Cemiplimab (Libtayo®) w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca

Analiza kliniczna

Warszawa, 2024

healthquest.pl

Autorzy

[redacted]

Wkład pracy

[redacted]

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę Medison Pharma Sp. z o. o. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z o.o.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
http://www.healthquest.pl

Zamawiający

Medison Pharma Sp. z o. o.
ul. Hrubieszowska 2, 01-209 Warszawa

HealthQuest

Spis treści

Spis treści 2

Wykaz skrótów i akronimów 8

Streszczenie 11

1 Analiza problemu decyzyjnego 18

2 Cel analizy 19

3 Metodyka 21

3.1 Strategia wyszukiwania badań 21

3.2 Kryteria kwalifikacji badań 22

3.3 Strategia ekstrakcji danych 23

3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań 23

3.5 Metody syntezy danych 24

3.6 Metody porównania pośredniego 26

3.6.1 Porównanie proste 26

3.6.2 Metaanaliza sieciowa 26

4 Wyniki 29

4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych 29

4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych 33

4.2.1 Charakterystyka badań włączonych do analizy 36

4.2.1.1 Metodologia badań włączonych do analizy 36

4.2.1.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań 38

4.2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach 40

4.2.1.4 Opis populacji 41

4.2.1.4.1 Populacja ITT (niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1) 41

4.2.1.4.2 Populacja pacjentów z ekspresją PD-L1≥1% 43

4.2.1.5 Opis punktów końcowych 44

4.3 Heterogeniczność badań 46

4.3.1 Heterogeniczność badań w leczeniu NDRP z PD-L1 ≥50% 46

4.3.2 Heterogeniczność badań w leczeniu NDRP z PD-L1 <50% 49

4.4 Analiza skuteczności 53

4.4.1 Skuteczność cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią (porównanie bezpośrednie) 53

4.4.1.1 Przeżycie ogólne 53

4.4.1.1.1 Populacja pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1≥1% 53

4.4.1.1.2 Populacja pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 ≥50% 54

4.4.1.1.3 Populacja pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 1-49% 55

4.4.1.1.4 Populacja pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 1-49% 56

4.4.1.1.5 Populacja pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 1-49% 57

4.4.1.2 Przeżycie wolne od progresji choroby 58

4.4.1.2.1 Populacja pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 ≥1% 58

4.4.1.2.2 Populacja pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 ≥50% 59

4.4.1.2.3 Populacja pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 1-49% 60

4.4.1.2.4 Populacja pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 1-49% 60

4.4.1.2.5 Populacja pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 1-49% 61

4.4.1.3 Obiektywna odpowiedź na leczenie 62

4.4.1.3.1 Populacja pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 ≥1% 62

4.4.1.3.2 Populacja pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 ≥ 50% 63

4.4.1.3.3 Populacja pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 1-49% 64

4.4.1.3.4 Populacja pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 1-49% 64

4.4.1.3.5 Populacja pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 1-49% 64

4.4.1.4 Jakość życia 66

4.4.1.4.1 Jakość życia oceniana kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 66

4.4.1.4.2 Jakość życia oceniana kwestionariuszem EORTC QLQ-LC13 71

4.4.1.4.3 Jakość życia oceniana kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 i LC-13 u pacjentów z NDRP i ekspresją PD-L1 1-49% 73

4.4.1.4.4 Jakość życia oceniana kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 oraz LC-13 u pacjentów z NDRP i ekspresją PD-L1 ≥50% 76

4.4.2 Skuteczność cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią w porównaniu z komparatorami w leczeniu NDRP z ekspresją PD-L1 ≥50% (porównania pośrednie) 79

