekspresję PD-L1 na poziomie co najmniej 1% komórek (TPS  $\geq 1\%$ ), a TPS  $\geq 50\%$  stwierdzono u 26% pacjentów włączonych do badania.

Badanie KEYNOTE-407 jest w toku. W jego ramach przeprowadzono do tej pory dwie analizy pośrednie (IA, ang. *interim analysis*), a aktualnie najdłuższa mediana okresu obserwacji dla IA2 wynosi 7,8 mies. (Tabela 6).

**Tabela 6.**  
Analizy pośrednie w badaniu KEYNOTE-407

Analiza pośrednia	Cut-off	Mediana okresu obserwacji
IA1	27 października 2017 roku	7,7 mies.
IA2	3 kwietnia 2018 roku	7,8 mies.

Pierwszorządowymi punktami końcowymi badania KEYNOTE-407 były przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie wolne od progresji (PFS) w niezależnej, zaślepionej centralnej ocenie radiologicznej zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. 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 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 wszystkich

leków z przypisanego schematu terapii. Ryzyko błędu systematycznego w badaniu oceniono jako niskie we wszystkich analizowanych obszarach. Sponsorem badania była firma Merck Sharp & Dohme.

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

### 3.2.2. Badanie KEYNOTE-042

W badaniu KEYNOTE-042 uczestniczyli uprzednio nieleczeni systemowo dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP (III/IV stadium zaawansowania) z różnym statusem ekspresji PD-L1 (TPS  $\geq 1\%$ ), bez aktywującej mutacji EGFR lub rearanżacji genu ALK. Badanie KEYNOTE-042 stanowiło wielośrodkową, randomizowaną, otwartą próbę kliniczną III fazy w układzie grup równoległych (typ IIA wg AOTMiT), w ramach której zastosowano randomizację ze stratyfikacją odnośnie do statusu ekspresji PD-L1 (TPS  $\geq 50\%$  vs TPS 1–49%), rodzaju NDRP (SCC vs niepłaskonabłonkowy NDRP), stanu sprawności ECOG (0 vs 1) i regionu geograficznego/miejsca rekrutacji pacjentów (Wschodnia Azja vs reszta świata).

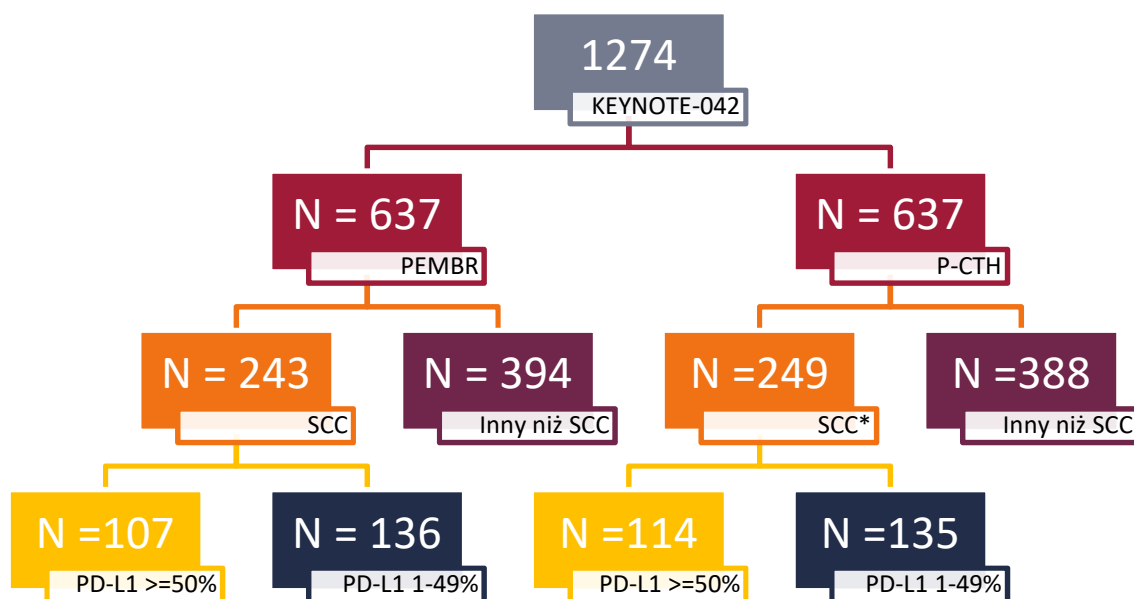
W ramach badania zrandomizowano 1274 pacjentów:

- 637 pacjentów do grupy badanej (w tym 299 pacjentów z ekspresją PD-L1 TPS  $\geq 50\%$ ), leczonej PEMBR w monoterapii (schemat PEMBR),
- 637 pacjentów do grupy kontrolnej (w tym 300 pacjentów z ekspresją PD-L1 TPS  $\geq 50\%$ ), która otrzymywała standardową chemioterapię dwulekową opartą o związki platyny (schemat P-CTH, Rysunek 4).

W grupie kontrolnej P-CTH stosowano jeden z poniższych schematów:

- karboplatyna i paklitaksel (CP),
- karboplatyna i pemetreksed (wyłącznie w niepłaskonabłonkowym NDRP).

**Rysunek 4.**  
Pacjenci biorący udział w badaniu KN-042



\* Wszyscy pacjenci z grupy kontrolnej z SCC leczeni byli karboplatiną i paklitakselem (CP).

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 P-CTH podawano do momentu otrzymania przewidzianych 4–6 cykli leczenia lub do momentu progresji choroby, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody pacjenta lub decyzji badacza. W ramach badania KEYNOTE-042 nie był dozwolony *crossover* pacjentów z ramienia P-CTH do monoterapii PEMBR.

W subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 TPS  $\geq 50\%$  mediana wieku pacjentów w grupie badanej i kontrolnej była porównywalna i wynosiła odpowiednio 63 i 64 lata, a większość badanych stanowili mężczyźni (70%). Charakterystyka populacji była porównywalna w grupie badanej i kontrolnej, u większości pacjentów zdiagnozowano przerzutowego NDRP (IV stadium zaawansowania, 90% pacjentów), o przeważającej histologii niepłaskonabłonkowej NDRP (63% pacjentów), pozostali pacjenci mieli diagnozę SCC (37% pacjentów). Stopień sprawności pacjentów w skali ECOG wynosił 1 (69% pacjentów) lub 0 (31% pacjentów). U 6% pacjentów stwierdzono obecność przerzutów do OUN.

Badanie KEYNOTE-042 jest w toku, a dotychczas przeprowadzono trzy analizy pośrednie (IA, ang. *interim analysis*), a najdłuższa mediana okresu obserwacji wynosi 14,0 mies. (Tabela 7).

**Tabela 7.**  
Analizy pośrednie w badaniu KEYNOTE-042

Analiza pośrednia	Cut-off	Mediana okresu obserwacji
IA1	30 sierpnia 2017 roku	bd
IA2	26 lutego 2018 roku	12,8 mies.
IA3*	4 września 2018 roku	14,0 mies.

\*Dane z publikacji Mok 2019b (abstrakt konferencyjny).

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania KEYNOTE-042 było przeżycie całkowite w populacji z obecną ekspresją PD-L1 w co najmniej 50% komórek nowotworowych (PD-L1 TPS  $\geq 50\%$ ), w co najmniej 20% komórek nowotworowych (PD-L1 TPS  $\geq 20\%$ ) oraz w co najmniej 1% komórek nowotworowych (PD-L1 TPS  $\geq 1\%$ ). W badaniu analizowano także: przeżycie wolne od progresji (PFS), odpowiedź na leczenie i czas jej trwania oceniane zgodnie z kryteriami RECIST 1.1., a także bezpieczeństwo terapii. Analizę skuteczności 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 schematu terapii. Ryzyko błędu systematycznego w badaniu oceniono jako niskie we wszystkich obszarach, z wyjątkiem wysokiego ryzyka błędu wykonania ze względu na brak zaślepienia uczestników badania i badaczy. Sponsorem badania była firma Merck Sharp & Dohme.

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

### 3.3. Wnioskowana interwencja i populacja a badanie kliniczne KEYNOTE-407

Przeprowadzona ocena spójności najważniejszych kryteriów włączenia do wnioskowanego programu lekowego i interwencji i populacji badania KEYNOTE-407 wskazuje na brak znacznych różnic pomiędzy nimi (Tabela 8).

Podkreślić trzeba, że wnioskowana interwencja obejmuje stosowanie pembrolizumabu z karboplatyną i paklitakselem, natomiast w badaniu KEYNOTE-407 stosowano paklitaksel lub nab-paklitaksel, który aktualnie nie jest objęty refundacją ze środków publicznych w Polsce. Niemniej jednak większość (60%) pacjentów leczonych w badaniu otrzymała paklitaksel, a ponadto w badaniu randomizacja była prowadzona ze stratyfikacją ze względu na m.in. rodzaj wybranego taksanu (paklitaksel vs nab-paklitaksel). Co więcej dostępne są analizy w podgrupach leczonych paklitakselem zarówno w obszarze oceny skuteczności jak i bezpieczeństwa terapii.

**Tabela 8.**  
**Porównanie najważniejszych kryteriów włączenia wnioskowanego programu lekowego z populacją badania KN-407**

Kryteria z wnioskowanego programu lekowego	Badanie KEYNOTE-407
Kryteria kwalifikacji do terapii pembrolizumabem w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatyną	60% leczonych schematem z PEMBR + karboplatyna + paklitaksel w terapii indukującej, a następnie monoterapią PEMBR w podtrzymaniu Randomizacja ze stratyfikacją (paklitaksel vs nab-paklitaksel), dostępne analizy w podgrupach ze względu na rodzaj stosowanego taksanu
rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne (cytobłoki) niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym;	100% pacjentów z badania spełnia kryterium

Kryteria z wnioskowanego programu lekowego	Badanie KEYNOTE-407
<p>określenie odsetka ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych z wykorzystaniem metody wskazanej w Charakterystyce Produktu Leczniczego lub przy użyciu przeciwciała DAKO 22C3 lub przeciwciała Ventana SP263 w zakresie następujących poziomów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥50%</li> <li>• 1-49%</li> <li>• &lt;1%</li> </ul>	<p>Aż 98% pacjentów miało określony status PD-L1</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥50%</li> <li>• 1-49%</li> <li>• &lt;1%</li> </ul> <p>Jedynie u 2% pacjentów nie można było ocenić ekspresji PD L1; pacjentów włączono do grupy PD L1 TPS &lt;1% komórek z ekspresją PD L1, jednakże pacjenci Ci zostali wykluczeni z analizy skuteczności wg statusu PD L1 TPS</p>
<p>niestosowanie wcześniejszego farmakologicznego leczenia systemowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym w stadium uogólnienia (obecność przerzutów); za leczenie systemowe nie uznaje się leczenia uzupełniającego pooperacyjnego oraz chemioterapii stosowanej podczas skojarzonej radiochemioterapii w stadium miejscowego zaawansowania;</p>	<p>100% pacjentów z badania spełnia kryterium</p>
<p>zaawansowanie kliniczne w stopniu IV</p>	<p>100% pacjentów z badania spełnia kryterium</p>
<p>obecność zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny wg aktualnej wersji systemu RECIST lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;</p>	<p>100% pacjentów z badania spełnia kryterium</p>
<p>nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki gl kokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu;</p>	<p>Zgodne z kryteriami wykluczenia z protokołu badania KEYNOTE-407:  <i>„Has known active central nervous system (CNS) metastases and/or carcinomatous Meningitis”</i></p>
<p>wiek powyżej 18. roku życia;</p>	<p>100% pacjentów z badania spełnia kryterium</p>
<p>sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;</p>	<p>100% pacjentów z badania spełnia kryterium</p>
<p>nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa;</p>	<p>Zgodne z kryteriami wykluczenia z protokołu badania KEYNOTE-407:  <i>„Has active autoimmune disease that has required systemic treatment in past 2 years (i.e. with use of disease modifying agents, corticosteroids or immunosuppressive drugs). Replacement therapy (e.g., thyroxine, insulin, or physiologic corticosteroid replacement therapy for adrenal or pituitary insufficiency, etc.) is not considered a form of systemic treatment.”</i></p>
<p>czynność nerek umożliwiającą leczenie (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy</p>	<p>Zgodne z kryteriami włączenia z protokołu badania KEYNOTE-407:  <i>“≤1.5 X upper limit of normal (ULN) OR ≥60 mL/min for subjects with creatinine levels &gt; 1.5 X institutional ULN”</i></p>
<p>czynność wątroby umożliwiającą leczenie:  a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,  b) aktywność transaminaz nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy;</p>	<p>Zgodne z kryteriami włączenia z protokołu badania KEYNOTE-407:  <i>„≤1.5xULN OR Direct bilirubin ≤ULN for subjects with total bilirubin levels &gt;1.5xULN AST (SGOT) and ALT (SGPT) ≤2.5xULN OR ≤5xULN for subjects with liver metastases”</i></p>
<p>wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz niez uzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym</p>	<p>Zgodne z kryteriami wykluczenia z protokołu badania KEYNOTE-407:  <i>“Has a known history of prior malignancy except if the subject has undergone potentially curative therapy with no evidence of that disease recurrence for 5 years since initiation of that therapy.”</i></p>



### 3.4. Porównanie pośrednie

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

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

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

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

[Redacted]

[Redacted]

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

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

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

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

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

[Redacted]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

### 3.4.3. Zakres porównania pośredniego

Porównanie pośrednie przeprowadzono w oparciu o dwa RCT III fazy, [Redacted] stosujących schemat chemioterapii CP, natomiast dla pozostałych punktów końcowych przeprowadzono oddzielne porównanie pośrednie, w ramach którego wykorzystano zagregowane dane z ww. dwóch badań w podgrupach najbardziej dopasowanych, aczkolwiek różniących się z zastrzeżeniem że korzystano z najlepszych dostępnych danych (Tabela 12).

**Tabela 12.** Dostępność wyników w badaniach włączonych do analizy klinicznej umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego

Punkt końcowy	KN-407	KN-042	Komentarz
OS	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
PFS	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
ORR	SCC, PD-L1 $\geq 50\%^*$ SCC, bez ograniczeń do PD-L1, leczenia CP	NDRP, PD-L1 $\geq 50\%^{**}$	Porównanie przeprowadzone przez HTA Consulting na populacji szerszej niż wnioskowana
Jakość życia	SCC, bez ograniczeń do PD-L1*	Brak oceny jakości życia	Brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego
Zaprzestanie terapii	SCC, bez ograniczeń do PD-L1*	NDRP, PD-L1 $\geq 50\%^{**}$	Porównanie przeprowadzone przez HTA Consulting na populacji szerszej niż wnioskowana

Punkt końcowy	KN-407	KN-042	Komentarz
<b>Bezpieczeństwo terapii</b>	SCC, bez ograniczeń do PD-L1*: TRAE, SAE ogółem <hr/> SCC, bez ograniczeń do PD-L1, leczeni CP: IMAE, AE	NDRP, bez ograniczeń do PD-L1**: TRAE, IMAE, AE, SAE ogółem	Porównanie przeprowadzone przez HTA Consulting na populacji szerszej niż wnioskowana

\*Leczeni CP/CnP. \*\* leczeni P-CTH: CP lub pemetreksed i karboplatyna.

## 4. Wyniki analizy skuteczności

### 4.1. Wyniki porównania bezpośredniego PEMBR + CP vs CP

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

W niniejszym rozdziale w pierwszej kolejności (w zależności od dostępności) prezentowano dane dla porównania uwzględniającego paklitaksel w schemacie chemioterapii (CP), w drugiej kolejności prezentowano dane obejmujące paklitaksel lub nab-paklitaksel w schemacie chemioterapii (CP/CnP).

##### 4.1.1.1. Przeżycie całkowite

Leczenie PEMBR + CP w porównaniu z CP wiązało się z 33-procentowym istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zgonu, a mediana przeżycia całkowitego pacjentów leczonych PEMBR + CP była o prawie 4 mies. dłuższa niż u pacjentów stosujących CP (Tabela 13).

Stosowanie PEMBR + CP/CnP w porównaniu z CP/CnP przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia całkowitego (Tabela 14, Wykres 1, Tabela 15). Po 12. mies. od randomizacji estymowane prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w grupie PEMBR + CP/CnP było wyższe niż w grupie CP/CnP (65% vs 48%, Tabela 16).

**Tabela 13.**  
Przeżycie całkowite dla porównania PEMBR + CP względem CP u pacjentów z SCC

Mediana OB. [mies.]	PEMBR + CP		CP		PEMBR + CP vs CP	
	N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
7,8	169	14,0 mies. [12,6; 16,6] <sup>a</sup>	167	10,3 mies. [8,2; 14,8] <sup>a</sup>	<b>0,67 [0,48; 0,93]</b>	bd

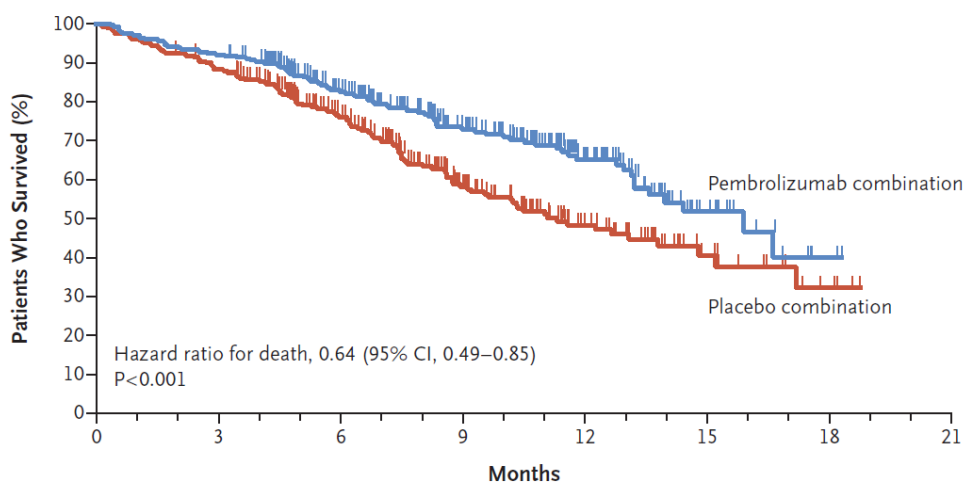
\*Wartość p raportowana przez autorów badania. NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*);  
a) Dane pochodzą z publikacji Halmos 2018.

**Tabela 14.**  
Przeżycie całkowite dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC

Mediana OB. [mies.]	PEMBR + CP/CnP		CP/CnP		PEMBR + CP/CnP vs CP/CnP	
	N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
7,8	278	15,9 [13,2; NR]	281	11,3 [9,5; 14,8]	<b>0,64 [0,49; 0,85]</b>	<0,001

\*Wartość p raportowana przez autorów badania. NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*);



**Wykres 1.****Przeżycie całkowite dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC****A Overall Survival****No. at Risk**

	0	3	6	9	12	15	18	21
Pembrolizumab combination	278	256	188	124	62	17	2	0
Placebo combination	281	246	175	93	45	16	4	0

Mediana OB.: 7,8 mies.

**Tabela 15.****Odsetek zgonów dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC**

Mediana OB. [mies.]	PEMBR + CP/CnP	CP/CnP	PEMBR + CP/CnP vs CP/CnP	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNT [95% CI]
7,8	85/278 (31%)	120/281 (43%)	0,72 [0,57; 0,89]	9 [5; 24]

**Tabela 16.****Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC**

Czas od randomizacji	PEMBR + CP/CnP		CP/CnP	
	N	Estymowany odsetek pacjentów	N	Estymowany odsetek pacjentów
12 mies.	278	65%	281	48%

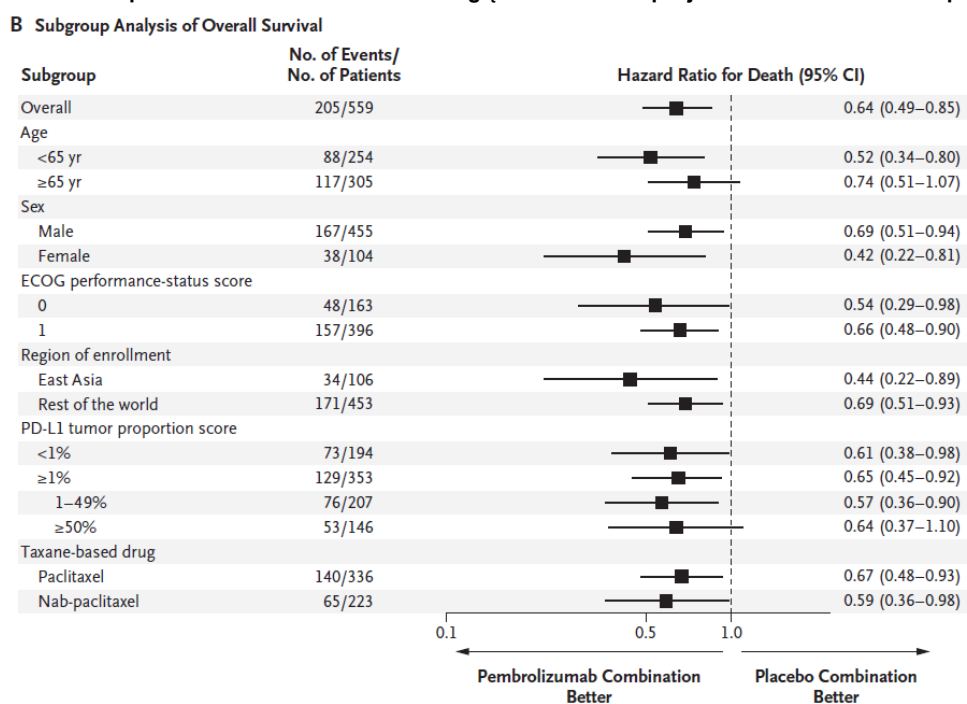
W wyniku przeprowadzonych w badaniu KEYNOTE-407 analiz warstwowych nie stwierdzono interakcji ( $p > 0,05$ ) pomiędzy podgrupami zdefiniowanymi w oparciu o poziom ekspresji PD-L1 oraz rodzaj zastosowanego taksanu w schemacie leczenia (PAC, nab-PAC). Korzyści z dodania PEMBR do chemioterapii były również niezależne od wieku, płci, stanu sprawności według ECOG oraz miejsca rekrutacji pacjentów. Oznacza to zatem, że przewaga terapii skojarzonej PEMBR + CP/CnP nad CP/CnP dotyczy całej analizowanej populacji niezależnie od obecności (lub braku) testowanych charakterystyk (Tabela 19, Tabela 17, Rysunek 5, Tabela 18).

**Tabela 17.**  
Przeżycie całkowite dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC – analiza w podgrupach

PEMBR + CP/CnP vs CP/CnP			
Podgrupa	Liczba zdarzeń/Liczba pacjentów	HR [95%CI]	Wartość p dla interakcji
Ogółem	205/559	<b>0,64 [0,49; 0,85]</b>	x
Wiek	<65 lat	<b>0,52 [0,34; 0,80]</b>	0,223
	≥65 lat	0,74 [0,51; 1,07]	
Płeć	Męska	<b>0,69 [0,51; 0,94]</b>	0,180
	Żeńska	<b>0,42 [0,22; 0,81]</b>	
Stan sprawności wg ECOG	0	<b>0,54 [0,29; 0,98]</b>	0,558
	1	<b>0,66 [0,48; 0,90]</b>	
Miejsce rekrutacji pacjentów/region of enrollment	Wschodnia Azja	<b>0,44 [0,22; 0,89]</b>	0,249
	Reszta świata	<b>0,69 [0,51; 0,93]</b>	
Status PD-L1	PD-L1 TPS <1%	<b>0,61 [0,38; 0,98]</b>	0,832 PD-L1 TPS <1% vs PD-L1 TPS 1–49% vs PD-L1 TPS ≥50%: 0,948
	PD-L1 TPS ≥1%	<b>0,65 [0,45; 0,92]</b>	
	PD-L1 TPS 1–49%	<b>0,57 [0,36; 0,90]</b>	
	PD-L1 TPS ≥50%	0,64 [0,37; 1,10]	
Rodzaj taksanu	PAC	<b>0,67 [0,48; 0,93]</b>	0,680
	nab-PAC	<b>0,59 [0,36; 0,98]</b>	

Mediana OB.:7,8 mies.

**Rysunek 5.**  
Przeżycie całkowite dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC – analiza w podgrupach



Mediana OB.:7,8 mies.

Tabela 18.

Przeżycie całkowite dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC w zależności od statusu PD-L1 oraz rodzaju taksanu – analiza w podgrupach

Podgrupa	PEMBR + CP/CnP		CP/CnP		PEMBR + CP/CnP vs CP/CnP	
	N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
<b>Status PD-L1</b>						
<b>PD-L1 TPS &lt;1%</b>	95	15,9 mies. [13,1; NE]	99	10,2 mies. [8,6; 13,8]	<b>0,61 [0,38; 0,98]</b>	bd
<b>PD-L1 TPS 1–49%</b>	103	14,0 mies. [12,8; NE]	104	11,6 mies. [8,9; 17,2]	<b>0,57 [0,36; 0,90]</b>	bd
<b>PD-L1 TPS ≥50%</b>	73	NR [11,3; NE]	73	NR [7,4; NE]	0,64 [0,37; 1,10]	bd
<b>Rodzaj taksanu<sup>a</sup></b>						
<b>PAC</b>	169	14,0 mies. [12,6; 16,6]	167	10,3 mies. [8,2; 14,8]	<b>0,67 [0,48; 0,93]</b>	bd
<b>nab-PAC</b>	109	NR [NE; NE]	114	12,6 mies. [9,6; NE]	<b>0,59 [0,36; 0,98]</b>	bd

Mediana OB.: 7,8 mies.; \*Wartość p raportowana przez autorów badania.  
NE – nie do oszacowania (ang. *not estimable*); NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*);  
a) Dane pochodzą z publikacji Halmos 2018.

Tabela 19.

12-miesięczne estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC – analiza w podgrupach

Poziom ekspresji PD-L1	PEMBR + CP/CnP		CP/CnP	
	N	Estymowany odsetek pacjentów	N	Estymowany odsetek pacjentów
<b>PD-L1 TPS &lt;1%</b>	95	64%	99	43%
<b>PD-L1 TPS 1–49%</b>	103	66%	104	50%
<b>PD-L1 TPS ≥50%</b>	73	63%	73	51%

Mediana OB.: 7,8 mies.

#### 4.1.1.2. Progresja choroby

W ocenie niezależnej komisji terapia PEMBR + CP w porównaniu z CP wiązała się z 44-procentową istotną statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia progresji choroby, a mediana przeżycia wolnego od progresji u pacjentów leczonych PEMBR + CP była o ponad 1,5 mies. dłuższa niż u pacjentów stosujących CP (Tabela 20).

Stosowanie PEMBR + CP/CnP w porównaniu z CP/CnP przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji zarówno w ocenie niezależnej komisji, jak i w ocenie badacza (Tabela 21, Wykres 2, Tabela 22). Po 12. mies od randomizacji estymowane prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji w grupie PEMBR + CP/CnP było wyższe niż w grupie CP/CnP (31% vs 14%, Tabela 23).

Tabela 20.

Przeżycie wolne od progresji wg kryteriów RECIST 1.1. w niezależnej, zaślepionej, centralnej ocenie radiologicznej dla porównania PEMBR + CP względem CP u pacjentów z SCC

Mediana OB. [mies.]	PEMBR + CP		CP		PEMBR + CP vs CP	
	N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
7,8	169	6,4 mies. [6,0; 8,3] <sup>a</sup>	167	4,4 mies. [4,2; 5,1] <sup>a</sup>	<b>0,52 [0,40; 0,68]</b>	bd

\*Wartość p raportowana przez autorów badania.

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

a) Dane pochodzą z publikacji Halmos 2018.

Tabela 21.

Przeżycie wolne od progresji wg kryteriów RECIST 1.1. dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC

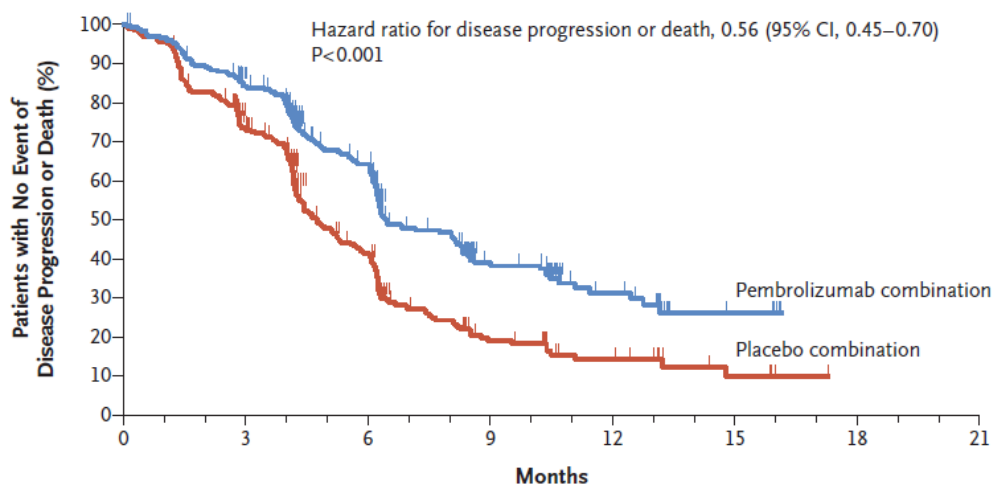
Mediana OB. [mies.]	PEMBR + CP/CnP		CP/CnP		PEMBR + CP/CnP vs CP/CnP	
	N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
<b>Niezależna, zaślepiona centralna ocena radiologiczna</b>						
7,8	278	6,4 [6,2; 8,3]	281	4,8 [4,3; 5,7]	<b>0,56 [0,45; 0,70]</b>	<0,001
<b>Ocena badacza</b>						
7,8	278	bd	281	bd	<b>0,55 [0,45; 0,68]</b>	bd

\*Wartość p raportowana przez autorów badania.

Wykres 2.

Przeżycie wolne od progresji wg kryteriów RECIST 1.1. w niezależnej, zaślepionej, centralnej ocenie radiologicznej dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC

**A Progression-free Survival**



**No. at Risk**

Pembrolizumab combination	278	223	142	57	23	5	0	0
Placebo combination	281	190	90	26	12	4	0	0

Mediana OB.: 7,8 mies.

Tabela 22.

Progresja choroby lub zgon dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC

Mediana OB. [mies.]	PEMBR + CP/CnP	CP/CnP	PEMBR + CP/CnP vs CP/CnP	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNT [95% CI]
7,8	152/278 (55%)	197/281 (70%)	<b>0,78 [0,68; 0,89]</b>	<b>7 [5; 14]</b>

Tabela 23.

Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC<sup>a</sup>

Czas od randomizacji	PEMBR + CP/CnP		CP/CnP	
	N	Odsetek pacjentów [95% CI]	N	Odsetek pacjentów [95% CI]
12 mies.	278	31% [24,1; 38,7]	281	14% [9,4; 20,5]

a) Dane pochodzą z raportu EMA 2019.

W wyniku przeprowadzonych w badaniu KEYNOTE-407 analiz warstwowych nie stwierdzono interakcji ( $p > 0,05$ ) pomiędzy podgrupami zdefiniowanymi w oparciu o poziom ekspresji PD-L1 oraz rodzaj taksanu zastosowanego w schemacie leczenia (PAC, nab-PAC). Korzyści z dodania PEMBR do chemioterapii były również niezależne od wieku, płci, stanu sprawności według ECOG oraz miejsca rekrutacji pacjentów. Oznacza to, że przewaga terapii skojarzonej PEMBR + CP/CnP nad CP/CnP dotyczy całej analizowanej populacji niezależnie od obecności (lub braku) testowanych charakterystyk (Tabela 24, Rysunek 6, Tabela 25).

Tabela 24.

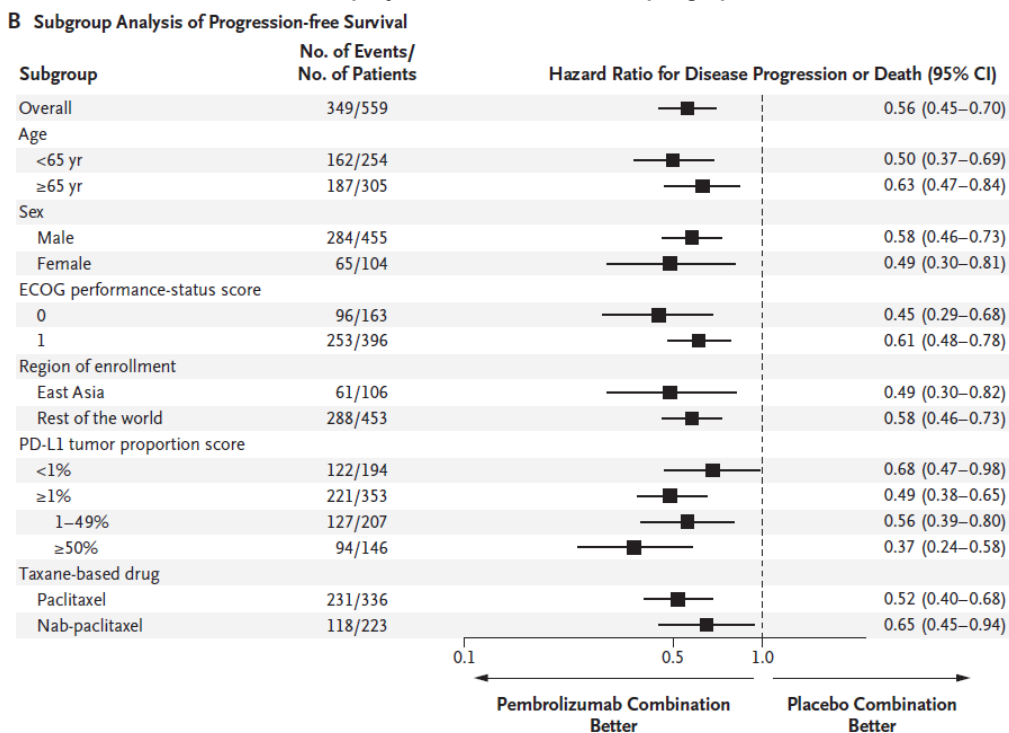
Przeżycie wolne od progresji wg kryteriów RECIST 1.1. w niezależnej, zaslepionej, centralnej ocenie radiologicznej dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC – analiza w podgrupach

Podgrupa	PEMBR + CP/CnP vs CP/CnP			
	Liczba zdarzeń/Liczba pacjentów	HR [95%CI]	Wartość p dla interakcji	
Ogółem	349/559	0,56 [0,45; 0,70]	x	
Wiek	<65 lat	162/254	0,50 [0,37; 0,69]	
	≥65 lat	187/305	0,63 [0,47; 0,84]	0,294
Płeć	Męska	284/455	0,58 [0,46; 0,73]	
	Żeńska	65/104	0,49 [0,30; 0,81]	0,550
Stan sprawności wg ECOG	0	96/163	0,45 [0,29; 0,68]	
	1	253/396	0,61 [0,48; 0,78]	0,215
Miejsce rekrutacji pacjentów/region of enrollment	Wschodnia Azja	61/106	0,49 [0,30; 0,82]	
	Reszta świata	288/453	0,58 [0,46; 0,73]	0,558
Status PD-L1	PD-L1 TPS <1%	122/194	0,68 [0,47; 0,98]	
	PD-L1 TPS ≥1%	221/353	0,49 [0,38; 0,65]	
	PD-L1 TPS 1–49%	127/207	0,56 [0,39; 0,80]	PD-L1 TPS <1% vs PD-L1 TPS 1–49% vs PD-L1 TPS ≥50%: 0,118
	PD-L1 TPS ≥50%	94/146	0,37 [0,24; 0,58]	
Rodzaj taksanu	PAC	231/336	0,52 [0,40; 0,68]	
	nab-PAC	118/223	0,65 [0,45; 0,94]	0,338

Mediana OB.: 7,8 mies.

**Rysunek 6.**

**Przeżycie wolne od progresji wg kryteriów RECIST 1.1. w niezależnej, zaslepionej, centralnej ocenie radiologicznej dla porównania PEMBR + CP/CnP vs CP/CnP u pacjentów z SCC – analiza w podgrupach**



Mediana OB.:7,8 mies.

**Tabela 25.**

**Przeżycie wolne od progresji wg kryteriów RECIST 1.1. w niezależnej, zaslepionej, centralnej ocenie radiologicznej dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC w zależności od statusu PD-L1 oraz rodzaju taksanu (PAC, nab-PAC) – analiza w podgrupach**

Podgrupa	PEMBR + CP/CnP		CP/CnP		PEMBR + CP/CnP vs CP/CnP	
	N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
<b>Status PD-L1</b>						
<b>PD-L1 TPS &lt;1%</b>	95	6,3 mies. [6,1; 6,5]	99	5,3 mies. [4,4; 6,2]	<b>0,68 [0,47; 0,98]</b>	bd
<b>PD-L1 TPS 1–49%</b>	103	7,2 mies. [6,0; 11,4]	104	5,2 mies. [4,2; 6,2]	<b>0,56 [0,39; 0,80]</b>	bd
<b>PD-L1 TPS ≥50%</b>	73	8,0 mies. [6,1; 10,3]	73	4,2 mies. [2,8; 4,6]	<b>0,37 [0,24; 0,58]</b>	bd
<b>Rodzaj taksanu<sup>a</sup></b>						
<b>PAC</b>	169	6,4 mies. [6,0; 8,3]	167	4,4 mies. [4,2; 5,1]	<b>0,52 [0,40; 0,68]</b>	bd
<b>nab-PAC</b>	109	6,5 mies. [6,2; 8,5]	114	5,9 mies. [4,4; 6,9]	<b>0,65 [0,45; 0,94]</b>	bd

Mediana OB.:7,8 mies.

\*Wartość p raportowana przez autorów badania.

a) Dane pochodzą z publikacji Halmos 2018.

**4.1.1.3. Odpowiedź na leczenie**

Stosowanie PEMBR + CP w porównaniu z CP w ocenie niezależnej komisji przyczyniło się do istotnego statystycznie zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie. Odsetek pacjentów uzyskujących ORR w ocenie niezależnej komisji był większy w grupie PEMBR + CP w porównaniu z leczonymi CP (58% vs 38%, Tabela 26).

Stosowanie PEMBR + CP/CnP w porównaniu z CP/CnP, zarówno w ocenie niezależnej komisji, jak i w ocenie badacza, przyczyniło się do istotnego statystycznie zwiększenia prawdopodobieństwa:

- uzyskania i utrzymania ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR, w tym odpowiedzi trwających w momencie ostatniej oceny odpowiedzi),
- uzyskania odpowiedzi częściowej (PR) oraz kontroli choroby (DCR, Tabela 27).

Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie w grupie PEMBR + CP/CnP oraz w ramieniu CP/CnP była taka sama i wyniosła 1,4 mies. w obu grupach zarówno w ocenie badacza, jak i niezależnej komisji (Tabela 27). Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie w ocenie niezależnej komisji była dłuższa w grupie PEMBR + CP/CnP niż w ramieniu CP/CnP (7,7 mies. vs 4,8 mies., Tabela 28, Wykres 3).

**Tabela 26.**  
Odsetek pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1. w niezależnej, zaślepionej, centralnej ocenie radiologicznej dla porównania PEMBR + CP względem CP u pacjentów z SCC<sup>a</sup>

Punkt końcowy	PEMBR + CP	CP	PEMBR + CP vs CP	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
<b>ORR</b>	97/169 (57%)	63/167 (38%)	<b>1,52 [1,20; 1,92]</b>	<b>NNT = 6 [4; 11]</b>

Mediana OB.:7,8 mies.

a) Dane pochodzą z publikacji Halmos 2018.

**Tabela 27.**  
Odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1. dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC

Punkt końcowy	PEMBR + CP/CnP	CP/CnP	PEMBR + CP/CnP vs CP/CnP		Wartość p*
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
<b>Niezależna, zaślepiona centralna ocena radiologiczna</b>					
<b>ORR</b>	161/278 (58%)	108/281 (38%)	<b>1,51 [1,26; 1,80]</b>	<b>NNT = 6 [4; 9]</b>	<0,0001 <sup>a</sup>
<b>CR</b>	4/278 (1%)	6/281 (2%)	0,67 [0,19; 2,36]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
<b>PR</b>	157/278 (57%)	102/281 (36%)	<b>1,56 [1,29; 1,87]</b>	<b>NNT = 5 [4; 9]</b>	bd
<b>SDI**</b>	78/278 (28%)	104/281 (37%)	<b>0,76 [0,59; 0,97]</b>	<b>NNT = 12 [6; 82]</b>	bd
<b>DCR</b>	239/278 (86%) <sup>a</sup>	212/281 (75%) <sup>a</sup>	<b>1,14 [1,05; 1,24]</b>	<b>NNT = 10 [6; 25]</b>	bd
<b>PD</b>	17/278 (6%)	39/281 (14%)	<b>0,44 [0,26; 0,76]</b>	<b>NNT = 13 [8; 36]</b>	bd
<b>Brak oceny</b>	22/278 (8%) <sup>b</sup>	30/281 (11%) <sup>b</sup>	ND	ND	bd
<b>Odpowiedzi trwające</b>	92/161 (57%) <sup>c</sup>	45/108 (42%) <sup>c</sup>	<b>1,37 [1,06; 1,78]</b>	<b>NNT = 7 [4; 30]</b>	bd
<b>Ocena badacza</b>					
<b>ORR</b>	153/278 (55%)	89/281 (32%)	<b>1,74 [1,42; 2,13]</b>	<b>NNT = 5 [4; 7]</b>	bd
<b>CR</b>	2/278 (1%)	0/281 (0%)	5,05 [0,24; 104,79]	0,01 [-0,005; 0,02]	bd
<b>PR</b>	151/278 (54%)	89/281 (32%)	<b>1,71 [1,40; 2,10]</b>	<b>NNT = 5 [4; 7]</b>	bd
<b>SDI**</b>	80/278 (29%)	124/281 (44%)	<b>0,65 [0,52; 0,82]</b>	<b>NNT = 7 [5; 14]</b>	bd
<b>DCR</b>	233/278 (84%) <sup>d</sup>	213/281 (76%) <sup>d</sup>	<b>1,11 [1,02; 1,20]</b>	<b>NNT = 13 [7; 72]</b>	bd

Punkt końcowy	PEMBR + CP/C nP	CP/CnP	PEMBR + CP/CnP vs CP/CnP		Wartość p*
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
<b>PD</b>	25/278 (9%)	39/281 (14%)	0,65 [0,40; 1,04]	-0,05 [-0,10; 0,004]	bd
<b>Brak oceny</b>	20/278 (7%) <sup>b</sup>	29/281 (10%) <sup>b</sup>	ND	ND	bd
<b>Odpowiedzi trwające</b>	87/153 (57%) <sup>c</sup>	37/89 (42%) <sup>c</sup>	<b>1,37 [1,03; 1,81]</b>	<b>NNT = 7 [4; 42]</b>	bd

Mediana OB.:7,8 mies.; \*Wartość p raportowana przez autorów badania. \*\*Traktowano jako negatywny punkt końcowy.

a) Dane pochodzą z raportu EMA 2019.

b) Obliczenia własne, uwzględniające pacjentów, u których nie można było dokonać oceny odpowiedzi na leczenie z powodu dostępności próbek niezdatnych do oceny (np. nie uwzględniających wszystkich docelowych zmian nowotworowych) oraz z powodu śmierci pacjenta, wycofania zgody przez pacjenta, utraty pacjenta z okresu obserwacji lub rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej.

c) Trwająca odpowiedź w momencie ostatniej oceny odpowiedzi. Wynik wśród osób, które uzyskały ORR.

d) Obliczenia własne, uwzględniające pacjentów z CR, PR i SDi.

Tabela 28.

Czas do uzyskania odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1. dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC

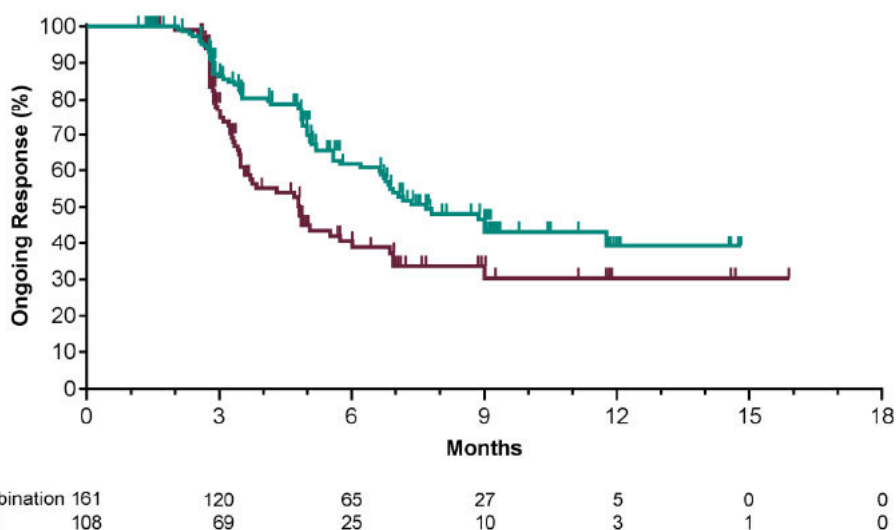
Punkt końcowy	PEMBR + CP/CnP		CP/CnP	
	N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)
<b>Niezależna, zaślepią centralna ocena radiologiczna</b>				
<b>TTR</b>	161	1,4 mies. (1,1–6,1)	108	1,4 mies. (1,0–4,5)
<b>DOR</b>	161	7,7 mies. (1,1–14,7) <sup>a</sup>	108	4,8 mies. (1,3–15,8) <sup>a</sup>
<b>Ocena badacza</b>				
<b>TTR</b>	153	1,4 mies. (1,1–6,2)	89	1,4 mies. (1,0–8,3)
<b>DOR</b>	153	7,3 mies. (1,1–14,5) <sup>a</sup>	89	4,9 mies. (1,2–14,6) <sup>a</sup>

Mediana OB.:7,8 mies.

a) Trwająca odpowiedź w momencie ostatniej oceny odpowiedzi.

Wykres 3.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1. w niezależnej, zaślepią centralnej ocenie radiologicznej dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC



Mediana OB.:7,8 mies.



Analiza w podgrupach przeprowadzona w badaniu KEYNOTE-407 wskazuje, że terapia skojarzona PEMBR + CP/CnP w porównaniu z CP/CnP przyczyniła się do istotnego statystycznie zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania ORR (w ocenie niezależnej komisji) w większości analizowanych podgrup, w tym zarówno wśród chorych bez ekspresji PD-L1, jak i z obecną ekspresją PD-L1, a także wśród leczonych schematami z udziałem PAC oraz nab-PAC (Tabela 29).

Tabela 29.

Ogólna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1. w niezależnej, zaślepionej, centralnej ocenie radiologicznej dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC – analiza w podgrupach

Podgrupa	PEMBR + CP/CnP <sub>P</sub>	CP/CnP	PEMBR + CP/CnP vs CP/CnP	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Ogółem	161/278 (58%)	108/281 (38%)	<b>1,51 [1,26; 1,80]</b>	<b>NNT = 6 [4; 9]</b>
Status PD-L1	PD-L1 TPS <1%	60/95 (63%)	<b>1,56 [1,18; 2,08]</b>	<b>NNT = 5 [3; 12]</b>
	PD-L1 TPS ≥1%	95/176 (54%) <sup>a</sup>	<b>1,43 [1,13; 1,80]</b>	<b>NNT = 7 [4; 18]</b>
	PD-L1 TPS 1–49%	51/103 (50%)	1,20 [0,89; 1,62]	0,08 [-0,05; 0,22]
	PD-L1 TPS ≥50%	44/73 (60%)	<b>1,83 [1,26; 2,67]</b>	<b>NNT = 4 [3; 9]</b>
Rodzaj taksanu <sup>b</sup>	PAC	97/169 (57%)	<b>1,52 [1,20; 1,92]</b>	<b>NNT = 6 [4; 11]</b>
	nab-PAC	64/109 (59%)	<b>1,49 [1,13; 1,96]</b>	<b>NNT = 6 [4; 16]</b>

Mediana OB.: 7,8 mies.

a) Obliczenia własne, uwzględniające pacjentów z grupy PD-L1 TPS 1–49% oraz PD-L1 TPS ≥50%.

b) Dane pochodzą z publikacji Halmos 2018.

#### 4.1.2. Subpopulacja pacjentów z PD-L1 ≥50%

##### 4.1.2.1. Przeżycie całkowite

W podgrupie chorych z obecną ekspresją PD-L1 w przynajmniej 50% komórek uzyskany wynik HR wskazuje na przewagę PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP odnośnie do wydłużenia przeżycia całkowitego pacjentów (Tabela 30, Tabela 31, Wykres 4). Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego po 12 miesiącach od randomizacji w grupie PEMBR + CP/CnP było natomiast o 12% wyższe niż w ramieniu CP/CnP (Tabela 32). Należy jednak dodać, że analiza warstwowa przeprowadzona w podgrupach w zależności od obecności/braku oraz poziomu ekspresji PD-L1 wykazała brak interakcji pomiędzy podgrupami ( $p > 0,05$ ), co oznacza, że w porównaniu z CP/CnP, terapia PEMBR + CP/CnP znamienne statystycznie wydłuża przeżycie całkowite w całej analizowanej populacji badania KN-407 (Rozdz. 0, Tabela 17).

Tabela 30.

Przeżycie całkowite dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC PD-L1 TPS ≥50%

Mediana OB. [mies.]	PEMBR + CP/CnP		CP/CnP		PEMBR + CP/CnP vs CP/CnP	
	N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
<b>PD-L1 TPS ≥50%</b>						
7,8	73	NR [11,3; NE]	73	NR [7,4; NE]	0,64 [0,37; 1,10]	0,0523 <sup>a</sup>

\*Wartość p raportowana przez autorów badania.

NE – nie do oszacowania (ang. *not estimable*); NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*);

a) Dane pochodzą z raportu EMA 2019.

Tabela 31.

Odsetek zgonów dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC PD-L1 TPS ≥50%

Mediana OB. [mies.]	PEMBR + CP/CnP	CP/CnP	PEMBR + CP/CnP vs CP/CnP	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
<b>PD-L1 TPS ≥50%</b>				
7,8	23/73 (32%)	30/73 (41%)	0,77 [0,50; 1,19]	-0,10 [-0,25; 0,06]

Tabela 32.

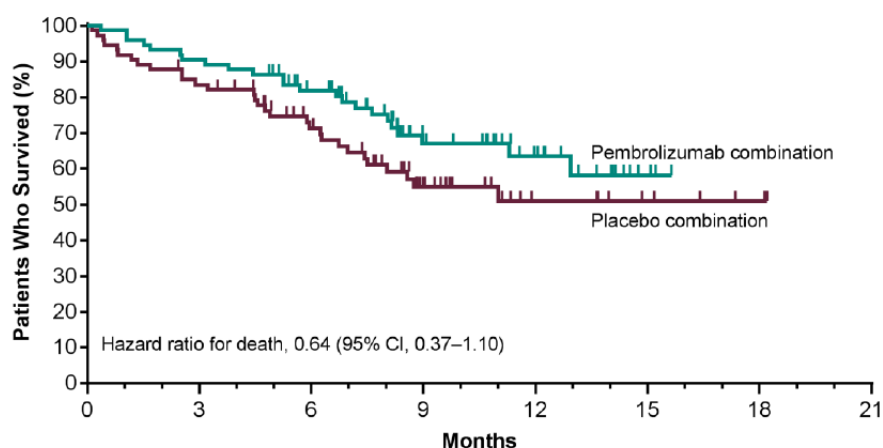
Estymowane odsetki pacjentów z 12-miesięcznym przeżyciem całkowitym dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC PD-L1 TPS ≥50%

Status PD-L1	PEMBR + CP/CnP		CP/CnP	
	N	Estymowany odsetek pacjentów	N	Estymowany odsetek pacjentów
PD-L1 TPS ≥50%	73	63%	73	51%

Wykres 4.

Przeżycie całkowite dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC w zależności od statusu ekspresji PD-L1 – PD-L1 TPS ≥50%

(C) Tumor proportion score ≥50%



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21
Pembrolizumab combination	73	66	53	28	15	3	0	0
Placebo combination	73	60	42	21	9	5	2	0

Mediana OB.: 7,8 mies.

#### 4.1.2.2. Progresa choroby

Terapia PEMBR + CP/CnP w porównaniu z CP/CnP przyczyniła się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji u pacjentów z PD-L1 TPS  $\geq 50\%$  (Tabela 33, Tabela 34, Tabela 5). Leczenie PEMBR + CP/CnP w porównaniu z CP/CnP wiązało się z 63% poprawą PFS (Tabela 33).

Tabela 33.

Przeżycie wolne od progresji wg kryteriów RECIST 1.1. w niezależnej, zaślepionej centralnej ocenie radiologicznej dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC PD-L1 TPS  $\geq 50\%$

Mediana OB. [mies.]	PEMBR + CP/CnP		CP/CnP		PEMBR + CP/CnP vs CP/CnP	
	N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
<b>PD-L1 TPS <math>\geq 50\%</math></b>						
7,8	73	8,0 mies. [6,1; 10,3]	73	4,2 mies. [2,8; 4,6]	<b>0,37 [0,24; 0,58]</b>	<0,0001 <sup>a</sup>

\*Wartość p raportowana przez autorów badania.

a) Dane pochodzą z raportu EMA 2019.

Tabela 34.

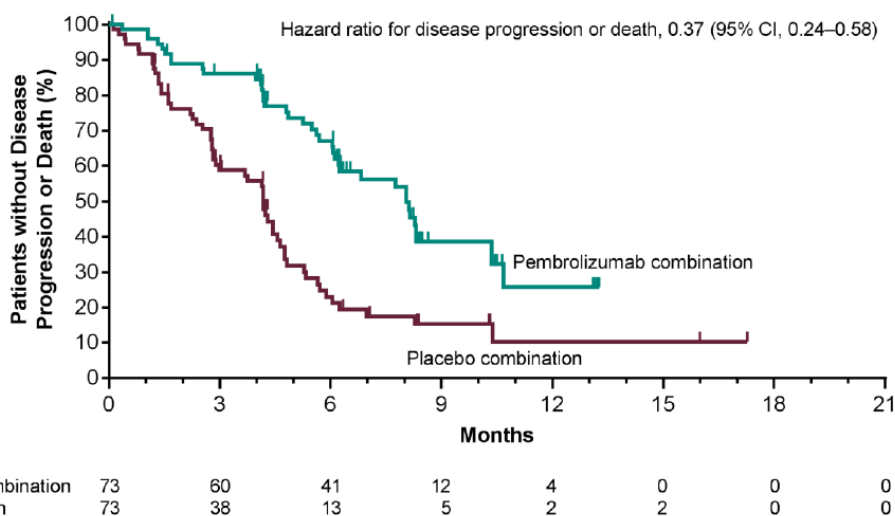
Progresa choroby lub zgon dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC PD-L1 TPS  $\geq 50\%$

Mediana OB. [mies.]	PEMBR + CP/CnP	CP/CnP	PEMBR + CP/CnP vs CP/CnP	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
<b>PD-L1 TPS <math>\geq 50\%</math></b>				
7,8	39/73 (53%)	55/73 (75%)	<b>0,71 [0,55; 0,91]</b>	<b>NNT = 5 [3; 15]</b>

Wykres 5.

Przeżycie wolne od progresji wg kryteriów RECIST 1.1. w niezależnej, zaślepionej centralnej ocenie radiologicznej dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC w zależności od statusu ekspresji PD-L1 – PD-L1 TPS  $\geq 50\%$

(C) Tumor proportion score  $\geq 50\%$



Mediana OB.: 7,8 mies.

### 4.1.2.3. Odpowiedź na leczenie

Terapia PEMBR + CP/CnP w porównaniu z CP/CnP przyczyniała się do istotnego statystycznie zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) wśród chorych z PD-L1 TPS  $\geq 50\%$  (Tabela 35). Leczenie PEMBR + CP/CnP w porównaniu z CP/CnP wiązało się z ponad 1,8-krotnie większym odsetkiem pacjentów uzyskujących ORR w ocenie niezależnej komisji, a uzyskana niskia wartość NNT świadczy o wysokiej sile interwencji (Tabela 35).

Tabela 35.

Odsetek pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1. w niezależnej, zaślepionej centralnej ocenie radiologicznej dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC PD-L1 TPS  $\geq 50\%$

Mediana OB. [mies.]	PEMBR + CP/CnP		CP/CnP		PEMBR + CP/CnP vs CP/CnP	
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
<b>PD-L1 TPS <math>\geq 50\%</math></b>						
7,8	44/73 (60%)	24/73 (33%)		1,83 [1,26; 2,67]	NNT = 4 [3; 9]	

### 4.1.3. Subpopulacja pacjentów z PD-L1 1–49%

#### 4.1.3.1. Przeżycie całkowite

Terapia PEMBR + CP/CnP w porównaniu z CP/CnP przyczyniała się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia całkowitego wśród chorych z PD-L1 TPS 1–49% (Tabela 36, Tabela 37, Wykres 6). Leczenie PEMBR + CP/CnP w porównaniu z CP/CnP wiązało się z ponad 40-procentowym zmniejszeniem ryzyka zgonu (Tabela 36). Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego po 12 miesiącach od randomizacji w grupie PEMBR + CP/CnP było natomiast o 16% wyższe niż w ramieniu CP/CnP (Tabela 38).

Tabela 36.

Przeżycie całkowite dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC PD-L1 TPS 1–49%

Mediana OB. [mies.]	PEMBR + CP/CnP		CP/CnP		PEMBR + CP/CnP vs CP/CnP	
	N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
<b>PD-L1 TPS 1–49%</b>						
7,8	103	14,0 mies. [12,8; NE]	104	11,6 mies. [8,9; 17,2]	0,57 [0,36; 0,90]	0,0079 <sup>a</sup>

\*Wartość p raportowana przez autorów badania.

NE – nie do oszacowania (ang. *not estimable*);

a) Dane pochodzą z raportu EMA 2019.

**Tabela 37.**  
**Odsetek zgonów dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC PD-L1 TPS 1–49%**

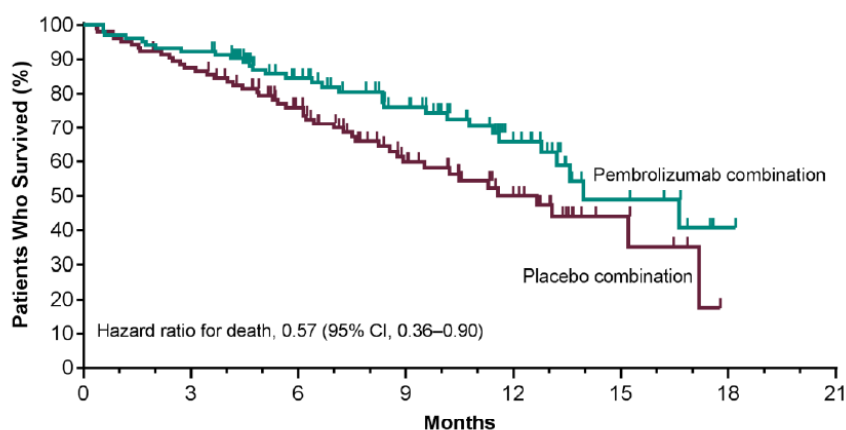
Mediana OB. [mies.]	PEMBR + CP/CnP	CP/CnP	PEMBR + CP/CnP vs CP/CnP	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
<b>PD-L1 TPS 1–49%</b>				
7,8	31/103 (30%)	45/104 (43%)	0,70 [0,48; 1,004]	<b>NNT = 8 [4; 599]</b>

**Tabela 38.**  
**Estymowane odsetki pacjentów z 12-miesięcznym przeżyciem całkowitym dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC PD-L1 TPS 1–49%**

Status PD-L1	PEMBR + CP/CnP		CP/CnP	
	N	Estymowany odsetek pacjentów	N	Estymowany odsetek pacjentów
PD-L1 TPS 1–49%	103	66%	104	50%

**Wykres 6.**  
**Przeżycie całkowite dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC w zależności od statusu ekspresji PD-L1 – PD-L1 TPS 1–49%**

(B) Tumor proportion score 1-49%



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21
Pembrolizumab combination	103	95	68	50	25	9	1	0
Placebo combination	104	90	66	37	21	6	0	0

Mediana OB.: 7,8 mies.

#### 4.1.3.2. Progresa choroby

Terapia PEMBR + CP/CnP w porównaniu z CP/CnP przyczyniła się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji u pacjentów z PD-L1 TPS 1–49% (Tabela 39, Tabela 40, Wykres 7). Leczenie PEMBR + CP/CnP w porównaniu z CP/CnP wiązało się z 44% poprawą PFS (Tabela 39).

Tabela 39.

Przeżycie wolne od progresji wg kryteriów RECIST 1.1. w niezależnej, zaślepionej centralnej ocenie radiologicznej dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC PD-L1 TPS 1–49%

Mediana OB. [mies.]	PEMBR + CP/CnP		CP/CnP		PEMBR + CP/CnP vs CP/CnP	
	N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
<b>PD-L1 TPS 1–49%</b>						
7,8	103	7,2 mies. [6,0; 11,4]	104	5,2 mies. [4,2; 6,2]	<b>0,56 [0,39; 0,80]</b>	0,0008 <sup>a</sup>

\*Wartość p raportowana przez autorów badania.

a) Dane pochodzą z raportu EMA 2019.

Tabela 40.

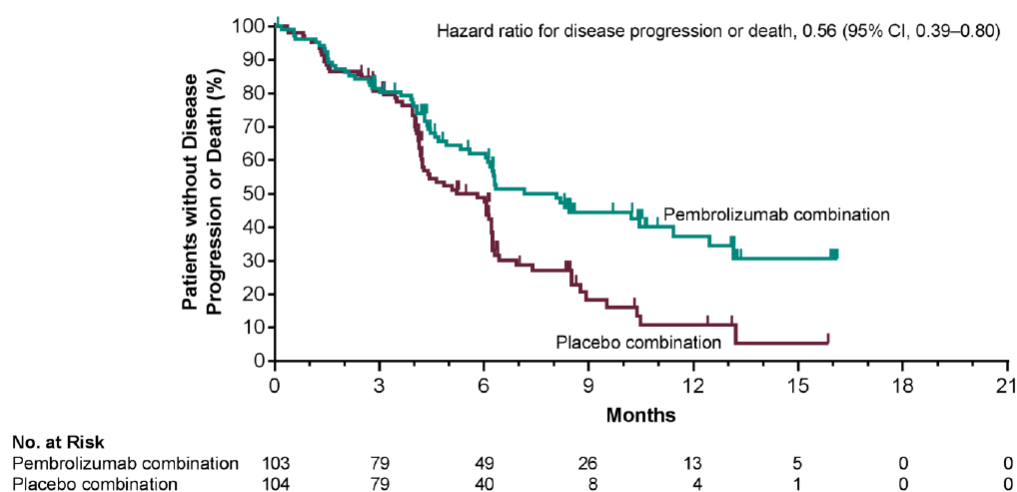
Progresa choroby lub zgon dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC PD-L1 TPS 1–49%

Mediana OB. [mies.]	PEMBR + CP/CnP	CP/CnP	PEMBR + CP/CnP vs CP/CnP	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
<b>PD-L1 TPS 1–49%</b>				
7,8	54/103 (52%)	73/104 (70%)	<b>0,75 [0,60; 0,93]</b>	<b>NNT = 6 [4; 22]</b>

Wykres 7.

Przeżycie wolne od progresji wg kryteriów RECIST 1.1. w niezależnej, zaślepionej centralnej ocenie radiologicznej dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC w zależności od statusu ekspresji PD-L1 – PD-L1 TPS 1–49%

**(B) Tumor proportion score 1-49%**



Mediana OB.: 7,8 mies.

#### 4.1.3.3. Odpowiedź na leczenie

W podgrupie chorych z obecną ekspresją PD-L1 w 1–49% komórek uzyskany wynik wskazujący na zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) znajduje się blisko granicy istotności statystycznej na korzyść schematu PEMBR + CP/CnP (Tabela 41). Leczenie PEMBR + CP/CnP w porównaniu z CP/CnP wiązało się z 1,2-krotnie większym odsetkiem pacjentów uzyskujących ORR w ocenie niezależnej komisji (Tabela 41).

Tabela 41.

Odsetek pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1. w niezależnej, zaślepionej centralnej ocenie radiologicznej dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC PD-L1 TPS 1–49%

Mediana OB. [mies.]	PEMBR + CP/CnP		CP/CnP	PEMBR + CP/CnP vs CP/CnP	
	n/N (%)		n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
<b>PD-L1 TPS 1–49%</b>					
7,8	51/103 (50%)		43/104 (41%)	1,20 [0,89; 1,62]	0,08 [-0,05; 0,22]

#### 4.1.4. Subpopulacja pacjentów z PD-L1 <1%

##### 4.1.4.1. Przeżycie całkowite

Terapia PEMBR + CP/CnP w porównaniu z CP/CnP przyczyniała się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia całkowitego wśród chorych bez ekspresji PD-L1 (PD-L1 TPS <1%) (Tabela 42, Tabela 43, Wykres 8). Leczenie PEMBR + CP/CnP w porównaniu z CP/CnP wiązało się z około 40-procentowym zmniejszeniem ryzyka zgonu (Tabela 42). Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego po 12 miesiącach od randomizacji w grupie PEMBR + CP/CnP było natomiast o 21% wyższe niż w ramieniu CP/CnP (Tabela 44).

Tabela 42.

Przeżycie całkowite dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC PD-L1 TPS <1%

Mediana OB. [mies.]	PEMBR + CP/CnP		CP/CnP	PEMBR + CP/CnP vs CP/CnP		
	N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
<b>PD-L1 TPS &lt;1%</b>						
7,8	95	15,9 [13,1; NE]	99	10,2 [8,6; 13,8]	<b>0,61 [0,38; 0,98]</b>	0,0188 <sup>a</sup>

\*Wartość p raportowana przez autorów badania. NE – nie do oszacowania (ang. *not estimable*);

a) Dane pochodzą z raportu EMA 2019.

Tabela 43.

Odsetek zgonów dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC PD-L1 TPS <1%

Mediana OB. [mies.]	PEMBR + CP/CnP		CP/CnP	PEMBR + CP/CnP vs CP/CnP	
	n/N (%)		n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
<b>PD-L1 TPS &lt;1%</b>					
7,8	29/95 (31%)		44/99 (44%)	<b>0,69 [0,47; 0,999]</b>	<b>NNT = 8 [4; 226]</b>

Tabela 44.

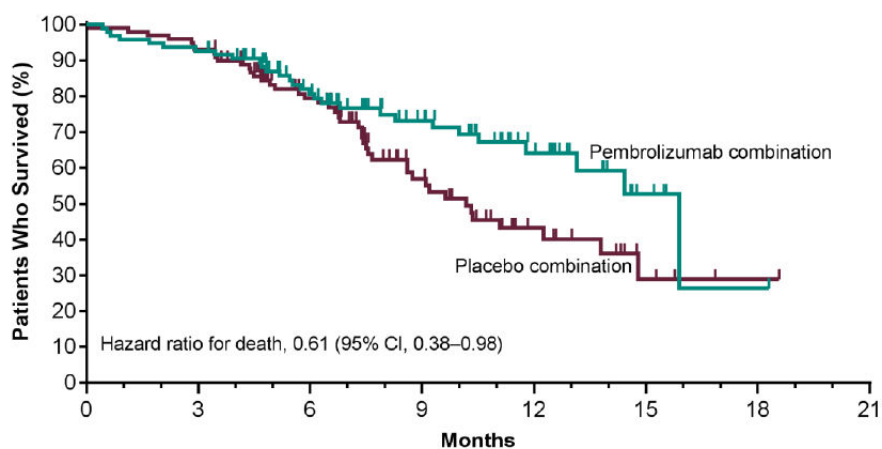
Estymowane odsetki pacjentów z 12-miesięcznym przeżyciem całkowitym dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC PD-L1 TPS <1%

Status PD-L1	PEMBR + CP/CnP		CP/CnP	
	N	Estymowany odsetek pacjentów	N	Estymowany odsetek pacjentów
PD-L1 TPS <1%	95	64%	99	43%

**Wykres 8.**

**Przeżycie całkowite dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC w zależności od statusu ekspresji PD-L1 – PD-L1 TPS <1%**

**(A) Tumor proportion score <1%**



No. at Risk		0	3	6	9	12	15	18	21
Pembrolizumab combination	95	88	62	41	20	5	1	0	
Placebo combination	99	92	63	32	14	4	1	0	

Mediana OB.:7,8 mies.

**4.1.4.2. Progresja choroby**

Terapia PEMBR + CP/CnP w porównaniu z CP/CnP przyczyniła się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji wśród chorych bez ekspresji PD-L1 (PD-L1 TPS <1%) (Tabela 45, Tabela 46, Wykres 9). Leczenie PEMBR + CP/CnP w porównaniu z CP/CnP wiązało się z 32% poprawą PFS (Tabela 45).

**Tabela 45.**

**Przeżycie wolne od progresji wg kryteriów RECIST 1.1. w niezależnej, zaslepionej centralnej ocenie radiologicznej dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC PD-L1 TPS <1%**

Mediana OB. [mies.]	PEMBR + CP/CnP		CP/CnP		PEMBR + CP/CnP vs CP/CnP	
	N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
<b>PD-L1 TPS &lt;1%</b>						
<b>7,8</b>	95	6,3 mies. [6,1; 6,5]	99	5,3 mies. [4,4; 6,2]	<b>0,68 [0,47; 0,98]</b>	0,0177 <sup>a</sup>

\*Wartość p raportowana przez autorów badania.

a) Dane pochodzą z raportu EMA 2019.

**Tabela 46.**

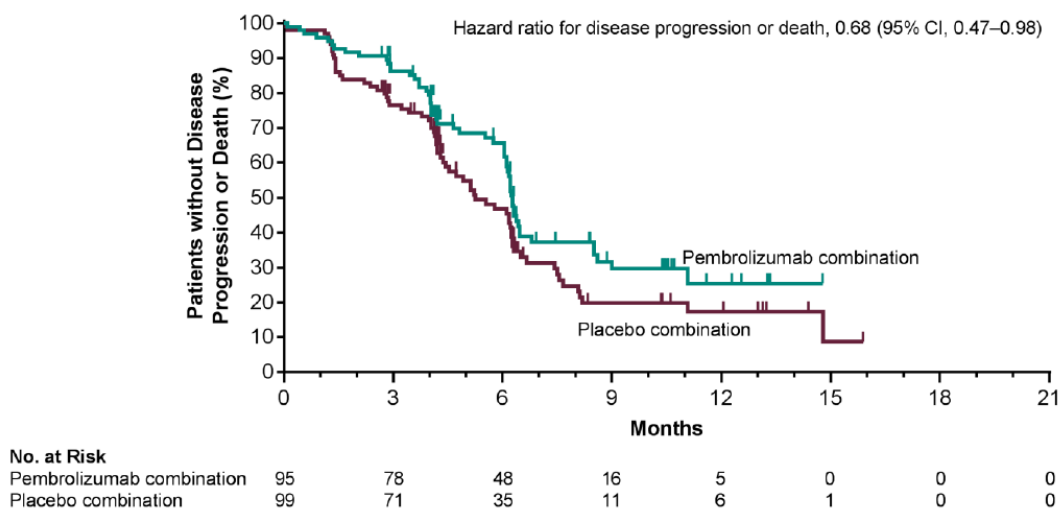
**Progresja choroby lub zgon dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC PD-L1 TPS <1%**

Mediana OB. [mies.]	PEMBR + CP/CnP	CP/CnP	PEMBR + CP/CnP vs CP/CnP	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
<b>PD-L1 TPS &lt;1%</b>				
<b>7,8</b>	55/95 (58%)	67/99 (68%)	0,86 [0,69; 1,06]	-0,10 [-0,23; 0,04]



**Wykres 9.**

**Przeżycie wolne od progresji wg kryteriów RECIST 1.1. w niezależnej, zaślepionej centralnej ocenie radiologicznej dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC w zależności od statusu ekspresji PD-L1 – PD-L1 TPS <1%**

**(A) Tumor proportion score <1%**

Mediana OB.: 7,8 mies.

**4.1.4.3. Odpowiedź na leczenie**

Terapia PEMBR + CP/CnP w porównaniu z CP/CnP przyczyniała się do istotnego statystycznie zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) wśród chorych bez ekspresji PD-L1 (PD-L1 TPS <1%) (Tabela 47). Leczenie PEMBR + CP/CnP w porównaniu z CP/CnP wiązało się z 1,6-krotnie większym odsetkiem pacjentów uzyskujących ORR w ocenie niezależnej komisji, a uzyskana niska wartość NNT świadczy o wysokiej sile interwencji (Tabela 47).

**Tabela 47.**

**Odsetek pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1. w niezależnej, zaślepionej centralnej ocenie radiologicznej dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC PD-L1 TPS <1%**

Mediana OB. [mies.]	PEMBR + CP/CnP	CP/CnP	PEMBR + CP/CnP vs CP/CnP	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
<b>PD-L1 TPS &lt;1%</b>				
7,8	60/95 (63%)	40/99 (40%)	1,56 [1,18; 2,08]	NNT = 5 [3; 12]



#### 4.2.1.3. Odpowiedź na leczenie

W porównaniu pośrednim nie wykazano istotnych statystycznie różnic odnośnie do uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie w ocenie niezależnej komisji pomiędzy PEMBR + CP vs PEMBR (Tabela 50).

Tabela 50.

Odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1. w ocenie niezależnej, zaślepionej, centralnej oceny radiologicznej dla porównania pośredniego PEMBR + CP/CnP względem PEMBR u pacjentów z NDRP, w tym SCC

Badanie / mediana okresu obserwacji [mies.]		RR [95%CI]		
PEMBR + CP/CnP vs CP/CnP	PEMBR vs P-CTH	PEMBR + CP/CnP vs CP/CnP	PEMBR vs P-CTH	PEMBR + CP/CnP vs PEMBR
<b>PEMBR + CP vs PEMBR<sup>a</sup></b>				
<b>KN-407</b> 7,8	<b>KN-042</b> 12,8	<b>1,52 [1,20; 1,92]*</b>	<b>1,23 [0,99; 1,53]**</b>	<b>1,23 [0,90; 1,70]</b>
<b>PEMBR + CP/CnP vs PEMBR<sup>b</sup></b>				
<b>KN-407</b> 7,8	<b>KN-042</b> 12,8	<b>1,83 [1,26; 2,67]*</b>	<b>1,23 [0,99; 1,53]**</b>	<b>1,49 [0,96; 2,30]</b>

\* – wynik KN-407 dla SCC; \*\* – wynik KN-042 dla NDRP (płasko- i niepłaskonabłonkowy), gdzie SCC w badaniu stanowił 39% wśród pacjentów z PD-L1 TPS ≥1% (populacja ogółem) oraz 37% wśród pacjentów z PD-L1 TPS ≥50%;

a) Badanie KN-407: niezależnie od obecności ekspresji PD-L1 w populacji leczonej CP. Badanie KN-042: populacja PD-L1 TPS ≥50% leczonej CP lub CRB + PMX.

b) Badanie KN-407: populacja PD-L1 TPS ≥50% leczonej CP/CnP. Badanie KN-042: populacja PD-L1 TPS ≥50% leczonej CP lub CRB + PMX.

## 5. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W niniejszym rozdziale w pierwszej kolejności (w zależności od dostępności) prezentowano dane dla porównania uwzględniającego paklitaxel w schemacie chemioterapii (CP), w drugiej kolejności prezentowano dane obejmujące paklitaxel lub nab-paklitaxel w schemacie chemioterapii (CP/CnP).

### 5.1. Wyniki porównania bezpośredniego PEMBR + CP vs CP

#### 5.1.1. Zdarzenia niepożądane

W badaniu KEYNOTE-407 dostępne były dane odnośnie do bezpieczeństwa terapii raportowane w populacji docelowej niniejszej analizy (tj. stosującej PAC), które zaprezentowano poniżej (porównanie PEMBR + CP vs CP). Natomiast w Aneksie przedstawiono wyniki dla całej analizowanej populacji bez względu na rodzaj taksanu (PAC lub nab-PAC), tj. dla porównania PEMBR +CP/CnP vs CP/CnP (Aneks B, C.1).

Stosowanie terapii skojarzonej PEMBR + CP w porównaniu ze schematem CP było związane z porównywalnym ryzykiem wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych (AE, ang. *adverse event*) ogółem oraz AE 3–5. stopnia,
- AE prowadzących do redukcji dawki,
- AE oraz AE 3–5. stopnia prowadzących do zaprzestania terapii,
- AE oraz AE 3–5. stopnia prowadzących do zaprzestania dowolnej składowej schematu PEMBR + CP,
- AE prowadzących do zgonu oraz AE prowadzących do zgonu przypisanych danemu schematowi leczenia (Tabela 51).

Ponadto, w odniesieniu do większości analizowanych zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią skojarzoną PEMBR + CP i CP (Tabela 52, Tabela 53).

Terapia skojarzona PEMBR + CP w porównaniu ze schematem CP wiązała się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym (IMAE, ang. *immune-mediated adverse events*) ogółem oraz IMAE 3–5. stopnia (Tabela 51),
- AE pod postacią biegunki i bólu stawów (Tabela 52),
- IMAE pod postacią niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy i zapalenia płuc (*pneumonitis*, Tabela 53); IMAE są zdarzeniami charakterystycznymi dla immunoterapii.

Tabela 51.

Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania dla porównania PEMBR + CP względem CP u pacjentów z SCC<sup>a,b</sup>

Punkt końcowy	PEMBR + CP	CP	PEMBR + CP vs CP		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	
<b>AE ogółem</b>	165/169 (98%)	163/167 (98%)	1,00 [0,97; 1,03]	0,0003 [-0,03; 0,03]	
<b>AE 3–5. stopnia</b>	108/169 (64%)	99/167 (59%)	1,08 [0,91; 1,28]	0,05 [-0,06; 0,15]	
<b>IMAE ogółem</b>	50/169 (30%) <sup>b</sup>	16/167 (10%) <sup>b</sup>	<b>3,09 [1,83; 5,20]</b>	<b>NNH = 5 [3; 8]</b>	
<b>IMAE 3–5. stopnia</b>	18/169 (11%) <sup>b</sup>	4/167 (2%) <sup>b</sup>	<b>4,45 [1,54; 12,86]</b>	<b>NNH = 12 [7; 32]</b>	
<b>AE prowadzące do redukcji dawki CP</b>	35/169 (21%)	25/167 (15%)	1,38 [0,87; 2,21]	0,06 [-0,02; 0,14]	
<b>AE prowadzące do zaprzestania terapii</b>	23/169 (14%) <sup>c</sup>	14/167 (8%) <sup>c</sup>	1,62 [0,87; 3,05]	0,05 [-0,01; 0,12]	
<b>AE 3–5. stopnia prowadzące do zaprzestania terapii</b>	20/169 (12%) <sup>c</sup>	14/167 (8%) <sup>c</sup>	1,41 [0,74; 2,70]	0,03 [-0,03; 0,10]	
<b>AE prowadzące do zaprzestania dowolnej składowej schematu PEMBR + CP; CP</b>	<b>Ogółem</b>	33/169 (20%) <sup>d</sup>	22/167 (13%) <sup>d</sup>	1,48 [0,90; 2,43]	0,06 [-0,02; 0,14]
	<b>PEMBR/PLC</b>	25/169 (15%)	16/167 (10%)	1,54 [0,86; 2,79]	0,05 [-0,02; 0,12]
	<b>CRB</b>	13/169 (8%)	16/167 (10%)	0,80 [0,40; 1,62]	-0,02 [-0,08; 0,04]
	<b>PAC</b>	19/169 (11%)	19/167 (11%)	0,99 [0,54; 1,80]	-0,001 [-0,07; 0,07]
<b>AE 3–5. Stopnia prowadzące do zaprzestania dowolnej składowej schematu PEMBR + CP; CP</b>	<b>Ogółem</b>	26/169 (15%) <sup>d</sup>	20/167 (12%) <sup>d</sup>	1,28 [0,75; 2,21]	0,03 [-0,04; 0,11]
	<b>PEMBR/PLC</b>	22/169 (13%)	16/167 (10%)	1,36 [0,74; 2,49]	0,03 [-0,03; 0,10]
	<b>CRB</b>	10/169 (6%)	14/167 (8%)	0,71 [0,32; 1,54]	-0,02 [-0,08; 0,03]
	<b>PAC</b>	12/169 (7%)	16/167 (10%)	0,74 [0,36; 1,52]	-0,02 [-0,08; 0,03]
<b>AE prowadzące do zgonu</b>	11/169 (7%)	13/167 (8%)	0,84 [0,39; 1,81]	-0,01 [-0,07; 0,04]	
<b>AE prowadzące do zgonu przypisane przez badacza danemu schematowi leczenia (attributed to trial regimen by an investigator)</b>	4/169 (2%)	5/167 (3%)	0,79 [0,22; 2,89]	-0,01 [-0,04; 0,03]	

Mediana OB.: 7,8 mies.

a) Wszystkie AE w ocenie badacza, które wystąpiły w trakcie trwania badania RCT oraz w ciągu 30 dni od jego ukończenia (w ciągu 90 dni w przypadku SAE) niezależnie od przypisanej terapii. AE, które wystąpiły podczas *cross-over* zostały wykluczone.

b) AE specjalnego zainteresowania to reakcje związane z infuzją oraz IMAE w ocenie badacza, które wystąpiły niezależnie od przypisanej terapii.

c) Dotyczy pacjentów, którzy zaprzestali przyjmowania PEMBR/PLC oraz CRB, PAC z powodu AE w dowolnym czasie badania oraz pacjentów, którzy przerwali leczenie PEMBR/PLC z powodu AE po zakończeniu 4 cykli leczenia CP.

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

Tabela 52.

Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane raportowane u  $\geq 15\%$  pacjentów dla porównania PEMBR + CP względem CP u pacjentów z SCC

Punkt końcowy	Ogółem				3–5. stopnia			
	PEMBR + CP, n/N (%)	CP/CnP, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	PEMBR + CP, n/N (%)	CP/CnP, n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
<b>Łysienie</b>	90/169 (53%)	75/167 (45%)	1,19 [0,95; 1,48]	0,08 [-0,02; 0,19]	1/169 (1%)	3/167 (2%)	0,33 [0,03; 3,13]	-0,01 [-0,04; 0,01]
<b>Niedokrwiłość</b>	68/169 (40%)	63/167 (38%)	1,07 [0,82; 1,39]	0,03 [-0,08; 0,13]	17/169 (10%)	21/167 (13%)	0,80 [0,44; 1,46]	-0,03 [-0,09; 0,04]
<b>Nudności</b>	61/169 (36%)	46/167 (28%)	1,31 [0,95; 1,80]	0,09 [-0,01; 0,18]	2/169 (1%)	1/167 (1%)	1,98 [0,18; 21,59]	0,01 [-0,01; 0,03]
<b>Neutropenia</b>	46/169 (27%)	37/167 (22%)	1,23 [0,84; 1,79]	0,05 [-0,04; 0,14]	26/169 (15%)	29/167 (17%)	0,89 [0,55; 1,44]	-0,02 [-0,10; 0,06]
<b>Biegunka</b>	45/169 (27%)	29/167 (17%)	<b>1,53 [1,01; 2,32]</b>	<b>NNH = 10 [5; 215]</b>	7/169 (4%)	5/167 (3%)	1,38 [0,45; 4,27]	0,01 [-0,03; 0,05]
<b>Małopłytkowość</b>	44/169 (26%)	32/167 (19%)	1,36 [0,91; 2,03]	0,07 [-0,02; 0,16]	9/169 (5%)	9/167 (5%)	0,99 [0,40; 2,43]	-0,001 [-0,05; 0,05]
<b>Neuropatia obwodowa</b>	42/169 (25%)	33/167 (20%)	1,26 [0,84; 1,88]	0,05 [-0,04; 0,14]	2/169 (1%)	2/167 (1%)	0,99 [0,14; 6,93]	-0,0001 [-0,02; 0,02]
<b>Ból stawów</b>	40/169 (24%)	25/167 (15%)	<b>1,58 [1,01; 2,48]</b>	<b>NNH = 11 [5; 321]</b>	3/169 (2%)	1/167 (1%)	2,96 [0,31; 28,21]	0,01 [-0,01; 0,03]
<b>Zaparcia</b>	39/169 (23%)	34/167 (20%)	1,13 [0,75; 1,70]	0,03 [-0,06; 0,12]	1/169 (1%)	2/167 (1%)	0,99 [0,06; 15,67]	-0,0001 [-0,02; 0,02]
<b>Zmniejszony apetyt</b>	38/169 (23%)	42/167 (25%)	0,89 [0,61; 1,31]	-0,03 [-0,12; 0,06]	5/169 (3%)	1/167 (1%)	4,94 [0,58; 41,84]	0,02 [-0,005; 0,05]
<b>Astenia</b>	37/169 (22%)	34/167 (20%)	1,08 [0,71; 1,63]	0,02 [-0,07; 0,10]	5/169 (3%)	7/167 (4%)	0,71 [0,23; 2,18]	-0,01 [-0,05; 0,03]
<b>Zmęczenie</b>	35/169 (21%)	37/167 (22%)	0,93 [0,62; 1,41]	-0,01 [-0,10; 0,07]	7/169 (4%)	6/167 (4%)	1,15 [0,40; 3,36]	0,01 [-0,04; 0,05]
<b>Ból mięśni</b>	28/169 (17%)	23/167 (14%)	1,20 [0,72; 2,00]	0,03 [-0,05; 0,10]	2/169 (1%)	1/167 (1%)	1,98 [0,18; 21,59]	0,01 [-0,01; 0,03]
<b>Duszność</b>	23/169 (14%)	29/167 (17%)	0,78 [0,47; 1,30]	-0,04 [-0,11; 0,04]	3/169 (2%)	1/167 (1%)	2,96 [0,31; 28,21]	0,01 [-0,01; 0,03]

Mediana OB.:7,8 mies.

Tabela 53.

Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania – zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (ang. *immune-mediated adverse events*) dla porównania PEMBR + CP względem CP u pacjentów z SCC

Punkt końcowy	Ogółem				3–5. stopnia			
	PEMBR + CP, n/N (%)	CP, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	PEMBR + CP, n/N (%)	CP, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
<b>Niedoczynność tarczycy</b>	15/169 (9%)	3/167 (2%)	<b>4,94 [1,46; 16,75]</b>	<b>NNH = 14 [8; 42]</b>	1/169 (1%)	0/167 (0%)	2,96 [0,12; 72,26]	0,01 [-0,01; 0,02]
<b>Zapalenie płuc (pneumonitis)</b>	11/169 (7%)	3/167 (2%)	<b>3,62 [1,03; 12,76]</b>	<b>NNH = 21 [11; 207]</b>	4/169 (2%)	1/167 (1%)	3,95 [0,45; 35,00]	0,02 [-0,01; 0,04]
<b>Nadczynność tarczycy</b>	10/169 (6%)	1/167 (1%)	<b>9,88 [1,28; 76,34]</b>	<b>NNH = 18 [11; 63]</b>	0/169 (0%)	0/167 (0%)	ND	ND
<b>Reakcja związana z infuzją</b>	6/169 (4%)	6/167 (4%)	0,99 [0,33; 3,00]	-0,0004 [-0,04; 0,04]	4/169 (2%)	1/167 (1%)	3,95 [0,45; 35,00]	0,02 [-0,01; 0,04]
<b>Zapalenie okrężnicy</b>	4/169 (2%)	3/167 (2%)	1,32 [0,30; 5,80]	0,01 [-0,02; 0,04]	4/169 (2%)	2/167 (1%)	1,98 [0,37; 10,65]	0,01 [-0,02; 0,04]
<b>Zapalenie przysadki mózgowej</b>	3/169 (2%)	0/167 (0%)	6,92 [0,36; 132,90]	0,02 [-0,01; 0,04]	2/169 (1%)	0/167 (0%)	4,94 [0,24; 102,15]	0,01 [-0,01; 0,03]
<b>Ciężkie reakcje skórne</b>	3/169 (2%)	0/167 (0%)	6,92 [0,36; 132,90]	0,02 [-0,01; 0,04]	1/169 (1%)	0/167 (0%)	2,96 [0,12; 72,26]	0,01 [-0,01; 0,02]
<b>Zapalenie tarczycy</b>	3/169 (2%)	0/167 (0%)	6,92 [0,36; 132,90]	0,02 [-0,01; 0,04]	1/169 (1%)	0/167 (0%)	2,96 [0,12; 72,26]	0,01 [-0,01; 0,02]
<b>Zapalenie nerek</b>	2/169 (1%)	1/167 (1%)	1,98 [0,18; 21,59]	0,01 [-0,01; 0,03]	2/169 (1%)	1/167 (1%)	1,98 [0,18; 21,59]	0,01 [-0,01; 0,03]

Mediana OB.: 7,8 mies.

### 5.1.2. Zaprzestanie terapii

W grupie pacjentów stosujących terapię skojarzoną PEMBR + CP/CnP w porównaniu z CP/CnP istotnie statystycznie mniejsze było ryzyko zaprzestania terapii bez względu na przyczynę oraz z powodu klinicznej i radiologicznej progresji choroby, przy jednocześnie istotnie statystycznie większym ryzyku zaprzestania terapii z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (Tabela 54).

Tabela 54.

Odsetek pacjentów, którzy zaprzestali terapii dla porównania dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC

Przyczyna zaprzestania terapii	PEMBR + CP/CnP	CP/CnP	PEMBR + CP/CnP vs CP/CnP	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]
<b>Ogółem</b>	157/278 (56%)	208/280 (74%)	<b>0,76 [0,67; 0,86]</b>	<b>NNT = 6 [4; 10]</b>
<b>Decyzja lekarza</b>	5/278 (2%)	6/280 (2%)	0,84 [0,26; 2,72]	-0,003 [-0,03; 0,02]
<b>Kliniczna progresja choroby</b>	13/278 (5%)	26/280 (9%)	<b>0,50 [0,26; 0,96]</b>	<b>NNT = 22 [12; 250]</b>
<b>Radiologiczna progresja choroby</b>	86/278 (31%)	140/280 (50%)	<b>0,62 [0,50; 0,76]</b>	<b>NNT = 6 [4; 10]</b>
<b>Utrata z okresu obserwacji</b>	0/278 (0%)	2/280 (1%)	0,20 [0,01; 4,18]	-0,01 [-0,02; 0,005]
<b>Zdarzenia niepożądane</b>	48/278 (17%)	25/280 (9%)	<b>1,93 [1,23; 3,05]</b>	<b>NNH = 11 [7; 35]</b>
<b>Wycofanie zgody przez pacjenta</b>	5/278 (2%)	9/280 (3%)	0,56 [0,19; 1,65]	-0,01 [-0,04; 0,01]

Mediana OB.:7,8 mies.

## 5.2. Wyniki porównania pośredniego PEMBR + CP vs PEMBR

### 5.2.1. Zdarzenia niepożądane

W porównaniu pośrednim nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy PEMBR + CP i PEMBR odnośnie do ryzyka wystąpienia IMAE ogółem i IMAE 3–5. stopnia (Tabela 55), a także poszczególnych IMAE i AE (Tabela 56, Tabela 57). Jednocześnie w porównaniu pośrednim wykazano, że stosowanie schematu złożonego PEMBR + CP zamiast monoterapii PEMBR wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia IMAE stopnia 3–5. pod postacią reakcji związanych z infuzją (Tabela 56). A ponadto wykazano, że stosowanie schematu złożonego PEMBR + CP w porównaniu z monoterapią PEMBR:

- wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia:
  - AE pod postacią duszności (Tabela 57),
- wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia:
  - AE pod postacią zaparc i nudności (Tabela 57).

Z kolei w porównaniu pośrednim pomiędzy schematem PEMBR + CP/CnP a monoterapią PEMBR nie wykazano znamienych statystycznie różnic pod względem ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń



niepożądanych ogółem (SAE), jak również TRAE prowadzących do zaprzestania terapii (Tabela 58), natomiast wyższe było ryzyko wystąpienia:

- TRAE ogółem,
- TRAE 3–5. stopnia,
- TRAE stopnia 3–5. pod postacią neutropenii, niedokrwistości, małopłytkowości, zmniejszenia liczby neutrofilów, leukopenii, zmniejszenia liczby krwinek białych oraz zmniejszenie liczby płytek krwi (Tabela 59).

Tabela 55.

Zdarzenia o podłożu immunologicznym (ang. *immune-mediated adverse events*) dla porównania pośredniego PEMBR + CP względem PEMBR u pacjentów z NDRP, w tym SCC<sup>a</sup>

Punkt końcowy	RR [95%CI]		
	PEMBR + CP vs CP	PEMBR vs P-CTH	PEMBR + CP vs PEMBR
IMAE ogółem	3,09 [1,83; 5,20]*	3,89 [2,85; 5,31]**	0,79 [0,43; 1,46]
IMAE 3–5. stopnia	4,45 [1,54; 12,86]*	5,48 [2,72; 11,03]**	0,81 [0,23; 2,90]

Mediana OB.: 7,8 mies. (KN-407), 12,8 mies. (KN-042).

\* – wynik KN-407 dla SCC; \*\* – wynik KN-042 dla NDRP (płasko- i niepłaskonabłonkowy), gdzie SCC w badaniu stanowił 39% wśród pacjentów z PD-L1 TPS  $\geq 1\%$  oraz 37% wśród pacjentów z PD-L1 TPS  $\geq 50\%$ ;

a) Badanie KN-407: niezależnie od obecności ekspresji PD-L1 w populacji leczonej CP. Badanie KN-042: populacja PD-L1 TPS  $\geq 1\%$  leczonej CP lub CRB + PMX.

Tabela 56.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (ang. *immune-mediated adverse events*) dla porównania pośredniego PEMBR + CP względem PEMBR u pacjentów z NDRP, w tym SCC<sup>a</sup>

Punkt końcowy	RR [95%CI]		
	PEMBR + CP vs CP	PEMBR vs P-CTH	PEMBR + CP vs PEMBR
<b>IMAE</b>			
Niedoczynność tarczycy	4,94 [1,46; 16,75]*	8,27 [4,19; 16,35]**	0,60 [0,15; 2,42]
Zapalenie płuc ( <i>pneumonitis</i> )	3,62 [1,03; 12,76]*	17,08 [5,37; 54,38]**	0,21 [0,04; 1,17]
Nadczynność tarczycy	9,88 [1,28; 76,34]*	18,86 [4,57; 77,75]**	0,52 [0,04; 6,30]
Reakcja związana z infuzją	0,99 [0,33; 3,00]*	0,37 [0,18; 0,76]**	2,66 [0,71; 9,99]
Zapalenie okrężnicy	1,32 [0,30; 5,80]*	3,38 [0,71; 16,23]**	0,39 [0,05; 3,37]
Zapalenie przysadki mózgowej	6,92 [0,36; 132,90]*	6,77 [0,35; 130,78]**	1,02 [0,02; 67,04]
Ciężkie reakcje skórne	6,92 [0,36; 132,90]*	7,25 [1,67; 31,58]**	0,95 [0,04; 25,90]
Zapalenie tarczycy	6,92 [0,36; 132,90]*	20,31 [1,19; 345,80]**	0,34 [0,006; 20,46]
Zapalenie nerek	1,98 [0,18; 21,59]*	6,77 [0,35; 130,78]**	0,29 [0,006; 13,13]
<b>IMAE 3–5. stopnia</b>			
Niedoczynność tarczycy	2,96 [0,12; 72,26]*	2,90 [0,12; 71,08]**	1,02 [0,01; 93,86]
Zapalenie płuc ( <i>pneumonitis</i> )	3,95 [0,45; 35,00]*	21,27 [2,88; 157,34]**	0,19 [0,01; 3,58]
Reakcja związana z infuzją	3,95 [0,45; 35,00]*	0,16 [0,02; 1,33]**	24,52 [1,18; 510,90]
Zapalenie okrężnicy	1,98 [0,37; 10,65]*	3,87 [0,43; 34,51]**	0,51 [0,03; 8,08]
Zapalenie przysadki mózgowej	4,94 [0,24; 102,15]*	6,77 [0,35; 130,78]**	0,73 [0,01; 50,45]
Ciężkie reakcje skórne	2,96 [0,12; 72,26]*	10,64 [1,38; 82,14]**	0,28 [0,006; 12,36]

Punkt końcowy	RR [95%CI]		
	PEMBR + CP vs CP	PEMBR vs P-CTH	PEMBR + CP vs PEMBR
Zapalenie nerek	1,98 [0,18; 21,59]*	2,90 [0,12; 71,08]**	0,68 [0,01; 36,96]

Mediana OB.: 7,8 mies. (KN-407), 12,8 mies. (KN-042).

\* – wynik KN-407 dla SCC; \*\* – wynik KN-042 dla NDRP (płasko- i niepłaskonabłonkowy), gdzie SCC w badaniu stanowił 39% wśród pacjentów z PD-L1 TPS ≥1% oraz 37% wśród pacjentów z PD-L1 TPS ≥50%;

a) Badanie KN-407: niezależnie od obecności ekspresji PD-L1 w populacji leczonej CP. Badanie KN-042: populacja PD-L1 TPS ≥1% leczonej CP lub CRB + PMX.

Tabela 57.