4.4.2.1 Cemiplimab z ChT vs. pembrolizumab w monoterapii 79

4.4.2.1.1 Przeżycie ogólne 79

4.4.2.1.2 Przeżycie wolne od progresji choroby 80

4.4.2.1.3 Obiektywna odpowiedź na leczenie 81

4.4.2.2 Cemiplimab z ChT vs. atezolizumab w monoterapii 82

4.4.2.2.1 Przeżycie ogólne 82

4.4.2.2.2 Przeżycie wolne od progresji choroby 83

4.4.2.2.3 Obiektywna odpowiedź na leczenie 83

4.4.2.3 Cemiplimab z ChT vs. cemiplimabem w monoterapii 84

4.4.2.3.1 Przeżycie ogólne 84

4.4.2.3.2 Przeżycie wolne od progresji choroby 85

4.4.2.3.3 Obiektywna odpowiedź na leczenie 86

4.4.3 Skuteczność cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią w porównaniu z komparatorami w leczeniu NDRP z ekspresją PD-L1 <50% (porównania pośrednie) 86
4.4.3.1 Cemiplimab z ChT vs. pembrolizumab z pemetreksedem i pochodną platyny 87
4.4.3.1.1 Przeżycie ogólne 87
4.4.3.1.2 Przeżycie wolne od progresji choroby 87
4.4.3.1.3 Obiektywna odpowiedź na leczenie 88
4.4.3.2 Cemiplimab z ChT vs. pembrolizumab z paklitakselem i karboplatyną 88
4.4.3.2.1 Przeżycie ogólne 89
4.4.3.2.2 Przeżycie wolne od progresji choroby 89
4.4.3.2.3 Obiektywna odpowiedź na leczenie 90
4.4.3.3 Cemiplimab z ChT vs. niwolumab z ipilimumabem i ChT (porównanie pośrednie) 90
4.4.3.3.1 Przeżycie ogólne 91
4.4.3.3.2 Przeżycie wolne od progresji choroby 91
4.4.3.3.3 Obiektywna odpowiedź na leczenie 92
4.5 Analiza bezpieczeństwa 93
4.5.1 Bezpieczeństwo cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z chemioterapią (porównanie bezpośrednie) 93
4.5.1.1 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 93
4.5.1.2 Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym 98
4.5.1.3 Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia 100
4.5.1.4 Długoterminowe bezpieczeństwo cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią 100
4.5.2 Bezpieczeństwo cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią w porównaniu z komparatorami w leczeniu NDRP z ekspresją PD-L1 ≥50% (porównania pośrednie) 105
4.5.2.1 Cemiplimab z ChT vs. pembrolizumab w monoterapii 105
4.5.2.2 Cemiplimab z ChT vs. atezolizumab w monoterapii 106
4.5.2.3 Cemiplimab z ChT vs. cemiplimab w monoterapii 107
4.5.3 Bezpieczeństwo cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią w porównaniu z komparatorami w leczeniu NDRP z ekspresją PD-L1 <50% (porównania pośrednie) 108
4.5.3.1 Cemiplimab z ChT vs. pembrolizumab z ChT 109
4.5.3.2 Cemiplimab z ChT vs. niwolumab z ipilimumabem i ChT 113
4.6 Wyniki metaanalizy sieciowej 115
4.6.1 Skuteczność 115
4.6.2 Bezpieczeństwo 118
4.7 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych EMA, FDA, URPL 120
5 Ograniczenia 125
6 Dyskusja 128
6.1 Dostępne dane i zastosowane metody 128
6.2 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych 130
6.2.1 Skuteczność i bezpieczeństwo cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii (porównanie bezpośrednie) 130

6.2.2 Skuteczność i bezpieczeństwo cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią w porównaniu z komparatorami w leczeniu NDRP z ekspresją PD-L1 ≥50% (porównanie pośrednie) 132
6.2.3 Skuteczność i bezpieczeństwo cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią w porównaniu z komparatorami w leczeniu NDRP z ekspresją PD-L1 <50% (porównanie pośrednie) 135
6.2.4 Wyniki metaanalizy sieciowej 137
6.3 Wyniki innych analiz 138
6.3.1 Metaanalizy i przeglądy systematyczne 138
7 Wnioski 140
8 Aneks 142
8.1 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych cemiplimabu 142
8.2 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych komparatorów 143
8.2.1 Pembrolizumab w monoterapii i w leczeniu skojarzonym z chemioterapią 143
8.2.2 Niwolumab z ipilimumabem w skojarzeniu z chemioterapią 145
8.2.3 Atezolizumab w monoterapii 148
8.3 Skala AMSTAR 150
8.4 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane 152
8.5 Zestawienie zakwalifikowanych badań wtórnych 154
8.6 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych 154
8.7 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią 156
8.8 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią 156
8.9 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych komparatorów 158
8.10 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych komparatorów 160
8.11 Bezpieczeństwo cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią w badaniu EMPOWER-Lung 3 – szczegółowe TRAE 166
8.12 Przegląd systematyczny badań klinicznych komparatorów w monoterapii NDRP 181
8.12.1 Metodyka 181
8.12.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych 181
8.12.2.1 Metodologia badań komparatorów włączonych do analizy 186
8.12.2.1.1 Badania dotyczące leczenia pembrolizumabem w monoterapii 186
8.12.2.1.2 Badania dotyczące leczenia atezolizumabem z monoterapii 189
8.12.2.1.3 Badania dotyczące leczenia cemiplimabem w monoterapii 191
8.12.2.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań 193
8.12.2.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach 197
8.12.2.4 Opis populacji 199
8.12.2.4.1 Badania dotyczące leczenia pembrolizumabem w monoterapii 199
8.12.2.4.2 Badania dotyczące leczenia atezolizumabem z monoterapii 204
8.12.2.4.3 Badania dotyczące leczenia cemiplimabem w monoterapii 205
8.12.2.5 Opis punktów końcowych 208
8.12.3 Skuteczność monoterapii w populacji pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 ≥50% 210

8.12.3.1 Przeżycie ogólne 210
8.12.3.2 Przeżycie wolne od progresji choroby 213
8.12.3.3 Obiektywna odpowiedź na leczenie 215
8.12.4 Bezpieczeństwo monoterapii 218
8.13 Przegląd systematyczny badań klinicznych komparatorów w leczeniu skojarzonym NDRP 221
8.13.1 Metodyka 221
8.13.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych 221
8.13.2.1 Metodologia badań komparatorów włączonych do analizy 225
8.13.2.1.1 Badania dotyczące leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią 225
8.13.2.1.2 Badania dotyczące leczenia niwolumabem z ipilimumabem w skojarzeniu z chemioterapią 230
8.13.2.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań 233
8.13.2.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach 238
8.13.2.4 Opis populacji 240
8.13.2.4.1 Badania dotyczące leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią 240
8.13.2.4.2 Badania dotyczące leczenia niwolumabem z ipilimumabem w skojarzeniu z chemioterapią 243
8.13.2.5 Opis punktów końcowych 244
8.13.3 Skuteczność leczenia skojarzonego w populacji pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 1-49% 246
8.13.3.1 Przeżycie ogólne 246
8.13.3.2 Przeżycie wolne od progresji choroby 247
8.13.3.3 Obiektywna odpowiedź na leczenie 247
8.13.4 Skuteczność leczenia skojarzonego w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 1-49% 249
8.13.4.1 Przeżycie ogólne 249
8.13.4.2 Przeżycie wolne od progresji choroby 250
8.13.4.3 Obiektywna odpowiedź na leczenie 250
8.13.5 Skuteczność leczenia skojarzonego w populacji pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 1-49% 251
8.13.5.1 Przeżycie ogólne 251
8.13.5.2 Przeżycie wolne od progresji choroby 252
8.13.5.3 Obiektywna odpowiedź na leczenie 252
8.13.6 Bezpieczeństwo leczenia skojarzonego z chemioterapią 253
8.14 Skale i kwestionariusze zastosowane w badaniach włączonych do analizy 258
8.14.1 Kryteria odpowiedzi na leczenie guzów litych RECIST 1.1 258
8.14.2 Skala sprawności ECOG 259
8.14.3 Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 259
8.14.4 Kwestionariusz EORTC QLQ-LC13 262
[redacted] 263
[redacted] 263

[redacted] 269
[redacted] 271
[redacted] 274
[redacted] 277
8.18 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej 279
Spis rycin 280
Spis tabel 283
Bibliografia 293