Zdarzenia niepożądane dla porównania pośredniego PEMBR CP względem PEMBR u pacjentów z NDRP, w tym SCC<sup>a</sup>

Punkt końcowy	RR [95%CI]		
	PEMBR + CP vs CP	PEMBR vs P-CTH	PEMBR + CP vs PEMBR
<b>AE</b>			
Zmęczenie	0,93 [0,62; 1,41]*	<b>0,76 [0,64; 0,90]**,b</b>	1,23 [0,79; 1,93]
Zmniejszony apetyt	0,89 [0,61; 1,31]*	0,81 [0,64; 1,02]**	1,10 [0,71; 1,73]
Duszność	0,78 [0,47; 1,30]*	<b>1,54 [1,16; 2,04]**</b>	<b>0,51 [0,29; 0,91]</b>
Zaparcia	1,13 [0,75; 1,70]*	<b>0,57 [0,44; 0,74]**</b>	<b>1,99 [1,23; 3,23]</b>
Biegunka	<b>1,53 [1,01; 2,32]*</b>	0,99 [0,74; 1,34]**	1,54 [0,93; 2,58]
Nudności	1,31 [0,95; 1,80]*	<b>0,37 [0,29; 0,47]**</b>	<b>3,51 [2,36; 5,23]</b>
<b>AE 3–5. Stopnia</b>			
Zmęczenie	1,15 [0,40; 3,36]*	0,81 [0,45; 1,44]**,b	1,43 [0,42; 4,84]
Zmniejszony apetyt	4,94 [0,58; 41,84]*	1,18 [0,49; 2,83]**	4,18 [0,42; 42,04]
Duszność	2,96 [0,31; 28,21]*	2,51 [0,90; 7,01]**	1,18 [0,10; 14,02]
Zaparcia	0,99 [0,06; 15,67]*	0,32 [0,01; 7,90]**	3,07 [0,04; 209,86]
Biegunka	1,38 [0,45; 4,27]*	1,61 [0,39; 6,71]**	0,86 [0,14; 5,29]
Nudności	1,98 [0,18; 21,59]	0,41 [0,11; 1,60]**	4,77 [0,31; 74,20]

Mediana OB.: 7,8 mies. (KN-407), 12,8 mies. (KN-042).

\* – wynik KN-407 dla SCC; \*\* – wynik KN-042 dla NDRP (płasko- i niepłaskonabłonkowy), gdzie SCC w badaniu stanowił 39% wśród pacjentów z PD-L1 TPS ≥1% oraz 37% wśród pacjentów z PD-L1 TPS ≥50%;

a) Badanie KN-407: niezależnie od obecności ekspresji PD-L1 w populacji leczonej CP. Badanie KN-042: populacja PD-L1 TPS ≥1% leczonej CP lub CRB + PMX.

b) Definicja obejmuje zmęczenie oraz astenię.

Tabela 58.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*) ogółem oraz ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania pośredniego PEMBR CP/CnP względem PEMBR u pacjentów z NDRP, w tym SCC<sup>a</sup>

Punkt końcowy	RR [95%CI]		
	PEMBR + CP/CnP vs CP	PEMBR vs P-CTH	PEMBR + CP/CnP vs PEMBR
TRAE ogółem	<b>1,07 [1,02; 1,13]*</b>	<b>0,70 [0,65; 0,74]**</b>	<b>1,54 [1,42; 1,67]</b>
TRAE 3–5. stopnia	0,99 [0,86; 1,16]*	<b>0,43 [0,36; 0,53]**</b>	<b>2,29 [1,80; 2,93]</b>
SAE ogółem	1,06 [0,87; 1,31]*	<b>1,34 [1,15; 1,56]**</b>	0,79 [0,61; 1,03]
TRAE prowadzące do zaprzestania terapii	1,57 [0,69; 3,56]*,b	0,95 [0,67; 1,35]**	1,65 [0,68; 4,02]

Mediana OB.: 7,8 mies. (KN-407), 12,8 mies. (KN-042).

\* – wynik KN-407 dla SCC; \*\* – wynik KN-042 dla NDRP (płasko- i niepłaskonabłonkowy), gdzie SCC w badaniu stanowił 39% wśród pacjentów z PD-L1 TPS ≥1% oraz 37% wśród pacjentów z PD-L1 TPS ≥50%;

a) Badanie KN-407: niezależnie od obecności ekspresji PD-L1 w populacji leczonej CP/CnP. Badanie KN-042: populacja PD-L1 TPS  $\geq$ 1% leczonej CP lub CRB + PMX.

b) TRAE prowadzące do zaprzestania dowolnej składowej schematu PEMBR + CP/CnP; CP/CnP – wszystkie leki.

Tabela 59.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*) 3–5. stopnia dla porównania pośredniego PEMBR CP/CnP względem PEMBR u pacjentów z NDRP, w tym SCC<sup>a</sup>

Punkt końcowy	RR [95%CI]		
	PEMBR + CP/CnP vs CP/CnP	PEMBR vs P-CTH	PEMBR + CP/CnP vs PEMBR
Neutropenia	0,94 [0,69; 1,29]*	<b>0,02 [0,003; 0,15]**</b>	<b>44,91 [6,05; 333,31]</b>
Niedokrwistość	0,89 [0,59; 1,33]*	<b>0,05 [0,02; 0,13]**</b>	<b>18,43 [6,28; 54,12]</b>
Małopłytkowość	1,13 [0,59; 2,18]*	<b>0,10 [0,01; 0,75]**</b>	<b>11,72 [1,36; 101,05]</b>
Zmniejszenie liczby neutrofilów	0,71 [0,39; 1,30]*	<b>0,01 [0,001; 0,14]**</b>	<b>80,16 [4,45; 1444,77]</b>
Leukopenia	1,01 [0,46; 2,20]*	<b>0,05 [0,003; 0,78]**</b>	<b>21,90 [1,16; 414,88]</b>
Zmniejszenie liczby krwinek białych	1,11 [0,48; 2,57]*	<b>0,01 [0,001; 0,24]**</b>	<b>74,36 [4,00; 1380,58]</b>
Biegunka	2,01 [0,61; 6,61]*	4,83 [0,57; 41,27]**	0,42 [0,04; 4,84]
Zmęczenie	1,01 [0,36; 2,83]*	0,36 [0,10; 1,36]**	2,78 [0,52; 14,89]
Zmniejszony apetyt	1,26 [0,34; 4,64]*	0,54 [0,18; 1,59]**	2,34 [0,43; 12,80]
Zmniejszenie liczby płytek krwi	0,84 [0,26; 2,72]*	<b>0,02 [0,001; 0,39]**</b>	<b>35,56 [1,69; 750,34]</b>
Zapalenie płuc ( <i>pneumonitis</i> )	11,08 [0,62; 199,41]*	<b>39,65 [2,40; 654,11]**</b>	0,28 [0,005; 15,66]
Przewlekłe zmęczenie	0,50 [0,13; 1,99]*	0,29 [0,08; 1,05]**	1,74 [0,26; 11,41]
Neuropatia obwodowa	1,51 [0,25; 8,97]*	0,09 [0,005; 1,59]**	17,19 [0,58; 512,44]
Nudności	0,67 [0,11; 3,99]*	0,06 [0,004; 1,13]**	10,41 [0,36; 302,35]
Łysienie	0,34 [0,04; 3,21]*	0,06 [0,004; 1,13]**	5,20 [0,14; 198,86]
Wymioty	0,34 [0,04; 3,21]*	0,19 [0,01; 4,02]**	1,74 [0,04; 76,23]

Mediana OB.: 7,8 mies. (KN-407), 12,8 mies. (KN-042).

\* – wynik KN-407 dla SCC; \*\* – wynik KN-042 dla NDRP (płasko- i niepłaskonabłonkowy), gdzie SCC w badaniu stanowił 39% wśród pacjentów z PD-L1 TPS  $\geq$ 1% oraz 37% wśród pacjentów z PD-L1 TPS  $\geq$ 50%;

a) Badanie KN-407: niezależnie od obecności ekspresji PD-L1 w populacji leczonej CP/CnP. Badanie KN-042: populacja PD-L1 TPS  $\geq$ 1% leczonej CP lub CRB + PMX.

### 5.2.2. Zaprzestanie terapii

W porównaniu pośrednim wykazano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko zaprzestania terapii ogółem oraz z powodu radiologicznej progresji choroby w grupie PEMBR + CP/CnP niż w ramieniu PEMBR (Tabela 60). Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy PEMBR + CP/CnP i PEMBR odnośnie do ryzyka zaprzestania terapii z powodu klinicznej progresji choroby czy zdarzeń niepożądanych (Tabela 60).

Tabela 60.

Odsetek pacjentów, którzy zaprzestali terapii dla porównania pośredniego PEMBR + CP/CnP względem PEMBR u pacjentów z NDRP, w tym SCC<sup>a</sup>

Badanie / mediana okresu obserwacji [mies.]		RR [95%CI]		
PEMBR + CP/CnP vs CP/CnP	PEMBR vs P-CTH	PEMBR + CP/CnP vs CP/CnP	PEMBR vs P-CTH	PEMBR + CP/CnP vs PEMBR
<b>Zaprzestanie terapii ogółem</b>				
<b>KN-407</b> 7,8	<b>KN-042</b> 12,8	<b>0,76 [0,67; 0,86]*</b>	<b>1,07 [0,97; 1,19]**</b>	<b>0,71 [0,60; 0,83]</b>
<b>Zaprzestanie terapii z powodu klinicznej progresji choroby</b>				
<b>KN-407</b> 7,8	<b>KN-042</b> 12,8	<b>0,50 [0,26; 0,96]*</b>	<b>0,79 [0,47; 1,34]**</b>	<b>0,64 [0,28; 1,47]</b>
<b>Zaprzestanie terapii z powodu radiologicznej progresji choroby</b>				
<b>KN-407</b> 7,8	<b>KN-042</b> 12,8	<b>0,62 [0,50; 0,76]*</b>	<b>0,86 [0,70; 1,06]**</b>	<b>0,72 [0,53; 0,97]</b>
<b>Zaprzestanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych</b>				
<b>KN-407</b> 7,8	<b>KN-042</b> 12,8	<b>1,93 [1,23; 3,05]*</b>	<b>1,30 [0,92; 1,84]**</b>	<b>1,49 [0,84; 2,64]</b>

\* – wynik KN-407 dla SCC; \*\* – wynik KN-042 dla NDRP (płasko- i niepłaskonabłonkowy), gdzie SCC w badaniu stanowił 39% wśród pacjentów z PD-L1 TPS  $\geq 1\%$  (populacja ogółem) oraz 37% wśród pacjentów z PD-L1 TPS  $\geq 50\%$ ;

a) Badanie KN-407: niezależnie od obecności ekspresji PD-L1 w populacji leczonej CP/CnP. Badanie KN-042: populacja PD-L1 TPS  $\geq 50\%$  leczonej CP lub PMX + CRB.

## 6. Wyniki analizy jakości życia

### 6.1. Wyniki porównania bezpośredniego PEMBR + CP vs CP

#### 6.1.1. Czas do pogorszenia objawów

W badaniu KEYNOTE-407 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami PEMBR + CP/CnP i CP/CnP 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 61, Wykres 10). Tym niemniej wartość HR wskazuje na tendencję na korzyść PEMBR + CP/CnP.

Tabela 61.

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 + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC<sup>a</sup>

Mediana OB. [mies.]	PEMBR + CP/CnP		CP/CnP		PEMBR + CP/CnP vs CP/CnP	
	N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
7,8	276	NR	278	NR	0,79 [0,58; 1,06]	0,125

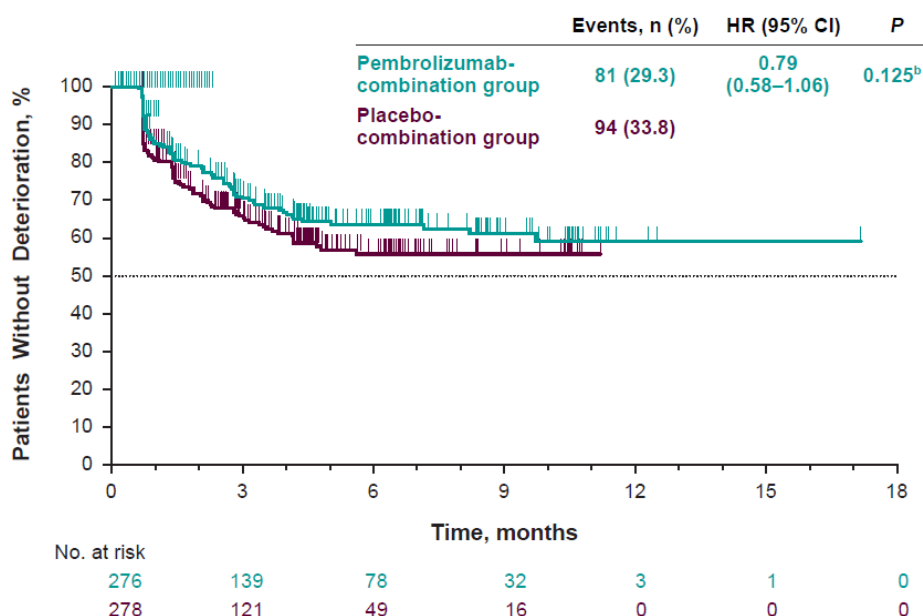
\*Wartość p raportowana przez autorów badania.

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

a) Dane pochodzą z publikacji Mazieres 2018.

Wykres 10.

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 + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC (KN-407)<sup>a</sup>



Mediana OB.: 7,8 mies.

a) Dane pochodzą z publikacji Mazieres 2018.

b) Wartość p jest 2-stronna i nominalna na podstawie stratyfikowanego testu log-rank.

## 6.1.2. Zmiana jakości życia

W badaniu KEYNOTE-407 stosowanie PEMBR + CP/CnP w porównaniu z CP/CnP wiązało się z istotną statystycznie poprawą jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w zakresie wartości średniej dla:

- globalnej oceny stanu zdrowia – w 9. i 18. tygodniu badania (Tabela 62, Wykres 11),
- funkcjonowania fizycznego oraz funkcjonowania w rolach życiowych – w 18. tygodniu badania (Tabela 62, Wykres 11),
- zmęczenia oraz duszności – w 18. tygodniu badania (Tabela 63, Wykres 12).

Ponadto w 18. tygodniu badania w grupie PEMBR + CP/CnP w porównaniu z CP/CnP znamienne statystycznie większy był odsetek pacjentów zgłaszających poprawę jakości życia w zakresie globalnej oceny jakości stanu zdrowia (36% vs 28%) i jednocześnie mniejszy odsetek pacjentów z pogorszeniem jakości życia w zakresie globalnej oceny stanu zdrowia (23% vs 31%, Tabela 64).

Tabela 62.

Średnia zmiana wyników w odniesieniu do komponentów kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (globalna ocena jakości życia oraz skale funkcjonalne) dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC<sup>a,b</sup>

Parametr*	Czas pomiaru	Średnia zmiana wartości [95% CI] względem baseline		PEMBR + CP/CnP vs CP/CnP	
		PEMBR + CP/CnP, N = 276	CP/CnP, N = 278	MD [95% CI]	Wartość p**
Globalna ocena stanu zdrowia <sup>c</sup>	9 tydz.	1,8 [-0,9; 4,4]	-1,8 [-4,4; 0,7]	<b>3,6 [0,3; 6,9]</b>	0,0337
	18 tydz.	4,3 [1,7; 6,9]	-0,6 [-3,3; 2,2]	<b>4,9 [1,4; 8,3]</b>	0,0060
Funkcjonowanie fizyczne <sup>d</sup>	9 tydz.	-0,88 [-3,72; 1,55]	-4,30 [-7,10; -1,91]	3,42 [-0,28; 7,12]	bd
	18 tydz.	1,05 [-1,56; 4,20]	-4,30 [-7,57; -1,61]	<b>5,35 [1,21; 9,49]</b>	bd
Funkcjonowanie w rolach życiowych <sup>d</sup>	9 tydz.	-0,43 [-4,17; 2,91]	-4,63 [-8,33; -1,41]	4,20 [-0,75; 9,15]	bd
	18 tydz.	1,99 [-1,28; 5,83]	-4,95 [-8,92; -1,48]	<b>6,94 [1,79; 12,09]</b>	bd
Funkcjonowanie emocjonalne <sup>d</sup>	9 tydz.	5,26 [2,87; 8,06]	4,85 [2,50; 7,60]	0,41 [-3,23; 4,05]	bd
	18 tydz.	6,48 [3,99; 9,46]	5,01 [2,40; 8,12]	1,47 [-2,49; 5,43]	bd
Funkcjonowanie poznawcze <sup>d</sup>	9 tydz.	-0,59 [-3,06; 1,51]	-1,78 [-4,30; 0,27]	1,19 [-2,04; 4,42]	bd
	18 tydz.	0,31 [-1,97; 2,93]	-1,56 [-4,34; 0,80]	1,87 [-1,68; 5,42]	bd
Funkcjonowanie społeczne <sup>d</sup>	9 tydz.	-1,29 [-4,79; 1,63]	-2,32 [-5,78; 0,56]	1,03 [-3,48; 5,54]	bd
	18 tydz.	0,89 [-2,05; 4,36]	-2,50 [-6,06; 0,72]	3,39 [-1,28; 8,06]	bd

Mediana OB.: 7,8 mies.; \*Globalna ocena stanu zdrowia oraz skala funkcjonalna – wyższe wartości oznaczają lepsze funkcjonowanie. \*\*Wartość p raportowana przez autorów badania (wartość p jest 2-stronna i nominalna).

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

a) Dane pochodzą z publikacji Mazieres 2018.

b) Traktowano jako pozytywny punkt końcowy.

c) Dane raportowane przez autorów badania.

d) Dane odczytano z wykresu.

Tabela 63.

Średnia zmiana wyników w odniesieniu do komponentów kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (skale objawowe) dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC<sup>a,b,c</sup>

Parametr*	Czas pomiaru	Średnia zmiana wartości [95% CI] względem baseline		PEMBR + CP/CnP vs CP/CnP	
		PEMBR + CP/CnP, N = 276	CP/CnP, N = 278	MD [95% CI]	Wartość p**
Zmęczenie	9 tydz.	0,24 [-2,68; 3,61]	2,44 [-0,35; 5,73]	-2,20 [-6,57; 2,17]	bd
	18 tydz.	-5,73 [-9,14; -2,77]	-0,88 [-4,50; 2,12]	<b>-4,85 [-9,44; -0,26]</b>	bd
Nudności i wymioty	9 tydz.	1,73 [-0,10; 4,11]	0,61 [-1,30; 2,78]	1,12 [-1,81; 4,05]	bd
	18 tydz.	-1,38 [-3,23; -0,18]	-1,83 [-3,68; -0,39]	0,45 [-1,79; 2,69]	bd
Ból	9 tydz.	-4,43 [-8,05; -1,22]	-3,30 [-6,93; -0,31]	-1,13 [-5,89; 3,63]	bd
	18 tydz.	-6,02 [-9,64; -2,78]	-1,58 [-5,49; 1,79]	-4,44 [-9,44; 0,56]	bd
Duszność	9 tydz.	-5,47 [-9,34; -1,93]	-2,64 [-6,51; 0,74]	-2,83 [-8,01; 2,35]	bd
	18 tydz.	-10,42 [-14,32; -7,05]	-3,23 [-7,30; 0,23]	<b>-7,19 [-12,42; -1,96]</b>	bd
Bezsenna	9 tydz.	-6,43 [-10,63; -2,60]	-5,30 [-9,42; -1,64]	-1,13 [-6,72; 4,46]	bd
	18 tydz.	-7,75 [-11,69; -4,34]	-6,47 [-10,62; -2,94]	-1,28 [-6,60; 4,04]	bd
Utrata apetytu	9 tydz.	-5,47 [-9,63; -1,85]	-6,43 [-10,46; -2,72]	0,96 [-4,53; 6,45]	bd
	18 tydz.	-7,75 [-11,69; -4,29]	-10,42 [-14,53; -6,72]	2,67 [-2,71; 8,05]	bd
Zaparcia	9 tydz.	-2,51 [-6,34; 0,74]	-3,05 [-6,68; 0,19]	0,54 [-4,39; 5,47]	bd
	18 tydz.	-6,35 [-9,97; -3,06]	-6,84 [-10,54; -3,43]	0,49 [-4,47; 5,45]	bd
Biegunka	9 tydz.	3,27 [0,86; 6,27]	-0,26 [-2,35; 2,90]	3,53 [-0,24; 7,30]	bd
	18 tydz.	0,51 [-1,58; 2,86]	-1,95 [-4,58; 0,19]	2,46 [-0,80; 5,72]	bd
Problemy finansowe	9 tydz.	1,23 [-1,97; 4,77]	0,28 [-3,64; 2,90]	0,95 [-3,75; 5,65]	bd
	18 tydz.	1,91 [-1,29; 5,57]	2,69 [-0,60; 6,56]	-0,78 [-5,74; 4,18]	bd

Mediana OB.: 7,8 mies.; \*Skala objawowa – wyższe wartości oznaczają większe nasilenie symptomów/objawów. \*\*Wartość p raportowana przez autorów badania.

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

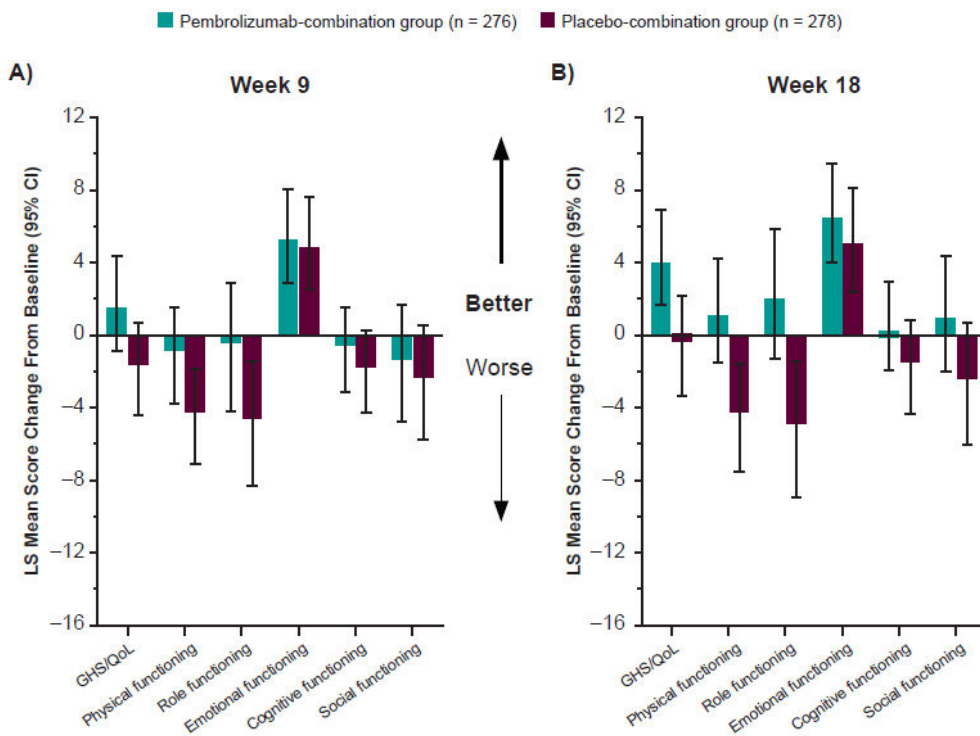
a) Dane pochodzą z publikacji Mazieres 2018.

b) Traktowano jako negatywny punkt końcowy.

c) Dane odczytano z wykresu.

**Wykres 11.**

Średnia zmiana wyników w 9. tyg. (A) i 18. tyg. (B) vs *baseline* w odniesieniu do komponentów kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (globalna ocena jakości życia oraz skale funkcjonalne) dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC<sup>a,b</sup>



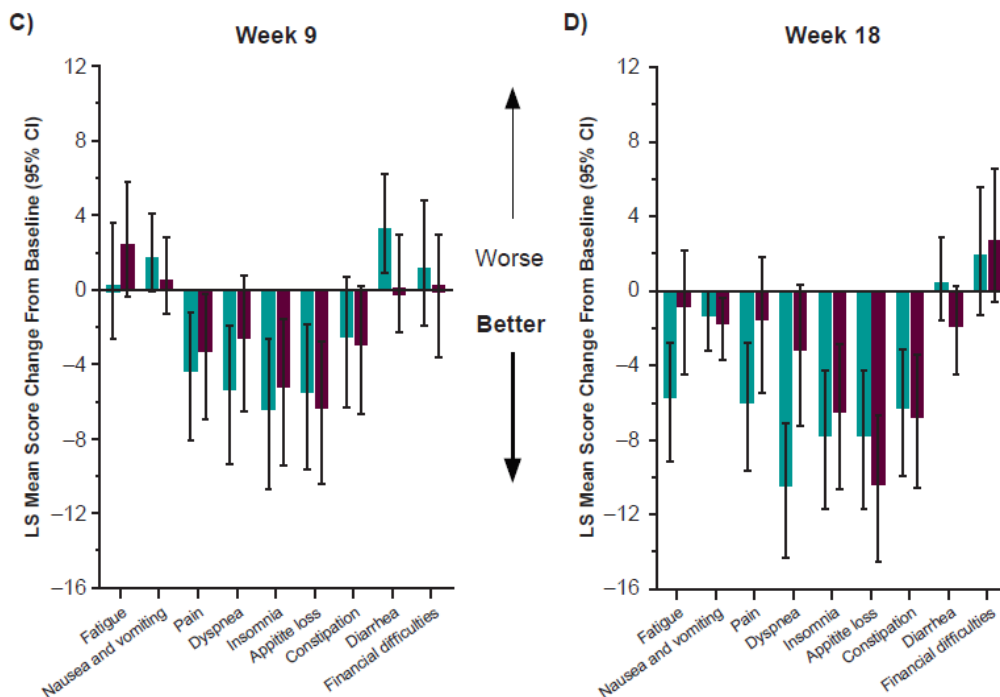
Mediana OB.: 7,8 mies.

a) Dane pochodzą z publikacji Mazieres 2018.

b) Skala funkcjonalna – wyższe wartości oznaczają lepsze funkcjonowanie.

**Wykres 12.**

Średnia zmiana wyników w 9. tyg. (A) i 18. tyg. (B) vs *baseline* w odniesieniu do komponentów kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (skale objawowe) dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC<sup>a,b</sup>



Mediana OB.: 7,8 mies.

a) Dane pochodzą z publikacji Mazieres 2018.

b) Skala objawowa – wyższe wartości oznaczają większe nasilenie symptomów/objawów.



Tabela 64.

Odsetek pacjentów, u których doszło do poprawy lub pogorszenia globalnej oceny stanu zdrowia według kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC<sup>a</sup>

Domena	Czas pomiaru	PEMBR + C P/CnP	CP/CnP	PEMBR + CP/CnP vs CP/CnP		Wartość p*	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]		
Globalna ocena stanu zdrowia	Poprawy	9 tydz.	83/276 (30%)	70/278 (25%)	1,19 [0,91; 1,57]	0,05 [-0,03; 0,12]	bd
		18 tydz.	99/276 (36%)	78/278 (28%)	<b>1,28 [1,00004; 1,63]</b>	<b>NNT = 13 [7; 1391]</b>	bd
	Pogorszenie	9 tydz.	72/276 (26%)	83/278 (30%)	0,87 [0,67; 1,14]	-0,04 [-0,11; 0,04]	bd
		18 tydz.	63/276 (23%)	86/278 (31%)	<b>0,74 [0,56; 0,98]</b>	<b>NNT = 13 [7; 132]</b>	bd

Mediana OB.: 7,8 mies.

\*Wartość p raportowana przez autorów badania.

a) Dane pochodzą z publikacji Mazieres 2018.

## 6.2. Wyniki porównania pośredniego PEMBR + CP vs PEMBR

W badaniu KN-407 nie raportowano wyników odnośnie do jakości życia dla subpopulacji pacjentów stosujących PEMBR + CP/CP, dostępne były natomiast wyniki dla populacji ogólnej stosującej PEMBR +CP/CnP oraz CP/CnP. Niemniej jednak, z uwagi na fakt, że w badaniu KN-042 nie raportowano wyników odnośnie do jakości życia przeprowadzenie porównania pośredniego dla PEMBR +CP/CnP względem PEMBR nie było możliwe.

## 7. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu (PEMBR), karboplatyny (CRB) i paklitakselu (PAC), opublikowanych na stronach internetowych:

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

W Aneksie (E.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 12 135 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu,
- karboplatyny (rok 1999) zgłoszono 21 811 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu,
- paklitakselu (rok 2003) zgłoszono 29 564 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu [32].

W Aneksie (E.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 17 220 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu, najczęściej raportowano epizody należące do grupy: „Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania”,
- karboplatyny (rok 1999) zgłoszono 59 734 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu, najczęściej raportowano epizody należące do grupy: „Zaburzenia krwi i układu chłonnego”,
- paklitakselu (rok 2003) zgłoszono 88 812 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu, najczęściej raportowano epizody należące do grupy: „Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania” [33].

## **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”) [34, 35],
- 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”) [35, 36].

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 także sekcję zdarzeń niepożądanych o dane z badań klinicznych dla NDRP, [37]
- 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 zdarzeń niepożądanych o dane z badań klinicznych dla raka szyjki macicy, [37]
- 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, [37, 38]
- we wrześniu 2017 roku poszerzono sekcję środków ostrożności o informację dotyczącą zdarzeń niepożądanych obejmujących zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczną nekrolizę naskórka, [39, 40]
- 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 zdarzeń niepożądanych odnośnie do zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym (zapalenia płuc, zapalenia okrężnicy, wirusowego zapalenia wątroby, endokrynopatii, zapalenia i dysfunkcji nerek, zapalenia skóry, innych reakcji o podłożu immunologicznym), [37]
- w maju 2017 roku poszerzono sekcję środków ostrożności o informację dotyczącą zdarzeń niepożądanych związanych z wlewem (ciężkich, prowadzących w niektórych przypadkach do zgonu), [37]
- w październiku 2016 roku zaktualizowano / poszerzono sekcję zdarzeń niepożądanych odnośnie do zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym (zapalenia płuc, zapalenia okrężnicy, wirusowego zapalenia wątroby, endokrynopatii, 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 [37].

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 [41].

Odnaleziono ponadto powiadomienia:

- z marca 2017 roku dotyczące potencjalnego ryzyka wystąpienia toksyczności ocznej obejmującej utratę wzroku i odwarstwienie rogówki, [42]
- z czerwca 2017 roku dotyczące potencjalnego ryzyka wystąpienia powikłań allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, [43]
- z sierpnia i września 2017 roku dotyczące zwiększonej śmiertelności u pacjentów ze szpiczakiem mnogim po podaniu terapii skojarzonej z analogiem talidomidu oraz deksametazonem, [37, 38]
- z maja, czerwca i sierpnia 2018 roku dotyczące zwiększonej śmiertelności u pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym po podaniu monoterapii I linii u pacjentów z niską ekspresją PD-L1 [37, 44].

Wszystkie opisane komunikaty bezpieczeństwa FDA zostały ujęte w ulotce/charakterystyce produktu Keytruda z lutego 2019 roku [18].

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 [45]. Na stronie MHRA odnaleziono ponadto komunikat firmy MSD z czerwca 2018 roku dotyczący zwiększonej śmiertelności u pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym po podaniu monoterapii I linii u pacjentów z niską ekspresją PD-L1, w związku z czym wprowadzono ograniczenie do zastosowania pembrolizumabu w tym wskazaniu do pacjentów niebędących kandydatami do chemioterapii zawierającej cisplatynę oraz u których poziom PD-L1 wynosi  $\geq 10\%$  [46].

### **Paklitaksel (PAC)**

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

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

- z sierpnia 2018 roku o uwzględnieniu w sekcji środków ostrożności oraz zdarzeń niepożądanych informacji o możliwości wystąpienia nadwrażliwości krzyżowej między preparatami zawierającymi taksany manifestującej się ciężkimi i niekiedy śmiertelnymi reakcjami nadwrażliwości w tym

anafilaksją, oraz uwzględnieniu w sekcji środków ostrożności informacji o toksyczności w okresie zarodkowo- płodowym, [47]

- z grudnia 2014 roku o uwzględnieniu w sekcji środków ostrożności informacji adresowanej do pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o podniesionym ryzyku zahamowania czynności szpiku kostnego podczas terapii PAC,
- z października 2013 roku o poszerzeniu sekcji zdarzeń niepożądanych o informacje zebrane po dopuszczeniu leku do obrotu w zakresie zdarzeń o podłożu kardiologicznym, w szczególności: zastoinowej niewydolności serca, zaburzeń czynności lewej komory oraz bloku przedsionkowo-komorowego,
- z czerwca 2013 roku o dodaniu do sekcji zdarzeń niepożądanych w ulotce doniesień z badań klinicznych w przerzutowym raku piersi o przypadkach posocznicy oraz posocznicy neutropenicznej,
- z grudnia 2011 roku o dołączeniu do sekcji zdarzeń niepożądanych: gorączki, odwodnienia, pancytopenii, zastoinowej niewydolności serca, zaburzenia czynności lewej komory, zespołu Stevensa-Johnsona, martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka oraz wynaczynienia,
- z sierpnia 2010 roku o poszerzeniu sekcji:
  - środków ostrożności z uwagi na możliwe interakcje typu lek-lek wynikające ze zbieżnych szlaków metabolizowania substancji czynnych przez cytochrom 450 izoenzymów CYP2C8 i CYP3A4 oraz z uwagi na możliwe zaburzenia czynności serca w skojarzeniu PAC z doksorubicyną (np. w leczeniu przerzutowego raka piersi),
  - zdarzeń niepożądanych o możliwość występowania u pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego związanego z AIDS częstszych i cięższych przypadków toksyczności hematologicznej, infekcji (w tym zakażeń oportunistycznych) oraz gorączki neutropenicznej; również pozytywne wyniki testów na zaburzoną czynność wątroby oraz nefrotoksyczność spotykane są częściej w populacji pacjentów z mięsakiem w porównaniu do innych guzów litych; nieprawidłowości w elektrokardiogramie są nierzadko obserwowane na początku leczenia, jednak zwykle są bezobjawowe i nie wymagają interwencji,
- lipca 2008 roku i września 2012 roku o poszerzeniu sekcji:
  - ostrzeżeń i środków ostrożności o informację dotyczącą wystąpienia ciężkich, a nawet śmiertelnych przypadków reakcji nadwrażliwości, w tym reakcji anafilaktycznych,
  - zdarzeń niepożądanych o doniesienia zaraportowane po wprowadzeniu leku do obrotu dotyczące wystąpienia ogólnego zapalenia płuc oraz torbielowatego obrzęku płamki [48–51].

Na stronie FDA odnaleziono ponadto powiadomienie upublicznione w styczniu i marcu 2019 roku dotyczące zwiększonej śmiertelności u pacjentów z chorobą tętnic biodrowych zlokalizowaną w tętnicy udowo-podkolanowej po zastosowaniu produktów uwalniających PAC (tj. balonów powlekanych PAC oraz stenów uwalniających PAC) W komunikacie FDA zaleca lekarzom szczegółowy monitoring tej grupy pacjentów [52, 53].

## **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 komunikat bezpieczeństwa dotyczący produktów leczniczych zawierających CRB:

- z listopada 2010 roku o zmianach w ulotce produktu Paraplatin na podstawie doniesień po wprowadzeniu leku do obrotu o występujących zdarzeniach odwodnienia oraz zapalenia jamy ustnej [54].

## 8. Opracowania wtórne

W ramach przeszukania baz informacji medycznych oraz innych źródeł odnaleziono 3 przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia do analizy (Zhou 2018, Addeo 2019, Chen 2019), w których uwzględniono ocenianą interwencję i przedstawiono wyniki dla populacji chorych z SCC:

- Celem przeglądu systematycznego z metaanalizą Zhou 2018 była ocena skuteczności i bezpieczeństwa immunoterapii anty-PD-1/PD-L1 (PEMBR, niwolumab oraz atezolizumab) skojarzonej z P-CTH w porównaniu z samą P-CTH w leczeniu I linii u pacjentów z zaawansowanym NDRP (w tym przerzutowym SCC). Wiarygodność przeglądu oceniono jako niską zgodnie ze skalą AMSTAR II, ze względu na obecność jednej wady krytycznej wynikającej z nieujęcia w przeglądzie tabeli z badaniami wykluczonymi. Charakterystykę przeglądu przedstawiono poniżej (E.1, Tabela 107). Immunoterapia anty-PD-1/PD-L1 skojarzona z P-CTH stosowana w terapii raka płuca w opracowaniu Zhou 2018 została oceniona na podstawie 6 badań klinicznych (E.1, Tabela 107). W przeglądzie uwzględniono 1 badanie RCT włączone już do niniejszej analizy klinicznej (KEYNOTE-407, dla porównania PEMBR + CP/CnP vs CP/CnP).
- Celem przeglądu systematycznego z metaanalizą Addeo 2019 była ocena skuteczności immunoterapii anty-PD-1/PD-L1 (PEMBR, niwolumab oraz atezolizumab) skojarzonej z P-CTH w porównaniu z samą P-CTH w leczeniu I linii u pacjentów z zaawansowanym NDRP (w tym przerzutowym SCC). Wiarygodność przeglądu oceniono jako krytycznie niską zgodnie ze skalą AMSTAR II, ze względu na obecność czterech wad krytycznych wynikających z braku wykorzystania obszernej strategii literatury, z nieujęcia w przeglądzie tabeli z badaniami wykluczonymi oraz z nieprzeprowadzenia oceny ryzyka błędu systematycznego w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu, a w konsekwencji nieuwzględnienia tej oceny przy interpretacji wyników przeglądu. Charakterystykę przeglądu przedstawiono poniżej (E.1, Tabela 110). Immunoterapia anty-PD-1/PD-L1 skojarzona z P-CTH stosowana w terapii raka płuca w opracowaniu Addeo 2019 została oceniona na podstawie 8 badań klinicznych (E.1, Tabela 110). W przeglądzie uwzględniono 1 badanie RCT włączone już do niniejszej analizy klinicznej (KEYNOTE-407, dla porównania PEMBR + CP/CnP vs CP/CnP).
- Celem przeglądu systematycznego z metaanalizą Chen 2019 była ocena skuteczności i bezpieczeństwa immunoterapii anty-PD-1/PD-L1 (PEMBR, niwolumab oraz atezolizumab)/anty-CTAL-4 (ipilimumab) skojarzonej z P-CTH w porównaniu z samą P-CTH w leczeniu I linii u pacjentów z zaawansowanym NDRP (w tym przerzutowym SCC). Wiarygodność przeglądu oceniono jako niską zgodnie ze skalą AMSTAR II, ze względu na obecność jednej wady krytycznej wynikającej z nieujęcia w przeglądzie tabeli z badaniami wykluczonymi. Charakterystykę przeglądu przedstawiono poniżej (E.1, Tabela 112). Immunoterapia anty-PD-1/PD-L1/CTAL-4 skojarzona z P-CTH stosowana w terapii raka płuca w opracowaniu Chen 2019 została oceniona na podstawie 12 badań klinicznych (Tabela 110). W przeglądzie uwzględniono 1 badanie RCT

włączone już do niniejszej analizy klinicznej (KEYNOTE-407, dla porównania PEMBR + CP/CnP vs CP/CnP).

**W ww. przeglądach systematycznych wyniki dla interwencji oraz populacji docelowej niniejszej analizy klinicznej – PEMBR + CP w uprzednio nieleczonym przerzutowym SCC – pochodzą z badania KEYNOTE-407 (szczegółowo opisanego w niniejszej analizie klinicznej), z którego wynika że PEMBR + CP w porównaniu do CP charakteryzuje się istotnie statystycznie wyższą skutecznością odnośnie do przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji oraz odpowiedzi na leczenie (Rozdz. 4.1).**

Metaanalizy badań RCT w opracowaniach Zhou 2018, Addeo 2019 oraz Chen 2019 wykazały, że w populacji pacjentów z zaawansowanym, uprzednio nieleczonym NDRP stosowanie immunoterapii anty-PD-1/PD-L1 w skojarzeniu z P-CTH w porównaniu z samą P-CTH było związane z:

- istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zgonu, istotną statystycznie poprawą przeżycia wolnego od progresji oraz zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania ORR, w tym w subpopulacji stosującej immunoterapię anty-PD-1, w subpopulacjach ze statusem PD-L1 TPS $\geq$ 50%, TPS 1–49% TPS i TPS <1% oraz w subpopulacji pacjentów z SCC (Zhou 2018, Addeo 2019, Chen 2019),
- porównywalnym ryzykiem wystąpienia AE ogółem, zgonu przypisanego danemu schematowi leczenia, AE o podłożu immunologicznym prowadzących do zgonu (Zhou 2018), AE 3–5. stopnia (Chen 2019),
- znamienne statystycznie zwiększeniem ryzyka wystąpienia AE uznanych za związane z leczeniem 3–5. stopnia, AE prowadzących do zaprzestania terapii, SAE uznanych za związane z leczeniem ogółem, AE o podłożu immunologicznym ogółem oraz 3–5. stopnia (Zhou 2018), AE prowadzących do zaprzestania terapii, zgonów przypisanych danemu schematowi leczenia (Chen 2019).

Immunoterapia anty-PD-1/PD-L1 w skojarzeniu z P-CTH w populacji pacjentów z zaawansowanym, uprzednio nieleczonym NDRP w porównaniu z samą P-CTH cechuje się istotnie statystycznie wyższą skutecznością odnośnie do OS, PFS oraz ORR niezależnie od zastosowanej terapii anty-PD-1, statusu ekspresji PD-L1 oraz histologii SCC. Immunoterapia anty-PD-1/PD-L1 w skojarzeniu z P-CTH wykazuje znany profil bezpieczeństwa. Szczegółowe wyniki metaanaliz poszczególnych przeglądów systematycznych przedstawiono w Aneksie – Zhou 2018 (E.1, Tabela 108, Tabela 109), Addeo 2019 (Tabela 111), Chen 2019 (E.1, Tabela 113, Tabela 114).



## 9. 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 PEMBR skojarzonym z karboplatiną i paklitakselem w ramach terapii indukcyjnej oraz w monoterapii w ramach terapii podtrzymującej cechuje się wysoką aktywnością przeciwnowotworową w terapii I linii u dorosłych pacjentów z przerzutowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie płaskonabłonkowym (SCC).

Wykazano, że terapia PEMBR + CP w porównaniu z CP powoduje znamienne statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji wśród chorych z SCC, a ponadto zwiększa odsetek chorych z ogólną odpowiedzią na leczenie. Uzyskany efekt terapeutyczny charakteryzował się wysoką istotnością kliniczną, z 33-procentową redukcją śmiertelności oraz wydłużeniem mediany przeżycia całkowitego o prawie 4 mies. 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  $\geq 50\%$ ).

PEMBR to terapia immunologiczna wykazująca specyficzny profil bezpieczeństwa, w związku z czym u pacjentów otrzymujących ten lek w schemacie PEMBR + CP częściej niż w grupie leczonej CP występowały zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym ogółem oraz w stopniu 3–5., w tym również zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym pod postacią niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy i ogólnego zapalenia płuc (*pneumonitis*). Terapia skojarzona PEMBR + CP w porównaniu ze schematem CP wiązała się z częstszym występowaniem zdarzeń niepożądanych pod postacią biegunki i bólu stawów. Wysoka skuteczność schematu PEMBR + CP oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa znalazły odzwierciedlenie w ocenie jakości życia pacjentów. U pacjentów leczonych PEMBR + CP/CnP w porównaniu z CP/CnP obserwowano znamienne statystycznie poprawę globalnej oceny stanu zdrowia, poprawę funkcjonowania fizycznego i funkcjonowania w rolach życiowych, a także poprawę jakości życia związanej z objawami zmęczenia oraz duszności.

W subpopulacji pacjentów z co najmniej 50-procentową ekspresją PDL-1 przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Büchera, [REDACTED] odpowiedzi na leczenie, jak również ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych typowych dla terapii immunologicznych ogółem, w stopniu 3–5., jak również poszczególnych rodzajów IMAE z wyjątkiem reakcji związanych z infuzją, które częściej dotyczyły pacjentów otrzymujących terapię złożoną (PEMBR + CP).

W grupie PEMBR + CP wyższe niż w ramieniu PEMBR było natomiast ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem (TRAE) ogółem, w stopniu 3–5., a także wybranych rodzajów TRAE w stopniu 3–5. (neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, zmniejszenie liczby neutrofilów, leukopenia, zmniejszenie liczby krwinek białych oraz zmniejszenie liczby płytek krwi).

Podsumowanie wyników analizy klinicznej przedstawiono poniżej (Tabela 65, Tabela 66, Tabela 67).

Tabela 65.

Podsumowanie wyników analizy skuteczności, bezpieczeństwa oraz jakości życia dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC (populacja ogólna)

Punkt końcowy		Wynik	
<b>Ocena skuteczności</b>			
Przeżycie całkowite (OS)		PEMBR + CP vs CP: HR = 0,67 [0,48; 0,93]*	
		HR = 0,64 [0,49; 0,85], wartość p <0,001	
Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym (OS) w 12. miesiącu od randomizacji		65% vs 48%	
Przeżycie wolne od progresji (PFS)	Niezależna, zaślepią centralna ocena radiologiczna	PEMBR + CP vs CP: HR = 0,52 [0,40; 0,68]*	
		HR = 0,56 [0,45; 0,70], wartość p <0,001	
	Ocena badacza	HR = 0,55 [0,45; 0,68], wartość p: bd	
Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji (PFS) w 12. miesiącu od randomizacji		31% vs 14%	
Odpowiedź na leczenie	ORR	PEMBR + CP vs CP: RR = 1,52 [1,20; 1,92]*, NNT = 6 [4; 11]*	
		RR = 1,51 [1,26; 1,80], NNT = 6 [4; 9]	
	Niezależna, zaślepią centralna ocena radiologiczna	CR	RR = 0,67 [0,19; 2,36], RD = -0,01 [-0,03; 0,01]
		PR	RR = 1,56 [1,29; 1,87], NNT = 5 [4; 9]
		SDi**	RR = 0,76 [0,59; 0,97], NNT = 12 [6; 82]
		DCR	RR = 1,14 [1,05; 1,24], NNT = 10 [6; 25]
		PD	RR = 0,44 [0,26; 0,76], NNT = 13 [8; 36]
	Ocena badacza	ORR	RR = 1,74 [1,42; 2,13], NNT = 5 [4; 7]
		CR	RR = 5,05 [0,24; 104,79], RD = 0,01 [-0,005; 0,02]
		PR	RR = 1,71 [1,40; 2,10], NNT = 5 [4; 7]
		SDi**	RR = 0,65 [0,52; 0,82], NNT = 7 [5; 14]
		DCR	RR = 1,11 [1,02; 1,20], NNT = 13 [7; 72]
		PD	RR = 0,65 [0,40; 1,04], RD = -0,05 [-0,10; 0,004]
	<b>Zaprzestanie terapii</b>		
Odsetek pacjentów, którzy zaprzestali terapii	Ogółem	RR = 0,76 [0,67; 0,86], NNT = 6 [4; 10]	
	Kliniczna progresja choroby	RR = 0,50 [0,26; 0,96], NNT = 22 [12; 250]	
	Radiologiczna progresja choroby	RR = 0,62 [0,50; 0,76], NNT = 6 [4; 10]	
	Zdarzenia niepożądane	RR = 1,93 [1,23; 3,05], NNH = 11 [7; 35]	
<b>Ocena bezpieczeństwa dla PEMBR + CP vs CP</b>			
Zdarzenia niepożądane ogółem	AE ogółem	RR = 1,00 [0,97; 1,03]*, RD = 0,0003 [-0,03; 0,03]*	

Punkt końcowy		Wynik
	<b>AE 3–5. stopnia</b>	RR = 1,08 [0,91; 1,28]*, RD = 0,05 [-0,06; 0,15]*
	<b>IMAE ogółem</b>	RR = 3,09 [1,83; 5,20]*, NNH = 5 [3; 8]*
	<b>IMAE 3–5. stopnia</b>	RR = 4,45 [1,54; 12,86]*, NNH = 12 [7; 32]*
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 = 0,79 [0,58; 1,06], wartość p = 0,125
Globalna ocena stanu zdrowia w 18. tyg. badania – średnia zmiana wyników w odniesieniu do komponentów kwestionariusza EORTC QLQ-C30		MD = 4,9 [1,4; 8,3], wartość p = 0,0060
Globalna ocena stanu zdrowia w 18. tyg. badania – odsetek pacjentów, u których doszło do poprawy lub pogorszenia	Poprawa	RR = 1,28 [1,00004; 1,63], NNT = 13 [7; 1391]
	Pogorszenie	RR = 0,74 [0,56; 0,98], NNT = 13 [7; 132]

Zielony – wynik IS na korzyść interwencji; Żółty – wynik IS na korzyść komparatora; Szary – wynik NS.

Mediana OB.: 7,8 mies.;

\*Wynik dla porównania PEMBR + CP vs CP.

\*\*Traktowano jako negatywny punkt końcowy.

Tabela 66.