Wykaz skrótów i akronimów

AE	Zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIDS	Zespół nabytego niedoboru odporności (ang. *acquired immune deficiency syndrome*)
ALK	Gen znajdujący się na chromosomie 2p23
ALT	Aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AST	Aminotransferaza asparaginianowa
BMI	Wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*)
BOR	Najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie (ang. *best overall response*)
BSC	Najlepsza terapia podtrzymująca (ang. *best supportive care*)
CADTH	*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ChT	Chemioterapia
CIT	Chemioimmunoterapia (ang. *chemoimmunotherapy*)
CR	Całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response*)
ECOG	Skala sprawności wg *Eastern Cooperative Oncology Group*
EGFR	Gen znajdujący się w regionie chromosomalnym 7p11.2
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (ang. *European Medicines Agency*)
EORTC QLQ-C30	Kwestionariusz oceny jakości życia pacjentów z nowotworami (ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30*)
EORTC QLQ-LC13	Kwestionariusz oceny jakości życia pacjentów z nowotworem płuca (ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13*)
EPAR	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (ang. *European Public Assessment Report*)
FAERS	System zgłaszania zdarzeń niepożądanych (ang. *FDA Adverse Event Reporting System*)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Leków i Żywności (ang. *Food and Drug Administration*)
FT3	Wolna frakcja trijodotyroniny
FT4	Wolna frakcja tyroksyny
GGTP	Enzym gamma-glutamylotranspeptydaza
GHS	Ogólny stan zdrowia (ang. *Global Health Status*)
HAS	*Haute Autorité de Santé*
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus*)
HR	Iloraz ryzyka (ang. *hazard ratio*)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. *health technology assessment*)
ICIs	Inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych (ang. *immune checkpoint inhibitors*)
IQR	Rozstęp międzykwartylowy (ang. *interquartile range*)
IQWIG	*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*

irAE	Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (ang. *immune-related adverse events*)
LDH	Dehydrogenaza mleczanowa
MD	Średnia różnica (ang. *mean difference*)
MID	Minimalna istotna różnica (ang. *minimally important difference*)
MMRM	Model efektu mieszanego dla powtarzanych pomiarów (ang. *mixed effect model for repeated measures*)
MRI	Rezonans magnetyczny
nd	Nie dotyczy
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NE	Nie do oszacowania
NICE	*National Institute for Health and Care Excellence*
NMA	Metaanaliza sieciowa (ang. *network metaanalysis*)
NSCLC	Niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. *non-small cel lung carcinoma*)
OLE	Badanie fazy przedłużonej (ang. *open-label extension*)
OR	Iloraz szans (ang. *odds ratio*)
ORR	Obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. *objective response rate*)
OS	Przeżycie ogólne (ang. *overall survival*)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
PBAC	*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*
PBO	Placebo
PD-L1	Ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. *Programmed Death Ligand-1*)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*)
PICOS	Populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne, typy badań (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*)
PR	Częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*)
PROs	Wyniki raportowane przez pacjentów (ang. *patient-reportedd outcomes*)
Q3W	Co trzy tygodnie
QoL	Jakość życia (ang. *quality of life*)
RD	Różnica ryzyka (ang. *risk difference*)
RECIST v1.1	Kryteria odpowiedzi w nowotworach litych, wersja 1.1 (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1*)
ROS1	Gen znajdujący się na chromosomie 6122
RR	Ryzyko względne (ang. *relative risk*)
SD	Odchylenie standardowe
TEAE	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*)
TK	Tomografia komputerowa
TPS	Procentowy wskaźnik proporcji guza (ang. *tumor-propotion score)*
TRAE	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*)
TSH	Hormon tyreotropowy
TTD	Czas do klinicznie znaczącego pogorszenia (ang. *time to definitive clinically meaningful detorioration*)
WZW	Wirusowe zapalenie wątroby

Streszczenie

Tło kliniczne

Rak płuca to nowotwór złośliwy wywodzący się z komórek wyścielających drogi oddechowe, jeden z najczęściej diagnozowanych nowotworów złośliwych w Europie i na świecie. Ze względu na cechy histologiczne wyróżnia się dwa główne typy raka płuca: niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP), stanowiący około 80-85% przypadków oraz drobnokomórkowy rak płuca (DRP), odpowiedzialny za około 15% nowotworów płuca. Rak płuca najczęściej diagnozowany jest jednak w IIIB lub IV stadium zaawansowania choroby (60% chorych). Ogółem 5 lat przeżywa około 10% chorych, u których rozpoznano NDRP. U chorych kwalifikujących się do resekcji NDRP, tj. w stadium I-IIIA, 40% pacjentów przeżywa 5 lat. Stopień IV zaawansowanego raka płuca to najgorzej rokująca grupa kliniczna z medianą przeżycia około 10-12 miesięcy. Rak płuca stanowi również najczęściej diagnozowany nowotwór złośliwy oraz najczęstszą przyczynę zgonu wśród wszystkich chorób nowotworowych w Polsce. Rak płuca uznawany jest za jeden z najgorzej rokujących wśród najczęściej występujących nowotworów złośliwych w Polsce. Pięcioletnie przeżycie uzyskuje się w Polsce u zaledwie 15% chorych z rakiem płuca, gdyż aż 80% wykrywanych w Polsce nowotworów złośliwych płuc jest już tak zaawansowanych, że nie nadaje się do leczenia operacyjnego.

W zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej leczenie rozsianej postaci NDRP może obejmować: chemioterapię, zastosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych (EGFR, ALK, ROS1), immunoterapię, radioterapię paliatywną lub wyłącznie leczenie objawowe. Wybór metody leczenia systemowego zależy od typu histologicznego (rak niepłaskonabłonkowy lub płaskonabłonkowy) oraz cech molekularnych guza. U pacjentów z aktywującymi zaburzeniami genetycznymi leczeniem z wyboru jest leczenie ukierunkowane molekularnie.

Cemiplimab jest przeciwciałem monoklonalnym będącym w pełni ludzką immunoglobuliną klasy G4 (IgG4), wiążącym się z receptorem programowanej śmierci (PD-1) i blokującym jego oddziaływanie z ligandami PD-L1 i PD-L2. Połączenie PD-1 z jego ligandami PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji w komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworowych i (lub) w innych komorkach w mikrośrodowisku nowotworu, prowadzi do zahamowania funkcji limfocytów T, takich jak proliferacja, wydzielanie cytokin i działanie cytotoksyczne. Cemiplimab nasila odpowiedzi ze strony limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie wiązania się PD-1 z ligandami PD-L1 i PD-L2.

Cel opracowania

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią opartą na związkach platyny stosowanego u pacjentów z NDRP w IIIB/C i IV stopniu zaawansowania klinicznego z ekspresją PD-L1 ≥1% w komórkach nowowtoworowych.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią oraz zdefiniowanych komparatorów w leczeniu NDRP w IIIB/C i IV stopniu zaawansowania i ekspresją PD-L1 w komórkach nowotworowych ≥1% w bazach MEDLINE, EMBASE i Cochrane. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Poszukiwano badań z randomizacją spełniających predefiniowane kryteria. Ocenę wiarygodności badań pierwotnych przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Handbook.

W wyniku przeglądu systematycznego przeprowadzonego 27.05.2024 r., zidentyfikowano i włączono do analizy 1 randomizowane badanie cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową opartą na związkach platyny w porównaniu z samą chemioterapią, które przeprowadzono w populacji pacjentów z zaawansowanym NDRP oraz jakimkolwiek stopniem ekspresji PD-L1 (EMPOWER-Lung 3). W wyniku przeglądu systematycznego przeprowadzonego dnia 27.05.2024 r. do analizy włączono 8

randomizowanych badań klinicznych dla 6 komparatorów tj. monoterapii pembrolizumabem (KEYNOTE-024 i KEYNOTE-042), monoterapii atezolizumabem (IMpower110), monoterapii cemiplimabem (EMPOWER-Lung 1), pembrolizumabu w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatyną (KEYNOTE-407), pembrolizumabu w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny (KEYNOTE-021G i KEYNOTE-189) oraz niwolumabu z ipilimumabem skojarzonymi z chemioterapią (CheckMate 9LA), w porównaniu z samą chemioterapią, przeprowadzone w populacji pacjentów z NDRP.

Ze względu na brak danych dotyczących bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu z przyjętymi w analizie komparatorami tj. monoterapią pembrolizumabem, monoterapią atezolizumabem, monoterapią cemiplimabem, pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią oraz niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią, wykonano porównanie pośrednie metodą Buchera (1997). [redacted]

Wszystkie włączone badania były międzynarodowymi próbami klinicznymi. Badanie cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego wg Cochrane Handbook. W większości badań komparatorów ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane również oceniono na niskie we wszystkich domenach (wyjątek stanowiły 3 badania, w których określono nieznane ryzyko związane z brakiem wystarczających informacji odnośnie ukrycia kodu randomizacji, zaślepienia badaczy i pacjentów i/lub zaślepienia oceny efektów). Badanie cemiplimabu EMPOWER-Lung 3 stanowiło randomizowane badanie kliniczne podwójnie zaślepione, z kolei badania komparatorów w większości miały charakter otwarty.