Podsumowanie wyników analizy skuteczności dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC w zależności od statusu ekspresji PD-L1

Punkt końcowy		Wynik
PD-L1 TPS ≥50%		
Przeżycie całkowite (OS)		HR = 0,64 [0,37; 1,10], wartość p = 0,0523
Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym (OS) w 12. miesiącu od randomizacji		63% vs 51%
Przeżycie wolne od progresji (PFS)		HR = 0,37 [0,24; 0,58], wartość p <0,0001
Odpowiedź na leczenie	ORR – niezależna, zaślepiąca centralna ocena radiologiczna	RR = 1,83 [1,26; 2,67], NNT = 4 [3; 9]
PD-L1 TPS 1–49%		
Przeżycie całkowite (OS)		HR = 0,57 [0,36; 0,90], wartość p = 0,0079
Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym (OS) w 12. miesiącu od randomizacji		66% vs 50%
Przeżycie wolne od progresji (PFS)		HR = 0,56 [0,39; 0,80], wartość p = 0,0008
Odpowiedź na leczenie	ORR – niezależna, zaślepiąca centralna ocena radiologiczna	RR = 1,20 [0,89; 1,62], RD = 0,08 [-0,05; 0,22]
PD-L1 TPS <1%		
Przeżycie całkowite (OS)		HR = 0,61 [0,38; 0,98], wartość p = 0,0188
Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym (OS) w 12. miesiącu od randomizacji		64% vs 43%
Przeżycie wolne od progresji (PFS)		HR = 0,68 [0,47; 0,98], wartość p = 0,0177
Odpowiedź na leczenie	ORR – niezależna, zaślepiąca centralna ocena radiologiczna	RR = 1,56 [1,18; 2,08], NNT = 5 [3; 12]

Zielony – wynik IS na korzyść interwencji; Żółty – wynik IS na korzyść komparatora; Szary – wynik NS.

Mediana OB.: 7,8 mies.;



## 10. Ograniczenia

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

1. Brak zaślepienia w jednym z dwóch badań włączonych do analizy (badanie KEYNOTE-042 włączone do porównania pośredniego). Jednakże główne badanie rejestracyjne KEYNOTE-407 było badaniem podwójnie zaślepionym.
2. W badaniu KEYNOTE-407 większość spośród pacjentów leczona była paklitakselem w ramach terapii skojarzonej z karboplatiną (CP, 60%), pozostali pacjenci dostawali schemat zawierający karboplatinę z nab-paklitakselem, nierefundowanym aktualnie w Polsce (CnP). W badaniu zastosowano natomiast stratyfikację odnośnie do rodzaju taksanu (paklitaksel vs nab-paklitaksel) stosowanego w schematach terapii. Ponadto w wyniku przeprowadzonych analiz warstwowych nie stwierdzono interakcji ( $p > 0,05$ ) pomiędzy podgrupami zdefiniowanymi w oparciu o rodzaj zastosowanego taksanu w schemacie leczenia. Ponadto wyniki dla analizy bezpieczeństwa dostępne były zarówno dla podgrupy pacjentów stosujących CP. Zatem badanie KEYNOTE-407 może stanowić wiarogodną podstawę do wnioskowania dla ocenianej interwencji obejmującej PEMBR + CP.
3. Brak porównania bezpośredniego z monoterapią PEMBR i tym samym konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego metodą Büchera (PEMBR + CP z monoterapią PEMBR) w oparciu o badania KEYNOTE-407 i KEYNOTE-042, gdzie:
  - a. w badaniu KEYNOTE-407 mediana najdłuższego okresu obserwacji wynosiła 7,8 mies., natomiast w badaniu KEYNOTE-042 była ona dłuższa (14,0 mies.), a najbardziej zbliżony, dostępny okres obserwacji względem KEYNOTE-407 wynosił 12,8 mies. (KN-042).
  - b. porównanie pośrednie w zakresie części punktów końcowych (odpowiedź na leczenie, zaprzestanie terapii, bezpieczeństwo terapii) obarczone jest szeregiem ograniczeń (różnice w populacji odnośnie do ekspresji PD-L1 (ogółem lub PD-L1  $\geq 50\%$ ), podtypów NDRP (SCC oraz cały NDRP) oraz stosowanej chemioterapii). [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED] z dwóch badań klinicznych KEYNOTE-407 i KEYNOTE-042w [REDACTED]  
[REDACTED] stosujących w ramach ramienia P-CTH schemat zawierający CP (wspólna grupa referencyjna).

## 11. 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 1 badanie RCT w populacji uprzednio nieleczonych pacjentów z przerzutowym SCC porównujące PEMBR dodany do schematu chemioterapii opartej o związki platyny (P-CTH), zawierającego karboplatynę i paklitaksel (CP) lub karboplatynę i nab-paklitaksel (CnP)<sup>3</sup> ze schematem CP/CnP.

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 (PD-L1  $\geq 50\%$ ) refundowana jest monoterapia PEMBR, która została uznana za komparator dodatkowy w subpopulacji PD-L1  $\geq 50\%$ . Nie odnaleziono jednak badań klinicznych, w ramach których porównano by bezpośrednio schemat PEMBR + CP z monoterapią PEMBR w subpopulacji pacjentów z SCC z PD-L1  $\geq 50\%$ . Z tego względu w ramach drugiego przeszukania baz informacji medycznej poszukiwano badań umożliwiających dokonanie porównania pośredniego PEMBR + CP względem PEMBR metodą Büchera przez wspólną grupę referencyjną (chemioterapię CP). Kryteria włączenia do analizy klinicznej dla porównania pośredniego spełniło 1 badanie RCT KEYNOTE-042 porównujące PEMBR w monoterapii z chemioterapią obejmującą CRB w skojarzeniu z jedną z substancji chemioterapeutycznych: pemetreksedem (PMX) lub paklitakselem (PAC). Badanie KN-042 dotyczyło populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP, jednakże w publikacjach do badania dostępne były wyniki dla subpopulacji pacjentów z SCC z PD-L1  $\geq 50\%$ , a wszyscy pacjenci z tej podgrupy leczenia byli schematem CP. W toku prac nad analizą kliniczną podmiot odpowiedzialny dla produktu Keytruda® (MSD) dostarczył wyniki globalnie przeprowadzonego porównania pośredniego (ITC, *indirect treatment comparison*) z dostosowaniem i dopasowaniem populacji (*patient-level data*) pomiędzy schematem PEMBR + PC a PEMBR stosowanych w I linii leczenia przerzutowego SCC z PD-L1 TPS  $\geq 50\%$  dla dwóch punktów końcowych – OS i PFS, do którego opracowania wykorzystane zostały dane z dwóch badań klinicznych KN-407 oraz KN-042. Z [REDACTED]

<sup>3</sup> W badaniu zastosowano stratyfikację odnośnie do taksanu stosowanego w schemacie leczenia (PAC vs nab-PAC).

PEMBR + CP w porównaniu bezpośrednim ze schematem CP wśród chorych z SCC przyczynił się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia całkowitego, które zgodnie ze stanowiskiem FDA z 2015 roku, stanowi podstawowy punkt końcowy w badaniach oceniającym efekty kliniczne terapii stosowanych w raku płuca [55]. Przewaga ocenianej terapii widoczna była w dużym, rejestracyjnym badaniu III fazy (KEYNOTE-407) o 8-miesięcznej medianie okresu obserwacji. Co więcej, obserwowano wyraźną różnicę na korzyść PEMBR + CP również w zakresie surogatów (PFS, odpowiedź na leczenie), co oznacza że efekt terapii wśród pacjentów stosujących CP jest spójny, a dowody na jej skuteczność są jednoznaczne. Uzyskane wyniki porównań są dowodem występowania różnic nie tylko istotnych statystycznie, ale również klinicznie. Wartość NNT dla prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie wynosiła 6, co oznacza dość wysoką siłę interwencji. Natomiast redukcja śmiertelności wynosiła około 30% i związana była z wydłużeniem przeżycia całkowitego o prawie 4 mies.

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-1L lub z niskim poziomem tej ekspresji, u których monoterapia PEMBR nie ma wysokich szans na powodzenie i nie jest nawet dla takiej populacji zarejestrowana [56].

Dodatkowo, analiza skuteczności obejmująca pierwszorzędowy oraz drugorzędowe punkty końcowe (OS, PFS oraz ORR) przeprowadzona w warstwach w zależności od rodzaju zastosowanego taksanu w schemacie leczenia CP/CnP (paklitaksel lub nab-paklitaksel) wykazała, że efekt terapeutyczny obserwowany wśród pacjentów badania KEYNOTE-407 był spójny we wszystkich analizowanych subpopulacjach.

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

Nie można zapomnieć, że schemat trójlekowy łączący PEMBR z CP wykazywać będzie profil bezpieczeństwa obejmujący zdarzenia charakterystyczne zarówno dla leczenia immunologicznego jak i dla leczenia chemioterapeutycznego, co wskazuje na to, że do ich wystąpienia przyczynia się każda ze składowych tej terapii [57]. Oznacza to, że PEMBR + CP w porównaniu ze schematem CP będzie cechować się częstszymi zdarzeniami o podłożu immunologicznym, z kolei w porównaniu z monoterapią PEMBR uwidocznią się zdarzenia charakterystyczne dla różnicującej obie interwencje chemioterapii, która dodatkowo złożona jest z dość toksycznych substancji jakimi są pochodne platyny. Tendencja ta uwidoczniła się zwłaszcza w przeprowadzonym porównaniu pośrednim PEMBR + CP/CnP z PEMBR, w ramach którego wykazano znacznie wyższą częstość zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem w stopniu 3–5. charakterystycznych dla chemioterapii (m.in. neutropenii, niedokrwistości, małopłytkowości, zmniejszenia liczby neutrofilów, leukopenii, zmniejszenia liczby krwinek białych oraz zmniejszenie liczby płytek krwi) w grupie stosującej leczenie skojarzone w porównaniu z monoterapią PEMBR.

Podkreślić jednak należy, że bardzo wysoka skuteczność schematu PEMBR + CP/CnP przy jego akceptowalnym profilu bezpieczeństwa znalazła odzwierciedlenie w ocenie jakości życia chorych i wiązała się z poprawą globalnej oceny stanu zdrowia, poprawą funkcjonowania fizycznego i funkcjonowania w rolach życiowych oraz zmniejszeniem odczuwania objawów zmęczenia oraz duszności.

Ze względu na biologiczną charakterystykę SCC (centralną lokalizację raka, wysoki wskaźnik chorób współtowarzyszących oraz genetyczną złożoność choroby) pacjenci z SCC gorzej rokują w porównaniu z rakiem gruczołowym będącym najczęściej występującym podtypem NDRP niepłaskonabłonkowego [37, 47]. Podkreślenia wymaga też fakt, że aktualnie w Polsce pacjenci będący w II linii leczenia NDRP mają szeroki dostęp do innowacyjnych terapii. Sytuacja wygląda już inaczej w przypadku linii I – aż 73% wśród pacjentów z SCC nie ma możliwości zakwalifikowania się i dostępu do leczenia innowacyjnego [3]. Wnioskowana populacja jest zatem grupą pacjentów z wysoce niezaspokojonymi potrzebami medycznymi. Co jednak istotne, schemat PEMBR + CP stosowany w leczeniu I linii przerzutowego SCC jest terapią o udowodnionej skuteczności o wysokim znaczeniu klinicznym przy dopuszczalnym profilu bezpieczeństwa. Terapia PEMBR + CP daje szansę na wydłużenie przeżycia pacjentów, poprawę przeżycia wolnego od progresji choroby wśród cierpiących na obecnie źle rokującą chorobę, również tych pacjentów z brakiem lub niskim poziomem ekspresji PD-L1, dla których leczenie najnowszej generacji nie jest aktualnie dostępne.



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

Tabela 68.

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

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
<b>§ 2.</b>		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	2.3.1, 2.3.2, 3.1 APD 4.1	19–20, 23–27 APD 29–31
<b>§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:</b>		
1. opis problemu zdrowotnego	APD 2	8–25
2. opis technologii opcjonalnych	APD 9	50–64
3. przegląd systematyczny badań pierwotnych	2, 3.1	17–22, 23–27
4. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	2.2	17–18
5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	8	79–80
<b>§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:</b>		
6. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	1.2, 3.1, Aneks B.1	15–16, 23–27, 124–132
7. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	1.2, 3.1, APD 9	15–16, 23–27, 50–64
<b>§ 4.3 Przegląd zawiera:</b>		
8. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	1.2, 2.2.	15–16, 17–18
9. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	3.1	23–27
10. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks A.1	99–107
11. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	3.1	25, 26
12. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Aneks B	124–134
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, Aneks C, Aneks D	40–73, 135–153
14. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	7, Aneks E	74–78, 154–155
<b>§ 4.4</b>		
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	Nie dotyczy	Nie dotyczy

APD – Analiza Problemu Decyzyjnego [3].

## 13. Bibliografia

1. AOTMiT. (2016) Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA). Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytoczne-hta/> (6.2.2017).
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/Download.jsessionid=AE8D8CAA8A10C521F1AC2C047FC5CAFC?id=WDU20120000388&type=2> (6.2.2017).
3. [Redacted]
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. [Redacted]
6. [Redacted]
7. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, Hermes B, Çay Şenler F, Csőszi T, Fülöp A, Rodríguez-Cid J, Wilson J, Sugawara S, Kato T, Lee KH, i in. (2018) Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 379(21):2040–2051.
8. Paz-Ares LG, Luft A, Tafreshi A, Gumus M, Mazieres J, Hermes B, Cay Senler F, Fülöp A, Rodriguez-Cid J, Sugawara S, Cheng Y, Novello S, Halmos B, Shentu Y, Kowalski D. (2018) Phase 3 study of carboplatin-paclitaxel/nab-paclitaxel (Chemo) with or without pembrolizumab (Pembro) for patients (Pts) with metastatic squamous (Sq) non-small cell lung cancer (NSCLC). *JCO* 36(15\_suppl):105–105.
9. Mazières J, Kowalski D, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Laktionov K, Hermes B, Cicin I, Rodríguez-Cid J, Wilson J, Kato T, Ramlau R, Novello S, Reddy S, i in. (2018) LBA62Health-related quality of life (HRQoL) for pembrolizumab or placebo plus carboplatin and paclitaxel or nab-paclitaxel in patients with metastatic squamous NSCLC: Data from KEYNOTE-407. *Ann Oncol* 29(suppl\_8):
10. Kato T, Lee S, Cheng Y, Lee G, Lee K, Luft A, Trigo J, Hui R, Balint B, Robinson A, Okamoto I, Gerstner GJ, Paz-Ares L, Li X, Shentu Y, i in. (2018) Carboplatin-paclitaxel/nab-paclitaxel with or without pembrolizumab in first-line metastatic squamous NSCLC: results from the KEYNOTE-407 East Asia. *Annals of Oncology* 29(suppl9):
11. Halmos B, Luft A, Majem M, Hui R, Corre R, Gümüş M, Laktionov K, Hermes B, Çiçin İ, Robinson A, Kato T, Cheng Y, Kowalski D, Li X, Lubiniecki G, i in. (2018) MA10.08 Choice of Taxane and Outcomes in the KEYNOTE-407 Study of Pembrolizumab Plus Chemotherapy for Metastatic Squamous NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology* 13(10):S391.
12. Garon EB, Halmos B, Rina H, Leighl N, Lee SS, Walsh W, Dragnev K, Piperdi B, Rodriguez LP-A, Shinwari N, Wei Z. (2016) Phase III study of carboplatin-paclitaxel/nab-paclitaxel chemotherapy with or without pembrolizumab for first-line metastatic, squamous non-small cell lung carcinoma: KEYNOTE-407. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 4(1):82.
13. A Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-407/KEYNOTE-407). NCT02775435. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02775435> (5.4.2019).
14. A Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-407/KEYNOTE-407)-China Extension Study. NCT03875092. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03875092> (5.4.2019).
15. A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (KEYNOTE-407). EudraCT\_2016-000229-38. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-000229-38/PL> (5.4.2019).
16. MERCK. A Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in Adults with First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-407/KEYNOTE-407). Dostęp: <http://www.merck.com/clinical-trials/usmap.html> (5.4.2019).
17. EMA. Assessment report Keytruda. Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0060. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0060-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0060-epar-assessment-report-variation_en.pdf) (17.4.2019).
18. FDA. (2019) KEYTRUDA (pembrolizumab) FDA label. KEYNOTE-024, KEYNOTE-189, KEYNOTE-407. Dostęp: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/125514s040lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125514s040lbl.pdf) (22.3.2019).

19. Zhou Y, Chen C, Zhang X, Fu S, Xue C, Ma Y, Fang W, Yang Y, Hou X, Huang Y, Zhao H, Hong S, Zhang L. (2018) Immune-checkpoint inhibitor plus chemotherapy versus conventional chemotherapy for first-line treatment in advanced non-small cell lung carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Immunother Cancer* 6(1):155.
20. Addeo A, Banna GL, Metro G, Di Maio M. (2019) Chemotherapy in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors for the First-Line Treatment of Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Literature-Based Meta-Analysis. *Front Oncol* 9:264.
21. Chen R, Hou X, Yang L, Zhao D. (2019) Comparative efficacy and safety of first-line treatments for advanced non-small cell lung cancer with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *Thorac Cancer* 10(4):607–623.
22. Mok TSK, Wu Y-L, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, Castro G, Srimuninnimit V, Laktionov KK, Bondarenko I, Kubota K, Lubiniecki GM, Zhang J, Kush D, Lopes G, i in. (2019) Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 0(0):.
23. Mok TSK, Wu Y-L, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, Castro G de, Srimuninnimit V, Laktionov KK, Bondarenko I, Kubota K, Caglevic C, Karaszewska B, Dang T, Yin L, i in. (2019) 1020Final analysis of the phase III KEYNOTE-042 study: Pembrolizumab (Pembro) versus platinum-based chemotherapy (Chemo) as first-line therapy for patients (Pts) with PD-L1–positive locally advanced/metastatic NSCLC. *Ann Oncol* 30(Supplement\_2):
24. Lopes G, Wu Y-L, Kudaba I, Kowalski D, Cho BC, Castro G, Srimuninnimit V, Bondarenko I, Kubota K, Lubiniecki GM, Zhang J, Kush DA, Mok T. (2018) Pembrolizumab (pembro) versus platinum-based chemotherapy (chemo) as first-line therapy for advanced/metastatic NSCLC with a PD-L1 tumor proportion score (TPS)  $\geq$  1%: Open-label, phase 3 KEYNOTE-042 study. *JCO* 36(18\_suppl):LBA4-LBA4.
25. Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Platinum-Based Chemotherapy for Participants With Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-Positive Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-042/KEYNOTE-042). NCT02220894. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02220894> (17.4.2019).
26. Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Platinum-Based Chemotherapy for Participants With Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-Positive Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-042/KEYNOTE-042)-China Extension Study. NCT003850444. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03850444> (17.4.2019).
27. A Randomized, Open Label, Phase III Study of Overall Survival Comparing Pembrolizumab (MK-3475) versus Platinum Based Chemotherapy in Treatment Naïve Subjects with PD-L1 Positive Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Keynote 042). EudraCT\_2014-001473-14. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-001473-14/PL> (17.4.2019).
28. (2015) PER-061-14. Study of pembrolizumab (MK-3475) compared to platinum-based chemotherapies in participants with metastatic non-small cell lung cancer (MK-3475-042/KEYNOTE-042). Dostęp: <http://apps.who.int/trialsearch/trial2.aspx?%2520Trialid=per-061-14> (10.6.2019).
29. Merck Clinical Trials KEYNOTE-042. Dostęp: <http://www.merck.com/clinical-trials/usmap.html> (17.4.2019).
30. Merck Clinical Trials KEYNOTE-042. China Extension. Dostęp: <http://www.merck.com/clinical-trials/usmap.html> (17.4.2019).
31. FDA. (2019) KEYTRUDA (pembrolizumab) FDA label. KEYNOTE-042. Dostęp: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/125514s047lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125514s047lbl.pdf) (10.6.2019).
32. EMA. (2019) Eudravigilance. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostęp: <http://www.adrreports.eu/pl/disclaimer.html> (12.6.2019).
33. WHO. (2019) Baza VigiBase. Baza zdarzeń niepożądanych WHO. Dostęp: <http://www.vigiaccess.org/> (12.6.2019).
34. 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](https://www.ema.europa.eu/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-14-17-may-2018-prac_en.pdf).
35. 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).
36. 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](https://www.ema.europa.eu/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-6-9-march-2017-prac_en.pdf).
37. FDA. (2019) Drug Safety Labeling Changes (SLC). Keytruda (pembrolizumab). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=263> (22.3.2019).
38. FDA. Drug Safety and Availability - FDA Alerts Healthcare Professionals and Oncology Clinical Investigators about Two Clinical Trials on Hold Evaluating KEYTRUDA® (pembrolizumab) in Patients with Multiple Myeloma. Dostęp: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm574305.htm> (22.3.2019).

39. 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#>.
40. FDA. (2019) Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS): April - June 2017. FDA.
41. FDA. (2015) Komunikat bezpieczeństwa. Keytruda (pembrolizumab) Injection. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm454354.htm> (23.6.2016).
42. FDA. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) - Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS): January - March 2017. Dostęp: <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm565425.htm> (22.3.2019).
43. FDA. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) - Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS): April - June 2017. Dostęp: <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm579459.htm> (22.3.2019).
44. FDA. Drug Safety and Availability - FDA Alerts Health Care Professionals and Oncology Clinical Investigators about an Efficacy Issue Identified in Clinical Trials for Some Patients Taking Keytruda (pembrolizumab) or Tecentriq (atezolizumab) as Monotherapy to Treat Urothelial Cancer with Low Expression of PD-L1. Dostęp: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm608075.htm> (22.3.2019).
45. 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>.
46. MHRA, MSD. (2018) Keytruda® ( pembrolizumab). Restriction of indication for the treatment of locally advanced or metastatic urothelial carcinoma in adults who are not eligible for cisplatin-containing chemotherapy. Dostęp: [https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5b4c8a23ed915d438094e010/Keytruda\\_Letter\\_Jun\\_18\\_signed\\_2\\_.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5b4c8a23ed915d438094e010/Keytruda_Letter_Jun_18_signed_2_.pdf) (22.3.2019).
47. FDA. (2018) Drug Safety Labeling Changes (SLC). Abraxane (paclitaxel). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1655> (22.3.2019).
48. FDA. (2010) Komunikat bezpieczeństwa. Taxol (paclitaxel) for injection. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm225965.htm> (28.11.2016).
49. FDA. (2014) Komunikat bezpieczeństwa. Abraxane Injectable Suspension (paclitaxel protein-bound particles (albumin-bound)) for injectable suspension. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm359951.htm> (28.11.2016).
50. FDA. (2012) Komunikat bezpieczeństwa. Abraxane for Injectable Suspension (paclitaxel protein-bound particles for injectable suspension) (albumin-bound), 100 milligram vial. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm286634.htm> (28.11.2016).
51. FDA. (2008) Komunikat bezpieczeństwa. Abraxane for Injectable Suspension (paclitaxel protein-bound particles for injectable suspension) [albumin-bound] July 2008. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safety-relateddruglabelingchanges/ucm121952.htm> (28.11.2016).
52. FDA. Letters to Health Care Providers - Treatment of Peripheral Arterial Disease with Paclitaxel-Coated Balloons and Paclitaxel-Eluting Stents Potentially Associated with Increased Mortality - Letter to Health Care Providers. Dostęp: <https://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/LetterstoHealthCareProviders/ucm629589.htm> (22.3.2019).
53. FDA. Letters to Health Care Providers - UPDATE: Treatment of Peripheral Arterial Disease with Paclitaxel-Coated Balloons and Paclitaxel-Eluting Stents Potentially Associated with Increased Mortality - Letter to Health Care Providers. Dostęp: <https://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/LetterstoHealthCareProviders/ucm633614.htm> (22.3.2019).
54. FDA. (2010) Komunikat bezpieczeństwa. Paraplatin (carboplatin) for Injection. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm235386.htm> (28.11.2016).
55. 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).
56. EMA. (2018) ChPL Keytruda (pembrolizumab). Dostęp: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180904142328/anx\\_142328\\_pl.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180904142328/anx_142328_pl.pdf) (18.9.2018).
57. EMA. (2019) ChPL Keytruda (pembrolizumab). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf) (24.4.2019).

## 14. Spis tabel, wykresów i rysunków

### Tabele

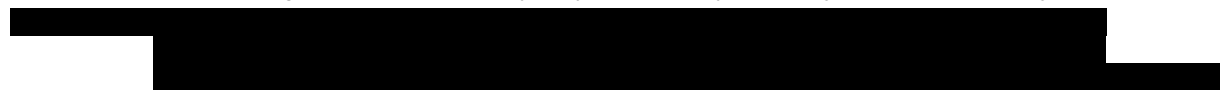
Tabela 1.	Populacja, interwencja, komparatory, wyniki oraz metodyka badań (PICOS) dla analizy .....	16
Tabela 2.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej dla porównania bezpośredniego.....	17
Tabela 3.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej dla porównania pośredniego .....	18
Tabela 4.	Publikacje włączone do analizy klinicznej (przeszukanie dla porównania bezpośredniego).....	26
Tabela 5.	Publikacje włączone do analizy klinicznej (przeszukanie do porównania pośredniego) .....	27
Tabela 6.	Analizy pośrednie w badaniu KEYNOTE-407.....	28
Tabela 7.	Analizy pośrednie w badaniu KEYNOTE-042.....	30
Tabela 8.	Porównanie najważniejszych kryteriów włączenia wnioskowanego programu lekowego z populacją badania KN-407 .....	31
Tabela 9.	Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy klinicznej w zakresie metodyki .....	35
Tabela 10.	Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy klinicznej w zakresie populacji .....	35
		
Tabela 12.	Dostępność wyników w badaniach włączonych do analizy klinicznej umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego.....	38
Tabela 13.	Przeżycie całkowite dla porównania PEMBR + CP względem CP u pacjentów z SCC.....	40
Tabela 14.	Przeżycie całkowite dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC.....	40
Tabela 15.	Odsetek zgonów dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC.....	41
Tabela 16.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC.....	41
Tabela 17.	Przeżycie całkowite dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC – analiza w podgrupach.....	42
Tabela 18.	Przeżycie całkowite dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC w zależności od statusu PD-L1 oraz rodzaju taksanu – analiza w podgrupach.....	43
Tabela 19.	12-miesięczne estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC – analiza w podgrupach .....	43
Tabela 20.	Przeżycie wolne od progresji wg kryteriów RECIST 1.1. w niezależnej, zaślepionej, centralnej ocenie radiologicznej dla porównania PEMBR + CP względem CP u pacjentów z SCC.....	44
Tabela 21.	Przeżycie wolne od progresji wg kryteriów RECIST 1.1. dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC.....	44
Tabela 22.	Progresja choroby lub zgon dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC.....	44
Tabela 23.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC <sup>a</sup> .....	45
Tabela 24.	Przeżycie wolne od progresji wg kryteriów RECIST 1.1. w niezależnej, zaślepionej, centralnej ocenie radiologicznej dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC – analiza w podgrupach .....	45
Tabela 25.	Przeżycie wolne od progresji wg kryteriów RECIST 1.1. w niezależnej, zaślepionej, centralnej ocenie radiologicznej dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC w zależności od statusu PD-L1 oraz rodzaju taksanu (PAC, nab-PAC) – analiza w podgrupach .....	46
Tabela 26.	Odsetek pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1. w niezależnej, zaślepionej, centralnej ocenie radiologicznej dla porównania PEMBR + CP względem CP u pacjentów z SCC <sup>a</sup> .....	47
Tabela 27.	Odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1. dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC.....	47

Tabela 28.	Czas do uzyskania odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1. dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC.....	48
Tabela 29.	Ogólna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1. w niezależnej, zaślepionej, centralnej ocenie radiologicznej dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC – analiza w podgrupach.....	49
Tabela 30.	Przeżycie całkowite dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC PD-L1 TPS $\geq 50\%$ .....	50
Tabela 31.	Odsetek zgonów dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC PD-L1 TPS $\geq 50\%$ .....	50
Tabela 32.	Estymowane odsetki pacjentów z 12-miesięcznym przeżyciem całkowitym dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC PD-L1 TPS $\geq 50\%$ .....	50
Tabela 33.	Przeżycie wolne od progresji wg kryteriów RECIST 1.1. w niezależnej, zaślepionej centralnej ocenie radiologicznej dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC PD-L1 TPS $\geq 50\%$ .....	51
Tabela 34.	Progresja choroby lub zgon dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC PD-L1 TPS $\geq 50\%$ .....	51
Tabela 35.	Odsetek pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1. w niezależnej, zaślepionej centralnej ocenie radiologicznej dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC PD-L1 TPS $\geq 50\%$ .....	52
Tabela 36.	Przeżycie całkowite dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC PD-L1 TPS 1–49%.....	52
Tabela 37.	Odsetek zgonów dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC PD-L1 TPS 1–49%.....	53
Tabela 38.	Estymowane odsetki pacjentów z 12-miesięcznym przeżyciem całkowitym dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC PD-L1 TPS 1–49%.....	53
Tabela 39.	Przeżycie wolne od progresji wg kryteriów RECIST 1.1. w niezależnej, zaślepionej centralnej ocenie radiologicznej dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC PD-L1 TPS 1–49%.....	54
Tabela 40.	Progresja choroby lub zgon dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC PD-L1 TPS 1–49%.....	54
Tabela 41.	Odsetek pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1. w niezależnej, zaślepionej centralnej ocenie radiologicznej dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC PD-L1 TPS 1–49%.....	55
Tabela 42.	Przeżycie całkowite dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC PD-L1 TPS $< 1\%$ .....	55
Tabela 43.	Odsetek zgonów dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC PD-L1 TPS $< 1\%$ .....	55
Tabela 44.	Estymowane odsetki pacjentów z 12-miesięcznym przeżyciem całkowitym dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC PD-L1 TPS $< 1\%$ .....	55
Tabela 45.	Przeżycie wolne od progresji wg kryteriów RECIST 1.1. w niezależnej, zaślepionej centralnej ocenie radiologicznej dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC PD-L1 TPS $< 1\%$ .....	56
Tabela 46.	Progresja choroby lub zgon dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC PD-L1 TPS $< 1\%$ .....	56
Tabela 47.	Odsetek pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1. w niezależnej, zaślepionej centralnej ocenie radiologicznej dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC PD-L1 TPS $< 1\%$ .....	57
<b>[REDACTED]</b>		
<b>[REDACTED]</b>		
Tabela 50.	Odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1. w ocenie niezależnej, zaślepionej, centralnej oceny radiologicznej dla porównania pośredniego PEMBR + CP/CnP względem PEMBR u pacjentów z NDRP, w tym SCC.....	59
Tabela 51.	Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania dla porównania PEMBR + CP względem CP u pacjentów z SCC <sup>a,b</sup> .....	61
Tabela 52.	Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane raportowane u $\geq 15\%$ pacjentów dla porównania PEMBR + CP względem CP u pacjentów z SCC.....	62
Tabela 53.	Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania – zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (ang. <i>immune-</i>	

	<i>mediated adverse events</i> ) dla porównania PEMBR + CP względem CP u pacjentów z SCC 63	
Tabela 54.	Odsetek pacjentów, którzy zaprzestali terapii dla porównania dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC	64
Tabela 55.	Zdarzenia o podłożu immunologicznym (ang. <i>immune-mediated adverse events</i> ) dla porównania pośredniego PEMBR + CP względem PEMBR u pacjentów z NDRP, w tym SCC <sup>a</sup>	65
Tabela 56.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (ang. <i>immune-mediated adverse events</i> ) dla porównania pośredniego PEMBR + CP względem PEMBR u pacjentów z NDRP, w tym SCC <sup>a</sup>	65
Tabela 57.	Zdarzenia niepożądane dla porównania pośredniego PEMBR CP względem PEMBR u pacjentów z NDRP, w tym SCC <sup>a</sup>	66
Tabela 58.	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment-related adverse events</i> ) ogółem oraz ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania pośredniego PEMBR CP/CnP względem PEMBR u pacjentów z NDRP, w tym SCC <sup>a</sup>	66
Tabela 59.	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment-related adverse events</i> ) 3–5. stopnia dla porównania pośredniego PEMBR CP/CnP względem PEMBR u pacjentów z NDRP, w tym SCC <sup>a</sup>	67
Tabela 60.	Odsetek pacjentów, którzy zaprzestali terapii dla porównania pośredniego PEMBR + CP/CnP względem PEMBR u pacjentów z NDRP, w tym SCC <sup>a</sup>	68
Tabela 61.	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 + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC <sup>a</sup>	69
Tabela 62.	Średnia zmiana wyników w odniesieniu do komponentów kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (globalna ocena jakości życia oraz skale funkcjonalne) dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC <sup>a,b</sup>	70
Tabela 63.	Średnia zmiana wyników w odniesieniu do komponentów kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (skale objawowe) dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC <sup>a,b,c</sup>	71
Tabela 64.	Odsetek pacjentów, w których doszło do poprawy lub pogorszenia globalnej oceny stanu zdrowia według kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC <sup>a</sup>	73
Tabela 65.	Podsumowanie wyników analizy skuteczności, bezpieczeństwa oraz jakości życia dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC (populacja ogólna)	82
Tabela 66.	Podsumowanie wyników analizy skuteczności dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC w zależności od statusu ekspresji PD-L1	83
Tabela 67.	Podsumowanie wyników analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa dla porównania pośredniego PEMBR + CP lub CP/CnP (w zależności od dostępności danych) względem PEMBR u pacjentów z SCC TPS $\geq 50\%$ (ekspresja PD-L1 w przynajmniej 50% komórek)	84
Tabela 68.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 dla analizy klinicznej	89
Tabela 69.	Wynik wyszukania w bazie MEDLINE (przez PubMed) – przeszukanie dla PEMBR + CP	99
Tabela 70.	Wynik wyszukania w bazie Embase – przeszukanie dla PEMBR + CP	101
Tabela 71.	Wynik wyszukania w bazie Cochrane – przeszukanie dla PEMBR + CP	102
Tabela 72.	Wynik wyszukania w bazie MEDLINE (przez PubMed; przeszukanie do porównania pośredniego z PEMBR)	104
Tabela 73.	Wynik wyszukania w bazie Embase (przeszukanie do porównania pośredniego z PEMBR)	105
Tabela 74.	Wynik wyszukania w bazie Cochrane (przeszukanie do porównania pośredniego z PEMBR)	106
Tabela 75.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków	107
Tabela 76.	Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia (przeszukanie dla PEMBR + CP)	109
Tabela 77.	Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia (przeszukanie do porównania pośredniego z PEMBR)	114
Tabela 78.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT na podstawie <i>Cochrane Handbook</i>	133

Tabela 79.	Ekspozycja na leczenie dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC.....	135
Tabela 80.	Ekspozycja na leczenie dla porównania PEMBR + CP względem CP u pacjentów z SCC.....	135
Tabela 81.	Ekspozycja na leczenie dla porównania PEMBR + CnP względem CnP u pacjentów z SCC.....	135
Tabela 82.	Pacjenci z SCC biorący udział w badaniu dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP.....	135
Tabela 83.	Pacjenci z SCC biorący udział w badaniu dla porównania PEMBR + CP względem CP.....	136
Tabela 84.	Zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC <sup>a,b</sup> .....	136
Tabela 85.	Zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania lub przerwania terapii lub redukcji dawkowania dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC.....	137
Tabela 86.	Zdarzenia niepożądane raportowane u $\geq 15\%$ pacjentów dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC <sup>a</sup> .....	138
Tabela 87.	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania – zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (ang. <i>immune-mediated adverse events</i> ) dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC.....	139
Tabela 88.	Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (ang. <i>treatment-related adverse events</i> ) 3–5. stopnia raportowane u $\geq 1\%$ pacjentów dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC <sup>a,b</sup> .....	140
Tabela 89.	Przeżycie całkowite dla porównania PEMBR względem P-CTH# u pacjentów z NDRP, w tym SCC.....	142
Tabela 90.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym dla porównania PEMBR względem P-CTH# u pacjentów z NDRP, w tym SCC.....	142
Tabela 91.	Analiza w podgrupach dla przeżycia całkowitego dla porównania PEMBR względem P-CTH# u pacjentów z NDRP, w tym SCC z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 1\%$ (populacja ogólna).....	142
Tabela 92.	Analiza w podgrupach dla przeżycia całkowitego dla porównania PEMBR względem P-CTH# u pacjentów z NDRP, w tym SCC z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$ .....	143
Tabela 93.	Przeżycie wolne od progresji wg kryteriów RECIST 1.1. dla porównania PEMBR względem P-CTH# u pacjentów z NDRP, w tym SCC w niezależnej, zaślepionej centralnej ocenie radiologicznej.....	145
Tabela 94.	Odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1. dla porównania PEMBR względem P-CTH# u pacjentów z NDRP, w tym SCC w niezależnej, zaślepionej centralnej ocenie radiologicznej.....	145
Tabela 95.	Czas do uzyskania odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1. dla porównania PEMBR względem P-CTH# u pacjentów z NDRP, w tym SCC w niezależnej, zaślepionej centralnej ocenie radiologicznej.....	146
Tabela 96.	Ekspozycja na leczenie dla porównania PEMBR względem P-CTH# u pacjentów z NDRP, w tym SCC z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 1\%$ (populacja ogólna).....	146
Tabela 97.	Pacjenci z NDRP, w tym SCC z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 1\%$ (populacja ogólna) biorący udział w badaniu dla porównania PEMBR względem P-CTH#.....	147
Tabela 98.	Zaprzestanie terapii dla porównania PEMBR względem P-CTH# u pacjentów z NDRP, w tym SCC z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 1\%$ (populacja ogólna).....	147
Tabela 99.	Pacjenci z NDRP, w tym SCC z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$ biorący udział w badaniu dla porównania PEMBR względem P-CTH#.....	148
Tabela 100.	Zaprzestanie terapii dla porównania PEMBR względem P-CTH# u pacjentów z NDRP, w tym SCC z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$ .....	148
Tabela 101.	Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (ang. <i>treatment-related adverse events</i> ) ogółem oraz zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (ang. <i>immune-mediated adverse events</i> ) ogółem dla porównania PEMBR względem P-CTH# u pacjentów z NDRP, w tym SCC z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 1\%$ (populacja ogólna).....	149
Tabela 102.	Zdarzenia niepożądane raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów dla porównania PEMBR względem P-CTH# u pacjentów z NDRP, w tym SCC z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 1\%$ (populacja ogólna) <sup>a</sup> .....	150
Tabela 103.	Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (ang. <i>treatment-related adverse events</i> ) raportowane u $\geq 5\%$ pacjentów dla porównania PEMBR względem P-CTH# u pacjentów z NDRP, w tym SCC z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 1\%$ (populacja ogólna).....	151
Tabela 104.	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania – zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (ang. <i>immune-mediated adverse events</i> ) dla porównania PEMBR	



	względem P-CTH# u pacjentów z NDRP, w tym SCC z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 1\%$ (populacja ogólna).....	152
Tabela 105.	Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na maj 2019) [32] .....	154
Tabela 106.	Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na maj 2019) [33] .....	154
Tabela 107.	Charakterystyka przeglądu systematycznego Zhou 2018 [19].....	156
Tabela 108.	Zestawienie wyników skuteczności metaanalizy 6 RCT dla porównania anti-PD-1/PD-L1 + P-CTH względem P-CTH u pacjentów z NDRP, w tym SCC (Zhou 2018) [19].....	156
Tabela 109.	Zestawienie wyników bezpieczeństwa metaanalizy 6 RCT dla porównania anti-PD-1/PD-L1 + P-CTH względem P-CTH u pacjentów z NDRP, w tym SCC (Zhou 2018) [19].....	157
Tabela 110.	Charakterystyka przeglądu systematycznego Addeo 2019 [20].....	157
Tabela 111.	Zestawienie wyników skuteczności metaanalizy 8 RCT dla porównania anti-PD-1/PD-L1 + P-CTH względem P-CTH u pacjentów z NDRP, w tym SCC (Addeo 2019) [20].....	158
Tabela 112.	Charakterystyka przeglądu systematycznego Chen 2019 [21].....	158
Tabela 113.	Zestawienie wyników skuteczności metaanalizy 12 RCT dla porównania anti-PD-1/PD-L1/CTLA-4 + P-CTH względem P-CTH u pacjentów z NDRP, w tym SCC (Chen 2019) [21] .....	159
Tabela 114.	Zestawienie wyników bezpieczeństwa metaanalizy 12 RCT dla porównania anti-PD-1/PD-L1/CTLA-4 + P-CTH względem P-CTH u pacjentów z NDRP, w tym SCC (Chen 2019) [21].....	159
Tabela 115.	Formularz do oceny Ryzyka Błędu (ang. <i>Risk of Bias</i> , RoB) badań RCT zaproponowany przez Cochrane.....	160
Tabela 116.	Kryteria oceny ryzyka błędu zaproponowane przez Cochrane.....	161

## Wykresy

Wykres 1.	Przeżycie całkowite dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC.....	41
Wykres 2.	Przeżycie wolne od progresji wg kryteriów RECIST 1.1. w niezależnej, zaślepionej, centralnej ocenie radiologicznej dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC.....	44
Wykres 3.	Czas trwania odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1. w niezależnej, zaślepionej, centralnej ocenie radiologicznej dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC.....	48
Wykres 4.	Przeżycie całkowite dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC w zależności od statusu ekspresji PD-L1 – PD-L1 TPS $\geq 50\%$ .....	50
Wykres 5.	Przeżycie wolne od progresji wg kryteriów RECIST 1.1. w niezależnej, zaślepionej centralnej ocenie radiologicznej dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC w zależności od statusu ekspresji PD-L1 – PD-L1 TPS $\geq 50\%$ .....	51
Wykres 6.	Przeżycie całkowite dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC w zależności od statusu ekspresji PD-L1 – PD-L1 TPS 1–49% .....	53
Wykres 7.	Przeżycie wolne od progresji wg kryteriów RECIST 1.1. w niezależnej, zaślepionej centralnej ocenie radiologicznej dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC w zależności od statusu ekspresji PD-L1 – PD-L1 TPS 1–49%.....	54
Wykres 8.	Przeżycie całkowite dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC w zależności od statusu ekspresji PD-L1 – PD-L1 TPS $< 1\%$ .....	56
Wykres 9.	Przeżycie wolne od progresji wg kryteriów RECIST 1.1. w niezależnej, zaślepionej centralnej ocenie radiologicznej dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC w zależności od statusu ekspresji PD-L1 – PD-L1 TPS $< 1\%$ .....	57
Wykres 10.	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 + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC (KN-407) <sup>a</sup> .....	69
Wykres 11.	Średnia zmiana wyników w 9. tyg. (A) i 18. tyg. (B) vs <i>baseline</i> w odniesieniu do komponentów kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (globalna ocena jakości życia oraz skale	

funkcjonalne) dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC <sup>a,b</sup>	72
Wykres 12. Średnia zmiana wyników w 9. tyg. (A) i 18. tyg. (B) vs <i>baseline</i> w odniesieniu do komponentów kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (skale objawowe) dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC <sup>a,b</sup>	72

## Rysunki

Rysunek 1. Schemat analizy klinicznej – porównania PEMBR + CP z PEMBR w monoterapii	24
Rysunek 2. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA (przeszukanie dla porównania bezpośredniego)	25
Rysunek 3. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA (przeszukanie do porównania pośredniego)	26
Rysunek 4. Pacjenci biorący udział w badaniu KN-042	30
Rysunek 5. Przeżycie całkowite dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC – analiza w podgrupach	42
Rysunek 6. Przeżycie wolne od progresji wg kryteriów RECIST 1.1. w niezależnej, zaślepionej, centralnej ocenie radiologicznej dla porównania PEMBR + CP/CnP vs CP/CnP u pacjentów z SCC – analiza w podgrupach	46
Rysunek 7. Analiza w podgrupach dla przeżycia całkowitego dla porównania PEMBR względem P-CTH# u pacjentów z NDRP, w tym SCC z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 1\%$ (populacja ogólna)	143
Rysunek 8. Analiza w podgrupach dla przeżycia całkowitego dla porównania PEMBR względem P-CTH# u pacjentów z NDRP, w tym SCC z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$	144

## Aneks A. Przeszukania baz informacji medycznej i innych źródeł

### A.1. Strategia wyszukiwania badań

#### A.1.1. Przeszukanie dla PEMBR + CP

Tabela 69.  
Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed) – przeszukanie dla PEMBR + CP

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja przeszukania
#1	pembrolizumab	2 315	2 517
#2	"pembrolizumab" [Supplementary Concept]	869	961
#3	lambrolizumab	2 322	2 524
#4	MK3475	4	4
#5	"MK-3475"	44	45
#6	Keytruda	2 321	2 523
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	2 335	2 537
#8	lung	853 379	860 269
#9	lungs	884 642	891825
#10	#8 OR #9	884 642	891825
#11	cancer	3 830 994	3865142
#12	cancers	3 225 257	3 250 610
#13	carcinoma	903 702	910 941
#14	tumor	3 716 647	3 746 887
#15	tumors	3 278 385	3 303 895
#16	tumour	3 716 647	3 746 887
#17	tumours	3 278 385	3 303 895
#18	neoplasm	3 213 395	3 237 962
#19	neoplasms	3 170 222	3 194 417
#20	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	4 317 162	4 355 726
#21	squamous	178 224	179 687
#22	squam*	182 985	184 490
#23	"squamous cell"	158 351	159 644
#24	squamous-cell	820 821	829 282
#25	epidermoid	12 187	12 225
#26	epiderm*	188 014	189 335

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja przeszukania
#27	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	978 055	987 692
#28	"Lung Neoplasms"[Mesh]	217 309	219 295
#29	#10 AND #20	358 473	362 155
#30	#28 OR #29	366 104	369 790
#31	"non-small cell lung cancer"	49 064	49 876
#32	"non-small cell lung carcinoma"	48 727	49 468
#33	NSCLC	61 391	62 400
#34	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]	47 278	47 985
#35	#31 OR #32 OR #33 OR #34	67 148	68 211
#36	#30 OR #35	366 601	370 286
#37	#27 AND #36	61 209	61 946
#38	"Carcinoma, Squamous Cell"[Mesh]	125 847	126 611
#39	"squamous cell carcinoma"	149 613	150 847
#40	SqCLC	66	69
#41	SCC	19 404	19 632
#42	"squamous NSCLC"	407	418
#43	"squamous cell lung cancer"	697	701
#44	"squamous lung cancer"	144	145
#45	"squamous cell carcinoma of the lung"	1 021	1 027
#46	"squamous carcinoma of the lung"	59	59
#47	"pulmonary squamous cell carcinoma"	165	166
#48	"epidermoid carcinoma"	3 679	3 686
#49	"epidermoid cancer"	379	380
#50	"epidermoid lung carcinoma"	31	31
#51	"epidermoid lung cancer"	42	42
#52	"lung squamous cell carcinoma"	1 035	1 065
#53	"lung squamous carcinoma"	178	180
#54	"lung squamous cancer"	32	32
#55	"squamous cancer of the lung"	29 207	29 424
#56	#38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55	162 032	163 401
#57	#37 OR #56	192 972	194 861
#58	#7 AND #57	237	255
#59	#7 AND #57 Filters: Publication date from 2019/03/01	x	32
<b>Data przeszukania: 25 marca 2019 roku</b> <b>Data aktualizacji przeszukania: 23 maja 2019 roku</b>			

**Tabela 70.**  
**Wynik wyszukiwania w bazie Embase – przeszukanie dla PEMBR + CP**

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja przeszukania
#1	pembrolizumab AND [embase]/lim	8 988	9 686
#2	'pembrolizumab'/exp AND [embase]/lim	8 618	9 282
#3	lambrolizumab AND [embase]/lim	94	94
#4	mk3475 AND [embase]/lim	14	15
#5	'mk-3475' AND [embase]/lim	584	592
#6	keytruda AND [embase]/lim	551	572
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	9 026	9 724
#8	lung AND [embase]/lim	1 360 592	1 375 994
#9	lungs AND [embase]/lim	118 787	119 915
#10	#8 OR #9	1 381 249	1 396 876
#11	cancer AND [embase]/lim	3 328 240	3 373 308
#12	cancers AND [embase]/lim	322 898	328 104
#13	carcinoma AND [embase]/lim	935 386	945 122
#14	tumor AND [embase]/lim	2 060 425	2 086 424
#15	tumors AND [embase]/lim	655 359	663 486
#16	tumour AND [embase]/lim	250 703	253 268
#17	tumours AND [embase]/lim	141 025	142 348
#18	neoplasm AND [embase]/lim	644 513	649 123
#19	neoplasms AND [embase]/lim	145 820	147 374
#20	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	4 398 883	4 452 944
#21	squamous AND [embase]/lim	182 237	184 479
#22	squam* AND [embase]/lim	186 288	188 574
#23	'squamous cell' AND [embase]/lim	158 589	160 618
#24	squamous-cell AND [embase]/lim	158 589	160 618
#25	epidermoid AND [embase]/lim	12 506	12 592
#26	epiderm* AND [embase]/lim	288 192	292 316
#27	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	455 679	461 869
#28	'lung cancer'/exp AND [embase]/lim	323 534	327 558
#29	#10 AND #20	527 009	533 944
#30	#28 OR #29	530 584	537 543
#31	'non-small cell lung cancer' AND [embase]/lim	105 992	107 620
#32	'non-small cell lung carcinoma' AND [embase]/lim	5 468	5 537
#33	nsclc AND [embase]/lim	65 682	66 705
#34	'non-small cell lung cancer'/exp AND [embase]/lim	126 892	128 851
#35	#31 OR #32 OR #33 OR #34	138 747	140 806

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja przeszukania
#36	#30 OR #35	532 392	539 354
#37	#27 AND #36	70 702	71 785
#38	'squamous cell carcinoma'/exp AND [embase]/lim	130 123	131 809
#39	"squamous cell carcinoma" AND [embase]/lim	140 255	142 059
#40	sqclc AND [embase]/lim	119	120
#41	scc AND [embase]/lim	28 413	28 764
#42	'squamous NSCLC' AND [embase]/lim	1 380	1 407
#43	'squamous cell lung cancer' AND [embase]/lim	1 071	1 082
#44	'squamous lung cancer' AND [embase]/lim	257	263
#45	'squamous cell carcinoma of the lung' AND [embase]/lim	1 211	1 1218
#46	'squamous carcinoma of the lung' AND [embase]/lim	65	65
#47	'pulmonary squamous cell carcinoma' AND [embase]/lim	180	181
#48	'epidermoid carcinoma' AND [embase]/lim	3 424	3 436
#49	'epidermoid cancer' AND [embase]/lim	356	357
#50	'epidermoid lung carcinoma' AND [embase]/lim	38	38
#51	'epidermoid lung cancer' AND [embase]/lim	48	49
#52	'lung squamous cell carcinoma' AND [embase]/lim	2 030	2 058
#53	'lung squamous carcinoma' AND [embase]/lim	280	283
#54	'lung squamous cancer' AND [embase]/lim	40	41
#55	'squamous cancer of the lung' AND [embase]/lim	7	7
#56	#38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55	161 405	163 508
#57	#37 OR #56	196 275	198 968
#58	#7 AND #57	<b>1 471</b>	1 578
#59	#7 AND #57 AND [1-3-2019]/sd	x	<b>158</b>
<b>Data przeszukania: 26 marca 2019 roku</b> <b>Data aktualizacji przeszukania: 23 maja 2019 roku</b>			

Tabela 71.  
Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane – przeszukanie dla PEMBR + CP

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja przeszukania
#1	pembrolizumab	648	971
#2	lambrolizumab	4	5
#3	MK3475	5	11
#4	"MK-3475"	109	200
#5	Keytruda	22	48
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	649	978

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja przeszukania
#7	lung	54 088	66 604
#8	lungs	2 945	3 562
#9	#7 OR #8	55 125	67 871
#10	cancer	132 938	165 508
#11	cancers	7 955	10 977
#12	carcinoma	31 045	38 304
#13	tumor	44 812	61 270
#14	tumors	15 825	21 820
#15	tumour	44 777	61 233
#16	tumours	15 824	21 819
#17	neoplasm	21 495	24 910
#18	neoplasms	56 827	59 690
#19	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	163 093	202 306
#20	squamous	7 233	9 448
#21	squam*	7 329	9 577
#22	"squamous cell"	6 099	7 615
#23	squamous-cell	6 099	7 616
#24	epidermoid	169	198
#25	epiderm*	6 150	7 441
#26	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	13 007	16 429
#27	MeSH descriptor: [Lung Neoplasms] explode all trees	6 686	6 794
#28	#9 AND #19	19 994	25 912
#29	#27 OR #28	20 096	26 016
#30	"non-small cell lung cancer"	7 906	10 852
#31	"non-small cell lung carcinoma"	504	582
#32	NSCLC	5 712	8 146
#33	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	3 637	3 702
#34	#30 OR #31 OR #32 OR #33	8 947	12 070
#35	#29 OR #34	20 358	26 319
#36	#26 AND #35	2 764	3 944
#37	MeSH descriptor: [Carcinoma, Squamous Cell] explode all trees	2 619	2 661
#38	"squamous cell carcinoma"	4 033	5 323
#39	SqCLC	1	3
#40	SCC	660	917
#41	"squamous NSCLC"	233	444
#42	"squamous cell lung cancer"	71	149

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja przeszukania
#43	"squamous lung cancer"	21	32
#44	"squamous cell carcinoma of the lung"	46	66
#45	"squamous carcinoma of the lung"	6	8
#46	"pulmonary squamous cell carcinoma"	0	0
#47	"epidermoid carcinoma"	64	81
#48	"epidermoid cancer"	20	22
#49	"epidermoid lung carcinoma"	0	0
#50	"epidermoid lung cancer"	4	4
#51	"lung squamous cell carcinoma"	58	76
#52	"lung squamous carcinoma"	1	3
#53	"lung squamous cancer"	1	1
#54	"squamous cancer of the lung"	0	0
#55	#37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54	6 029	7 692
#56	#36 OR #55	7 422	9 727
#57	#6 AND #56	<b>110</b>	191
#58	#6 AND #56 with Cochrane Library publication date from Mar 2019 to present	x	<b>63</b>
<b>Data przeszukania: 26 marca 2019 roku</b> <b>Data aktualizacji przeszukania: 23 maja 2019 roku</b>			

## A.1.2. Przeszukanie do porównania pośredniego z PEMBR

Tabela 72.

Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed; przeszukanie do porównania pośredniego z PEMBR)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja przeszukania
#1	pembrolizumab	2 312	2 517
#2	"pembrolizumab" [Supplementary Concept]	868	961
#3	lambrolizumab	2 319	2 524
#4	MK3475	4	4
#5	"MK-3475"	44	45
#6	Keytruda	2 318	2 523
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	2 332	2 537
#8	lung	853 249	860 269
#9	lungs	884 511	891 825
#10	#8 OR #9	884 511	891 825
#11	cancer	3 830 373	3 865 142
#12	cancers	3 224 838	3 250 610



Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja przeszukania
#13	carcinoma	903 571	910 941
#14	tumor	3 716 148	3 746 887
#15	tumors	3 277 962	3 303 895
#16	tumour	3 716 148	3 746 887
#17	tumours	3 277 962	3 303 895
#18	neoplasm	3 212 978	3 237 962
#19	neoplasms	3 169 834	3 194 417
#20	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	4 316 429	4 355 726
#21	#10 AND #20	358 402	362 155
#22	"Lung Neoplasms"[Mesh]	217 273	219 295
#23	#21 OR #22	366 033	369 790
#24	"non-small cell lung cancer"	49 042	49 876
#25	"non-small cell lung carcinoma"	48 710	49 468
#26	NSCLC	61 373	62 400
#27	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]	47 262	47 985
#28	#24 OR #25 OR #26 OR #27	67 126	68 211
#29	#23 OR #28	366 530	370 286
#30	#7 AND #29	<b>705</b>	778
#31	#7 AND #29 Filters: Publication date from 2019/03/01	x	<b>102</b>
<b>Data przeszukania: 22 marca 2019 roku</b> <b>Data aktualizacji przeszukania: 23 maja 2019 roku</b>			

Tabela 73.

Wynik wyszukiwania w bazie Embase (przeszukanie do porównania pośredniego z PEMBR)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja przeszukania
#1	pembrolizumab AND [embase]/lim	8 964	9 686
#2	'pembrolizumab'/exp AND [embase]/lim	8 594	9 282
#3	lambrolizumab AND [embase]/lim	94	94
#4	mk3475 AND [embase]/lim	14	15
#5	'mk-3475' AND [embase]/lim	584	592
#6	keytruda AND [embase]/lim	549	572
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	9 001	9 724
#8	lung AND [embase]/lim	1 358 738	1 375 994
#9	lungs AND [embase]/lim	118 666	119 915
#10	#8 OR #9	1 379 386	1 396 876
#11	cancer AND [embase]/lim	3 326 247	3 373 308

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja przeszukania
#12	cancers AND [embase]/lim	322 661	328 104
#13	carcinoma AND [embase]/lim	934 951	945 122
#14	tumor AND [embase]/lim	2 059 145	2 086 424
#15	tumors AND [embase]/lim	654 955	663 486
#16	tumour AND [embase]/lim	250 614	253 268
#17	tumours AND [embase]/lim	140 986	142 348
#18	neoplasm AND [embase]/lim	644 326	649 123
#19	neoplasms AND [embase]/lim	145 757	147 374
#20	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	4 396 471	4 452 944
#21	#10 AND #20	526 639	533 944
#22	'lung cancer'/exp AND [embase]/lim	323 341	327 558
#23	#21 OR #22	530 211	537 543
#24	'non-small cell lung cancer' AND [embase]/lim	105 914	107 620
#25	'non-small cell lung carcinoma' AND [embase]/lim	5 463	5 537
#26	nslc AND [embase]/lim	65 631	66 705
#27	'non-small cell lung cancer'/exp AND [embase]/lim	126 784	128 851
#28	#24 OR #25 OR #26 OR #27	138 638	140 806
#29	#23 OR #28	532 019	539 354
#30	#7 AND #29	<b>3 637</b>	3 917
#31	#7 AND #29 AND [1-3-2019]/sd	x	<b>413</b>
<b>Data przeszukania: 22 marca 2019 roku</b> <b>Data aktualizacji przeszukania: 23 maja 2019 roku</b>			

Tabela 74.

Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane (przeszukanie do porównania pośredniego z PEMBR)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja przeszukania
#1	pembrolizumab	648	971
#2	lambrolizumab	4	5
#3	MK3475	5	11
#4	"MK-3475"	109	200
#5	Keytruda	22	48
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	649	978
#7	lung	54 086	66 602
#8	lungs	2 945	3 562
#9	#7 OR #8	55 123	67 872
#10	cancer	132 937	165 509

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja przeszukania
#11	cancers	7 954	10 977
#12	carcinoma	31 046	38 304
#13	tumor	44 812	61 269
#14	tumors	15 826	21 818
#15	tumour	44 777	61 234
#16	tumours	15 825	21 819
#17	neoplasm	21 494	24 910
#18	neoplasms	56 826	59 690
#19	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	163 092	202 306
#20	#9 AND #19	19 993	25 912
#21	MeSH descriptor: [Lung Neoplasms] explode all trees	6 686	6 794
#22	#20 OR #21	20 095	26 016
#23	"non-small cell lung cancer"	7 906	10 852
#24	"non-small cell lung carcinoma"	504	582
#25	NSCLC	5 712	8 146
#26	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	3 637	3 702
#27	#23 OR #24 OR #25 OR #26	8 947	12 070
#28	#22 OR #27	20 357	26 319
#29	#6 AND #28	<b>197</b>	336
#30	#6 AND #28 with Cochrane Library publication date from Mar 2019 to present	x	<b>108</b>
<b>Data przeszukania: 22 marca 2019 roku</b> <b>Data aktualizacji przeszukania: 23 maja 2019 roku</b>			

## A.2. Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych, agencji i producentów leków

Tabela 75.  
Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania
<b>Towarzystwa naukowe</b>			
<b>ASCO – American Society of Clinical Oncology</b> ( <a href="https://meetinglibrary.asco.org">https://meetinglibrary.asco.org</a> )	pembrolizumab AND squamous	462 (17)	20.05.2019
	KEYNOTE-042	4 (2)	
	KEYNOTE-407	9 (1)	

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania
<b>ESMO – The European Society for Medical Oncology</b> ( <a href="http://oncologypro.esmo.org">http://oncologypro.esmo.org</a> )	pembrolizumab AND squamous	98 (4)	20.05.2019
	KEYNOTE-042 KEYNOTE-407	426 (3) 381 (7)	
<b>PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej</b> ( <a href="https://ptok.pl/strona_glowna">https://ptok.pl/strona_glowna</a> )	pembrolizumab AND squamous	0 (0)	20.05.2019
	KEYNOTE-042 KEYNOTE-407	1 (0) 0 (0)	
<b>PUO – Polska Unia Onkologii</b> ( <a href="http://www.puo.pl">http://www.puo.pl</a> )	pembrolizumab AND squamous	34 (0)	20.05.2019
	KEYNOTE-042 KEYNOTE-407	0 (0) 0 (0)	
<b>EORTC – Europejska Organizacja do Badań i Leczenia Raka</b> ( <a href="http://www.eortc.org">http://www.eortc.org</a> )	pembrolizumab AND squamous	31 (0)	20.05.2019
	KEYNOTE-042 KEYNOTE-407	18 (0) 18 (0)	
<b>Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji</b>			
<b>NICE</b> ( <a href="https://www.nice.org.uk/">https://www.nice.org.uk/</a> )	pembrolizumab AND squamous	16 (0)	20.05.2019
	KEYNOTE-042 KEYNOTE-407	2 (0) 0 (0)	
<b>FDA</b> ( <a href="https://www.fda.gov/">https://www.fda.gov/</a> )	pembrolizumab AND squamous	32 (1)	20.05.2019
	KEYNOTE-042 KEYNOTE-407	3 (1) 40 (1)	
<b>EMA</b> ( <a href="https://www.ema.europa.eu/">https://www.ema.europa.eu/</a> )	pembrolizumab AND squamous	203 (1)	20.05.2019
	KEYNOTE-042 KEYNOTE-407	5 (0) 1 (1)	
<a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a>	pembrolizumab AND squamous	126 (2)	20.05.2019
	KEYNOTE-042 KEYNOTE-407	2 (2) 3 (2)	
<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/">https://www.clinicaltrialsregister.eu/</a>	pembrolizumab AND squamous	60 (2)	20.05.2019
	KEYNOTE-042 KEYNOTE-407	0 (0) 1 (1)	
<b>Rejestry badań klinicznych na stronach producentów leków</b>			
<b>MSD</b> <a href="http://www.merck.com/clinical-trials/index.html">http://www.merck.com/clinical-trials/index.html</a>	pembrolizumab AND squamous	15 (3)	20.05.2019
	KEYNOTE-042 KEYNOTE-407	2 (2) 1 (1)	

### A.3. Badania wykluczone z analizy

#### A.3.1. Przeszukanie dla PEMBR + CP

Tabela 76.

Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia (przeszukanie dla PEMBR + CP)

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
1.	Griesinger 2018a	INTERWENCJA	Badanie obserwacyjne w postaci doniesienia konferencyjnego niezawierające wyników dla terapii skojarzonej PEMBR + PAC + CRB	Molecular testing, frequency of molecular alterations and targeted 1st-line treatment of patients with non-small cell lung carcinoma in Germany: First results from the prospective German Registry CRISP (AIO-TRK-0315); Griesinger F.; Eberhardt W.E.E.; Nusch A.; Reiser M.; Zahn M.-O.; Marschner N.W.; Jnicke M.; Fleitz A.; Spring L.; Sahlmann J.; Karatas A.; Hipper A.; Weichert W.; Rittmeyer A.; Metzenmacher M.; Waller C.F.; Sebastian M.; Thomas M.; 2018; Journal of Clinical Oncology. 2018;36;;
2.	Riudavets 2018	POPULACJA	Badanie obserwacyjne w postaci doniesienia konferencyjnego dotyczące populacji mieszanej pacjentów z SCC oraz niepłaskonabłonkowym NDRP leczonych w ramach I i ≥II linii leczenia	Correlation Between Immune-Related Adverse Events and Efficacy of Immune-Checkpoint Inhibitors in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer; Riudavets Melia M.; Gabriela Sullivan I.; Barba Joaquín A.; Anguera Palacios G.; Del Carpio Huerta L.; Moltó Valiente C.; Camacho Arellano S.D.; Moron Asensio S.; Gomila Pons P.; Andrés Granyó M.; Castillo Villegas D.; Facundo Molas C.; Garcia Planella E.; González Blanco C.; Genua Trullós I.; Tuneu Valls L.; Stantonyonge Sesnic N.; Barnadas Molins A.; Gich Saladich I.; Majem Tarruella M.; 2018; Journal of Thoracic Oncology. 2018;13:S485-S486;
3.	Virik 2018	POPULACJA/INTERWENCJA	Badanie obserwacyjne w postaci doniesienia konferencyjnego dotyczące populacji mieszanej pacjentów z SCC oraz niepłaskonabłonkowym NDRP, brak osobnych wyników dla PEMBR w monoterapii oraz terapii skojarzonej	Immune Checkpoint Inhibitors (ICIs) in NSCLC: Immune Related Adverse Events (irAEs) and Outcomes. A Canadian Single Institution Experience; Virik K.; Basulaiman B.; Robinson A.; Hopman W.; Virik K.; 2018; Journal of Thoracic Oncology. 2018;13:S868;
4.	Zhang 2018	METODYKA	Analiza wtórna badań KN-407 i IMpower131, porównanie pośrednie PEMBR + CTH vs ATEZO + CTH w I linii leczenia SCC	Which is the optimal immunotherapy for advanced squamous non-small-cell lung cancer in combination with chemotherapy: Anti-PD-1 or anti-PD-L1? 11 Medical and Health Sciences 1112 Oncology and Carcinogenesis; Zhang Y.; Zhou H.; Zhang L.; 2018; Journal for ImmunoTherapy of Cancer. 2018;6;;
5.	Khan 2018	INTERWENCJA	Przegląd systematyczny dotyczący populacji z NDRP oceniający monoterapię przeciwciałami anty-PD-1/PD-L1 (w tym PEMBR) oraz CTH	Comparative analysis of immune checkpoint inhibitors and chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials; Khan, Muhammad; Lin, Jie; Liao, Guixiang; Tian, Yunhong; Liang, Yingying; Li, Rong; Liu, Mengzhong; Yuan, Yawei; 2018; Medicine (Baltimore). 2018 Aug;97(33):e11936. doi: 10.1097/MD.00000000000011936.; http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000011936;

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
6.	Katoh 2018	METODYKA	Praca pogładowa	Combination immuno-oncology therapy with pembrolizumab, an anti-PD-1 monoclonal antibody targeting immune evasion, and standard chemotherapy for patients with the squamous and non-squamous subtypes of non-small cell lung cancer; Katoh, Masaru; 2018; J Thorac Dis. 2018 Sep;10(9):5178-5183. doi: 10.21037/jtd.2018.08.123.; <a href="http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2018.08.123">http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2018.08.123</a> ;
7.	NCT03631199 2018	INTERWENCJA	Metodyka randomizowanego badania klinicznego (CANOPY-1) oceniającego PEMBR + PAC + CRB vs Kanakinumab + PEMBR + PAC + CRB w I linii leczenia NDRP	Study of Efficacy and Safety of Pembrolizumab Plus Platinum-based Doublet Chemotherapy With or Without Canakinumab in Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Non-squamous and Squamous NSCLC Subjects; NCT03631199; 2018; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/nct03631199">https://clinicaltrials.gov/show/nct03631199</a> . 2018;
8.	Jia 2015	INTERWENCJA	Przegląd systematyczny dotyczący populacji z NDRP oceniający monoterapię przeciwciałami anty-PD-1/PD-L1 (w tym PEMBR)	Evaluation of the efficacy and safety of anti-PD-1 and anti-PD-L1 antibody in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC): A meta-analysis; Jia M.; Feng W.; Kang S.; Zhang Y.; Shen J.; He J.; Jiang L.; Wang W.; Guo Z.; Peng G.; Chen G.; He J.; Liang W.; 2015; Journal of Thoracic Disease. 2015;7:455-461;
9.	Zhu 2016	INTERWENCJA	Przegląd systematyczny dotyczący populacji z NDRP oceniający monoterapię i/lub terapię skojarzoną przeciwciałami anty-PD-1/PD-L1 (w tym PEMBR) nie zawierający wyników dla PEMBR + PAC + CRB	Anti-PD-1/PD-L1 Therapy as a Promising Option for Non-Small Cell Lung Cancer: a Single arm Meta-Analysis; Zhu L.; Jing S.; Wang B.; Wu K.; Shenglin M.A.; Zhang S.; 2016; Pathology and Oncology Research. 2016;22:331-339;
10.	Yu 2017	INTERWENCJA	Przegląd systematyczny dotyczący populacji z NDRP oceniający monoimmunoterapię (w tym PEMBR) oraz CTH	Comparative beneficiary effects of immunotherapy against chemotherapy in patients with advanced NSCLC: Meta-analysis and systematic review; Yu D.-P.; Cheng X.; Liu Z.-D.; Xu S.-F.; 2017; Oncology Letters. 2017;14:1568-1580;
11.	Griesinger 2017a	INTERWENCJA	Badanie obserwacyjne w postaci doniesienia konferencyjnego niezawierające wyników dla terapii skojarzonej PEMBR + PAC + CRB	Molecular testing, frequency of molecular alterations and first-line treatment of patients with non-small cell lung carcinoma (NSCLC) in Germany. First results from the prospective German Registry CRISP (AIO-TRK-0315); Griesinger F.; Eberhardt W.E.; Nusch A.; Reiser M.; Losem C.; Ketzler-Henkel S.; Zahn M.-O.; Marschner N.; Jänicke M.; Fleitz A.; Spring L.; Sahlmann J.; Hipper A.; Karatas A.; De Wit M.; Metzzenmacher M.; Waller C.F.; Kern J.; Weichert W.; Sebastian M.; Thomas M.; 2017; Oncology Research and Treatment. 2017;40:136;
12.	Griesinger 2017b	INTERWENCJA	Badanie obserwacyjne w postaci doniesienia konferencyjnego niezawierające wyników dla terapii skojarzonej PEMBR + PAC + CRB	Molecular testing and first-line treatment of patients with NSCLC. First results from the German CRISP Study (AIO-TRK-0315); Griesinger F.; Eberhardt W.; Nusch A.; Reiser M.; Losem C.; Ketzler-Henkel S.; Zahn M.; Marschner N.; Jänicke M.; Fleitz A.; Spring L.; Sahlmann J.; Karatas A.; Hipper A.; De Wit M.; Metzzenmacher M.; Waller C.; Kern J.; Weichert W.; Sebastian M.; Thomas M.; 2017; Journal of Thoracic Oncology. 2017;12:S2237;

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
13.	Griesinger 2018b	INTERWENCJA	Badanie obserwacyjne w postaci doniesienia konferencyjnego niezawierające wyników dla terapii skojarzonej PEMBR + PAC + CRB	Molecular testing, frequency of molecular alterations and first-line treatment of patients with non-small cell lung carcinoma (NSCLC) in Germany. First results from the prospective German registry CRISP (AIO-TRK-0315); Griesinger F.; Eberhardt W.; Nusch A.; Reiser M.; Losem C.; Ketzler-Henkel S.; Zahn M.-O.; Marschner N.; Jänicke M.; Fleitz A.; Spring L.; Karatas A.; Hipper A.; De Wit M.; Metzenmacher M.; Waller C.; Kern J.; Weichert W.; Sebastian M.; Thomas M.; 2018; Oncology Research and Treatment. 2018;41:17;
14.	Griesinger 2018c	INTERWENCJA	Badanie obserwacyjne w postaci doniesienia konferencyjnego niezawierające wyników dla terapii skojarzonej PEMBR + PAC + CRB	Molecular testing, frequency of molecular alterations and first-line treatment of patients with non-small cell lung carcinoma (NSCLC) in Germany. First results from the prospective German Registry CRISP (AIO-TRK-0315); Griesinger F.; Eberhardt W.E.E.; Nusch A.; Reiser M.; Losem C.; Marschner N.; Jänicke M.; Fleitz A.; Spring L.; Karatas A.; Hipper A.; De Wit M.; Metzenmacher M.; Waller C.; Weichert W.; Sebastian M.; Thomas M.; 2018; Pneumologie. 2018;72;;
15.	Garassino 2018	INTERWENCJA	Metodyka randomizowanego badania klinicznego (ECHO-306/KN-715) w postaci doniesienia konferencyjnego oceniającego PEMBR + PAC + CRB vs Epacadostat + PEMBR + PAC + CRB vs Epacadostat + PEMBR w I linii leczenia NDRP	Phase 3 study of epacadostat plus pembrolizumab with or without platinum-based chemotherapy vs pembrolizumab plus chemotherapy for first-line metastatic non-small cell lung cancer (mNSCLC); ECHO-306/KEYNOTE-715; Garassino M.; Rubin S.; Zhao Y.; Luo Y.; Samkari A.; Hui R.; 2018; Journal of Thoracic Oncology. 2018;13:S115;
16.	Hui 2018	INTERWENCJA	Metodyka randomizowanego badania klinicznego (ECHO-306/KN-715) w postaci doniesienia konferencyjnego oceniającego PEMBR + PAC + CRB vs Epacadostat + PEMBR + PAC + CRB vs Epacadostat + PEMBR w I linii leczenia NDRP	ECHO-306/KEYNOTE-715: A phase 3 study of first-line epacadostat plus pembrolizumab with or without platinum-based chemotherapy vs pembrolizumab plus platinum-based chemotherapy plus placebo for metastatic non-small cell lung cancer (mNSCLC); Hui R.; Munteanu M.; Zhao Y.; Luo Y.; Samkari A.; Garassino M.C.; 2018; Journal of Clinical Oncology. 2018;36;;
17.	Wang 2016	INTERWENCJA	Przegląd systematyczny dotyczący populacji z NDRP oceniający monoterapię przeciwciałami anty-PD-1/PD-L1 (w tym PEMBR) oraz CTH	A meta-analysis of efficacy and safety of antibodies targeting PD-1/PD-L1 in treatment of advanced non-small cell lung cancer; Wang C.; Yu X.; Wang W.; 2016; Medicine (United States). 2016;95;;
18.	Pillai 2016	INTERWENCJA	Przegląd systematyczny w postaci doniesienia konferencyjnego dotyczący populacji z NDRP oceniający monoterapię przeciwciałami anty-PD-1/PD-L1 (w tym PEMBR)	Evaluation of toxicity profile of PD-1 versus PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer (NSCLC); Pillai R.N.; Behera M.; Owon koko T.K.; Kamphorst A.O.; Pakkala S.; Belani C.P.; Khuri F.R.; Ahmed R.; Ramalingam S.S.; 2016; Journal of Clinical Oncology. 2016;34;;

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
19.	Diehl 2017	POPULACJA/INTERWENCJA	Badanie obserwacyjne dotyczące pacjentów z guzami litymi oceniające monoterapię przeciwciałami anty-PD-1 (w tym PEMBR)	Relationships between lymphocyte counts and treatment-related toxicities and clinical responses in patients with solid tumors treated with PD-1 checkpoint inhibitors; Diehl A.; Yarchoan M.; Hopkins A.; Jaffee E.; Grossman S.A.; 2017; Oncotarget. 2017;8:114268-114280;
20.	Kim 2017	INTERWENCJA	Przegląd systematyczny dotyczący populacji z NDRP oceniający monoterapię przeciwciałami anty-PD-1/PD-L1 (w tym PEMBR) oraz CTH	Survival benefit of immune checkpoint inhibitors according to the histology in non-small-cell lung cancer: A meta-analysis and review; Kim B.J.; Kim J.H.; Kim H.S.; 2017; Oncotarget. 2017;8:51779-51785;
21.	Sorscher 2017	METODYKA	List edytorski	Pembrolizumab in non-small-cell lung cancer; Steven S.; 2017; New England Journal of Medicine. 2017;376:996-997;
22.	Schulze 2017	METODYKA	Praca pogładowa	PD-1 targeted Immunotherapy as first-line therapy for advanced non-small-cell lung cancer patients; Schulze A.B.; Schmidt L.H.; 2017; Journal of Thoracic Disease. 2017;9:E384-E386;
23.	Ciccarese 2017	POPULACJA/INTERWENCJA	Przegląd systematyczny dotyczący pacjentów z guzami litymi oceniający monoterapię przeciwciałami anty-PD-1/PD-L1 (w tym PEMBR)	The incidence and relative risk of pulmonary toxicity in patients treated with anti-PD1/PD-L1 therapy for solid tumors: A meta-analysis of current studies; Ciccarese C.; Iacovelli R.; Bria E.; Modena A.; Massari F.; Brunelli M.; Fantinel E.; Bimbatti D.; Zamboni G.A.; Artibani W.; Tortora G.; 2017; Immunotherapy. 2017;9:579-587;
24.	Wang. 2017	POPULACJA/INTERWENCJA	Przegląd systematyczny dotyczący pacjentów z nowotworami złośliwymi oceniający monoterapię przeciwciałami anty-PD-1/PD-L1 (w tym PEMBR)	Immune-related adverse events associated with anti-PD-1/PD-L1 treatment for malignancies: A meta-analysis; Wang P.-F.; Chen Y.; Song S.-Y.; Wang T.-J.; Ji W.-J.; Li S.-W.; Liu N.; Yan C.-X.; 2017; Frontiers in Pharmacology. 2017;8;
25.	Wang 2017	METODYKA	Badanie obserwacyjne w postaci doniesienia konferencyjnego – analiza w subpopulacji z wybranymi AE	Poor performance status and BRAF mutation predict grade 3-5 immune-related adverse events in pts with advanced NSCLC; Wang Y.; Shi J.; Li W.; Gao G.; Ren S.; Zhou C.; 2017; Journal of Thoracic Oncology. 2017;12:S2433;
26.	Sanoyan. 2017	INTERWENCJA	Badanie obserwacyjne w postaci doniesienia konferencyjnego niezawierające wyników dla terapii skojarzonej PEMBR + PAC + CRB	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; Sanoyan D.A.; Siebenhüner A.; Delaloye R.; Bankel L.; Paulino T.D.L.; Curioni A.; 2017; Annals of Oncology. 2017;28:xi7;
27.	Weng 2018	POPULACJA/INTERWENCJA	Przegląd systematyczny dotyczący populacji z nowotworami litymi oceniający monoterapię przeciwciałami anty-PD-1/PD-L1 (w tym PEMBR) oraz CTH	Clinical and molecular characteristics associated with the efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors for solid tumors: A meta-analysis; Weng Y.M.; Peng M.; Hu M.X.; Yao Y.; Song Q.B.; 2018; OncoTargets and Therapy. 2018;11:7529-7542;



Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
28.	Sone 2018	INTERWENCJA	Badanie obserwacyjne w postaci doniesienia konferencyjnego niezawierające wyników dla terapii skojarzonej PEMBR + PAC + CRB	A retrospective analysis of the efficacy of immune checkpoint inhibitors (ICIs) to advanced non-small cell cancer (NSCLC) patients (pts) with central nerve system (CNS) metastasis; Sone T.; Kasahara K.; Shirasaki H.; Amino Y.; Nishi K.; Kurokawa K.; Kita T.; Araya T.; Yoneda T.; Tanimura K.; Sakai T.; Terada N.; Matsuoka H.; Koba H.; Tambo Y.; Kimura H.; 2018; Journal of Clinical Oncology. 2018;36;
29.	Ksienski 2018	INTERWENCJA	Badanie obserwacyjne w postaci doniesienia konferencyjnego niezawierające wyników dla terapii skojarzonej PEMBR + PAC + CRB	Experience of nivolumab and pembrolizumab in metastatic non-small cell lung cancer in routine clinical practice (mNSCLC); Ksienski D.; Brooks E.G.; Fenton D.; Fiorino L.; Geller G.S.; Poonja Z.; Glick D.; 2018; Journal of Clinical Oncology. 2018;36;
30.	Song 2018	INTERWENCJA	Przegląd systematyczny dotyczący populacji z NDRP oceniający monoterapię przeciwciałami anty-PD-1/PD-L1 (w tym PEMBR) oraz CTH	Systematic literature review of treatments for patients with untreated advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC); Song J.; Huang M.; Kelkar S.S.; Zhou Z.; Zhang Y.; 2018; Value in Health. 2018;21:S15-S16;
31.	Saijo 2018	INTERWENCJA	Badanie obserwacyjne w postaci doniesienia konferencyjnego niezawierające wyników dla terapii skojarzonej PEMBR + PAC + CRB	Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Non-Small Cell Lung Cancer in Our Institution: A Retrospective Study; Saijo N.; Inagaki Y.; Abe Y.; Kono S.; Taniguchi Y.; Otsuka K.; Naoki Y.; Tamiya A.; Okishio K.; Atagi S.; 2018; Journal of Thoracic Oncology. 2018;13:S900;
32.	NA 2019	INNE	Język publikacji	KEYNOTE-407 confirms additional benefits of pembrolizumab in squamous cell carcinoma; NA; 2019; Tumor Diagnostik und Therapie. 2019;40:146;
33.	Chen 2019	POPULACJA	Badanie obserwacyjne w postaci doniesienia konferencyjnego dotyczące populacji mieszanej pacjentów z SCC oraz niepłaskonabłonkowym NDRP leczonych w ramach I i ≥II linii leczenia	Correlation of Survival Outcomes with Clinical and Molecular features in Lung Cancer Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors; Chen R.; Azzouqa A.G.; Zhang Y.; Marin-Acevedo J.A.; Manochakian R.; Lou Y.; 2019; International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2019;104:232;
34.	Kuo 2019	POPULACJA/INTERWENCJA	Badanie obserwacyjne dotyczące populacji mieszanej pacjentów z SCC oraz niepłaskonabłonkowym NDRP, dawka PEMBR w monoterapii oraz terapii skojarzonej z P-CTH niezgodna z PICO (2 mg/kg)	Comparison of a combination of chemotherapy and immune checkpoint inhibitors and immune checkpoint inhibitors alone for the treatment of advanced and metastatic non-small cell lung cancer; Kuo C.-H.S.; Wang C.-C.; Huang Y.-C.; Pavlidis S.; Liu C.-Y.; Ko H.-W.; Chung F.-T.; Lin T.-Y.; Wang C.-L.; Guo Y.-K.; Yang C.-T.; 2019; Thoracic Cancer. 2019;10:1158-1166;

### A.3.2. Przeszukanie do porównania pośredniego z PEMBR

Tabela 77.

Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia (przeszukanie do porównania pośredniego z 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. 2017;12:S1917</i>
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 pogładowa	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.
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.; Patnaik A. Pembrolizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone as first-line therapy for NSCLC. <i>Journal of Thoracic Oncology.</i> 2015;10:S428
8.	Garon 2017	PUNKTY KOŃCOWE	Ocena farmakodynamiki pembrolizumabu	Garon E.; Reck M.; Rodríguez-Abreu D.; Robinson A.; Hui R.; T bor 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). <i>Journal of Thoracic Oncology.</i> 2017;12:S1290-S1291

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
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. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> . 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. <i>Journal of clinical oncology</i> . 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. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 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. <i>Value in health</i> . 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.; Patnaik 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. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> . 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. <i>European Journal of Heart Failure</i> . 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. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> . 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, 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

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
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 pogładowa	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	PUNKTY KOŃCOWE	Analiza w podgrupach dotycząca punktów końcowych 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. Conference: 15th annual meeting of japanese society of medical oncology, JSMO 2017. Japan.</i> 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
25.	Uenami. 2018	METODYKA	Opis dwóch pojedynczych przypadków	Uenami T.; Ishijima M.; Kanazu M.; Kurebe H.; Edahiro R.; Nishida K.; Akazawa Y.; Yano Y.; Yamaguchi T.; Mori M. Two cases of response to pembrolizumab in epidermal growth factor receptor mutated lung adenocarcinoma patients with programmed death-ligand 1 overexpression. <i>Annals of Translational Medicine.</i> 2018;6: 2018
26.	Diem 2018	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów leczonych PEMBR w monoterapii I linii NDRP	Diem S.; Fässler M.; Ali O.H.; Siano M.; Niederer R.; Berner F.; Roux G.-A.; Ackermann C.J.; Schmid S.; Güsewell S.; Früh M.; Flatz L. Risk score for non-small cell lung cancer patients starting checkpoint inhibitor treatment. <i>Cancer Management and Research.</i> 2018;10:5537-5544. 2018
27.	Pradere 2018	METODYKA	List edytorski opisujący dwa pojedyncze przypadki czerniaka leczonego PEMBR	Pradere P.; Boutros C.; Scoazec J.Y.; Dorfmüller P.; Leroy-Ladurie F.; Boulate D.; Le Pavec J.; Robert C. Pulmonary nodules and immunotherapy: disease progression or toxicity of anti-PD1/anti-PDL1 checkpoint inhibitors? <i>European Journal of Cancer.</i> 2018;93:144-146. 2018

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
28.	Lisberg 2018	METODYKA	Nierandomizowane badanie II fazy	Lisberg A.E.; Cummings A.L.; Goldman J.W.; Bornazyan K.; Reese N.D.; Wang T.; Coluzzi P.; Ledezma B.A.; Mendenhall M.A.; Jones B.; Madrigal J.; Carroll J.M.; Gukasyan J.; Williams T.; Sauer L.; Wells C.L.; Hardy A.R.; Linares P.J.; Adame C.R.; Garon E.B. A phase II study of pembrolizumab in EGFRmutant, PD-L1+, tyrosine kinase inhibitor (TKI) naive patients with advanced NSCLC. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2018;36:. 2018
29.	Junker A. 2018	INNE	Język publikacji	Junker A. Advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Pembrolizumab as first-line treatment is better than platinum-based chemotherapy. <i>Krankenhauspharmazie</i> . 2018;39:367-368. 2018
30.	Marur 2018	METODYKA	Analiza wtórna randomizowanych badań klinicznych (CheckMate 057, KEYNOTE-010, OAK, POPLAR) oceniających terapię anty PD1/PD-L1 (w tym PEMBR) względem DCT w >I leczenia NDRP	Marur S.; Singh H.; Mishra-Kalyani P.; Larkins E.; Keegan P.; Sridhara R.; Blumenthal G.M.; Pazdur R. FDA analyses of survival in older adults with metastatic non-small cell lung cancer in controlled trials of PD-1/PD-L1 blocking antibodies. <i>Seminars in Oncology</i> . 2018;45:220-225. 2018
31.	Tsakamoto 2018	METODYKA	Badanie obserwacyjne w postaci opisu dwóch pojedynczych przypadków leczonych PEMBR w I i II linii NDRP	Tsakamoto J.; Monteiro M.; Vale S.; Lemos C.; Scarpelli T.; Carvalho L.; Pezzutti D.; Brandao R. Thromboembolic Events Related to Treatment with Checkpoint Inhibitors: Report of Two Cases. <i>Case Reports in Oncology</i> . 2018;11:648-653. 2018
32.	Narváez 2018	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów leczonych PEMBR w monoterapii I linii NDRP, analiza dla subpopulacji z wybranymi AE	Narváez J.; Juárez-López P.; LLuch J.; Narváez J.A.; Palmero R.; García del Muro X.; Nolla J.M.; Domingo-Domenech E. Rheumatic immune-related adverse events in patients on anti-PD-1 inhibitors: Fasciitis with myositis syndrome as a new complication of immunotherapy. <i>Autoimmunity Reviews</i> . 2018;17:1040-1045. 2018
33.	Mueller 2018	METODYKA	Analiza wtórna w postaci doniesienia konferencyjnego - symulacja danych RWD na podstawie randomizowanego badania KEYNOTE-024 oraz badania obserwacyjnego w populacji Niemiec	Mueller S.; Heeg B.; Wilke T. Pre-approval simulation of real-world outcomes: development of a methodological framework. <i>Value in Health</i> . 2018;21:S358. 2018
34.	Kartolo 2018	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów leczonych PEMBR w monoterapii I linii NDRP, analiza dla subpopulacji z wybranymi AE	Kartolo A.; Sattar J.; Sahai V.; Baetz T.; Lakoff J.M. Predictors of immunotherapy-induced immune-related adverse events. <i>Current Oncology</i> . 2018;25:e403-e410. 2018
35.	Takamori 2018	METODYKA	Opis pojedynczego przypadku	Takamori S.; Takada K.; Toyokawa G.; Azuma K.; Shimokawa M.; Jogo T.; Yamada Y.; Hirai F.; Tagawa T.; Kawahara A.; Akiba J.; Okamoto I.; Nakanishi Y.; Oda Y.; Hoshino T.; Maehara Y. PD-L2 expression as a potential predictive biomarker for the response to anti-PD-1 drugs in patients with non-small cell lung cancer. <i>Anticancer Research</i> . 2018;38:5897-5901. 2018
36.	Pérol. 2018	INNE	Język publikacji	Pérol M.; Swalduz A.; Paulus V.; Avrillon V. First-line chemotherapy including maintenance therapy and anti-angiogenic therapy in advanced NSCLC without oncogenic addiction. <i>Revue des Maladies Respiratoires Actualites</i> . 2018;10:369-379. 2018

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
37.	Shankar 2018	METODYKA	Praca pogładowa	Shankar B.; Naidoo J. PD-1 and PD-L1 inhibitor toxicities in non-small cell lung cancer. <i>Journal of Thoracic Disease</i> . 2018;10:S4034-S4037. 2018
38.	Soyano 2018	INTERWENCJA	Dawka PEMBR niezgodna z PICO (2mg/kg)	Soyano A.E.; Dholaria B.; Marin-Acevedo J.A.; Diehl N.; Hodge D.; Luo Y.; Manochkian R.; Chumsri S.; Adjei A.; Knutson K.L.; Lou Y. Peripheral blood biomarkers correlate with outcomes in advanced non-small cell lung Cancer patients treated with anti-PD-1 antibodies. <i>Journal for ImmunoTherapy of Cancer</i> . 2018;6:. 2018
39.	Salem 2018	INTERWENCJA	Dawka PEMBR niezgodna z PICO (2mg/kg lub 3mg/kg)	Salem J.-E.; Manouchehri A.; Moey M.; Lebrun-Vignes B.; Bastarache L.; Pariente A.; Gobert A.; Spano J.-P.; Balko J.M.; Bonaca M.P.; Roden D.M.; Johnson D.B.; Moslehi J.J. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. <i>The Lancet Oncology</i> . 2018;19:1579-1589. 2018
40.	Siegel 2018	POPULACJA/INTERWENCJA	Badanie obserwacyjne w subpopulacji z różnymi nowotworami złośliwymi ze stwierdzonymi zaburzeniami pęcherzowymi ( <i>bullous disorders</i> ), w której stosowano monoterapię przeciwciałami anti-PD-1 (w tym 1 przypadek leczony PEMBR)	Siegel J.; Totonchy M.; Damsky W.; Berk-Krauss J.; Castiglione F.; Szoln M.; Petrylak D.P.; Fischbach N.; Goldberg S.B.; Decker R.H.; Stamatouli A.M.; Hafez N.; Glusac E.J.; Tomayko M.M.; Leventhal J.S. Bullous disorders associated with anti-PD-1 and anti-PD-L1 therapy: A retrospective analysis evaluating the clinical and histopathologic features, frequency, and impact on cancer therapy. <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> . 2018;79:1081-1088. 2018
41.	Tay 2018	METODYKA	Praca pogładowa - analiza dla subpopulacji z wybranymi AE	Tay R.Y.; Califano R. Checkpoint Inhibitor Pneumonitis — Real-World Incidence and Risk. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> . 2018;13:1812-1814. 2018
42.	Suresh 2018	POPULACJA/INTERWENCJA	Badanie obserwacyjne w subpopulacji z NDRP ze stwierdzonym ogólnym zapaleniem płuc (pneumonitis), w której stosowano monoterapię przeciwciałami anti-PD-1 (w tym 2 przypadki leczone PEMBR)	Suresh K.; Voong K.R.; Shankar B.; Forde P.M.; Ettinger D.S.; Marrone K.A.; Kelly R.J.; Hann C.L.; Levy B.; Feliciano J.L.; Brahmer J.R.; Feller-Kopman D.; Lerner A.D.; Lee H.; Yarmus L.; D'Alessio F.; Hales R.K.; Lin C.T.; Psoter K.J.; Danoff S.K.; Naidoo J. Pneumonitis in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Receiving Immune Checkpoint Immunotherapy: Incidence and Risk Factors. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> . 2018;13:1930-1939. 2018
43.	Eshet 2018	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów leczonych PEMBR w monoterapii I linii NDRP, analiza dla subpopulacji z wybranymi AE	Eshet Y.; Baruch E.N.; Shapira-Frommer R.; Steinberg-Silman Y.; Kuznetsov T.; Ben-Betzalel G.; Daher S.; Gluck I.; Asher N.; Apter S.; Schachter J.; Bar J.; Boursi B.; Markel G. Clinical significance of pancreatic atrophy induced by immune-checkpoint inhibitors: A case-control study. <i>Cancer Immunology Research</i> . 2018;6:1453-1458. 2018
44.	EI Majzoub 2019	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów leczonych PEMBR w monoterapii I linii NDRP	EI Majzoub I.; Qdaisat A.; Thein K.Z.; Win M.A.; Han M.M.; Jacobson K.; Chaffari P.S.; Prejean M.; Reyes-Gibby C.; Yeung S.-C.J. Adverse Effects of Immune Checkpoint Therapy in Cancer Patients Visiting the Emergency Department of a Comprehensive Cancer Center. <i>Annals of Emergency Medicine</i> . 2019;73:79-87. 2019
45.	Lin 2019	POPULACJA/INTERWENCJA	Badanie obserwacyjne w subpopulacji z różnymi nowotworami złośliwymi ze stwierdzonymi zaburzeniami przysadki mózgowej ( <i>hypophysitis</i> ), w której stosowano monoterapię przeciwciałami	Lin C.-H.; Chen K.-H.; Chen K.-Y.; Shih S.-R.; Lu J.-Y. Immune checkpoint inhibitor therapy-induced hypophysitis ~ a case series of Taiwanese patients. <i>Journal of the Formosan Medical Association</i> . 2019;118:524-529. 2019

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
			anty-PD-1/PD-1, CTLA-4 (w tym 1 przypadek leczony PEMBR)	
46.	Kiriu 2019	POPULACJA	Pacjenci w >1 linii leczenia NDRP	Kiriu T.; Yamamoto M.; Nagano T.; Koyama K.; Katsurada M.; Tamura D.; Nakata K.; Tachihara M.; Kobayashi K.; Nishimura Y. Prognostic value of red blood cell distribution width in non-small cell lung cancer treated with anti-programmed cell death-1 antibody. <i>In Vivo</i> . 2019;33:213-220. 2019
47.	Kotwal 2019	POPULACJA/INTERWENCJA	Badanie obserwacyjne w subpopulacji osób z różnymi nowotworami złośliwymi ze stwierdzoną cukrzycą insulinozależną, w której stosowano monoterapię przeciwciałami anty-PD-1/CTLA-4 (w tym PEMBR)	Kotwal A.; Haddox C.; Block M.; Kudva Y.C. Immune checkpoint inhibitors: An emerging cause of insulin-dependent diabetes. <i>BMJ Open Diabetes Research and Care</i> . 2019;7:.. 2019
48.	Varkaris. 2019	METODYKA	Opis pojedynczego przypadku	Varkaris A.; Sehgal K.; Rangachari D.; Costa D.B. Complete and Sustained Response of Brain Metastases to Programmed Death 1 Antibody Monotherapy in Treatment-naive Programmed Death Ligand 1–Positive Lung Cancer. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> . 2019;14:e34-e36. 2019
49.	Katayama 2019	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów leczonych PEMBR w monoterapii I linii NDRP	Katayama Y.; Yamada T.; Tanimura K.; Yoshimura A.; Takeda T.; Chihara Y.; Tamiya N.; Kaneko Y.; Uchino J.; Takayama K. Impact of bowel movement condition on immune checkpoint inhibitor efficacy in patients with advanced non-small cell lung cancer. <i>Thoracic Cancer</i> . 2019;10:526-532. 2019
50.	Ji 2019	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów leczonych PEMBR w monoterapii I linii NDRP	Ji H.-H.; Tang X.-W.; Dong Z.; Song L.; Jia Y.-T. Adverse Event Profiles of Anti-CTLA-4 and Anti-PD-1 Monoclonal Antibodies Alone or in Combination: Analysis of Spontaneous Reports Submitted to FAERS. <i>Clinical Drug Investigation</i> . 2019;39:319-330. 2019
51.	Yoneshima 2019	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów leczonych PEMBR w monoterapii I linii NDRP	Yoneshima Y.; Tanaka K.; Shiraishi Y.; Hata K.; Watanabe H.; Harada T.; Otsubo K.; Iwama E.; Inoue H.; Masuda S.; Nakanishi Y.; Okamoto I. Safety and efficacy of PD-1 inhibitors in non-small cell lung cancer patients positive for antinuclear antibodies. <i>Lung Cancer</i> . 2019;130:5-9. 2019
52.	Zhao. 2019	INTERWENCJA	Monoterapia przeciwciałami anty-PD-1/PD-L1	Zhao S.; Gao G.; Li W.; Li X.; Zhao C.; Jiang T.; Jia Y.; He Y.; Li A.; Su C.; Ren S.; Chen X.; Zhou C. Antibiotics are associated with attenuated efficacy of anti-PD-1/PD-L1 therapies in Chinese patients with advanced non-small cell lung cancer. <i>Lung Cancer</i> . 2019;130:10-17. 2019
53.	Hammer 2019	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów leczonych PEMBR w monoterapii I linii NDRP	Hammer, Mark; Bagley, Stephen; Aggarwal, Charu; Bauml, Joshua; Nachiappan, Arun C; Simone, Charles B 2nd; Langer, Corey; Katz, Sharyn I. Thoracic Imaging of Non-Small Cell Lung Cancer Treated With Anti-programmed Death Receptor-1 Therapy. <i>Curr Probl Diagn Radiol</i> . 2019 Mar - Apr;48(2):142-147. doi: 10.1067/j.cpradiol.2018.01.005. Epub 2018 Jan 31. 2019