Analizę wyników w zakresie skuteczności przeprowadzono zgodnie z aktualną sytuacją refundacyjną dla przyjętych komparatorów tj. w następujących subpopulacjach pacjentów:

- z ekspresją PD-L1 ≥1% w raku płasko- lub niepłaskonabłonkowym (zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym cemiplimabu z ChT);
- z ekspresją PD-L1 ≥50% w raku płasko- lub niepłaskonabłonkowym dla porównania z monoterapiami pembrolizumabem, atezolizumabem i cemiplimabem;
- z ekspresją PD-L1 1-49% w raku niepłaskonabłonkowym dla porównania z pembrolizumabem w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny;
- z ekspresją PD-L1 1-49% w raku płaskonabłonkowym dla porównania z pembrolizumabem w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatyną;
- z ekspresją PD-L1 1-49% w raku płasko- lub niepłaskonabłonkowym dla porównania z niwolumabem i ipilimumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny.

W badaniu EMPOWER-Lung 3 pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie ogólne (OS). Drugorzędowymi punktami końcowymi były: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), które ocenione było przez zaślepioną komisję zgodnie z kryteriami *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, wersja 1.1 (RECIST 1.1), odsetek pacjentów z najlepszą ogólną odpowiedzią na leczenie (BOR), jakość życia oraz bezpieczeństwo. Jakoś życia pacjentów została oceniona za pomocą kwestionariuszy opracowanych przez *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) - kwestionariusza ogólnego jakości życia pacjentów z nowotworami *Quality of Life Questionnaire Core 30* (EORTC QLQ-C30) oraz chorobowo specyficznego modułu kwestionariusza EORTC dla pacjentów z nowotworem płuca *Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13* (EORTC QLQ-LC13).

W ramach szeregu przeprowadzanych porównań pośrednich leczenia skojarzonego cemiplimabem z przyjętymi w analizie komparatorami oraz metaanalizy sieciowej oceniano następujące punkty końcowe dotyczące skuteczności: przeżycie ogólne, przeżycie wolne od progresji choroby oraz obiektywna odpowiedź na leczenia wg kryteriów RECIST 1.1.

Bezpieczeństwo w badaniu EMPOWER-Lung 3 oceniono w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia, do którego zostali przypisani (N=466), bez względu na typ histologiczny NDRP i poziom ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych. Bezpieczeństwo leczenia cemiplimabem oraz komparatorów również oceniono w populacji pacjentów, którzy otrzymali co

najmniej jedną dawkę leku (populacja *as-treated*), bez względu na typ histologiczny NDRP oraz poziom ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych. W ramach porównań pośrednich oraz NMA bezpieczeństwo porównywano w zakresie następujących zdarzeń niepożądanych (ang. *Adverse events*, AE): zdarzenia niepożądane 3.-5. stopnia nasilenia, zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym 3.-5. stopnia nasilenia oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

Wyniki przeglądu badań pierwotnych - porównanie bezpośrednie

Skuteczność i bezpieczeństwo cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią oceniono w badaniu EMPOWER-Lung 3. Pacjenci włączani do badania EMPOWER-Lung 3 otrzymywali cemiplimab dożylnie w dawce 350 mg co 3 tygodnie przez 108 tygodni w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny co 3 tygodnie przez 4 cykle (N=312) lub placebo dożylnie co 3 tygodnie przez 108 tygodni w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny co 3 tygodnie przez 4 cykle (N=154). Leczenie cemiplimabem kontynuowano aż do wystąpienia progresji choroby zgodnie z RECIST 1.1, nieakceptowalnej toksyczności lub do maksymalnie 108 tygodni. Dotychczas opublikowane wyniki badania EMPOWER-Lung 3 dotyczą analizy pośredniej (Gogishvilli 2022), analizy z okresu 2-letniej obserwacji (Makharadze 2023a) oraz wyników jakości życia (Makharadze 2023b). Mediana okresu obserwacji w populacji pacjentów z zaawansowanym płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP wyniosła 16,4 oraz 28,4 miesiące.