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
54.	Turner 2018	METODYKA	Analiza wtórna 3 randomizowanych badań klinicznych (2 dla czerniaka: KEYNOTE-002, KEYNOTE-010, 1 dla NDRP: KEYNOTE-024), której celem jest ocena farmakokinetyki PEMBR	Turner, David C; Kondic, Anna G; Anderson, Keaven M; Robinson, Andrew G; Garon, Edward B; Riess, Jonathan Wesley; Jain, Lokesh; Mayawala, Kapil; Kang, Jiannan; Ebbinghaus, Scot W; Sinha, V kram; de Alwis, Dinesh P; Stone, Julie A. Pembrolizumab Exposure-Response Assessments Challenged by Association of Cancer Cachexia and Catabolic Clearance. Clin Cancer Res. 2018 Dec 1;24(23):5841-5849. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0415. Epub 2018 Jun 11. 2018
55.	Villaruz 2019	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów leczonych PEMBR w monoterapii I linii NDRP	Villaruz, Liza C; Anceviski Hunter, Katerina; Kurland, Brenda F; Abberbock, Shira; Herbst, Cameron; Dacic, Sanja. Comparison of PD-L1 immunohistochemistry assays and response to PD-1/L1 inhibitors in advanced non-small-cell lung cancer in clinical practice. Histopathology. 2019 Jan;74(2):269-275. doi: 10.1111/his.13729. Epub 2018 Oct 29. 2019
56.	Garon-Czml 2019	POPULACJA	Pacjenci z czerniakiem leczeni PEMBR w II linii leczenia	Garon-Czml, Julie; Petitpain, Nadine; Rouby, Franck; Sassier, Marion; Babai, Samy; Yelehe-Okouma, Melissa; Weryha, Georges; Klein, Marc; Gillet, Pierre. Thyroiditis and immune check point inhibitors: the post-marketing experience using the French National Pharmacovigilance database. Fundam Clin Pharmacol. 2019 Apr;33(2):241-249. doi: 10.1111/fcp.12423. Epub 2018 Nov 14. 2019
57.	Ksienski 2019	INTERWENCJA	Dawka PEMBR niezgodna z PICO (2mg/kg)	Ksienski, Doran; Wai, Elaine S; Croteau, Nicole; Fiorino, Leathia; Brooks, Edward; Poonja, Zia; Fenton, Dave; Geller, Georiga; Glick, Daniel; Lesperance, Mary. Efficacy of Nivolumab and Pembrolizumab in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Needing Treatment Interruption Because of Adverse Events: A Retrospective Multicenter Analysis. Clin Lung Cancer. 2019 Jan;20(1):e97-e106. doi: 10.1016/j.clc.2018.09.005. Epub 2018 Sep 22. 2019
58.	Tanios 2019	METODYKA	Badanie obserwacyjne w postaci opisu pojedynczego przypadku dla PEMBR w NDRP	Tanios, Georges E; Doley, Peter B; Munker, Reinhold. Autoimmune hemolytic anemia associated with the use of immune checkpoint inhibitors for cancer: 68 cases from the Food and Drug Administration database and review. Eur J Haematol. 2019 Feb;102(2):157-162. doi: 10.1111/ejh.13187. Epub 2018 Nov 29. 2019
59.	Huang 2019	METODYKA	Analiza wtórna randomizowanych badań klinicznych (KEYNOTE-024, KEYNOTE-010) oceniających PEMBR względem komparatorów w I i II leczenia NDRP	Huang, Min; Pietanza, M Catherine; Samkari, Ayman; Pellissier, James; Burke, Thomas; Chandwani, Sheenu; Kong, Fansen; Pickard, A Simon. Q-TWiST Analysis to Assess Benefit-Risk of Pembrolizumab in Patients with PD-L1-Positive Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. Pharmacoeconomics. 2019 Jan;37(1):105-116. doi: 10.1007/s40273-018-0752-0. 2019
60.	Delanoy 2019	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów leczonych PEMBR w monoterapii I linii NDRP	Delanoy, Nicolas; Michot, Jean-Marie; Comont, Thibault; Kramkimel, Nora; Lazarovici, Julien; Dupont, Romain; Champiat, Stephane; Chahine, Claude; Robert, Caroline; Herbaux, Charles; Besse, Benjamin; Guillemin, Aude; Mateus, Christine; Pautier, Patricia; Saiag, Philippe; Madonna, Emanuela; Maerevoet, Marie; Bout, Jean-Christophe; Leduc, Charlotte; Biscay, Pascal; Quere, Gilles; Nardin, Charlee; Ebbo, Mikael; Albiges, Laurence; Marret, Gregoire; Levrat, Virginie; Dujon, Cecile; Vargaftig, Jacques; Laghouati, Salim; Croisille, Laure; Voisin, Anne-Laure; Godeau, Bertrand; Massard, Christophe; R brag, Vincent; Marabelle, Aurelien; Michel, Marc; Lambotte, Olivier. Haematological immune-related adverse events induced by anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: a descriptive



Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
				observational study. <i>Lancet Haematol.</i> 2019 Jan;6(1):e48-e57. doi: 10.1016/S2352-3026(18)30175-3. Epub 2018 Dec 4. 2019
61.	Toi 2018	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów leczonych PEMBR w monoterapii I linii NDRP	Toi, Yukihiko; Sugawara, Shunichi; Sugisaka, Jun; Ono, Hirotaka; Kawashima, Yosuke; Aiba, Tomoiki; Kawana, Sachiko; Saito, Ryohei; Aso, Mari; Tsurumi, Kyoji; Suzuki, Kana; Shimizu, Hisashi; Domeki, Yutaka; Terayama, Keisuke; Nakamura, Atsushi; Yamanda, Shinsuke; Kimura, Yuichiro; Honda, Yoshihiro. Profiling Preexisting Ant bodies in Patients Treated With Anti-PD-1 Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. <i>JAMA Oncol.</i> 2018 Dec 27. pii: 2718925. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.5860. 2018
62.	Khozin 2018	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów leczonych PEMBR w monoterapii I linii NDRP	Khozin, Sean; Carson, Kenneth R; Zhi, Jizu; Tucker, Melissa; Lee, Shannon E; Light, David E; Curtis, Melissa D; Bralic, Marta; Kaganman, Irene; Gossai, Anala; Hofmeister, Philip; Torres, Aracelis Z; Miksad, Rebecca A; Blumenthal, Gideon Michael; Pazdur, Richard; Abernethy, Amy P. Real-World Outcomes of Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Programmed Cell Death Protein 1 Inhibitors in the Year Following U.S. Regulatory Approval. <i>Oncologist.</i> 2018 Dec 27. pii: theoncologist.2018-0307. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0307. 2018
63.	Di 2019	METODYKA	Opis dwóch pojedynczych przypadków	Di, Mingyi; Zhang, Li. Pembrolizumab for non-small cell lung cancer with central nervous system metastases: A two-case report. <i>Thorac Cancer.</i> 2019 Feb;10(2):381-385. doi: 10.1111/1759-7714.12963. Epub 2019 Jan 7. 2019
64.	Bonomi 2019	POPULACJA/INTERWENCJA	Brak pacjentów z SCC leczonych PEMBR+CRB/PAC, dawka niezgodna z PICO (niska dawka CRB i PAC w schemacie PEMBR+CRB/PAC)	Bonomi, Marcelo; Ahmed, Tamjeed; Addo, Safoa; Kooshki, Mitra; Palmieri, Dario; Levine, Beverly J; Ruiz, Jimmy; Grant, Stefan; Petty, William J; Triozzi, Pierre L. Circulating immune biomarkers as predictors of the response to pembrolizumab and weekly low dose carboplatin and paclitaxel in NSCLC and poor PS: An interim analysis. <i>Oncol Lett.</i> 2019 Jan;17(1):1349-1356. doi: 10.3892/ol.2018.9724. Epub 2018 Nov 19. 2019
65.	Rogado 2019	POPULACJA	Badanie obserwacyjne dotyczące populacji pacjentów leczonych monoterapią PEMBR lub NIWO w różnych nowotworach złośliwych	Rogado, J; Sanchez-Torres, J M; Romero-Laorden, N; Ballesteros, A I; Pacheco-Barcia, V; Ramos-Levi, A; Arranz, R; Lorenzo, A; Gullon, P; Donnay, O; Adrados, M; Costas, P; Aspa, J; Alfranca, A; Mondejar, R; Colomer, R. Immune-related adverse events predict the therapeutic efficacy of anti-PD-1 antibodies in cancer patients. <i>Eur J Cancer.</i> 2019 Mar;109:21-27. doi: 10.1016/j.ejca.2018.10.014. Epub 2019 Jan 22. 2019
66.	Sukari 2019	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów leczonych PEMBR w monoterapii I linii NDRP	Sukari, Ammar; Nagasaka, Misako; Alhasan, Roba; Patel, Dhaval; Wozniak, Antoinette; Ramchandren, Radhakrishnan; Vaishampayan, Ulka; Weise, Amy; Flaherty, Lawrence; Jang, Hyejeong; Kim, Seongho; Gadgeel, Shirish. Cancer Site and Adverse Events Induced by Immune Checkpoint Inhibitors: A Retrospective Analysis of Real-life Experience at a Single Institution. <i>Anticancer Res.</i> 2019 Feb;39(2):781-790. doi: 10.21873/anticancer.13175. 2019
67.	Katsurada 2019	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów leczonych PEMBR w monoterapii I linii NDRP	Katsurada, Masahiro; Nagano, Tatsuya; Tachihara, Motoko; Kiriu, Tatsunori; Furukawa, Koichi; Koyama, Kiyoko; Otsu, Takehiro; Sekiya, Reina; Hazama, Daisuke; Tamura, Daisuke; Nakata, Kyosuke; Katsurada, Naoko; Yamamoto, Masatsugu; Kobayashi, Kazuyuki; Nishimura, Yoshihiro. Baseline Tumor Size as a Predictive and Prognostic

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
				Factor of Immune Checkpoint Inhibitor Therapy for Non-small Cell Lung Cancer. <i>Anticancer Res.</i> 2019 Feb;39(2):815-825. doi: 10.21873/anticancerres.13180. 2019
68.	Shibaki 2019	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów leczonych PEMBR w monoterapii I linii NDRP	Sh baki, Ryota; Murakami, Shuji; Shinno, Yuki; Matsumoto, Yuji; Goto, Yasushi; Kanda, Shintaro; Horinouchi, Hidehito; Fujiwara, Yutaka; Motoi, Noriko; Yamamoto, Noboru; Ohe, Yuichiro. Malignant pleural effusion as a predictor of the efficacy of anti-PD-1 antibody in patients with non-small cell lung cancer. <i>Thorac Cancer.</i> 2019 Feb 14. doi: 10.1111/1759-7714.13004. 2019
69.	Song 2019	METODYKA	Opis dwóch pojedynczych przypadków	Song, Peng; Zhang, Jingcheng; Shang, Congcong; Zhang, Li. Curative effect assessment of immunotherapy for non-small cell lung cancer: The "blind area" of Immune Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (iRECIST). <i>Thorac Cancer.</i> 2019 Feb 19. doi: 10.1111/1759-7714.13010. 2019
70.	Kogure 2019	METODYKA	Opis pojedynczego przypadku	Kogure, Yoshihito; Ishii, Yukira; Oki, Masahide. Cytokine Release Syndrome with Pseudoprogression in a Patient with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Pembrolizumab. <i>J Thorac Oncol.</i> 2019 Mar;14(3):e55-e57. doi: 10.1016/j.jtho.2018.11.025. 2019
71.	Molife 2019	INTERWENCJA	Dawka PEMBR niezgodna z PICO (2mg/kg)	Molife, Cliff; Hess, Lisa M; Cui, Zhanglin Lin; Li, Xiaohong Ivy; Beyrer, Julie; Mahoui, Malika; Oton, Ana B. Sequential therapy with ramucirumab and/or checkpoint inhibitors for non-small-cell lung cancer in routine practice. <i>Future Oncol.</i> 2019 Feb 22. doi: 10.2217/fon-2018-0876. 2019
72.	Seki 2019	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów leczonych PEMBR w monoterapii I linii NDRP, analiza dla subpopulacji z wybranymi AE	Seki, Morinobu; Uruha, Akinori; Ohnuki, Yuko; Kamada, Sach ko; Noda, Tomoko; Onda, Asako; Ohira, Masayuki; Isami, Aiko; Hiramatsu, Sumie; Hibino, Makoto; Nakane, Shunya; Noda, Seiya; Yutani, Sachiko; Hanazono, Akira; Yaguchi, Hiroshi; Takao, Masaki; Shiina, Takashi; Katsuno, Masahisa; Nakahara, Jin; Matsubara, Shiro; Nishino, Ichizo; Suzuki, Shigeaki. Inflammatory myopathy associated with PD-1 inhibitors. <i>J Autoimmun.</i> 2019 Mar 9. pii: S0896-8411(19)30039-3. doi: 10.1016/j.jaut.2019.03.005. 2019
73.	Cortellini 2019	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów leczonych PEMBR w monoterapii I linii NDRP	Cortellini, Alessio; Chiari, Rita; Ricciuti, Biagio; Metro, Giulio; Perrone, Fabiana; Tiseo, Marcello; Bersanelli, Melissa; Bordi, Paola; Santini, Daniele; Giusti, Raffaele; Grassadonia, Antonino; Marino, Pietro Di; Tinari, Nicola; De Tursi, Michele; Zoratto, Federica; Veltri, Enzo; Malorgio, Francesco; Garufi, Carlo; Russano, Marco; Anesi, Cecilia; Zeppola, Tea; Filetti, Marco; Marchetti, Paolo; Berardi, Rossana; Rinaldi, Silvia; Tadini, Marianna; Silva, Rosa Rita; Pireddu, Annagrazia; Atzori, Francesco; Iacono, Daniela; Migliorino, Maria Rita; Porzio, Giampiero; Cannita, Katia; Ficorella, Corrado; Buti, Sebastiano. Correlations Between the Immune-related Adverse Events Spectrum and Efficacy of Anti-PD1 Immunotherapy in NSCLC Patients. <i>Clin Lung Cancer.</i> 2019 Feb 21. pii: S1525-7304(19)30025-7. doi: 10.1016/j.clc.2019.02.006. 2019
74.	Reck 2016a	POPULACJA	Populacja z uprzednio nieleczonym przerzutowym NDRP z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50%	Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leiby MA, Lubiniecki GM, Shentu Y, Rangwala R, Brahmer JR; KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
			komórek, w której podtyp SCC stanowił <25% populacji badania.	Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2016 Nov 10;375(19):1823-1833. Epub 2016 Oct 8. doi: 10.1056/NEJMoa1606774
75.	Reck 2019	POPULACJA	Populacja z uprzednio nieleczonym przerzutowym NDRP z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek, w której podtyp SCC stanowił <25% populacji badania.	Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Vandormael K, Riccio A, Yang J, Pietanza MC, Brahmer JR. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. J Clin Oncol. 2019 Mar 1;37(7):537-546. doi: 10.1200/JCO.18.00149. Epub 2019 Jan 8. doi: 10.1200/JCO.18.00149
76.	Lisberg 2019	METODYKA	Praca poglądowa	Lisberg A.; Garon E.B. Does platinum-based chemotherapy still have a role in first-line treatment of advanced non–small-cell lung cancer? Journal of Clinical Oncology. 2019;37:529-536
77.	Berardi 2019	METODYKA	Praca poglądowa	Berardi R. Keynote-024: Goodbye to chemotherapy? Journal of Thoracic Disease. 2019;11:S428-S432
78.	Wang 2019	METODYKA	Praca poglądowa	Wang C.; Kulkarni P.; Salgia R. Combined Checkpoint Inhibition and Chemotherapy: New Era of 1st-Line Treatment for Non-Small-Cell Lung Cancer. Molecular Therapy - Oncolytics. 2019;13:1-6
79.	Smit 2019	METODYKA	Praca poglądowa	Smit, Egbert F; de Langen, Adrianus J. Pembrolizumab for all PD-L1-positive NSCLC. Lancet. 2019 May 4;393(10183):1776-1778. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32559-5. Epub 2019 Apr 4. <a href="http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32559-5">http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32559-5</a>

## Aneks B. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań włączonych do analizy

### B.1. Charakterystyka badań włączonych do analizy

#### KEYNOTE-407

Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy w układzie grup równoległych, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo PEMBR w dawce 200 mg w skojarzeniu ze standardową CTH opartą na karboplatynie i paklitakselu lub karboplatynie i nab-paklitakselu (schemat PEMBR + CP/CnP) w porównaniu ze standardową chemioterapią opartą na CRB i PAC/nab-PAC (schemat CP/CnP) u nieleczonych systemowo pacjentów z przerzutowym SCC z różnym statusem ekspresji PD-L1.

W ramach badania przeprowadzono dwie analizy pośrednie (IA):  
IA1: Mediana okresu obserwacji: 7,7 mies., data *cutoff*: 27 października 2018 roku\*\*  
IA2: Mediana okresu obserwacji: 7,8 mies., data *cutoff*: 3 kwietnia 2018 roku

#### Kryteria włączenia

1) Wiek  $\geq 18$  lat; 2) Potwierdzony patologicznie przerzutowy SCC (IV stadium zaawansowania zgodnie z kryteriami AJCC 7. edycja); 3) Brak uprzedniego leczenia systemowego przerzutowego SCC; 4) Stan sprawności wg ECOG 0–1; 5) Obecność co najmniej 1 mierzalnej zmiany wg kryteriów oceny RECIST 1.1.; 6) Dostarczenie materiału biologicznego ze zmiany nowotworowej do oznaczenia statusu PD-L1.

#### Kryteria wykluczenia

1) Obecność objawowych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego; 2) Niezakaźne zapalenie płuc (ang. *pneumonitis*) w wywiadzie, które wymagało leczenia glikokortykoidami; 3) Aktywna choroba autoimmunologiczna; 4) Uprzednie leczenie systemowymi terapiami immunosupresyjnymi.

POPULACJA <sup>a</sup>		PEMBR + CP/CnP	CP/CnP
Liczebność grup		278	281
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)		65 (29–87)	65 (36–88)
Pacjenci <65 roku życia (%)		46%	45%
Odsetek pacjentów stosujących PAC w ramach schematu CP/CnP		61% (169/278) <sup>b</sup>	60% (167/280) <sup>b</sup>
Odsetek pacjentów stosujących nab-PAC w ramach schematu CP/CnP		39% (109/278) <sup>b</sup>	40% (113/280) <sup>b</sup>
Płeć (% mężczyzn)		79%	84%
Stan zaawansowania choroby	IV	100%	100%
Stan sprawności wg ECOG (% pacjentów) <sup>c</sup>	0	26%	32%
	1	74%	68%
Rodzaj NDRP (% pacjentów)	SCC	98%	98%
	Rak gruczołowo-płaskonabłonkowy ( <i>adenosquamous</i> ) <sup>d</sup>	2%	3%
Status PD-L1 TPS (% pacjentów)	<1% komórek z ekspresją PD-L1	34%	35%
	$\geq 1\%$ komórek z ekspresją PD-L1	63%	63%

KEYNOTE-407			
	1–49% komórek z ekspresją PD-L1	37%	37%
	≥50% komórek z ekspresją PD-L1	26%	26%
	Brak możliwości oceny <sup>e</sup>	3%	2%
Status palenia tytoniu/papierosów (% pacjentów)	Obecnie pali lub w przeszłości palił/a	92%	93%
	Nigdy nie palił/a	8%	7%
Miejsce rekrutacji pacjentów (% pacjentów)/region of enrollment	Wschodnia Azja	19%	19%
	Reszta świata	81%	82%
Wcześniejsza terapia nieprzerzutowego SCC	Radioterapia klatki piersiowej (% pacjentów)	6%	8%
	Terapia neoadjuwantowa lub adjuwantowa (% pacjentów)	2%	3%
Obecność przerzutów do mózgu (% pacjentów)		7%	9%
INTERWENCJA			
Schemat leczenia PEMBR + CP/CnP	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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;</li> <li>• Schemat CP/CnP przez cztery cykle, analogicznie jak opisano poniżej.</li> </ul>		
Schemat leczenia CP/CnP	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PLC (sól fizjologiczna) podawane <i>i.v.</i> we wlewie w 1. dniu cyklu (cykl trwał 3 tyg.) przez maksymalnie 35 cykli;</li> <li>• Schemat CP/CnP przez cztery cykle: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ CRB (AUC 6 mg/min) + PAC (200 mg/m<sup>2</sup>/p.c.) podawane <i>i.v.</i> we wlewie w 1. dniu cyklu (cykl trwał 3 tyg.) przez cztery cykle</li> </ul> </li> <li>lub</li> <li>○ CRB (AUC 6 mg/min) podawana <i>i.v.</i> we wlewie w 1. dniu cyklu + nab-PAC (100 mg/m<sup>2</sup>/p.c.) podawany <i>i.v.</i> we wlewie w 1., 8., 15. dniu cyklu (cykl trwał 3 tyg.) przez cztery cykle;</li> </ul>		
Kointerwencje	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PAC: premedykacja glikokortykoidami, lekami przeciwhistaminowymi typu 1 (H1-blokery) oraz typu 2 (H2-blokery) zgodnie z obowiązującymi wytycznymi,</li> <li>• nab-PAC: nie wymagana premedykacja jak w terapii PAC.</li> </ul>		
Okres obserwacji	<p>IA1: Mediana: 7,7 mies. (zakres 0,4–13,9) – dane na dzień (<i>cut-off</i>) 27 października 2017 roku**</p> <p>IA2: Mediana: 7,8 mies. (zakres 0,1–19,1) – dane na dzień (<i>cut-off</i>) 3 kwietnia 2018 roku.</p>		

## KEYNOTE-407

Długość leczenia warunkowana była liczbą przewidzianych cykli leczenia (PEMBR: 35 cykli, CP/CnP: 4 cykle) 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.

Pacjenci, u których stwierdzono radiologiczną progresję choroby, ale którzy byli klinicznie stabilni mogli kontynuować przypisane leczenie według uznania badacza do momentu potwierdzenia progresji choroby w kolejnym badaniu obrazowym wykonanym co najmniej 28 dni po ocenie obrazowania pierwotnie wskazującego na progresję choroby.

## Okres leczenia

- Pacjenci w ramieniu PEMBR + CP/CnP, którzy doświadczyli radiologicznej progresji choroby przy równocześnie stwierdzonej klinicznej korzyści z terapii, mogli kontynuować leczenie monoterapią PEMBR (niezaślepią część badania). PEMBR w monoterapii zastosowano u 4% (12/278) pacjentów, którzy ulegli radiologicznej progresji w ramach schematu PEMBR + CP/CnP.

W momencie IA2 leczenie otrzymywało 44% chorych leczonych PEMBR + CP/CnP i 26% leczonych CP/CnP.

IA2: Średnia (SD) okresu leczenia (IA2, dane na dzień (*cut-off*) 3 kwietnia 2018 roku):

- w ramieniu PEMBR + CP/CnP: 6,3 mies. (4,1 mies.);
- w ramieniu CP/CnP: 4,7 mies. (3,5 mies.).

## Cross-over pacjentów

Pacjenci w ramieniu CP/CnP, którzy doświadczyli progresji choroby zweryfikowanej centralnie w procesie niezależnej, zaślepionej oceny radiologicznej, mogli rozpocząć monoterapię PEMBR. Łącznie *cross-over* do PEMBR w monoterapii dotyczył 36% (75/208) pacjentów, którzy ulegli progresji w ramach schematu CP/CnP. Dodatkowych 14 pacjentów (9%, 14/208) otrzymało immunoterapię PD-1/PD-1 poza badaniem, co dało w efekcie wskaźnik zastosowanego *cross-over* do PEMBR lub kolejnej terapii anty-PD-1/PD-L1 (*crossover rate*) na poziomie 32% (89/281) w populacji ITT oraz 43% wśród 208 pacjentów (89/208), którzy zaprzestali wszystkich leków stosowanych w badaniu.

## OCENA WIARYGODNOŚCI

Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>
Randomizacja	TAK; centralna z wykorzystaniem IVRS i IWRS w układzie 1:1 ze stratyfikacją według statusu ekspresji PD-L1 (TPS $\geq$ 1% vs TPS <1%), taksanu stosowanego w schemacie leczenia (PAC vs nab-PAC), regionu geograficznego/miejsca rekrutacji pacjentów (Wschodnia Azja vs reszta świata)
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe
Zaślepienie	TAK, badanie podwójnie zaślepienie ( <i>double-blind</i> )
Analiza wyników	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Skuteczność: ITT;</li> <li>• Bezpieczeństwo: mITT (zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę wszystkich leków przypisanego schematu terapii).</li> </ul>

## KEYNOTE-407

Dane na dzień (cut-off) 27 października 2017 roku\*\* (IA1): bd

Dane na dzień (cut-off) 3 kwietnia 2018 roku (IA2):

Utrata z badania ogółem:

- Utrata z badania n/N (%)**
- PEMBR + CP/CnP: 157/278 (56%):
    - 0/278 (0%) nieotrzymanie zaplanowanego leczenia, w tym:
      - 0/169 (0%) leczonych PEMBR + C + P,
      - 0/109 (0%) leczonych PEMBR + C + nab-P,
    - 157/278 (56%) zaprzestanie terapii;
  - CP/CnP: 209/281 (74%):
    - 1/281 (<1%) nieotrzymanie zaplanowanego leczenia, w tym:
      - 0/167 (0%) leczonych C + P,
      - 1/114 (1%) leczonych C + nab-P,
    - 208/280 (74%) zaprzestanie terapii;

Zaprzestanie terapii (przyczyny):

- PEMBR + CP/CnP: 157/278 (56%) – radiologiczna progresja choroby 86/278 (31%), AE 48/278 (17%), kliniczna progresja choroby 13/278 (5%), decyzja lekarza 5/278 (2%), wycofanie zgody 5/278 (2%), utrata z okresu obserwacji 0/278 (0%);
- CP/CnP: 208/280 (74%) – radiologiczna progresja choroby 140/280 (50%), AE 25/280 (9%), kliniczna progresja choroby 26/280 (9%), decyzja lekarza 6/280 (2%), wycofanie zgody 9/280 (3%), utrata z okresu obserwacji 2/280 (<1%);

<b>Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania</b>	TAK
<b>Sponsor badania</b>	Merck Sharp & Dohme
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (137 ośrodków w 17 krajach: Australia, Kanada, Chiny, Francja, Niemcy, Węgry, Włochy, Japonia, Meksyk, Holandia, Polska, Rosja, Korea Południowa, Hiszpania, Tajlandia, Turcja, Stany Zjednoczone)
<b>I° punkt końcowy</b>	OS, PFS
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu),</li> <li>• przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu 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),</li> <li>• odpowiedź na leczenie i czas jej trwania (czas od stwierdzenia CR/PR do momentu progresji choroby lub zgonu),</li> <li>• jakość życia</li> <li>• bezpieczeństwo terapii</li> </ul>
<b>Metody oceny stosowane w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• OS,</li> <li>• PFS, odpowiedź na leczenie oceniana i czas jej trwania wg RECIST 1.1. (niezależna i zaślepiena centralna ocena radiologiczna);</li> <li>• Jakość życia (kwestionariusz EORTC QLQ-C30 i QLQ-LC13)*;</li> <li>• Bezpieczeństwo terapii oceniane wg NCI CTCAE, wersja 4.03.</li> </ul>

AJCC – Amerykański Wspólny Komitet ds. Raka (ang. *American Joint Committee on Cancer*); IA – analiza pośrednia (ang. *interim analysis*); IVRS/IWRS – interaktywny system odpowiedzi głosowych/internetowych (ang. *interactive voice/web response system*); TPS – odsetek komórek nowotworowych z błonową ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. *tumour proportion score*);

\*Dane z publikacji Mazieres 2018.

\*\*Dane z publikacji Paz-Ares 2018b.

a) Pacjenci w grupie PEMBR + CP/CnP otrzymywali PEMBR, CRB i PAC lub nab-PAC, a pacjenci w grupie CP/CnP otrzymywali CRB i PAC lub nab-PAC. Nie było znaczących różnic między grupami (test dwustronny,  $\alpha = 0,05$ ).

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

c) Stan sprawności wg ECOG (zakres 0–5), gdzie 0 oznacza brak objawów a wyższe wyniki wskazują na większą niepełnosprawność.

d) Do badania kwalifikowali się pacjenci z mieszanym podtypem histologicznym NDRP, jeśli w badanej próbce znajdował się komponent płaskonabłonkowy (SCC).

e) Brak możliwości oceny ekspresji PD-L1, z uwagi na niewystarczającą liczbę komórek nowotworowych lub brak komórek nowotworowych w badanej próbce. Do celów stratyfikacji, pacjentów, u których nie można było ocenić ekspresji PD-L1 włączono do grupy PD-L1 TPS <1% komórek z ekspresją PD-L1, jednakże pacjenci Ci zostali wykluczeni z analizy skuteczności wg statusu PD-L1 TPS.

## KEYNOTE-042

Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy w układzie grup równoległych, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo PEMBR w dawce 200 mg w porównaniu ze standardową chemioterapią opartą na związkach platyny (schemat P-CTH) u nieleczonych systemowo pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP z różnym statusem ekspresji PD-L1 (TPS  $\geq$ 1%).

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

IA1: Mediana okresu obserwacji: bd., data *cutoff*: 30 sierpnia 2017 roku

IA2: Mediana okresu obserwacji: 12,8 mies., data *cutoff*: 26 lutego 2018 roku

IA3\*: Mediana okresu obserwacji: 14,0 mies., data *cutoff*: 4 września 2018 roku

## Kryteria włączenia

1) Wiek  $\geq$ 18 lat; 2) Brak uprzedniego leczenia systemowego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP bez obecności mutacji EGFR warunkujących wrażliwość (ang. *sensitizing mutations*) lub obecności rearanżacji genu ALK; 3) Obecność co najmniej 1 mierzalnej zmiany wg kryteriów oceny RECIST 1.1.; 4) Stan sprawności wg ECOG 0–1; 5) Oczekiwana długość życia  $\geq$ 3 mies.; 6) Ekspresja PD-L1 w co najmniej 1% komórek nowotworowych;

## Kryteria wykluczenia

1) Obecność niestabilnych lub nieleczonych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego; 2) Niezakaźne zapalenie płuc (ang. *pneumonitis*) w wywiadzie, które wymagało leczenia glikokortykoidami; 3) Aktywna choroba autoimmunologiczna; 4) Uprzednie leczenie systemowymi terapiami immunosupresyjnymi; 5) Aktywne WZW typu B lub C.

POPULACJA		PEMBR	P-CTH
Liczebność grup		637	637
Wiek pacjentów w latach: mediana [IQR]		63,0 [57,0–69,0]	63,0 [57,0–69,0]
Pacjenci <65 roku życia (%)		56%	55%
Płeć (% mężczyzn)		71%	71%
Stan zaawansowania choroby	III	12%	13%
	IV	88%	87%
Stan sprawności wg ECOG (% pacjentów)	0	31%	30%
	1	69%	70%
Azja Wschodnia		29%	29%
Miejsce rekrutacji pacjentów (% pacjentów)/region of enrollment	Ogółem	71% <sup>a</sup>	71% <sup>a</sup>
	Europa	23%	22%
	Ameryka Łacińska	21%	21%
	Inny region	26%	29%
Status PD-L1 (% pacjentów)	<1% komórek z ekspresją PD-L1	0%	0%
	$\geq$ 1% komórek z ekspresją PD-L1	100%	100%
	1–19% komórek z ekspresją PD-L1	35%	36%
	20–49% komórek z ekspresją PD-L1	18%	16%
	1–49% komórek z ekspresją PD-L1	53% <sup>b</sup>	53% <sup>b</sup>
Rodzaj NDRP (% pacjentów)	$\geq$ 50% komórek z ekspresją PD-L1	47%	47%
	SCC	38%	39%
Status palenia tytoniu/papierosów (% pacjentów)	Niepłaskonabłonkowy NDRP	62%	61%
	Obecnie pali	20%	23%
	W przeszłości palił/a	58%	55%
	Nigdy nie palił/a	22%	22%



KEYNOTE-042		
<b>Wcześniejsza terapia adjuwantowa (% pacjentów)</b>	3%	2%
<b>Wcześniejsza terapia neoadjuwantowa (% pacjentów)</b>	<1%	1%
<b>Wcześniejsza RTH (% pacjentów)</b>	12%	13%
<b>Obecność przerzutów do mózgu (% pacjentów)</b>	5%	5%
INTERWENCJA		
<b>Schemat leczenia PEMBR</b>	PEMBR w stałej dawce 200 mg podawany dożylnie we wlewie 30 min w 1. dniu cyklu (cykl trwa 3 tyg.) przez maksymalnie 35 cykli.	
<b>Schemat leczenia P-CTH</b>	<p>W ramach standardowego leczenia, pacjent dostawał jedną z poniższych opcji. Wybór zależał od badacza prowadzącego (ang. <i>investigator</i>) i miał być dokonywany przed randomizacją. Schematy leczenia w skojarzeniu z PMX były dozwolone jedynie u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP. Ta grupa pacjentów mogła kontynuować przyjmowanie PMX w ramach terapii podtrzymującej (500 mg/m<sup>2</sup> co 3 tygodnie).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CRB (AUC 5–6) + PMX (500 mg/m<sup>2</sup>) podawane i.v. we wlewie w 1. dniu cyklu o długości 3 tyg. przez cztery do sześciu cykli: ten schemat był stosowany u 51% (312/615) pacjentów;</li> <li>• CRB (AUC 5–6) + PAC (200 mg/m<sup>2</sup>) podawane i.v. we wlewie w 1. dniu cyklu o długości 3 tyg. przez cztery do sześciu cykli: ten schemat był stosowany u 49% (303/615) pacjentów.</li> </ul> <p>Pacjenci z niepłaskonabłonkowym NDRP (375 osoby):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PMX w terapii podtrzymującej 52% pacjentów (196/375)</li> <li>• CRB + PMX z PMX w terapii podtrzymującej 47% pacjentów (178/375)</li> <li>• CRB + PMX bez PMX w terapii podtrzymującej 36% pacjentów (134/375)</li> <li>• CRB + PAC z PMX w terapii podtrzymującej 5% pacjentów (18/375)</li> <li>• CRB + PAC bez PMX w terapii podtrzymującej 12% pacjentów (45/12)</li> </ul> <p>Pacjenci z SCC (240 osób):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CRB + PAC z PMX w terapii podtrzymującej &lt;1% pacjentów (2/240)</li> <li>• CRB + PAC bez PMX w terapii podtrzymującej 99% pacjentów (238/240)</li> </ul>	
<b>Kointerwencje</b>	bd	
<b>Okres obserwacji</b>	<p>IA1: Mediana: bd – dane na dzień (<i>cut-off</i>) 30 sierpnia 2017 roku (IA1).            IA2: Mediana: 12,8 mies. (IQR: 6,0–20,0) – dane na dzień (<i>cut-off</i>) 26 lutego 2018 roku (IA2).            IA3*: Mediana: 14,0 mies. (IQR: bd) – dane na dzień (<i>cut-off</i>) 4 września 2018 roku (IA3).</p>	
<b>Okres leczenia</b>	<p>Długość leczenia warunkowana była liczbą przewidzianych cykli leczenia w danym ramieniu (PEMBR: 35 cykli, P-CTH: 4–6 cykli) lub leczenie trwało do momentu wystąpienia radiologicznej progresji choroby, niedopuszczalnej toksyczności, wycofania zgody na badanie przez pacjenta lub decyzji badacza.</p> <p>W momencie IA2 leczenie otrzymywało 14% chorych leczonych PEMBR i 5% leczonych P-CTH, którzy otrzymywali terapię podtrzymującą PMX.            IA2: Mediana (zakres) cykli leczenia (IA2, dane na dzień (<i>cut-off</i>) 26 lutego 2018 roku):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w ramieniu PEMBR: 9 (1–36);</li> <li>• w ramieniu P-CTH: 6 (1–42).</li> </ul> <p>W momencie IA3* leczenie otrzymywało 6% chorych leczonych PEMBR i 3% leczonych P-CTH, którzy otrzymywali terapię podtrzymującą PMX.</p>	
<b>Cross-over pacjentów</b>	<p>W ramach badania nie był dozwolony <i>cross-over</i> pacjentów z ramienia P-CTH do monoterapii PEMBR.            Po zakończeniu leczenia w grupie P-CTH: 126 pacjentów (20%, 126/637) otrzymało immunoterapię PD-1/PD-1 poza badaniem, w tym 25 pacjentów (4%, 25/637) otrzymało monoterapię PEMBR poza badaniem.</p>	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)</b>	IIA	
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Superiority</i>	

KEYNOTE-042	
<b>Randomizacja</b>	TAK; centralna/blokowa z wykorzystaniem IVRS i IWRS w układzie 1:1 ze stratyfikacją według regionu geograficznego/miejsca rekrutacji pacjentów (Wschodnia Azja vs reszta świata), stanu sprawności ECOG (0 vs 1), rodzaju NDRP (SCC vs niepłaskonabłonkowy NDRP), statusu ekspresji PD-L1 (TPS $\geq$ 50% vs TPS 1–49%)
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	Prawidłowe
<b>Zaślepienie</b>	NIE, badanie otwarte ( <i>open-label</i> ) Brak zaślepienia pacjentów i badaczy, jednak PFS, odpowiedź na leczenie była analizowana niezależnie w ramach zaślepionej, centralnej oceny radiologicznej
<b>Analiza wyników</b>	Skuteczność: ITT; Bezpieczeństwo: mITT (zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę wszystkich leków przypisanego schematu terapii).
<b>Utrata z badania n/N (%)</b>	<p><u>Dane na dzień (cut-off) bd (IA1): bd</u></p> <p><u>Dane na dzień (cut-off) 26 lutego 2018 roku (IA2):</u> Utrata z badania ogółem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PEMBR: 507/637 (80%): <ul style="list-style-type: none"> <li>1/637 (&lt;1%) nieotrzymanie zaplanowanego leczenia (z powodu niespełnienia kryteriów włączenia),</li> <li>507/636 (80%) zaprzestanie terapii;</li> </ul> </li> <li>P-CTH: 447/637 (70%): <ul style="list-style-type: none"> <li>22/637 (3%) nieotrzymanie zaplanowanego leczenia, w tym 18/637 (3%) z powodu wycofania zgody, 2/637 (&lt;1%) z powodu zgonu, 2/637 (&lt;1%) z powodu AE;</li> <li>425/615 (69%) zaprzestanie terapii;</li> </ul> </li> </ul> <p>Zaprzestanie terapii (przyczyny):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PEMBR: 507/636 (80%) – radiologiczna progresja choroby 313/636 (49%), AE 127/636 (2%), kliniczna progresja choroby 53/636 (8%), decyzja lekarza 2/636 (&lt;1%), wycofanie zgody 12/636 (2%);</li> <li>P-CTH: 425/615 (69%) – radiologiczna progresja choroby 233/615 (38%), AE 92/615 (15%), kliniczna progresja choroby 67/615 (11%), decyzja lekarza 11/615 (2%), wycofanie zgody 21/615 (3%), naruszenie protokołu 1/615 (&lt;1%);</li> </ul> <p><u>Dane na dzień (cut-off) 4 września 2018 roku (IA3): bd</u></p>
<b>Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania</b>	TAK
<b>Sponsor badania</b>	Merck Sharp & Dohme
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (213 ośrodków w 32 krajach: Argentyna, Brazylia, Bułgaria, Kanada, Chile, Chiny, Kolumbia, Republika Czeska, Estonia, Gwatemala, Hong Kong, Węgry, Japonia, Łotwa, Litwa, Malezja, Meksyk, Peru, Filipiny, Polska, Portugalia, Rumunia, Rosja, Republika Południowej Afryki, Korea Południowa, Szwecja, Szwajcaria, Tajwan, Tajlandia, Turcja, Ukraina, Wietnam)
<b>I<sup>o</sup> punkt końcowy</b>	OS w populacji $\geq$ 50% komórek z ekspresją PD-L1, $\geq$ 20% komórek z ekspresją PD-L1 oraz $\geq$ 1% komórek z ekspresją PD-L1
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu),</li> <li>przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu 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),</li> <li>odpowiedź na leczenie i czas jej trwania (czas od stwierdzenia CR/PR do momentu progresji choroby lub zgonu),</li> <li>bezpieczeństwo terapii</li> </ul>
<b>Metody oceny stosowane w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>OS,</li> <li>PFS, odpowiedź na leczenie oceniana i czas jej trwania wg RECIST 1.1. (niezależna i zaślepiena centralna ocena radiologiczna);</li> <li>Bezpieczeństwo terapii oceniane wg NCI CTCAE, wersja 4.0.</li> </ul>

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

\*Dane z publikacji Mok 2019b.

a) Obliczenia własne.

b) Obliczenia własne. Uwzględniono pacjentów z grupy 1–19% komórek z ekspresją PD L1 oraz 20–49% komórek z ekspresją PD L1.

KEYNOTE-042 (dane szczegółowe dla populacji z ekspresją PD-L1 TPS $\geq$ 50%)			
POPULACJA		PEMBR	P-CTH
Liczebność grup		299	300
Wiek pacjentów w latach: mediana [IQR]		63,0 [56,0–68,0]	64,0 [57,0–69,0]
Pacjenci <65 roku życia (%)		56%	54%
Płeć (% mężczyzn)		69%	70%
Stan zaawansowania choroby	III	9%	12%
	IV	91%	88%
Stan sprawności wg ECOG (% pacjentów)	0	32%	30%
	1	68%	70%
Azja Wschodnia		31%	31%
Miejsce rekrutacji pacjentów (% pacjentów)/region of enrollment	Inne rejony niż Azja Wschodnia	Ogółem 69% <sup>a</sup>	69% <sup>a</sup>
		Europa	24%
		Ameryka Łacińska	18%
		Inny region	28%
Status PD-L1 (% pacjentów)	$\geq$ 50% komórek z ekspresją PD-L1	100%	100%
Rodzaj NDRP (% pacjentów)	SCC	36%	38%
	Niepłaskonabłonkowy NDRP	64%	62%
Status palenia tytoniu/papierosów (% pacjentów)	Obecnie pali	19%	20%
	W przeszłości palił/a	60%	58%
	Nigdy nie palił/a	21%	22%
Wcześniejsza terapia adjuwantowa (% pacjentów)		3%	1%
Wcześniejsza terapia neoadjuwantowa (% pacjentów)		<1%	2%
Wcześniejsza RTH (% pacjentów)		13%	13%
Obecność przerzutów do mózgu (% pacjentów)		6%	5%
Okres obserwacji	IA1: Mediana: bd – dane na dzień ( <i>cut-off</i> ) 30 sierpnia 2017 roku (IA1). IA2: Mediana: 12,8 mies. (IQR: 6,0–20,0) – dane na dzień ( <i>cut-off</i> ) 26 lutego 2018 roku (IA2). IA3*: Mediana: bd – dane na dzień ( <i>cut-off</i> ) 4 września 2018 roku (IA3).		
Okres leczenia	W momencie IA2 leczenie otrzymywało 18% chorych leczonych PEMBR i 7% leczonych P-CTH.		

**KEYNOTE-042**  
(dane szczegółowe dla populacji z ekspresją PD-L1 TPS  $\geq 50\%$ )

**Utrata z badania  
n/N (%)**

Dane na dzień (cut-off) bd (IA1): bd

Dane na dzień (cut-off) 26 lutego 2018 roku (IA2):

Utrata z badania ogółem:

- PEMBR: 218/299 (73%):
    - 1/299 (<1%) nieotrzymanie zaplanowanego leczenia (z powodu niespełnienia kryteriów włączenia),
    - 217/298 (73%) zaprzestanie terapii;
  - P-CTH: 208/300 (69%):
    - 14/300 (5%) nieotrzymanie zaplanowanego leczenia, w tym 11/300 (4%) z powodu wycofania zgody, 2/300 (1%) z powodu zgonu, 1/300 (<1%) z powodu AE;
    - 194/286 (68%) zaprzestanie terapii;
- Zaprzestanie terapii (przyczyny):
- PEMBR: 217/298 (73%) – radiologiczna progresja choroby 126/298 (42%), AE 61/298 (20%), kliniczna progresja choroby 23/298 (8%), decyzja lekarza 2/298 (1%), wycofanie zgody 5/298 (2%);
  - P-CTH: 194/286 (68%) – radiologiczna progresja choroby 105/286 (37%), AE 45/286 (16%), kliniczna progresja choroby 28/286 (10%), decyzja lekarza 5/286 (2%), wycofanie zgody 10/286 (3%), naruszenie protokołu 1/286 (<1%);

Dane na dzień (cut-off) 4 września 2018 roku (IA3): bd

\*Dane z publikacji Mok 2019b.

a) Obliczenia własne.

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

\*Dane z publikacji Brahmer 2017a.

\*\*Dane z publikacji Reck 2019.

a) Ramię P-CTH: histologia SCC: w tym 1 pacjent ze słabo zróżnicowanym SCC.

b) Ramię PEMBR: histologia niepłaskonabłonkowy NDRP: w tym 2 pacjentów z rakiem gruczołowo-płaskonabłonkowym (*adenosquamous*), 3 pacjentów z rakiem sarkomatoidalnym (*sarcomatoid*) oraz 9 pacjentów ze słabo zróżnicowaną histologią.

c) Ramię PEMBR: histologia niepłaskonabłonkowy NDRP: w tym 2 pacjentów z rakiem gruczołowo-płaskonabłonkowym (*adenosquamous*), 2 pacjentów z rakiem sarkomatoidalnym (*sarcomatoid*) oraz 3 pacjentów ze słabo zróżnicowaną histologią.

d) W tym 66 osób, które przeszły do ramienia PEMBR.

e) Obejmuje kliniczną progresję lub progresję choroby (PD).

## B.2. Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy

Tabela 78.  
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	N
<b>KEYNOTE -407</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Podano informację o randomizacji i o jej metodzie: randomizacja centralna w układzie 1:1, randomizacja z użyciem telefonu/komputerowa	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 (pacjent, badacz i sponsor nie znali przypisania do grup, niezaślepiony farmaceuta nieuczestniczący bezpośrednio w podaniu terapii przygotowuje dla zaślepionego personelu gotowe do podania pacjentowi roztwory PEMBR/PLC do infuzji, P-CTH jest podawana w każdej z grup w sposób niezaślepiony).	Poprawne zaślepienie osób oceniających wyniki badania, niskie ryzyko błędów w procesie zaślepienia.  Ocena wyników przeprowadzona oddzielnie przez zaślepioną, centralną niezależną komisję oceniającą oraz przez badacza. Większość punktów końcowych badania (w tym pierwszorzędowy punkt końcowy PFS, a także odpowiedź na leczenie) poddanych zostało ocenie niezależnej komisji, w ramach której niezależny ekspert z dziedziny radiologii dokonywał oceny na podstawie otrzymanych próbek zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.	Kompletnie raportowane dane końcowe, podano pełną informację o pacjentach zrandomizowanych, zaprzestających terapii, utracie pacjentów z badania. Analiza skuteczności ITT, analiza bezpieczeństwa mITT; kompletny opis pacjentów zaprzestających terapii (56% vs 74%), podobne przyczyny zaprzestania terapii 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.

Badanie	Obszar	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne
	<b>Ryzyko</b>	N	N	NJ	N	N	N	N
<b>KEYNOTE -042</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Podano informację o randomizacji i o jej metodzie: randomizacja centralna/blokowa w układzie 1:1, randomizacja z użyciem telefonu/komputerowa	Przedstawiono metodę chroniącą przed wpływem na alokację pacjentów do grup: centralna randomizacja z wykorzystaniem IVRS/IWRS.	Brak zaślepienia (badanie otwarte), brak dostatecznych informacji pozwalających określić ryzyko błędów wykonania (tj. wpływu braku zaślepienia na wyniki).  Odnosnie do OS, PFS i odpowiedzi na leczenie ryzyko najprawdopodobniej niskie, odnośnie do bezpieczeństwa terapii ryzyko najprawdopodobniej wysokie.	Poprawne zaślepienie osób oceniających wyniki badania, niskie ryzyko błędów w procesie zaślepienia.  Ocena wyników przeprowadzona oddzielnie przez zaślepioną, centralną niezależną komisję oceniającą. Większość punktów końcowych badania (w tym PFS, odpowiedź na leczenie) poddanych zostało ocenie niezależnej komisji, w ramach której niezależny ekspert z dziedziny radiologii dokonywał oceny na podstawie otrzymanych próbek zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.	Kompletnie raportowane dane końcowe, podano pełną informację o pacjentach zrandomizowanych, zaprzestających terapii, utracie pacjentów z badania. Analiza skuteczności ITT, analiza bezpieczeństwa mITT; kompletny opis pacjentów zaprzestających terapii (80% vs 69%), podobne przyczyny zaprzestania terapii 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.