Skuteczność cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią w populacji pacjentów z zaawansowanym NDRP i ekspresją PD-L1 ≥1%

Skuteczność cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią w populacji pacjentów z zaawansowanym NDRP i potwierdzoną ekspresją PD-L1 ≥1% (porównanie bezpośrednie; 1 RCT, N=317)

W badaniu EMPOWER-Lung 3 pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie ogólne. Drugorzędowymi punktami końcowymi było przeżycie wolne od progresji choroby, odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie oraz jakość życia. Do czasu przeprowadzenia analizy pierwotnej w badaniu EMPOWER-Lung 3 wystąpiły 133 zgony oraz 220 zgonów lub progresji choroby (złożony punkt końcowy) w populacji pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP i potwierdzona ekspresją PD-L1 ≥1%.

Leczenie cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową opartą o związki platyny w porównaniu z leczeniem samą chemioterapią w populacji pacjentów z zaawansowanym płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP wiązało się z **istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka:**

- **zgonu o 45%** (HR=0,55; 95%CI: 0,39; 0,78; p=bd),
- **zgonu lub progresji choroby o 52%** (HR=0,48; 95%CI: 0,36; 0,64; p=bd).

W badaniu EMPOWER-Lung 3 obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR) wg kryteriów RECIST 1.1 stwierdzono u 47,9% pacjentów leczonych cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią. Prawdopodobieństwo wystąpienia **ORR było istotnie statystycznie większe podczas leczenia cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z leczeniem wyłącznie chemioterapią** (RR=2,11; 95%CI: 1,45; 3,06; p<0,001).

Dane dotyczące jakości życia dostępne były w populacji ITT badania oraz w populacji z ekspresją PD-L1 1-49% oraz PD-L1 ≥50%. W populacji ITT badania wykazano, że w trakcie leczenia cemiplimabem wystąpiła poprawa ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (GHS/QoL) mierzonego za pomocą kwestionariusza EORCT QLQ-C30, która była większa niż w grupie pacjentów leczonych samą chemioterapią (MD=1,69; 95%CI: 0,20; 3,19). Odnotowano także istotną ogólną poprawę w funkcjonowaniu pacjentów przyjmujących cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią względem danych z początku badania (MD=3,82; 95%CI: 2,36; 5,29).

Skuteczność cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią w populacji pacjentów z zaawansowanym NDRP i z ekspresją PD-L1 1-49%

Skuteczność cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią w populacji pacjentów z zaawansowanym NDRP i potwierdzoną ekspresją PD-L1 1-49% (porównanie bezpośrednie; 1 RCT, N=175)

W badaniu EMPOWER-Lung 3 pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie ogólne. Drugorzędowymi punktami końcowymi było przeżycie wolne od progresji choroby, odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie oraz jakość życia. Do czasu przeprowadzenia analizy końcowej w badaniu EMPOWER-Lung 3 wystąpiło 105 zgonów oraz 142 zgony lub progresja choroby (złożony punkt końcowy) w populacji pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP i potwierdzoną ekspresją PD-L1 1-49%.

Leczenie cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową opartą o związki platyny wiązało się **z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka:**

- **zgonu o 50%** (HR=0,50; 95%CI: 0,34; 0,74),
- **zgonu lub progresji choroby o 52%** (HR=0,48; 95%CI: 0,34; 0,68).

W badaniu EMPOWER-Lung 3 obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR) stwierdzono u 43% pacjentów leczonych cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią. Prawdopodobieństwo wystąpienia ORR było **istotnie statystycznie większe podczas leczenia cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z leczeniem wyłącznie chemioterapią** (RR=2,18; 95%CI: 1,26; 3,78; p=0,005).