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 tkance nowotworowej (ang. *tumour proportion score*)

## Aneks C. Pozostałe wyniki badania KEYNOTE-407

### C.1. Ekspozycja na leczenie

Tabela 79.  
Ekspozycja na leczenie dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC

Mediana OB. [mies.]	PEMBR + CP/CnP			CP/CnP		
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD
<b>Ekspozycja na leczenie [mies.]</b>						
7,8	278	6,3	4,1	281	4,7	3,5
<b>Ekspozycja na leczenie [liczba cykli]</b>						
7,8	278	9,3 <sup>a</sup>	5,8 <sup>a</sup>	281	7,3 <sup>a</sup>	5,0 <sup>a</sup>

a) Dane pochodzą z raportu EMA 2019.

Tabela 80.  
Ekspozycja na leczenie dla porównania PEMBR + CP względem CP u pacjentów z SCC

Punkt końcowy	Mediana OB. [mies.]	PEMBR + CP			CP			
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	
Ekspozycja na leczenie [mies.]	PEMBR/PLC		9,6	5,9		7,5	5,3	
	CRB	7,8	169	3,7	0,8	167	3,5	1,0
	PAC		3,6	0,8		3,4	1,0	

Tabela 81.  
Ekspozycja na leczenie dla porównania PEMBR + CnP względem CnP u pacjentów z SCC

Punkt końcowy	Mediana OB. [mies.]	PEMBR + CnP			CnP			
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	
Ekspozycja na leczenie [mies.]	PEMBR/PLC		8,8	5,8		7,0	4,5	
	CRB	7,8	109	3,5	0,9	113	3,5	1,0
	nab-PAC		9,0	3,1		8,7	3,2	

Tabela 82.  
Pacjenci z SCC biorący udział w badaniu dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP

Kontynuowanie terapii	PEMBR + CP/CnP	CP/CnP
	n/N (%)	n/N (%)
Pacjenci, którzy nie rozpoczęli leczenia	0/278 (0%)	1/281 (<1%)
Pacjenci, którzy otrzymali przypisane leczenie	278/278 (100%)	280/281 (100%)
Pacjenci, którzy ukończyli 4 przypisane cykle leczenia CRB w schemacie PEMBR+CP/CnP; CP/CnP	219/278 (79%)	205/280 (73%)

Kontynuowanie terapii	PEMBR + CP/CnP	CP/CnP
	n/N (%)	n/N (%)
Pacjenci otrzymujący terapię PAC w schemacie PEMBR+CP/CnP; CP/CnP	169/278 (61%)	167/280 (60%)
Pacjenci otrzymujący terapię nab-PAC w schemacie PEMBR+CP/CnP; CP/CnP	109/278 (39%)	113/280 (40%)
Pacjenci kontynuujący terapię	121/278 (44%)	72/280 (26%)
Pacjenci, którzy rozpoczęli kolejną terapię przeciwnowotworową	44/278 (16%) <sup>a</sup>	21/280 (8%) <sup>a</sup>
Pacjenci, którzy rozpoczęli PEMBR w monoterapii (w ramach niezaślepionej części badania)	12/278 (4%)	ND
Pacjenci, którzy rozpoczęli PEMBR w monoterapii ( <i>cross-over</i> w ramach badania) po progresji choroby w ramach schematu CP/CnP	ND	75/208 (36%) <sup>b</sup>
Pacjenci, którzy rozpoczęli terapię przeciwciałami anti-PD 1/PD L1 ( <i>cross-over</i> poza badaniem) po zaprzestaniu terapii w ramach schematu CP/CnP	ND	14/208 (9%) <sup>b</sup>
Pacjenci, którzy rozpoczęli terapię przeciwciałami anti-PD 1/PD L1 ( <i>cross-over</i> w ramach badania/poza badaniem) po zaprzestaniu terapii w ramach schematu CP/CnP	ND	89/208 (43%) <sup>b,c</sup>

Mediana OB.:7,8 mies.

a) Dane pochodzą z publikacji Paz-Ares 2018b.

b) Wśród 208 pacjentów, którzy zaprzestali wszystkich leków stosowanych w badaniu.

c) Wskaźnik terapii naprzemiennych (*crossover rate*) na poziomie 32% (89/281 pacjentów) w populacji ITT oraz 43% wśród 208 pacjentów (89/208 pacjentów), którzy zaprzestali wszystkich leków stosowanych w badaniu.

Tabela 83.

Pacjenci z SCC biorący udział w badaniu dla porównania PEMBR + CP względem CP

Kontynuowanie terapii	PEMBR + CP	CP
	n/N (%)	n/N (%)
Pacjenci, którzy nie rozpoczęli leczenia PEMBR + CP/CP (CP/CnP)	0/169 (0%)	0/167 (0%)
Pacjenci, którzy otrzymali przypisane leczenie PEMBR + CP/CP (CP/CnP)	169/169 (100%)	167/167 (100%)
Pacjenci, którzy ukończyli 4 przypisane cykle leczenia CRB w schemacie PEMBR+CP/CP; CP/CnP	138/169 (82%)	122/167 (73%)
Pacjenci, którzy ukończyli 4 przypisane cykle leczenia PAC w schemacie PEMBR+CP/CP; CP/CnP	133/169 (79%)	119/167 (71%)

Mediana OB.:7,8 mies.

## C.2. Zdarzenia niepożądane (łącznie dla PAC i nab-PAC – tj. CP/CnP)

Tabela 84.

Zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC<sup>a,b</sup>

Punkt końcowy	PEMBR + CP/ CnP	CP/CnP	PEMBR + CP/CnP vs CP/CnP	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
AE ogółem	273/278 (98%)	274/280 (98%)	1,00 [0,98; 1,03]	0,003 [-0,02; 0,03]
AE 3–5. stopnia	194/278 (70%)	191/280 (68%)	1,02 [0,92; 1,14]	0,02 [-0,06; 0,09]
IMAE ogółem	80/278 (29%) <sup>b</sup>	24/280 (9%) <sup>b</sup>	<b>3,36 [2,20; 5,13]</b>	<b>NNH = 4 [3; 7]</b>



Punkt końcowy	PEMBR + CP/ CnP	CP/CnP	PEMBR + CP/CnP vs CP/CnP	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
<b>IMAE 3–5. stopnia</b>	30/278 (11%) <sup>b</sup>	9/280 (3%) <sup>b</sup>	<b>3,36 [1,62; 6,94]</b>	<b>NNH = 13 [8; 29]</b>
<b>TRAE ogółem</b>	265/278 (95%) <sup>c</sup>	249/280 (89%) <sup>c</sup>	<b>1,07 [1,02; 1,13]</b>	<b>NNH = 15 [9; 51]</b>
<b>TRAE 3–5. Stopnia</b>	152/278 (55%) <sup>c</sup>	154/280 (55%) <sup>c</sup>	0,99 [0,86; 1,16]	-0,003 [-0,09; 0,08]
<b>SAE ogółem</b>	113/278 (41%) <sup>c</sup>	107/280 (38%) <sup>c</sup>	1,06 [0,87; 1,31]	0,02 [-0,06; 0,11]
<b>TRSAE ogółem</b>	70/278 (25%) <sup>c</sup>	51/280 (18%) <sup>c</sup>	1,38 [1,003; 1,90]	<b>NNH = 14 [7; 672]</b>
<b>AE prowadzące do zgonu</b>	23/278 (8%) <sup>d,f</sup>	18/280 (6%) <sup>e,f</sup>	1,29 [0,71; 2,33]	0,02 [-0,02; 0,06]
<b>AE prowadzące do zgonu przypisane przez badacza danemu schematowi leczenia (attributed to trial regimen by an investigator)</b>	10/278 (4%) <sup>g</sup>	6/280 (2%) <sup>h</sup>	1,68 [0,62; 4,56]	0,01 [-0,01; 0,04]

Mediana OB: 7,8 mies.

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 CP/CnP podczas *cross-over* do PEMBR w monoterapii zostały wykluczone.

b) AE specjalnego zainteresowania to reakcje związane z infuzją oraz IMAE w ocenie badacza, które wystąpiły niezależnie od przypisanej terapii.

c) Dane pochodzą z raportu EMA 2019.

d) AE prowadzące do zgonu w ramieniu PEMBR + CP/CnP to: niewydolność oddechowa (u 3 pacjentów), posocznica (u 3 pacjentów), zatrzymanie akcji serca (u 2 pacjentów), krwotok płucny (u 2 pacjentów), niewydolność serca, zapaść krążeniowa, niewydolność wątroby, perforacja jelit, ropień płuc, martwicze zapalenie powięzi, stan zapalny w płucach (*pneumonia*), zapalenie płuc (*pneumonitis*), posocznica płuc (każde ze zdarzeń wystąpiło jednokrotnie). 4 zgony w tej grupie miały nieokreśloną przyczynę.

e) AE prowadzące do zgonu w ramieniu CP/CnP to: wstrząs septyczny (u 3 pacjentów), zatrzymanie akcji serca z niewydolnością oddechową (u 2 pacjentów), ostra niewydolność nerek, zatrzymanie akcji serca, krwotok opłucnej, zespół dysfunkcji wielonarządowej, wysięk opłucnowy, stan zapalny w płucach (*pneumonia*), zapalenie płuc (*pneumonitis*), krwotok płucny, grzybica płucna, posocznica (każde ze zdarzeń wystąpiło jednokrotnie). 3 zgony w tej grupie miały nieokreśloną przyczynę.

f) W tym 1 zgon z powodu IMAE (zapalenie płuc (*pneumonitis*)).

g) AE prowadzące do zgonu w ramieniu PEMBR + CP/CnP, które przypisano jednemu lub kilku składowym schematu to: sepsa (u 3 pacjentów), niewydolność wątroby, martwicze zapalenie powięzi, zapalenie płuc (*pneumonitis*), krwotok płucny, niewydolność oddechowa (każde ze zdarzeń wystąpiło jednokrotnie). 2 zgony w tej grupie miały nieokreśloną przyczynę.

h) AE prowadzące do zgonu w ramieniu CP/CnP, które przypisano jednemu lub kilku składowym schematu to: wstrząs septyczny (u 2 pacjentów), ostra niewydolność nerek, zespół dysfunkcji wielonarządowej, stan zapalny w płucach (*pneumonia*), krwotok płucny (każde ze zdarzeń wystąpiło jednokrotnie).

Tabela 85.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania lub przerwania terapii lub redukcji dawkowania dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC

Punkt końcowy	PEMBR + CP/ CnP	CP/CnP	PEMBR + CP/CnP vs CP/CnP		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	
<b>AE prowadzące do redukcji dawki CP/CnP; CP/CnP</b>	63/278 (23%)	49/280 (18%)	1,29 [0,93; 1,81]	0,05 [-0,01; 0,12]	
<b>AE prowadzące do zaprzestania terapii</b>	37/278 (13%) <sup>a</sup>	18/280 (6%) <sup>a</sup>	<b>2,07 [1,21; 3,55]</b>	<b>NNH = 14 [8; 50]</b>	
<b>AE 3–5. stopnia prowadzące do zaprzestania terapii</b>	34/278 (12%) <sup>a</sup>	18/280 (6%) <sup>a</sup>	<b>1,90 [1,10; 3,29]</b>	<b>NNH = 17 [9; 100]</b>	
<b>AE prowadzące do zaprzestania dowolnej składowej schematu PEMBR + CP/CnP ; CP/CnP</b>	<b>Ogółem</b>	65/278 (23%) <sup>b</sup>	33/280 (12%) <sup>b</sup>	<b>1,98 [1,35; 2,91]</b>	<b>NNH = 8 [5; 18]</b>
	<b>PEMBR/PLC</b>	48/278 (17%)	22/280 (8%)	<b>2,20 [1,36; 3,54]</b>	<b>NNH = 10 [6; 25]</b>
	<b>CRB</b>	31/278 (11%)	21/280 (8%)	1,49 [0,88; 2,52]	0,04 [-0,01; 0,08]
	<b>PAC/nab-PAC</b>	44/278 (16%)	28/280 (10%)	<b>1,58 [1,02; 2,47]</b>	<b>NNH = 17 [8; 355]</b>
<b>AE 3–5. Stopnia prowadzące do zaprzestania dowolnej składowej schematu PEMBR + CP/CnP ; CP/CnP</b>	<b>Ogółem</b>	54/278 (19%) <sup>b</sup>	29/280 (10%) <sup>b</sup>	<b>1,88 [1,23; 2,85]</b>	<b>NNH = 11 [6; 31]</b>
	<b>PEMBR/PLC</b>	44/278 (16%)	21/280 (8%)	<b>2,11 [1,29; 3,45]</b>	<b>NNH = 12 [7; 32]</b>
	<b>CRB</b>	28/278 (10%)	19/280 (7%)	1,48 [0,85; 2,59]	0,03 [-0,01; 0,08]
	<b>PAC/nab-PAC</b>	33/278 (12%)	24/280 (9%)	1,38 [0,84; 2,28]	0,03 [-0,02; 0,08]

Punkt końcowy		PEMBR + CP/ CnP	CP/CnP	PEMBR + CP/CnP vs CP/CnP	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
TRAЕ prowadzące do zaprzestania dowolnej składowej schematu PEMBR + CP/CnP ; CP/CnP	Ogółem	50/278 (18%) <sup>c</sup>	20/280 (7%) <sup>c</sup>	<b>2,52 [1,54; 4,12]</b>	<b>NNH = 9 [6; 18]</b>
	PEMBR/PLC	33/278 (12%) <sup>c</sup>	9/280 (3%) <sup>c</sup>	<b>3,69 [1,80; 7,57]</b>	<b>NNH = 11 [7; 23]</b>
	Którakolwiek składowa CP/CnP	32/278 (12%) <sup>c</sup>	20/280 (7%) <sup>c</sup>	1,61 [0,95; 2,75]	0,04 [-0,004; 0,09]
	Wszystkie leki	14/278 (5%) <sup>c</sup>	9/280 (3%) <sup>c</sup>	1,57 [0,69; 3,56]	0,02 [-0,01; 0,05]
SAE prowadzące do zaprzestania dowolnej składowej schematu PEMBR + CP/CnP ; CP/CnP	Ogółem	46/278 (17%) <sup>c</sup>	23/280 (8%) <sup>c</sup>	<b>2,01 [1,26; 3,23]</b>	<b>NNH = 12 [7; 34]</b>
	PEMBR/PLC	40/278 (14%) <sup>c</sup>	19/280 (7%) <sup>c</sup>	<b>2,12 [1,26; 3,57]</b>	<b>NNH = 13 [7; 39]</b>
	Którakolwiek składowa CP/CnP	30/278 (11%) <sup>c</sup>	20/280 (7%) <sup>c</sup>	1,51 [0,88; 2,59]	0,04 [-0,01; 0,08]
	Wszystkie leki	22/278 (8%) <sup>c</sup>	15/280 (5%) <sup>c</sup>	1,48 [0,78; 2,79]	0,03 [-0,02; 0,07]
TRSAE prowadzące do zaprzestania dowolnej składowej schematu PEMBR + CP/CnP ; CP/CnP	Ogółem	31/278 (11%) <sup>c</sup>	11/280 (4%) <sup>c</sup>	<b>2,84 [1,46; 5,53]</b>	<b>NNH = 13 [8; 34]</b>
	PEMBR/PLC	26/278 (9%) <sup>c</sup>	8/280 (3%) <sup>c</sup>	<b>3,27 [1,51; 7,10]</b>	<b>NNH = 15 [9; 39]</b>
	Którakolwiek składowa CP/CnP	19/278 (7%) <sup>c</sup>	11/280 (4%) <sup>c</sup>	1,74 [0,84; 3,59]	0,03 [-0,01; 0,07]
	Wszystkie leki	14/278 (5%) <sup>c</sup>	8/280 (3%) <sup>c</sup>	1,76 [0,75; 4,13]	0,02 [-0,01; 0,05]

Mediana OB.: 7,8 mies.

a) Dotyczy pacjentów, którzy zaprzestali przyjmowania PEMBR/PLC oraz CRB, PAC/nab-PAC z powodu AE w dowolnym czasie badania oraz pacjentów, którzy przerwali leczenie PEMBR/PLC z powodu AE po zakończeniu 4 cykli leczenia CP/nab-PAC.

b) Pacjenci mogli przerwać stosowanie jednego, dwóch lub wszystkich składowych schematu PEMBR + CP/CnP oraz CP/CnP w przypadku danego zdarzenia niepożądanego.

c) Dane pochodzą z raportu EMA 2019.

Tabela 86.

Zdarzenia niepożądane raportowane u  $\geq 15\%$  pacjentów dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC<sup>a</sup>

Punkt końcowy	Ogółem <sup>a</sup>				3–5. stopnia <sup>a</sup>			
	PEMBR + CP/CnP, n/N (%)	CP/CnP, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	PEMBR + CP/CnP, n/N (%)	CP/CnP, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Niedokrwistość	148/278 (53%)	145/280 (52%)	1,03 [0,88; 1,20]	0,01 [-0,07; 0,10]	43/278 (16%)	57/280 (20%)	0,76 [0,53; 1,09]	-0,05 [-0,11; 0,01]
Łysienie	128/278 (46%)	102/280 (36%)	<b>1,26 [1,03; 1,54]</b>	<b>NNH = 10 [5; 67]</b>	1/278 (<1%)	3/280 (1%)	0,34 [0,04; 3,21]	-0,01 [-0,02; 0,01]
Neutropenia	105/278 (38%)	92/280 (33%)	1,15 [0,92; 1,44]	0,05 [-0,03; 0,13]	63/278 (23%)	69/280 (25%)	0,92 [0,68; 1,24]	-0,02 [-0,09; 0,05]
Nudności	99/278 (36%)	90/280 (32%)	1,11 [0,88; 1,40]	0,03 [-0,04; 0,11]	3/278 (1%)	4/280 (1%)	0,76 [0,17; 3,34]	-0,003 [-0,02; 0,01]
Małopłytkowość	85/278 (31%)	65/280 (23%)	1,32 [0,998; 1,74]	<b>NNH = 13 [6; 3665]</b>	19/278 (7%)	18/280 (6%)	1,06 [0,57; 1,98]	0,004 [-0,04; 0,05]
Biegunka	83/278 (30%)	65/280 (23%)	1,29 [0,97; 1,70]	0,07 [-0,01; 0,14]	11/278 (4%)	6/280 (2%)	1,85 [0,69; 4,92]	0,02 [-0,01; 0,05]
Zmniejszony apetyt	68/278 (25%)	82/280 (29%)	0,84 [0,63; 1,10]	-0,05 [-0,12; 0,03]	6/278 (2%)	5/280 (2%)	1,21 [0,37; 3,91]	0,004 [-0,02; 0,03]
Zaparcia	64/278 (23%)	61/280 (22%)	1,06 [0,78; 1,44]	0,01 [-0,06; 0,08]	2/278 (1%)	3/280 (1%)	0,67 [0,11; 3,99]	-0,004 [-0,02; 0,01]

Punkt końcowy	Ogółem <sup>a</sup>				3–5. stopnia <sup>a</sup>			
	PEMBR + CP/CnP, n/N (%)	CP/CnP, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	PEMBR + CP/CnP, n/N (%)	CP/CnP, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Zmęczenie	63/278 (23%)	72/280 (26%)	0,88 [0,66; 1,18]	-0,03 [-0,10; 0,04]	9/278 (3%)	11/280 (4%)	0,82 [0,35; 1,96]	-0,01 [-0,04; 0,02]
Astenia	60/278 (22%)	59/280 (21%)	1,02 [0,74; 1,41]	0,01 [-0,06; 0,07]	6/278 (2%)	10/280 (4%)	0,60 [0,22; 1,64]	-0,01 [-0,04; 0,01]
Ból stawów	57/278 (21%)	40/280 (14%)	1,44 [0,99; 2,08]	0,06 [-0,001; 0,12]	4/278 (1%)	2/280 (1%)	2,01 [0,37; 10,91]	0,01 [-0,01; 0,02]
Neuropatia obwodowa	57/278 (21%)	45/280 (16%)	1,28 [0,90; 1,82]	0,04 [-0,02; 0,11]	3/278 (1%)	2/280 (1%)	1,51 [0,25; 8,97]	0,004 [-0,01; 0,02]
Wymioty	45/278 (16%)	33/280 (12%)	1,37 [0,90; 2,08]	0,04 [-0,01; 0,10]	1/278 (<1%)	6/280 (2%)	0,17 [0,02; 1,39]	-0,02 [-0,04; 0,001]
Kaszel	37/278 (13%)	47/280 (17%)	0,79 [0,53; 1,18]	-0,03 [-0,09; 0,02]	2/278 (1%)	3/280 (1%)	0,67 [0,11; 3,99]	-0,004 [-0,02; 0,01]
Duszność	36/278 (13%)	45/280 (16%)	0,81 [0,54; 1,21]	-0,03 [-0,09; 0,03]	4/278 (1%)	3/280 (1%)	1,34 [0,30; 5,95]	0,004 [-0,01; 0,02]

Mediana OB.:7,8 mies.

a) Żadne z AE nie miało 5. stopnia nasilenia.

Tabela 87.

Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania – zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (ang. *immune-mediated adverse events*) dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC

Punkt końcowy	Ogółem				3–5. stopnia			
	PEMBR + CP/CnP, n/N (%)	CP/CnP, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	PEMBR + CP/CnP, n/N (%)	CP/CnP, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Niedoczynność tarczycy	22/278 (8%)	5/280 (2%)	<b>4,43 [1,70; 11,54]</b>	<b>NNH = 16 [10; 38]</b>	1/278 (<1%)	0/280 (0%)	3,02 [0,12; 73,85]	0,004 [-0,01; 0,01]
Nadczynność tarczycy	20/278 (7%)	2/280 (1%)	<b>10,07 [2,38; 42,68]</b>	<b>NNH = 15 [10; 30]</b>	1/278 (<1%)	0/280 (0%)	3,02 [0,12; 73,85]	0,004 [-0,01; 0,01]
Zapalenie płuc ( <i>pneumonitis</i> )	18/278 (7%)	6/280 (2%)	<b>3,02 [1,22; 7,50]</b>	<b>NNH = 23 [13; 102]</b>	7/278 (3%) <sup>a</sup>	3/280 (1%) <sup>a</sup>	2,35 [0,61; 9,00]	0,01 [-0,01; 0,04]
Reakcja związana z infuzją	8/278 (3%)	6/280 (2%)	1,34 [0,47; 3,82]	0,01 [-0,02; 0,03]	4/278 (1%)	1/280 (<1%)	4,03 [0,45; 35,82]	0,01 [-0,005; 0,03]
Zapalenie okrężnicy	7/278 (3%)	4/280 (1%)	1,76 [0,52; 5,95]	0,01 [-0,01; 0,03]	6/278 (2%)	3/280 (1%)	2,01 [0,51; 7,97]	0,01 [-0,01; 0,03]
Zapalenie wątroby	5/278 (2%)	0/280 (0%)	11,08 [0,62; 199,41]	<b>NNH = 55 [28; 1057]</b>	5/278 (2%)	0/280 (0%)	11,08 [0,62; 199,41]	<b>NNH = 55 [28; 1057]</b>
Ciężkie reakcje skórne	5/278 (2%)	1/280 (<1%)	5,04 [0,59; 42,83]	0,01 [-0,003; 0,03]	3/278 (1%)	1/280 (<1%)	3,02 [0,32; 28,87]	0,01 [-0,01; 0,02]
Zapalenie przysadki mózgowej	3/278 (1%)	0/280 (0%)	7,05 [0,37; 135,86]	0,01 [-0,003; 0,02]	2/278 (1%)	0/280 (0%)	5,04 [0,24; 104,42]	0,01 [-0,005; 0,02]
Zapalenie tarczycy	3/278 (1%)	0/280 (0%)	7,05 [0,37; 135,86]	0,01 [-0,003; 0,02]	1/278 (<1%)	0/280 (0%)	3,02 [0,12; 73,85]	0,004 [-0,01; 0,01]

Punkt końcowy	Ogółem				3–5. stopnia			
	PEMBR + CP/CnP, n/N (%)	CP/CnP, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	PEMBR + CP/CnP, n/N (%)	CP/CnP, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Zapalenie nerek	2/278 (1%)	2/280 (1%)	1,01 [0,14; 7,10]	0,0001 [-0,01; 0,01]	2/278 (1%)	2/280 (1%)	1,01 [0,14; 7,10]	0,0001 [-0,01; 0,01]

Mediana OB.:7,8 mies.

a) W tym 1 pacjent (<1%) z ogólnym zapaleniem płuc (*pneumonitis*) 5. stopnia.

Tabela 88.

Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*) 3–5. stopnia raportowane u  $\geq 1\%$  pacjentów dla porównania PEMBR + CP/CnP względem CP/CnP u pacjentów z SCC<sup>a,b</sup>

Punkt końcowy	3–5. stopnia <sup>a</sup>			
	PEMBR + CP/CnP, n/N (%)	CP/CnP, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Neutropenia	59/278 (21%)	63/280 (23%)	0,94 [0,69; 1,29]	-0,01 [-0,08; 0,06]
Niedokrwistość	38/278 (14%)	43/280 (15%)	0,89 [0,59; 1,33]	-0,02 [-0,08; 0,04]
Małopłytkowość	18/278 (7%)	16/280 (6%)	1,13 [0,59; 2,18]	0,01 [-0,03; 0,05]
Zmniejszenie liczby neutrofilów	17/278 (6%)	24/280 (9%)	0,71 [0,39; 1,30]	-0,02 [-0,07; 0,02]
Gorączka neutropeniczna	14/278 (5%)	10/280 (4%)	1,41 [0,64; 3,12]	0,01 [-0,02; 0,05]
Leukopenia	12/278 (4%)	12/280 (4%)	1,01 [0,46; 2,20]	0,0003 [-0,03; 0,03]
Zmniejszenie liczby krwinek białych	11/278 (4%)	10/280 (4%)	1,11 [0,48; 2,57]	0,004 [-0,03; 0,04]
Biegunka	8/278 (3%)	4/280 (1%)	2,01 [0,61; 6,61]	0,01 [-0,01; 0,04]
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym ( <i>pneumonia</i> )	8/278 (3%)	3/280 (1%)	2,69 [0,72; 10,02]	0,02 [-0,005; 0,04]
Zmęczenie	7/278 (3%)	7/280 (3%)	1,01 [0,36; 2,83]	0,0002 [-0,03; 0,03]
Zapalenie okrężnicy	6/278 (2%)	2/280 (1%)	3,02 [0,62; 14,84]	0,01 [-0,01; 0,03]
Autoimmunologiczne zapalenie wątroby	5/278 (2%)	0/280 (0%)	11,08 [0,62; 199,41]	NNH = 55 [28; 1 057]
Zmniejszony apetyt	5/278 (2%)	4/280 (1%)	1,26 [0,34; 4,64]	0,004 [-0,02; 0,02]
Hiponatremia	5/278 (2%)	1/280 (<1%)	5,04 [0,59; 42,83]	0,01 [-0,003; 0,03]
Zmniejszenie liczby płytek krwi	5/278 (2%)	6/280 (2%)	0,84 [0,26; 2,72]	-0,003 [-0,03; 0,02]
Zapalenie płuc ( <i>pneumonitis</i> )	5/278 (2%)	0/280 (0%)	11,08 [0,62; 199,41]	NNH = 55 [28; 1 057]
Przewlekłe zmęczenie	3/278 (1%)	6/280 (2%)	0,50 [0,13; 1,99]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Reakcja związana z infuzją	3/278 (1%)	1/280 (<1%)	3,02 [0,32; 28,87]	0,01 [-0,01; 0,02]
Neuropatia obwodowa	3/278 (1%)	2/280 (1%)	1,51 [0,25; 8,97]	0,004 [-0,01; 0,02]
Posocznica	3/278 (1%)	0/280 (0%)	7,05 [0,37; 135,86]	0,01 [-0,003; 0,02]
Niedociśnienie	2/278 (1%)	3/280 (1%)	0,67 [0,11; 3,99]	-0,004 [-0,02; 0,01]
Nudności	2/278 (1%)	3/280 (1%)	0,67 [0,11; 3,99]	-0,004 [-0,02; 0,01]
Ostra niewydolność nerek	1/278 (<1%)	3/280 (1%)	0,34 [0,04; 3,21]	-0,01 [-0,02; 0,01]
Łysienie	1/278 (<1%)	3/280 (1%)	0,34 [0,04; 3,21]	-0,01 [-0,02; 0,01]

Punkt końcowy	3–5. stopnia <sup>a</sup>			
	PEMBR + CP/CnP, n/N (%)	CP/CnP, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
<b>Wymioty</b>	1/278 (<1%)	3/280 (1%)	0,34 [0,04; 3,21]	-0,01 [-0,02; 0,01]
<b>Zwiększenie stężenia gammaglutamylotransferazy</b>	0/278 (0%)	3/280 (1%)	0,14 [0,01; 2,77]	-0,01 [-0,02; 0,003]

Mediana OB.:7,8 mies.

a) Dane pochodzą z raportu EMA 2019.

b) TRAE, które wystąpiły w grupie CP/CnP podczas *cross-over* do PEMBR w monoterapii zostały wykluczone.

# Aneks D. Szczegółowe wyniki badania KEYNOTE-042

## D.1. Przeżycie całkowite

**Tabela 89.**  
Przeżycie całkowite dla porównania PEMBR względem P-CTH# u pacjentów z NDRP, w tym SCC

Mediana OB. [mies.]	PEMBR		P-CTH#		PEMBR vs P-CTH#	
	N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
<b>Ogółem (PD-L1 TPS ≥1%)</b>						
12,8	637	16,7 mies. [13,9; 19,7]	637	12,1 mies. [11,3; 13,3]	<b>0,81 [0,71; 0,93]</b>	0,0018
14,0 <sup>a</sup>	637	16,4 mies. [14,0; 19,7]	637	12,1 mies. [11,3; 13,3]	<b>0,82 [0,71; 0,93]</b>	bd
<b>PD-L1 TPS ≥50%</b>						
12,8	299	20,0 mies. [15,4; 24,9]	300	12,2 mies. [10,4; 14,2]	<b>0,69 [0,56; 0,85]</b>	0,0003
14,0 <sup>a</sup>	299	20,0 mies. [15,9; 24,2]	300	12,2 mies. [10,4; 14,6]	<b>0,70 [0,58; 0,86]</b>	bd

\*Wartość p raportowana przez autorów badania. # CP lub CRB + PMX.  
NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*);  
a) Dane pochodzą z publikacji Mok 2019b.

**Tabela 90.**  
Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym dla porównania PEMBR względem P-CTH# u pacjentów z NDRP, w tym SCC

Czas od randomizacji	PEMBR		P-CTH#	
	N	Odsetek pacjentów [95% CI]	N	Odsetek pacjentów [95% CI]
<b>Ogółem (PD-L1 TPS ≥1%)</b>				
24 mies.	637	39% [bd]	637	28% [bd]
<b>PD-L1 TPS ≥50%</b>				
24 mies.	299	45% [bd]	300	30% [bd]

# CP lub CRB + PMX.

**Tabela 91.**  
Analiza w podgrupach dla przeżycia całkowitego dla porównania PEMBR względem P-CTH# u pacjentów z NDRP, w tym SCC z ekspresją PD-L1 TPS ≥1% (populacja ogólna)

Podgrupa	PEMBR vs P-CTH#		
	Liczba zdarzeń/pacjentów	HR [95%CI]	Wartość p dla interakcji
Ogółem	809/1274	<b>0,81 [0,71; 0,93]</b>	x
Rodzaj NDRP	Płaskonabłonkowy NDRP (SCC)	<b>0,75 [0,60; 0,93]</b>	0,339
	Nieplaskonabłonkowy NDRP	0,86 [0,72; 1,03]	
Rodzaj P CTH#	CRB + PMX	0,87 [0,71; 1,07]	0,265

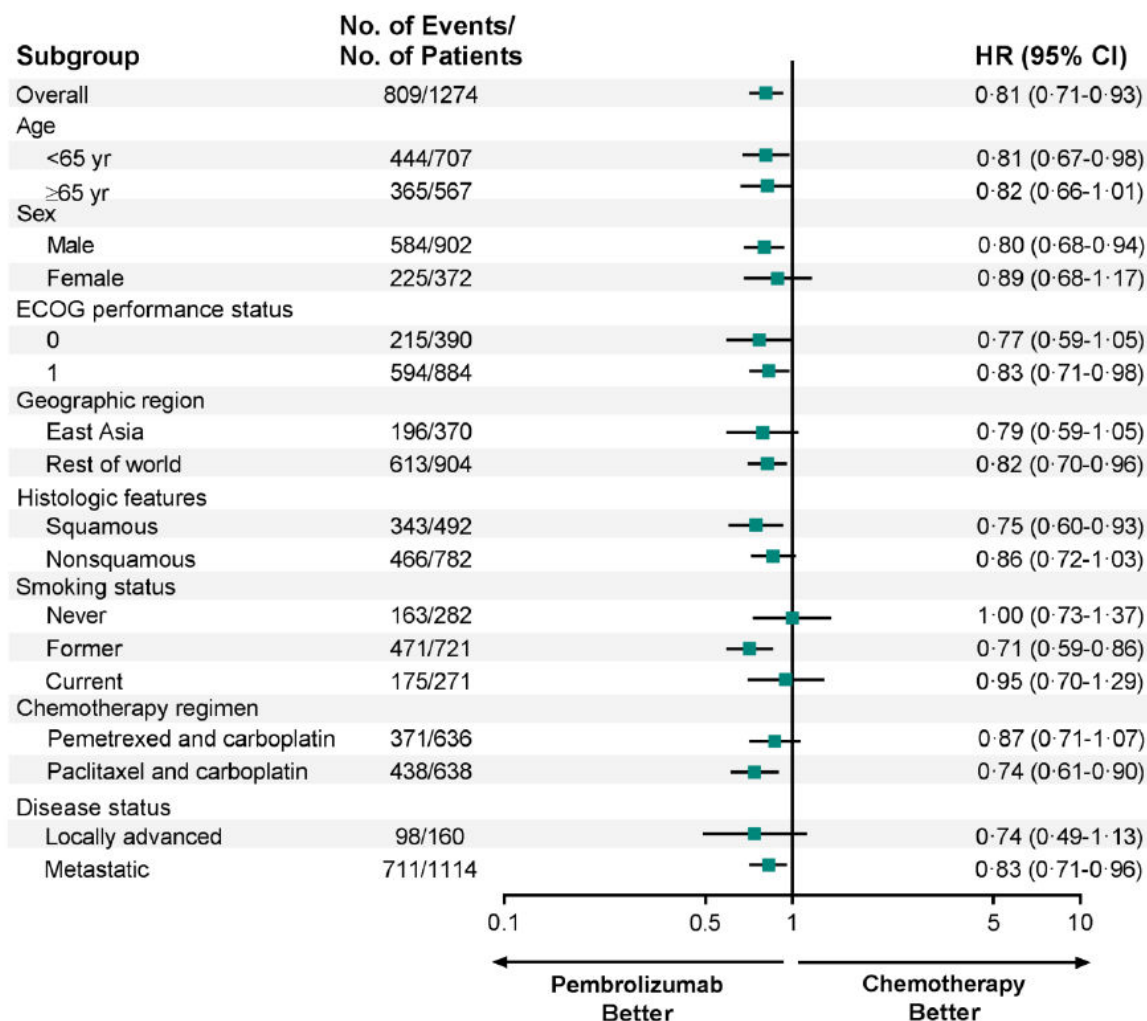
Podgrupa	PEMBR vs P-CTH#		
	Liczba zdarzeń/pacjentów	HR [95%CI]	Wartość p dla interakcji
CP	438/638	0,74 [0,61; 0,90]	

Mediana OB.: 12,8 mies. # CP lub CRB + PMX.

a) Żaden pacjent z histologią SCC nie dostawał schematu CRB + PMX.

**Rysunek 7.**

**Analiza w podgrupach dla przeżycia całkowitego dla porównania PEMBR względem P-CTH# u pacjentów z NDRP, w tym SCC z ekspresją PD-L1 TPS ≥1% (populacja ogólna)**



Mediana OB.: 12,8 mies. # CP lub CRB + PMX.

**Tabela 92.**

**Analiza w podgrupach dla przeżycia całkowitego dla porównania PEMBR względem P-CTH# u pacjentów z NDRP, w tym SCC z ekspresją PD-L1 TPS ≥50%**

Podgrupa	PEMBR vs P-CTH#			
	Liczba zdarzeń/pacjentów	HR [95%CI]	Wartość p dla interakcji	
Ogółem	356/599	0,69 [0,56; 0,85]	x	
Rodzaj NDRP	Płaskonabłonkowy NDRP (SCC)	144/221	0,53 [0,38; 0,75]	0,051

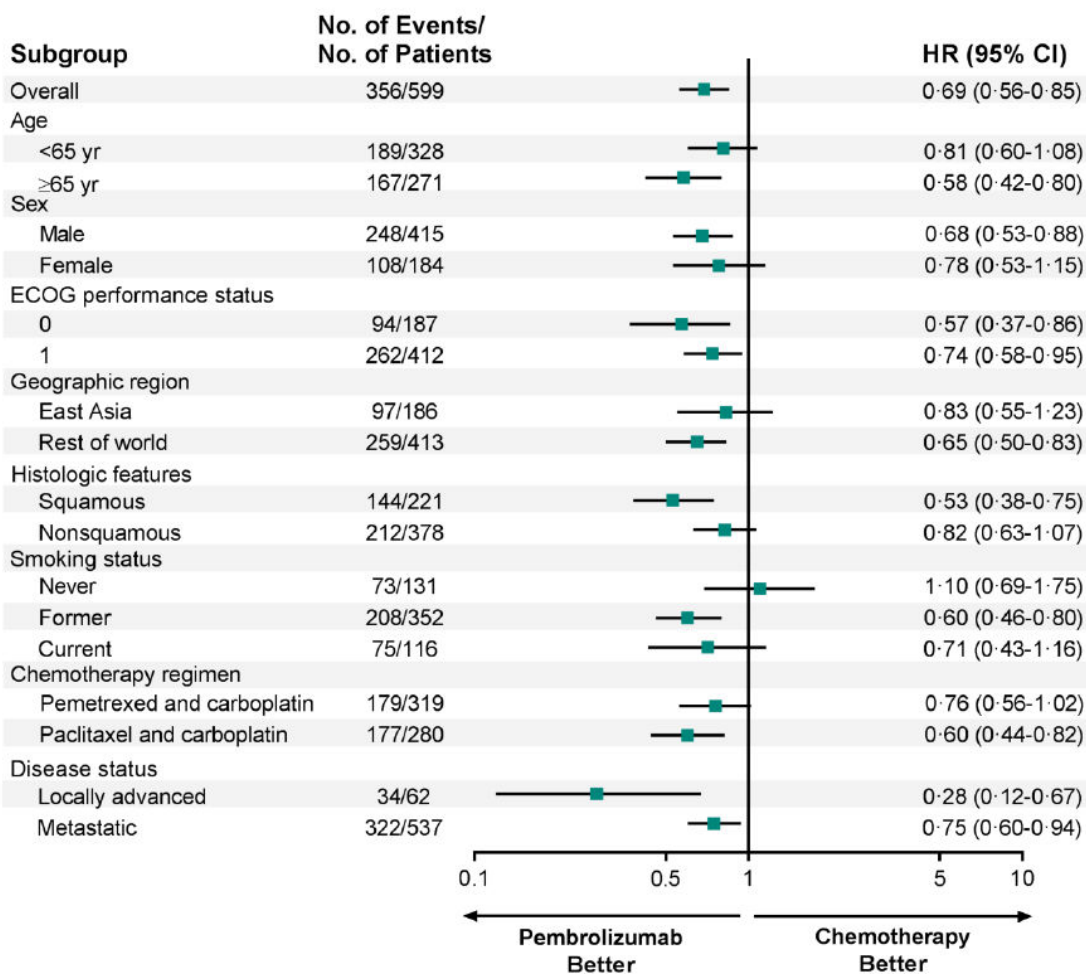
Podgrupa	PEMBR vs P-CTH#		
	Liczba zdarzeń/pacjentów	HR [95%CI]	Wartość p dla interakcji
<b>Nieplaskonabłonkowy NDRP</b>	212/378	0,82 [0,63; 1,07]	
<b>Rodzaj P CTH#</b>	<b>CRB + PMX</b>	179/319 <sup>a</sup>	0,76 [0,56; 1,02]
	<b>CP</b>	177/280	<b>0,60 [0,44; 0,82]</b>

Mediana OB.: 12,8 mies. # CP lub CRB + PMX.

a) Żaden pacjent z histologią SCC nie dostawał schematu CRB + PMX.

**Rysunek 8.**

**Analiza w podgrupach dla przeżycia całkowitego dla porównania PEMBR względem P-CTH# u pacjentów z NDRP, w tym SCC z ekspresją PD-L1 TPS ≥50%**



Mediana OB.: 12,8 mies. # CP lub CRB + PMX.



## D.2. Progresa choroby

Tabela 93.

Przeżycie wolne od progresji wg kryteriów RECIST 1.1. dla porównania PEMBR względem P-CTH# u pacjentów z NDRP, w tym SCC w niezależnej, zaślepionej centralnej ocenie radiologicznej

Mediana OB. [mies.]	PEMBR		P-CTH#		PEMBR vs P-CTH#	
	N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
<b>Ogółem (PD-L1 TPS ≥1%)</b>						
12,8	637	5,4 mies. [4,3; 6,2]	637	6,5 mies. [6,3; 7,0]	1,07 [0,94; 1,21]	bd
14,0 <sup>a</sup>	637	5,4 mies. [4,3; 6,2]	637	6,6 mies. [6,3; 7,3]	1,05 [0,93; 1,19]	bd
<b>PD-L1 TPS ≥50%</b>						
12,8	299	7,1 mies. [5,9; 9,0]	300	6,4 mies. [6,1; 6,9]	<b>0,81 [0,67; 0,99]</b>	0,0170
14,0 <sup>a</sup>	299	6,5 mies. [5,9; 8,5]	300	6,4 mies. [6,2; 7,2]	0,83 [0,69; 1,00] <sup>b</sup>	0,0260

\*Wartość p raportowana przez autorów badania. # CP lub CRB + PMX.

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

a) Dane pochodzą z publikacji Mok 2019b.

b) Wartość raportowana w publikacji z przybliżeniem do dwóch miejsc po przecinku.

## D.3. Odpowiedź na leczenie

Tabela 94.

Odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1. dla porównania PEMBR względem P-CTH# u pacjentów z NDRP, w tym SCC w niezależnej, zaślepionej centralnej ocenie radiologicznej

Punkt końcowy	Mediana OB. [mies.]	PEMBR	P-CTH#	PEMBR vs P-CTH#		Wartość p*
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNI/NNH [95% CI]	
<b>Ogółem (PD-L1 TPS ≥1%)</b>						
ORR	12,8	174/637 (27%)	169/637 (27%)	1,03 [0,86; 1,23]	0,01 [-0,04; 0,06]	bd
	14,0 <sup>a</sup>	173/637 (27%)	169/637 (27%)	1,02 [0,85; 1,22]	0,005 [-0,04; 0,05]	bd
CR	12,8	3/637 (<1%)	3/637 (<1%)	1,00 [0,20; 4,94]	0,00 <sup>b</sup> [-0,01; 0,01]	bd
PR	12,8	171/637 (27%)	166/637 (26%)	1,03 [0,86; 1,24]	0,01 [-0,04; 0,06]	bd
SDi**	12,8	246/637 (39%)	333/637 (52%)	<b>0,74 [0,65; 0,84]</b>	<b>NNI = 8 [6; 13]</b>	bd
PD	12,8	133/637 (21%)	48/637 (8%)	<b>2,77 [2,03; 3,78]</b>	<b>NNH = 7 [5; 10]</b>	bd
Brak oceny	12,8	84/637 (13%) <sup>c</sup>	87/637 (14%) <sup>c</sup>	ND	ND	bd
<b>PD-L1 TPS ≥50%</b>						
ORR	12,8	118/299 (39%)	96/300 (32%)	1,23 [0,99; 1,53]	0,07 [-0,002; 0,15]	bd
	14,0 <sup>a</sup>	117/299 (39%)	96/300 (32%)	1,22 [0,98; 1,52]	0,07 [-0,01; 0,15]	bd
CR	12,8	2/299 (<1%)	1/300 (<1%)	2,01 [0,18; 22,01]	0,003 [-0,01; 0,01]	bd
PR	12,8	116/299 (39%)	95/300 (32%)	1,23 [0,98; 1,52]	0,07 [-0,01; 0,15]	bd
SDi**	12,8	88/299 (29%)	133/300 (44%)	<b>0,66 [0,53; 0,82]</b>	<b>NNI = 7 [5; 14]</b>	bd
PD	12,8	55/299 (18%)	26/300 (9%)	<b>2,12 [1,37; 3,29]</b>	<b>NNH = 10 [6; 23]</b>	bd

Punkt końcowy	Mediana OB. [mies.]	PEMBR		P-CTH#		PEMBR vs P-CTH#	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	Wartość p*	
<b>Brak oceny</b>	12,8	38/299 (13%) <sup>c</sup>	45/300 (15%) <sup>c</sup>	ND	ND	bd	

\*Wartość p raportowana przez autorów badania. \*\*Traktowano jako negatywny punkt końcowy. # CP lub CRB + PMX.

a) Dane pochodzą z publikacji Mok 2019b.

b) Po rozwinięciu wartości 0,00 do 16 miejsc po przecinku wynik wynosi dalej 0 (0,0000000000000000).

c) Obliczenia własne, uwzględniające pacjentów, u których nie można było dokonać oceny odpowiedzi na leczenie z powodu dostępności próbek niezdatnych do oceny oraz pacjentów, u których nie wykonano obrazowania zmian po początkowej ocenie choroby, tj. tych u których nie były dostępne w ogóle próbki do oceny.

**Tabela 95.**

**Czas do uzyskania odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1. dla porównania PEMBR względem P-CTH# u pacjentów z NDRP, w tym SCC w niezależnej, zaślepionej centralnej ocenie radiologicznej**

Punkt końcowy	Mediana OB. [mies.]	PEMBR		P-CTH#	
		N	Mediana [IQR/95% CI]/(zakres)	N	Mediana [IQR/95% CI]/(zakres)
<b>Ogółem (PD-L1 TPS ≥1%)</b>					
<b>TTR</b>	12,8	174	2,1 mies. [2,0–4,1] <sup>a</sup>	169	2,1 mies. [2,0–2,8] <sup>a</sup>
<b>DOR</b>	12,8	174	20,2 mies. [16,6; NR] <sup>b</sup>	169	8,3 mies. [6,5; 11,1] <sup>b</sup>
	14,0 <sup>c</sup>	173	20,2 mies. (2,1–37,0) <sup>d</sup>	169	8,4 mies. (1,8–30,4) <sup>d</sup>
<b>PD-L1 TPS ≥50%</b>					
<b>TTR</b>	12,8	118	2,1 mies. [2,0–4,1] <sup>a</sup>	96	2,1 mies. [2,0–2,7] <sup>a</sup>
<b>DOR</b>	12,8	118	20,2 mies. [16,6; NR] <sup>b</sup>	96	10,8 mies. [6,1; 13,4] <sup>b</sup>
	14,0 <sup>c</sup>	117	22,0 mies. (-2,1–36,5) <sup>d</sup>	96	10,8 mies. (1,8–30,4) <sup>d</sup>

\*Populację ogólną badania KN-407 stanowili pacjenci z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS ≥1%. # CP lub CRB + PMX.

IQR – rozstęp kwartylny (ang. *interquartile range*); NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*);

a) IQR.

b) [95% CI].

c) Dane pochodzą z publikacji Mok 2019b.

d) Zakres, trwająca odpowiedź w momencie ostatniej oceny odpowiedzi.

## D.4. Jakość życia

W badaniu KN-042 nie raportowano wyników odnośnie do jakości życia.

## D.5. Ekspozycja na leczenie

**Tabela 96.**

**Ekspozycja na leczenie dla porównania PEMBR względem P-CTH# u pacjentów z NDRP, w tym SCC z ekspresją PD-L1 TPS ≥1% (populacja ogólna)**

Punkt końcowy	Mediana OB. [mies.]	PEMBR		P-CTH#	
		N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)
<b>Liczba cykli leczenia</b>	12,8	636	9 (1–36)	615	6 (1–42)

# CP lub CRB + PMX.

## D.6. Zaprzestanie terapii

Tabela 97.

Pacjenci z NDRP, w tym SCC z ekspresją PD-L1 TPS  $\geq 1\%$  (populacja ogólna) biorący udział w badaniu dla porównania PEMBR względem P-CTH#

Kontynuowanie terapii	Mediana OB. [mies.]	PEMBR	P-CTH#	
		n/N (%)	n/N (%)	
Ogółem	12,8	1/637 (<1%)	22/637 (3%)	
Pacjenci, którzy nie rozpoczęli leczenia	Z powodu niespełnienia kryteriów włączenia	12,8	1/637 (<1%)	
	Z powodu wycofania zgody	12,8	0/637 (0%)	
	Z powodu zgonu	12,8	0/637 (0%)	
	Z powodu AE	12,8	0/637 (0%)	
Pacjenci, którzy otrzymali przypisane leczenie	12,8	636/637 (100%)	615/637 (97%)	
Pacjenci, którzy otrzymali przypisane leczenie PEMBR/CP (P CTH#)	12,8	636/637 (100%)	303/615 (49%)	
Pacjenci, którzy otrzymali przypisane leczenie PEMBR/CPMX (P CTH#)	12,8	636/637 (100%)	312/615 (51%)	
Pacjenci, którzy ukończyli przypisane leczenie PEMBR/P CTH#		42/636 (7%)	160/615 (26%)	
	Pacjenci kontynuujący terapię	12,8	87/636 (14%)	30/615 (5%) <sup>b</sup>
Pacjenci, którzy rozpoczęli kolejną terapię przeciwnowotworową		14,0 <sup>a</sup>	38/636 (6%)	18/615 (3%) <sup>b</sup>
	Pacjenci, którzy rozpoczęli kolejną immunoterapię (w tym przeciwciałami anti-PD-1/PD-L1)	12,8	240/637 (38%) <sup>c</sup>	282/637 (44%) <sup>c</sup>
Pacjenci, którzy rozpoczęli kolejną immunoterapię (PEMBR)	12,8	19/637 (3%) <sup>d</sup>	126/637 (20%) <sup>d</sup>	
Pacjenci, którzy rozpoczęli kolejną immunoterapię (PEMBR)	12,8	4/637 (1%)	25/637 (4%)	
Pacjenci, którzy rozpoczęli kolejną terapię przeciwnowotworową (z wykluczeniem pacjentów stosujących nadal PEMBR lub którzy ukończyli przypisaną terapię lub którzy zaprzestali stosowania przypisanej terapii bez wystąpienia późniejszej progresji choroby)	12,8	240/474 (51%)	282/504 (56%)	

# CP lub CRB + PMX.

a) Dane pochodzą z publikacji Mok 2019b.

b) Terapie podtrzymująca PMX.

c) Wśród stosowanych terapii były: CTH, terapia celowana (EGFR, ALK), immunoterapia (w tym PEMBR), inne.

d) Stosowane schematy immunoterapii to: monoterapia PEMBR, atezolizumabem, awelumabem, niwolumabem, terapie skojarzone: awelumab + kryzotynib, niwolumab + antagonist receptoru beta dla interleukiny-2 (IL-2), niwolumab + ipilimumab, PEMBR + DCT.

Tabela 98.

Zaprzestanie terapii dla porównania PEMBR względem P-CTH# u pacjentów z NDRP, w tym SCC z ekspresją PD-L1 TPS  $\geq 1\%$  (populacja ogólna)

Przyczyna zaprzestania terapii	PEMBR	P-CTH#	PEMBR vs P-CTH#	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]
Ogółem	507/636 (80%)	425/615 (69%)	<b>1,15 [1,08; 1,23]</b>	<b>NNH = 9 [6; 17]</b>
Decyzja lekarza	2/636 (<1%)	11/615 (2%)	<b>0,18 [0,04; 0,79]</b>	<b>NNT = 68 [39; 295]</b>
Kliniczna progresja choroby	53/636 (8%)	67/615 (11%)	0,76 [0,54; 1,08]	-0,03 [-0,06; 0,01]
Radiologiczna progresja choroby	313/636 (49%)	233/615 (38%)	<b>1,30 [1,14; 1,48]</b>	<b>NNH = 8 [5; 17]</b>
Naruszenie protokołu	0/636 (0%)	1/615 (<1%)	0,32 [0,01; 7,90]	-0,002 [-0,01; 0,003]

Przyczyna zaprzestania terapii	PEMBR	P-CTH#	PEMBR vs P-CTH#	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]
<b>Zdarzenia niepożądane</b>	127/636 (20%)	92/615 (15%)	<b>1,33 [1,05; 1,70]</b>	<b>NNH = 19 [10; 122]</b>
<b>Wycofanie zgody przez pacjenta</b>	12/636 (2%)	21/615 (3%)	0,55 [0,27; 1,11]	-0,02 [-0,03; 0,003]

Mediana OB.: 12,8 mies. # CP lub CRB + PMX.

Tabela 99.

Pacjenci z NDRP, w tym SCC z ekspresją PD-L1 TPS  $\geq 50\%$  biorący udział w badaniu dla porównania PEMBR względem P-CTH#

Kontynuowanie terapii	PEMBR	P-CTH#
	n/N (%)	n/N (%)
<b>Ogółem</b>	1/299 (<1%)	14/300 (5%)
<b>Pacjenci, którzy nie rozpoczęli leczenia</b>	<b>Z powodu niespełnienia kryteriów włączenia</b>	1/299 (<1%)
	<b>Z powodu wycofania zgody</b>	11/300 (4%)
	<b>Z powodu zgonu</b>	2/300 (1%)
	<b>Z powodu AE</b>	1/300 (<1%)
<b>Pacjenci, którzy otrzymali przypisane leczenie</b>	298/299 (100%)	286/300 (95%)
<b>Pacjenci, którzy ukończyli przypisane leczenie PEMBR/P CTH#</b>	27/298 (9%)	72/286 (25%)
<b>Pacjenci kontynuujący terapię</b>	54/298 (18%)	20/286 (7%) <sup>a</sup>

Mediana OB.: 12,8 mies. # CP lub CRB + PMX.

a) Terapia podtrzymująca PMX.

Tabela 100.

Zaprzestanie terapii dla porównania PEMBR względem P-CTH# u pacjentów z NDRP, w tym SCC z ekspresją PD-L1 TPS  $\geq 50\%$ 

Przyczyna zaprzestania terapii	PEMBR	P-CTH#	PEMBR vs P-CTH#	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
<b>Ogółem</b>	217/298 (73%)	194/286 (68%)	1,07 [0,97; 1,19]	0,05 [-0,02; 0,12]
<b>Decyzja lekarza</b>	2/298 (1%)	5/286 (2%)	0,38 [0,08; 1,96]	-0,01 [-0,03; 0,01]
<b>Kliniczna progresja choroby</b>	23/298 (8%)	28/286 (10%)	0,79 [0,47; 1,34]	-0,02 [-0,07; 0,03]
<b>Radiologiczna progresja choroby</b>	126/298 (42%)	105/286 (37%)	0,86 [0,70; 1,06]	-0,05 [-0,12; 0,02]
<b>Naruszenie protokołu</b>	0/298 (0%)	1/286 (<1%)	0,32 [0,01; 7,82]	-0,003 [-0,01; 0,01]
<b>Zdarzenia niepożądane</b>	61/298 (20%)	45/286 (16%)	1,30 [0,92; 1,84]	0,05 [-0,01; 0,11]
<b>Wycofanie zgody przez pacjenta</b>	5/298 (2%)	10/286 (3%)	0,48 [0,17; 1,39]	-0,02 [-0,04; 0,01]

Mediana OB.: 12,8 mies. # CP lub CRB + PMX.

## D.7. Zdarzenia niepożądane

Tabela 101.

Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*) ogółem oraz zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (ang. *immune-mediated adverse events*) ogółem dla porównania PEMBR względem P-CTH# u pacjentów z NDRP, w tym SCC z ekspresją PD-L1 TPS  $\geq 1\%$  (populacja ogólna)

Punkt końcowy	Mediana OB. [mies.]	PEMBR	P-CTH#	PEMBR vs P-CTH#	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]
TRAE ogółem	12,8	399/636 (63%)	553/615 (90%)	0,70 [0,65; 0,74]	NNT = 4 [4; 5]
TRAE 3–5. stopnia	12,8	113/636 (18%)	252/615 (41%)	0,43 [0,36; 0,53]	NNT = 5 [4; 6]
	14,0 <sup>a</sup>	113/636 (18%)	252/615 (41%)	0,43 [0,36; 0,53]	NNT = 5 [4; 6]
IMAE ogółem <sup>b</sup>	12,8	177/636 (28%)	44/615 (7%)	3,89 [2,85; 5,31]	NNH = 4 [4; 6]
IMAE 3–5. stopnia <sup>b</sup>	12,8	51/636 (8%)	9/615 (1%)	5,48 [2,72; 11,03]	NNH = 15 [11; 23]
SAE ogółem	12,8	259/636 (41%) <sup>c</sup>	187/615 (30%) <sup>c</sup>	1,34 [1,15; 1,56]	NNH = 9 [6; 19]
TRAE prowadzące do zaprzestania terapii	12,8	57/636 (9%)	58/615 (9%)	0,95 [0,67; 1,35]	-0,005 [-0,04; 0,03]
TRAE 3–5. stopnia prowadzące do zaprzestania terapii	12,8	48/636 (8%)	43/615 (7%)	1,08 [0,73; 1,60]	0,01 [-0,02; 0,03]
TRAE prowadzące do zgonu	12,8	13/636 (2%) <sup>d</sup>	14/615 (2%) <sup>e</sup>	0,90 [0,43; 1,89]	-0,002 [-0,02; 0,01]
IMAE prowadzące do zgonu	12,8	1/636 (1%) <sup>f</sup>	bd	ND	ND

# CP lub CRB + PMX.

a) Dane pochodzą z publikacji Mok 2019b.

b) AE specjalnego zainteresowania to reakcje związane z infuzją oraz IMAE w ocenie badacza, które wystąpiły niezależnie od przypisanej terapii.

c) Dane pochodzą z raportu CT NCT02220894 dla badania KN-042.

d) TRAE prowadzące do zgonu w ramieniu PEMBR to: ostra niewydolność serca, zgon z nieokreślonej przyczyny, encefalopatia, krwioplucie, wstrząs hipowolemiczny, niedrożność jelit, zakażenie bakterią Klebsiella, progresja nowotworu złośliwego, zapalenie płuc (*pneumonitis*), zator tętnicy płucnej, niewydolność oddechowa, posocznica, nagły zgon (każde ze zdarzeń wystąpiło jednokrotnie).

e) TRAE prowadzące do zgonu w ramieniu P CTH# to: stan zapalny w płucach (*pneumonia*, u 4 pacjentów), niewydolność serca, duszność, zakażenie, kwasica ketonowa, posocznica neutropeniczna, pancytopenia, zator tętnicy płucnej, posocznica płuc, niewydolność oddechowa, wstrząs septyczny (każde ze zdarzeń wystąpiło jednokrotnie).

f) W ramieniu PEMBR 1 przypadek ogólnego zapalenia płuc (*pneumonitis*) współwystępujący z progresją choroby prowadził do zgonu.

Tabela 102.

Zdarzenia niepożądane raportowane u  $\geq 10\%$  pacjentów dla porównania PEMBR względem P-CTH# u pacjentów z NDRP, w tym SCC z ekspresją PD-L1 TPS  $\geq 1\%$  (populacja ogólna)<sup>a</sup>

Punkt końcowy	Ogółem				3–5. stopnia			
	PEMBR, n/N (%)	P-CTH# , n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]	PEMBR, n/N (%)	P-CTH# , n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
<b>Zmęczenie<sup>b</sup></b>	159/636 (25%)	203/615 (33%)	<b>0,76 [0,64; 0,90]</b>	<b>NNT = 13 [8; 34]</b>	20/636 (3%)	24/615 (4%)	0,81 [0,45; 1,44]	-0,01 [-0,03; 0,01]
<b>Gorączka</b>	64/636 (10%)	49/615 (8%)	1,26 [0,89; 1,80]	0,02 [-0,01; 0,05]	2/636 (<1%)	0/615 (0%)	4,84 [0,23; 100,51]	0,003 [-0,002; 0,01]
<b>Zmniejszony apetyt</b>	108/636 (17%)	129/615 (21%)	0,81 [0,64; 1,02]	-0,04 [-0,08; 0,003]	11/636 (2%)	9/615 (2%) <sup>d</sup>	1,18 [0,49; 2,83]	0,003 [-0,01; 0,02]
<b>Duszność</b>	108/636 (17%)	68/615 (11%)	<b>1,54 [1,16; 2,04]</b>	<b>NNH = 16 [10; 47]</b>	13/636 (2%)	5/615 (1%)	2,51 [0,90; 7,01]	0,01 [-0,001; 0,03]
<b>Kaszel</b>	102/636 (16%)	68/615 (11%)	<b>1,45 [1,09; 1,93]</b>	<b>NNH = 20 [11; 83]</b>	1/636 (<1%)	2/615 (<1%)	0,48 [0,04; 5,32]	-0,002 [-0,01; 0,004]
<b>Wysypka<sup>c</sup></b>	95/636 (15%)	49/615 (8%)	<b>1,87 [1,35; 2,60]</b>	<b>NNH = 14 [9; 28]</b>	8/636 (1%)	1/615 (<1%)	7,74 [0,97; 61,67]	<b>NNH = 91 [49; 579]</b>
<b>Zaparcia</b>	76/636 (12%)	129/615 (21%)	<b>0,57 [0,44; 0,74]</b>	<b>NNT = 12 [8; 21]</b>	0/636 (0%)	1/615 (<1%)	0,32 [0,01; 7,90]	-0,002 [-0,01; 0,003]
<b>Biegunka</b>	76/636 (12%)	74/615 (12%)	0,99 [0,74; 1,34]	-0,001 [-0,04; 0,04]	5/636 (1%)	3/615 (<1%)	1,61 [0,39; 6,71]	0,003 [-0,01; 0,01]
<b>Nudności</b>	76/636 (12%)	197/615 (32%)	<b>0,37 [0,29; 0,47]</b>	<b>NNT = 5 [5; 7]</b>	3/636 (<1%)	7/615 (1%)	0,41 [0,11; 1,60]	-0,01 [-0,02; 0,003]
<b>Niedoczynność tarczycy</b>	76/636 (12%)	9/615 (2%) <sup>d</sup>	<b>8,17 [4,13; 16,15]</b>	<b>NNH = 9 [7; 12]</b>	1/636 (<1%)	0/615 (0%)	2,90 [0,12; 71,08]	0,002 [-0,003; 0,01]
<b>Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (pneumonia)</b>	76/636 (12%)	55/615 (9%)	1,34 [0,96; 1,86]	0,03 [-0,004; 0,06]	45/636 (7%)	38/615 (6%)	1,15 [0,75; 1,74]	0,01 [-0,02; 0,04]
<b>Utrata masy ciała</b>	64/636 (10%)	43/615 (7%)	1,44 [0,99; 2,08]	0,03 [-0,0002; 0,06]	6/636 (1%)	1/615 (<1%)	5,80 [0,70; 48,05]	0,01 [-0,0004; 0,02]

Mediana OB.:12,8 mies. # CP lub CRB + PMX.

a) Dane pochodzą z raportu FDA 2019, wartości n – obliczenia własne na podstawie raportowanych odsetków oraz wartości N.

b) Obejmuje zmęczenie oraz astenię.

c) Obejmuje wysypkę, wysypkę uogólnioną, wysypkę plamkową, wysypkę plamkowo-grudkową, wysypkę grudkową, wysypkę świądową i wysypkę krostkową.

d) W raporcie podano wartość 1,5%, obliczona wartość n wynosi 9 pacjentów.

Tabela 103.

Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*) raportowane u  $\geq 5\%$  pacjentów dla porównania PEMBR względem P-CTH# u pacjentów z NDRP, w tym SCC z ekspresją PD-L1 TPS  $\geq 1\%$  (populacja ogólna)

Punkt końcowy	Ogółem				3–5. stopnia			
	PEMBR, n/N (%)	P-CTH#, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]	PEMBR, n/N (%)	P-CTH#, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]
Niedoczynność tarczycy	69/636 (11%)	2/615 (<1%)	<b>33,36 [8,21; 135,48]</b>	<b>NNH = 9 [7; 12]</b>	1/636 (<1%)	0/615 (0%)	2,90 [0,12; 71,08]	0,002 [-0,003; 0,01]
Zmęczenie	50/636 (8%)	102/615 (17%)	<b>0,47 [0,34; 0,65]</b>	<b>NNT = 12 [9; 20]</b>	3/636 (<1%)	8/615 (1%)	0,36 [0,10; 1,36]	-0,01 [-0,02; 0,002]
Świąd	46/636 (7%)	15/615 (2%)	<b>2,97 [1,67; 5,25]</b>	<b>NNH = 20 [13; 40]</b>	2/636 (<1%)	0/615 (0%)	4,84 [0,23; 100,51]	0,003 [-0,002; 0,01]
Wysypka	46/636 (7%)	27/615 (4%)	<b>1,65 [1,04; 2,62]</b>	<b>NNH = 35 [18; 386]</b>	3/636 (<1%)	0/615 (0%)	6,77 [0,35; 130,78]	0,005 [-0,001; 0,01]
Zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej	45/636 (7%)	53/615 (9%)	0,82 [0,56; 1,20]	-0,02 [-0,05; 0,01]	9/636 (1%)	5/615 (<1%)	1,74 [0,59; 5,16]	0,01 [-0,01; 0,02]
Zapalenie płuc ( <i>pneumonitis</i> )	43/636 (7%)	0/615 (0%)	<b>84,13 [5,19; 1363,59]</b>	<b>NNH = 14 [11; 20]</b>	20/636 (3%)	0/615 (0%)	<b>39,65 [2,40; 654,11]</b>	<b>NNH = 31 [22; 56]</b>
Zwiększenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej	41/636 (6%)	42/615 (7%)	0,94 [0,62; 1,43]	-0,004 [-0,03; 0,02]	4/636 (<1%)	2/615 (<1%)	1,93 [0,36; 10,52]	0,003 [-0,005; 0,01]
Zmniejszony apetyt	40/636 (6%)	109/615 (18%)	<b>0,35 [0,25; 0,50]</b>	<b>NNT = 9 [7; 13]</b>	5/636 (<1%)	9/615 (1%)	0,54 [0,18; 1,59]	-0,01 [-0,02; 0,005]
Nadczynność tarczycy	37/636 (6%)	1/615 (<1%)	<b>35,78 [4,92; 259,96]</b>	<b>NNH = 17 [13; 26]</b>	1/636 (<1%)	0/615 (0%)	2,90 [0,12; 71,08]	0,002 [-0,003; 0,01]
Niedokrwistość	35/636 (6%)	229/615 (37%)	<b>0,15 [0,11; 0,21]</b>	<b>NNT = 4 [3; 4]</b>	4/636 (<1%)	80/615 (13%)	<b>0,05 [0,02; 0,13]</b>	<b>NNT = 9 [7; 11]</b>
Biegunka	34/636 (5%)	46/615 (7%)	0,71 [0,47; 1,10]	-0,02 [-0,05; 0,01]	5/636 (<1%)	1/615 (<1%)	4,83 [0,57; 41,27]	0,01 [-0,001; 0,01]
Nudności	31/636 (5%)	184/615 (30%)	<b>0,16 [0,11; 0,23]</b>	<b>NNT = 4 [4; 5]</b>	0/636 (0%)	7/615 (1%)	0,06 [0,004; 1,13]	<b>NNT = 88 [50; 408]</b>
Ból stawów	27/636 (4%)	46/615 (7%)	<b>0,57 [0,36; 0,90]</b>	<b>NNT = 31 [18; 159]</b>	0/636 (0%)	0/615 (0%)	ND	ND
Przewlekłe zmęczenie	27/636 (4%)	60/615 (10%)	<b>0,44 [0,28; 0,68]</b>	<b>NNT = 19 [12; 38]</b>	3/636 (<1%)	10/615 (2%)	0,29 [0,08; 1,05]	<b>NNT = 87 [44; 4597]</b>
Ból mięśni	20/636 (3%)	50/615 (8%)	<b>0,39 [0,23; 0,64]</b>	<b>NNT = 21 [14; 42]</b>	1/636 (<1%)	0/615 (0%)	2,90 [0,12; 71,08]	0,002 [-0,003; 0,01]

Punkt końcowy	Ogółem				3–5. stopnia			
	PEMBR, n/N (%)	P-CTH# , n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]	PEMBR, n/N (%)	P-CTH# , n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]
<b>Wymioty</b>	15/636 (2%)	97/615 (16%)	<b>0,15 [0,09; 0,25]</b>	<b>NNT = 8 [7; 10]</b>	0/636 (0%)	2/615 (<1%)	0,19 [0,01; 4,02]	-0,003 [-0,01; 0,002]
<b>Leukopenia</b>	10/636 (2%)	35/615 (6%)	<b>0,28 [0,14; 0,55]</b>	<b>NNT = 25 [17; 49]</b>	0/636 (0%)	10/615 (2%)	<b>0,05 [0,003; 0,78]</b>	<b>NNT = 62 [38; 173]</b>
<b>Zaparcia</b>	8/636 (1%)	68/615 (11%)	<b>0,11 [0,06; 0,23]</b>	<b>NNT = 11 [9; 14]</b>	0/636 (0%)	0/615 (0%)	ND	ND
<b>Zapalenie jamy ustnej</b>	7/636 (1%)	31/615 (5%)	<b>0,22 [0,10; 0,49]</b>	<b>NNT = 26 [18; 50]</b>	0/636 (0%)	0/615 (0%)	ND	ND
<b>Neutropenia</b>	5/636 (<1%)	88/615 (14%)	<b>0,05 [0,02; 0,13]</b>	<b>NNT = 8 [7; 10]</b>	1/636 (<1%)	46/615 (7%)	<b>0,02 [0,003; 0,15]</b>	<b>NNT = 14 [11; 20]</b>
<b>Obwodowa neuropatia czuciowa</b>	3/636 (<1%)	41/615 (7%)	<b>0,07 [0,02; 0,23]</b>	<b>NNT = 17 [13; 25]</b>	0/636 (0%)	6/615 (1%)	0,07 [0,004; 1,32]	<b>NNT = 103 [56; 715]</b>
<b>Małopłytkowość</b>	3/636 (<1%)	56/615 (9%)	<b>0,05 [0,02; 0,16]</b>	<b>NNT = 12 [10; 16]</b>	1/636 (<1%)	10/615 (2%)	<b>0,10 [0,01; 0,75]</b>	<b>NNT = 69 [40; 237]</b>
<b>Zmniejszenie liczby krwinek białych</b>	3/636 (<1%)	71/615 (12%)	<b>0,04 [0,01; 0,13]</b>	<b>NNT = 10 [8; 12]</b>	0/636 (0%)	32/615 (5%)	<b>0,01 [0,001; 0,24]</b>	<b>NNT = 20 [15; 30]</b>
<b>Łysienie</b>	2/636 (<1%)	136/615 (22%)	<b>0,01 [0,004; 0,06]</b>	<b>NNT = 5 [4; 6]</b>	0/636 (0%)	7/615 (1%)	0,06 [0,004; 1,13]	<b>NNT = 88 [50; 408]</b>
<b>Zmniejszenie liczby neutrofilów</b>	2/636 (<1%)	86/615 (14%)	<b>0,02 [0,01; 0,09]</b>	<b>NNT = 8 [7; 10]</b>	0/636 (0%)	54/615 (9%)	<b>0,01 [0,001; 0,14]</b>	<b>NNT = 12 [10; 16]</b>
<b>Zmniejszenie liczby płytek krwi</b>	2/636 (<1%)	64/615 (10%)	<b>0,03 [0,01; 0,12]</b>	<b>NNT = 10 [8; 14]</b>	0/636 (0%)	20/615 (3%)	<b>0,02 [0,001; 0,39]</b>	<b>NNT = 31 [22; 55]</b>
<b>Neuropatia obwodowa</b>	1/636 (<1%)	50/615 (8%)	<b>0,02 [0,003; 0,14]</b>	<b>NNT = 13 [10; 18]</b>	0/636 (0%)	5/615 (<1%)	0,09 [0,005; 1,59]	<b>NNT = 123 [64; 2566]</b>

Mediana OB.:12,8 mies. # CP lub CRB + PMX.

Tabela 104.

Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania – zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (ang. *immune-mediated adverse events*) dla porównania PEMBR względem P-CTH# u pacjentów z NDRP, w tym SCC z ekspresją PD-L1 TPS  $\geq 1\%$  (populacja ogólna)

Punkt końcowy	Ogółem				3–5. stopnia			
	PEMBR, n/N (%)	P-CTH# , n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]	PEMBR, n/N (%)	P-CTH# , n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
<b>Niedoczynność tarczycy</b>	77/636 (12%)	9/615 (1%)	<b>8,27 [4,19; 16,35]</b>	<b>NNH = 9 [7; 12]</b>	1/636 (<1%)	0/615 (0%)	2,90 [0,12; 71,08]	0,002 [-0,003; 0,01]



Punkt końcowy	Ogółem				3–5. stopnia			
	PEMBR, n/N (%)	P-CTH# , n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]	PEMBR, n/N (%)	P-CTH# , n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
<b>Zapalenie płuc (pneumonitis)</b>	53/636 (8%)	3/615 (<1%)	<b>17,08 [5,37; 54,38]</b>	<b>NNH = 12 [9; 17]</b>	22/636 (3%)	1/615 (<1%)	<b>21,27 [2,88; 157,34]</b>	<b>NNH = 30 [21; 54]</b>
<b>Nadczynność tarczycy</b>	39/636 (6%)	4/615 (<1%)	<b>18,86 [4,57; 77,75]</b>	<b>NNH = 17 [12; 25]</b>	1/636 (<1%)	0/615 (0%)	2,90 [0,12; 71,08]	0,002 [-0,003; 0,01]
<b>Ciężkie reakcje skórne</b>	15/636 (2%)	2/615 (<1%)	<b>7,25 [1,67; 31,58]</b>	<b>NNH = 49 [30; 129]</b>	11/636 (2%)	1/615 (<1%)	<b>10,64 [1,38; 82,14]</b>	<b>NNH = 63 [38; 198]</b>
<b>Reakcja związana z infuzją</b>	10/636 (2%)	26/615 (4%)	<b>0,37 [0,18; 0,76]</b>	<b>NNT = 38 [23; 126]</b>	1/636 (<1%)	6/615 (1%)	0,16 [0,02; 1,33]	-0,01 [-0,02; 0,0002]
<b>Zapalenie tarczycy</b>	10/636 (2%)	0/615 (0%)	<b>20,31 [1,19; 345,80]</b>	<b>NNH = 63 [38; 179]</b>	0/636 (0%)	0/615 (0%)	ND	ND
<b>Zapalenie wątroby</b>	9/636 (1%)	0/615 (0%)	<b>18,37 [1,07; 315,00]</b>	<b>NNH = 70 [41; 223]</b>	7/636 (1%)	0/615 (0%)	14,51 [0,83; 253,43]	<b>NNH = 90 [50; 428]</b>
<b>Zapalenie okrężnicy</b>	7/636 (1%)	2/615 (<1%)	3,38 [0,71; 16,23]	0,01[-0,002; 0,02]	4/636 (<1%)	1/615 (<1%)	3,87 [0,43; 34,51]	0,005 [-0,002; 0,01]
<b>Niewydolność nadnerczy</b>	4/636 (<1%)	1/615 (<1%)	3,87 [0,43; 34,51]	0,005 [-0,002; 0,01]	2/636 (<1%)	0/615 (0%)	4,84 [0,23; 100,51]	0,003 [-0,002; 0,01]
<b>Zapalenie przysadki mózgowej</b>	3/636 (<1%)	0/615 (0%)	6,77 [0,35; 130,78]	0,005 [-0,001; 0,01]	3/636 (<1%)	0/615 (0%)	6,77 [0,35; 130,78]	0,005 [-0,001; 0,01]
<b>Zapalenie nerek</b>	3/636 (<1%)	0/615 (0%)	6,77 [0,35; 130,78]	0,005 [-0,001; 0,01]	1/636 (<1%)	0/615 (0%)	2,90 [0,12; 71,08]	0,002 [-0,003; 0,01]
<b>Zapalenie mięśnia sercowego</b>	1/636 (<1%)	0/615 (0%)	2,90 [0,12; 71,08]	0,002 [-0,003; 0,01]	1/636 (<1%)	0/615 (0%)	2,90 [0,12; 71,08]	0,002 [-0,003; 0,01]
<b>Zapalenie trzustki</b>	1/636 (<1%)	0/615 (0%)	2,90 [0,12; 71,08]	0,002 [-0,003; 0,01]	0/636 (0%)	0/615 (0%)	ND	ND

Mediana OB.:12,8 mies. # CP lub CRB + PMX.

## Aneks E. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

### E.1. EMA (ADDREPORTS)

Tabela 105.  
Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na maj 2019) [32]

Zdarzenia niepożądane	PEMBR	CRB	PAC
Ogólna liczba zdarzeń niepożądanych	12 135	21 811	29 564

### E.2. Raporty WHO / Vigibase

Tabela 106.  
Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na maj 2019) [33]

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu		
	PEMBR	CRB	PAC
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	<b>2009</b>	<b>1986</b>	<b>1992</b>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	770	17 186	18 160
Zaburzenia serca	674	3 380	5 956
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	16	152	176
Zaburzenia słuchu i błędnika	66	589	589
Zaburzenia endokrynologiczne	1 162	167	153
Zaburzenia wzroku/oka	396	810	1 310
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	2 537	14 031	17 629
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	5 308	13 485	23 529
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	889	842	1 476
Zaburzenia układu immunologicznego	409	3 583	5 785
Infekcje i infestacje	1 484	5 545	7 042
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	2 852	2 717	3 375
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	1 661	6 436	9 269
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1 249	4 579	5 402
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1 403	2 683	7 869
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	3 318	3 061	4 028
Zaburzenia układu nerwowego	1 613	7 370	13 812
Ciąża, połóg i warunki okołoporodowe	6	67	195
Problemy z produktem	32	52	227
Zaburzenia psychiczne	526	1 475	2 172

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu		
	PEMBR	CRB	PAC
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	752	2 195	2 125
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	75	208	394
Zaburzenia układu oddechowego	3 059	8 561	15 117
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1 953	10 909	13 353
Okoliczności społeczne	60	96	152
Procedury chirurgiczne i medyczne	278	270	336
Zaburzenia naczyniowe	525	5 956	10 327

## Aneks F. Szczegółowa charakterystyka i wyniki opracowań wtórnych

Zhou 2018

Tabela 107.  
Charakterystyka przeglądu systematycznego Zhou 2018 [19]

Obszar	Charakterystyka
Cel	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa immunoterapii anti-PD-1/PD-L1 skojarzonej z chemioterapią w porównaniu ze standardowo stosowaną chemioterapią w leczeniu 1 linii u pacjentów z zaawansowanym NDRP (w tym z przerzutowym SCC)
Populacja docelowa	Pacjenci z zaawansowanym NDRP (stadium IIIB–IV), w tym z przerzutowym SCC*, uprzednio nieleczeni systemowo
Źródła informacji medycznej (data przeszukania) / rodzaj analizy	Pubmed, Embase, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (od 10 czerwca 2018 roku), doniesienia konferencyjne American Society of Clinical Oncology (ASCO), the European Society of Medical Oncology (ESMO), the American Association for Cancer Research (AACR) oraz the World Conference on Lung Cancer (WCLC) / Przegląd systematyczny i metaanaliza
Metodyka badań włączonych do przeglądu	Randomizowane badania kliniczne opublikowane w j. angielskim, porównujące bezpośrednio immunoterapię anti-PD-1/PD-L1 skojarzoną z chemioterapią względem standardowo stosowanej chemioterapii w leczeniu 1 linii u pacjentów z zaawansowanym NDRP (w tym z przerzutowym SCC)
Oceniane interwencje	Immunoterapia anti-PD-1 (PEMBR, niwolumab)/PD-L1 (atezolizumab) w skojarzeniu z standardową CTH (P-CTH) w porównaniu z P-CTH: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SCC:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ KEYNOTE-407: PEMBR + CP/CnP vs CP/CnP</li> <li>○ CheckMate 227: niwolumab + CRB/CIS + GEM vs CRB/CIS + GEM</li> <li>○ IMpower 131: atezolizumab + CnP vs CnP</li> </ul> </li> <li>• <b>Nieplaskonabłonkowy NDRP:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ KEYNOTE-189: PEMBR + CRB/CIS + PMX vs CRB/CIS + PMX</li> <li>○ KEYNOTE-021G: PEMBR + CRB + PMX vs CRB + PMX</li> <li>○ CheckMate 227: niwolumab + CRB/CIS + PMX vs CRB/CIS + PMX,</li> <li>○ IMpower 150: atezolizumab + CP + bewacyzumab vs CP + bewacyzumab</li> </ul> </li> </ul>
Liczba badań (liczba pacjentów)	• 6 RCT (3 144)
Punkty końcowe	PFS, OS, odpowiedź na leczenie oraz czas jej trwania, bezpieczeństwo terapii
Ocena w skali AMSTAR II	Niska

\*Nie podano odsetka pacjentów z przerzutowym SCC włączonych do przeglądu.

Tabela 108.  
Zestawienie wyników skuteczności metaanalizy 6 RCT dla porównania anti-PD-1/PD-L1 + P-CTH względem P-CTH u pacjentów z NDRP, w tym SCC (Zhou 2018) [19]

Punkt końcowy	anti-PD-1/PD-L1 + P-CTH vs P-CTH (HR/RR [95%CI])			
	Ogółem	Subpopulacja SCC	Subpopulacja PD-L1≥50%	Subpopulacja stosująca anti-PD-1 (PEMBR, niwolumab)
OS*	0,68 [0,53; 0,87]	0,79 [0,53; 1,18]	0,57 [0,44; 0,73]	0,56 [0,47; 0,67]
PFS*	0,62 [0,57; 0,67]	0,65 [0,58; 0,74]	0,38 [0,31; 0,47]	0,58 [0,52; 0,66]
ORR**	1,56 [1,29; 1,89]	1,34 [1,07; 1,68]	1,95 [1,34; 2,82]	1,81 [1,40; 2,34]

\* Dla OS, PFS: HR [95%CI]. \*\* Dla odpowiedzi na leczenie: RR [95%CI].

Tabela 109.

Zestawienie wyników bezpieczeństwa metaanalizy 6 RCT dla porównania anty-PD-1/PD-L1 + P-CTH względem P-CTH u pacjentów z NDRP, w tym SCC (Zhou 2018) [19]

Punkt końcowy	anty-PD-1/PD-L1 + P-CTH vs P-CTH (RR [95%CI])
	Ogółem
AE ogółem	1,03 [0,99; 1,06]
TRAE 3–5. stopnia	1,14 [1,04; 1,26]
IMAE ogółem	2,37 [1,98; 2,84]
IMAE 3–5. stopnia	3,71; [2,63; 5,24]
IMAE prowadzące do zgonu	2,24 [0,42; 11,8]
AE prowadzące do zaprzestania terapii	1,29 [1,01; 1,60]
SAE ogółem uznane za związane z leczeniem	1,70; [1,17; 2,49]
Zgon przypisany danemu schematowi leczenia	1,14 [0,80; 1,63]

## Addeo 2019

Tabela 110.

Charakterystyka przeglądu systematycznego Addeo 2019 [20]

Obszar	Charakterystyka
Cel	Ocena skuteczności immunoterapii anty-PD-1/PD-L1 skojarzonej z chemioterapią w porównaniu ze standardowo stosowaną chemioterapią w leczeniu 1 linii u pacjentów z zaawansowanym NDRP (w tym z przerzutowym SCC)
Populacja docelowa	Pacjenci z zaawansowanym NDRP, w tym z przerzutowym SCC, uprzednio nieleczeni systemowo
Źródła informacji medycznej (data przeszukania) / rodzaj analizy	Pubmed (do 24 października 2018 roku), doniesienia konferencyjne American Society of Clinical Oncology (ASCO), the European Society of Medical Oncology (ESMO), the World Conference on Lung Cancer (WCLC) (od 2010 roku), referencje odnalezionych badań / Przegląd systematyczny i metaanaliza
Metodyka badań włączonych do przeglądu	Randomizowane badania kliniczne, porównujące bezpośrednio immunoterapię anty-PD-1/PD-L1 skojarzoną z chemioterapią względem standardowo stosowanej chemioterapii w leczeniu 1 linii u pacjentów z zaawansowanym NDRP (w tym z przerzutowym SCC)
Oceniane interwencje	<p>Immunoterapia anty-PD-1 (PEMBR, niwolumab)/PD-L1 (atezolizumab) w skojarzeniu z standardową CTH (P-CTH) w porównaniu z P-CTH:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SCC:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ KEYNOTE-407: PEMBR + CP/CnP vs CP/CnP</li> <li>○ CheckMate 227: niwolumab + CRB/CIS + GEM vs CRB/CIS + GEM</li> <li>○ IMpower 131: atezolizumab + CnP vs CnP</li> </ul> </li> <li>• <b>Nieplaskonabłonkowy NDRP:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ KEYNOTE-189: PEMBR + CRB/CIS + PMX vs CRB/CIS + PMX</li> <li>○ KEYNOTE-021G: PEMBR + CRB + PMX vs CRB + PMX</li> <li>○ CheckMate 227: niwolumab + CRB/CIS + PMX vs CRB/CIS + PMX,</li> <li>○ IMpower 150: atezolizumab + CP + bewacyzumab vs CP + bewacyzumab,</li> <li>○ IMPower132: atezolizumab + CRB/CIS + PMX vs CRB/CIS + PMX,</li> <li>○ IMPower130: atezolizumab + CnP vs CnP</li> </ul> </li> </ul>
Liczba badań (liczba pacjentów)	• 8 RCT (4 646), w tym 3 314 pacjentów z nieplaskonabłonkowym NDRP i 1 332 pacjentów z SCC
Punkty końcowe	OS, PFS
Ocena w skali AMSTAR II	Krytycznie niska

Tabela 111.

Zestawienie wyników skuteczności metaanalizy 8 RCT dla porównania anty-PD-1/PD-L1 + P-CTH względem P-CTH u pacjentów z NDRP, w tym SCC (Addeo 2019) [20]

Punkt końcowy	anty-PD-1/PD-L1 + P-CTH vs P-CTH (HR [95%CI])			
	Ogółem	Subpopulacja PD-L1 ≥50%	Subpopulacja PD-L1 1–49%	Subpopulacja PD-L1 <1%
<b>Niezależnie od zastosowanej terapii anty-PD-1/PD-L1</b>				
OS	0,74 [0,64; 0,87]	0,61 [0,48; 0,78]	0,77 [0,55; 1,07]	0,78 [0,67; 0,90]
PFS	0,61 [0,56; 0,66]	0,43 [0,37; 0,51]	0,63 [0,55; 0,72]	0,73 [0,66; 0,82]
<b>Pacjenci z NDRP stosujący anty-PD-1 (PEMBR)</b>				
OS	0,56 [0,46; 0,67]	0,51 [0,34; 0,77]	0,56 [0,40; 0,78]	0,60 [0,43; 0,83]
PFS	0,54 [0,47; 0,62]	0,42 [0,30; 0,60]	0,56 [0,43; 0,72]	0,63 [0,44; 0,92]
<b>Pacjenci z SCC stosujący anty-PD-1 (PEMBR)*</b>				
OS	0,64 [0,49; 0,85]	0,64 [0,37; 1,10]	0,57 [0,36; 0,90]	0,61 [0,38; 0,98]
PFS	0,56 [0,45; 0,70]	0,37 [0,24; 0,58]	0,56 [0,39; 0,80]	0,68 [0,47; 0,98]

\*Nie przedstawiono wyników metaanalizy wg histologii NDRP, niemniej jednak autorzy przeglądu skomentowali, że wyniki dla SCC z badania KN-407 były spójne z wynikami metaanalizy dla subpopulacji stosującej anty-PD-1 (PEMBR) niezależnie od histologii NDRP.

## Chen 2019

Tabela 112.

Charakterystyka przeglądu systematycznego Chen 2019 [21]

Obszar	Charakterystyka
<b>Cel</b>	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa immunoterapii anty-PD-1/PD-L1/CTLA-4 skojarzonej z chemioterapią w porównaniu ze standardowo stosowaną chemioterapią w leczeniu 1 linii u pacjentów z zaawansowanym NDRP (w tym z przerzutowym SCC)
<b>Populacja docelowa</b>	Pacjenci z zaawansowanym NDRP, w tym z przerzutowym SCC*, uprzednio nieleczeni systemowo
<b>Źródła informacji medycznej (data przeszukania) / rodzaj analizy</b>	Pubmed, Cochrane Central Register Trial, doniesienia konferencyjne American Society of Clinical Oncology (ASCO) (do 30 kwietnia 2018 roku), referencje odnalezionych badań / Przegląd systematyczny i metaanaliza
<b>Metodyka badań włączonych do przeglądu</b>	Randomizowane badania kliniczne, porównujące bezpośrednio immunoterapię anty-PD-1/PD-L1/CTLA-4 skojarzoną z chemioterapią względem standardowo stosowanej chemioterapii w leczeniu 1 linii u pacjentów z zaawansowanym NDRP (w tym z przerzutowym SCC)
<b>Oceniane interwencje</b>	<p>Immunoterapia anty-PD-1 (PEMBR, niwolumab)/PD-L1 (atezolizumab)/CTLA-4 (ipilimumab) w skojarzeniu z standardową CTH (P-CTH) w porównaniu z P-CTH:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SCC:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ KEYNOTE-407: PEMBR + CP/CnP vs CP/CnP</li> <li>○ IMpower 131: atezolizumab + CnP vs CnP</li> <li>○ Study 104: ipilimumab + CnP vs CnP</li> <li>○ CheckMate 227: niwolumab + CRB/CIS + GEM vs CRB/CIS + GEM</li> </ul> </li> <li>• <b>Niepłaskonabłonkowy NDRP:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ KEYNOTE-189: PEMBR + CRB/CIS + PMX vs CRB/CIS + PMX</li> <li>○ KEYNOTE-021G: PEMBR + CRB + PMX vs CRB + PMX</li> <li>○ CheckMate 227: niwolumab + CRB/CIS + PMX vs CRB/CIS + PMX,</li> <li>○ IMpower 150: atezolizumab + CP + bewacyzumab vs CP + bewacyzumab,</li> </ul> </li> <li>• <b>Niezależnie od histologii NDRP:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ KEYNOTE-024: PEMBR vs CRB/CIS + PMX/GEM/PAC</li> <li>○ KEYNOTE-042: PEMBR vs CP/CRB + PMX</li> <li>○ CheckMate026: niwolumab + CRB/CIS + PMX/GEM/PAC vs CRB/CIS + PMX/GEM/PAC</li> <li>○ Lynch 2012: ipilimumab + CP vs CP</li> </ul> </li> </ul>

Obszar	Charakterystyka
Liczba badań (liczba pacjentów)	• 12 RCT (8 384)
Punkty końcowe	PFS, OS, odpowiedź na leczenie, bezpieczeństwo terapii
Ocena w skali AMSTAR II	Niska

\*Nie podano odsetka pacjentów z przerzutowym SCC włączonych do przeglądu.

Tabela 113.

Zestawienie wyników skuteczności metaanalizy 12 RCT dla porównania anty-PD-1/PD-L1/CTLA-4 + P-CTH względem P-CTH u pacjentów z NDRP, w tym SCC (Chen 2019) [21]

Punkt końcowy	anty-PD-1/PD-L1/CTLA-4 + P-CTH vs P-CTH (HR/OR [95%CI])				
	Ogółem	Subpopulacja SCC	Subpopulacja PD-L1 ≥50%	Subpopulacja PD-L1 1–49%	Subpopulacja PD-L1 <1%
<b>Niezależnie od zastosowanej terapii anty-PD-1/PD-L1/CTLA-4</b>					
OS*	<b>0,77 [0,64; 0,91]</b>	0,84 [0,68; 1,04]	bd	bd	bd
PFS*	<b>0,66 [0,56; 0,77]</b>	<b>0,71 [0,56; 0,90]</b>	bd	bd	bd
ORR**	<b>1,97 [1,25; 3,13]</b>	bd	bd	bd	bd
<b>Subpopulacja stosująca anty-PD-1/PD-L1 (PEMBR, niwolumab, atezolizumab)</b>					
OS*	bd	bd	<b>0,56 [0,44; 0,73]</b>	0,78 [0,51; 1,19]	<b>0,76 [0,64; 0,91]</b>
PFS*	bd	bd	<b>0,38 [0,31; 0,47]</b>	<b>0,60 [0,51; 0,71]</b>	0,85 [0,70; 1,03]
ORR**	<b>2,50 [1,58; 3,95]</b>	bd	<b>4,54 [2,80; 7,37]</b>	1,56 [0,63; 3,86]	<b>2,28 [1,14; 4,59]</b>

\* Dla OS, PFS: HR [95%CI]. \*\* Dla odpowiedzi na leczenie: OR [95%CI].

Tabela 114.

Zestawienie wyników bezpieczeństwa metaanalizy 12 RCT dla porównania anty-PD-1/PD-L1/CTLA-4 + P-CTH względem P-CTH u pacjentów z NDRP, w tym SCC (Chen 2019) [21]

Punkt końcowy	anty-PD-1/PD-L1/CTLA-4 + P-CTH vs P-CTH (RR [95%CI])
	Ogółem
AE ogółem	0,94 [87; 1,02]
AE 3–5. stopnia	0,86 [0,68; 1,10]
AE prowadzące do zaprzestania terapii	<b>1,50 [1,10; 2,04]</b>
Zgon przypisany danemu schematowi leczenia	<b>1,11 [0,77; 1,61]</b>

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

Tabela 115.  
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
<b>Proces randomizacji (błąd selekcji)</b>	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”)
<b>Ukrycie kodu alokacji (błąd selekcji)</b>	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.
<b>Zaślepienie uczestników i personelu (błąd wykonania)</b>	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 wszelkie informacje czy metoda zaślepienia była efektywna.
<b>Zaślepienie osób oceniających wyniki (błąd detekcji)</b>	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.
<b>Niekompletność wyników (błąd utraty)</b>	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.
<b>Selektywne raportowanie wyników (błąd raportowania)</b>	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać możliwość selektywnego raportowania wyników.
<b>Inny rodzaj błędu (błąd nieuwzględniony powyżej)</b>	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać inne aspekty badania mogące być źródłem błędów.



**Tabela 116.**  
**Kryteria oceny ryzyka błędu zaproponowane przez Cochrane**

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

- |   |  |
|---|--|
| <b>Kryteria wskazujące na niskie ryzyko błędów wykonania.</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak lub niekompletne zaślepienie w przypadku, gdy zaślepienie nie wpływa na wyn k badania;</li> <li>• Podwójne zaślepienie przeprowadzone poprawnie, niskie ryzyko błędów w procesie zaślepienia.</li> </ul> |
|---|--|

Którekolwiek z poniższych:

- |  |   |
|--|---|
| <b>Kryteria wskazujące na wysokie ryzyko błędów wykonania.</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak lub niekompletne podwójne zaślepienie w przypadku, gdy zaślepienie wpływa na wynik badania;</li> <li>• Podwójne zaślepienie przeprowadzone niepoprawnie, wysokie prawdopodobieństwo, iż wynik obarczony jest błędem wykonania.</li> </ul> |
|--|---|

Którekolwiek z poniższych:

- |  |  |
|--|--|
| <b>Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów wykonania.</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak dostatecznych informacji pozwalających określić ryzyko błędów wykonania;</li> <li>• W badaniu nie poruszono tematu wpływu podwójnego zaślepienia na wyn ki.</li> </ul> |
|--|--|

#### ZAŚLEPIENIE OSÓB OCENIAJĄCYCH WYNIKI

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

Którekolwiek z poniższych:

- |  |  |
|--|--|
| <b>Kryteria określające niskie ryzyko błędów detekcji.</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak lub niekompletne podwójne zaślepienie osoby oceniającej wyn ki w przypadku, gdy zaślepienie nie wpływa na wynik badania;</li> <li>• Poprawne zaślepienie osób oceniających wyniki badań, niskie ryzyko błędów w procesie zaślepienia.</li> </ul> |
|--|--|

Którekolwiek z poniższych:

- |   |   |
|---|---|
| <b>Kryteria określające wysokie ryzyko błędów detekcji.</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak zaślepienia osób oceniających wyn ki w przypadku, gdy zaślepienie wpływa na wynik badania;</li> <li>• Zaślepienie osób oceniających wyniki badań przeprowadzone w sposób niepoprawny, wysokie prawdopodobieństwo, iż wynik obarczony jest błędem detekcji.</li> </ul> |
|---|---|

Którekolwiek z poniższych:

- |   |  |
|---|--|
| <b>Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów detekcji.</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak dostatecznych informacji pozwalających określić ryzyko błędów detekcji;</li> <li>• W badaniu nie poruszono tematu zaślepienia osób oceniających wyn ki.</li> </ul> |
|---|--|

#### NIEKOMPLETNOŚĆ WYNIKÓW WŁĄCZONYCH DO ANALIZY

Błąd z utraty wynikający z niekompletności danych włączonych do analizy.

Którekolwiek z poniższych:

- |  |   |
|--|---|
| <b>Kryteria określające niskie ryzyko błędów utraty.</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak utraty z badania;</li> <li>• Przyczyny utraty z badania nie są związane z ocenianym wynikiem;</li> <li>• Utrata z badania rozłożona jest w sposób równomierny w analizowanych grupach, przyczyny utraty z badania są podobne;</li> <li>• 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;</li> <li>• W przypadku ciągłych punktów końcowych możliwa miara efektu brakujących wyników nie wpływa na klinicznie istotną miarę efektu ocenianej interwencji;</li> <li>• Imputacja przeprowadzona przy użyciu poprawnych metod.</li> </ul> |
|--|---|

**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 wynik.

**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 sfałszowania 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.