Dane dotyczące jakości życia dostępne były w populacji ITT badania oraz w populacji z PD-L1 1-49% oraz PD-L1 ≥50%. W populacji ITT badania wykazano, że w trakcie leczenia cemiplimabem wystąpiła poprawa ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (GHS/QoL) mierzonego za pomocą kwestionariusza EORCT QLQ-C30, która była większa niż w grupie stosującej chemioterapię (MD=1,69; 95%CI: 0,20; 3,19). Odnotowano także istotną ogólną poprawę w funkcjonowaniu pacjentów przyjmujących cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią względem danych z początku badania (MD=3,82; 95%CI: 2,36; 5,29).

Bezpieczeństwo cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią

Porównanie cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią (porównanie bezpośrednie) (1 RCT, N=465)

Podczas mediany 38,5 miesiąca obserwacji, **leczenie cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią nie różniło się istotnie statystycznie względem leczenia samą chemioterapią** w zakresie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem (ang. *Treatment-related adverse event*, TRAE), TRAE prowadzącego do przerwania leczenia oraz TRAE prowadzącego do zgonu, **z wyjątkiem wystąpienia jakiegokolwiek TRAE o ≥3 stopniu nasilenia** (RR=1,58; 95%CI: 1,08; 2,30; p=0,018) **oraz biegunki o jakimkolwiek stopniu nasilenia** (RR=3,19; 95%CI: 1,13; 8,97; p=0,028). W ramach fazy przedłużonej badania przedstawiono wyniki dla bezpieczeństwa dla kolejnych 24-miesięcy leczenia. Wyniki z 2-letniej obserwacji nie wykazały różnic istotnych statystycznie w zakresie ryzyka wystąpienia większości zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w porównaniu z leczeniem samą chemioterapią, **wyjątek stanowiło wystąpienie biegunki** (RR=3,43; 95%CI: 1,23; 9,61; p=0,019) **oraz niedoczynność tarczycy** (RR=4,09; 95%CI: 1,25; 13,32; p=0,020).

Wyniki przeglądu badań pierwotnych - porównania pośrednie

Wyniki porównania pośredniego wykazały **zbliżoną skuteczność tj. brak istotnych statystycznie różnic dla cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią w zakresie ocenianych OS, PFS i ORR wg kryteriów RECIST 1.1. w porównaniu z przyjętymi w analizie komparatorami tj.:**

- monoterapiami: pembrolizumabem, atezolizumabem i cemiplimabem w populacji pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 ≥50%,

- pembrolizumabem skojarzonym z pemetreksedem i pochodną platyny w populacji pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 1-49%,
- pembrolizumabem skojarzonym z paklitakselem i karboplatyną w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 1-49%,
- niwolumabem i ipilimumabem skojarzonymi z chemioterapią opartą na związkach platyny w populacji pacjentów z płasko- i niepłaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 1-49%.

Porównanie pośrednie w zakresie bezpieczeństwa wskazało na **większe ryzyko wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych 3.-5. stopnia nasilenia w grupie pacjentów leczonych cemiplimabem skojarzonym z chemioterapią w porównaniu do monoterapii pembrolizumabem, atezolizumabem i cemiplimabem** (odpowiednio: RR=1,90; 95%CI: 1,38; 2,63; RR=2,32; 95%CI: 1,66; 3,23; RR=1,81; 95%CI: 1,31; 2,49). Porównanie cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z monoterapią atezolizumabem wskazało także na **większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia w grupie pacjentów stosujących cemiplimab** (RR=5,16; 95CI: 1,56; 17,05).

Porównania pośrednie w zakresie bezpieczeństwa terapii cemiplimabem skojarzonym z chemioterapią z pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią oraz z niwolumabem i ipilimumabem skojarzonymi z chemioterapią w większości nie wykazało istotnych statystycznie różnic między analizowanymi terapiami. Wyjątek stanowiło **istotnie wyższe ryzyko wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych 3.-5. stopnia nasilenia w grupie z cemiplimabem w porównaniu do pembrolizumabu skojarzonego z pemetreksedem i pochodną platyny, jednak wyłącznie przy porównaniu danych z 2 badań pembrolizumabu, obejmujących pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP** (odpowiednio: RR=1,36; 95%CI: 1,02; 1,83 i RR=1,38; 95%CI: 1,05; 1,82).

Wyniki metaanalizy sieciowej

[redacted]

Wyniki przeglądu badań wtórnych

W toku systematycznego wyszukiwania odnaleziono i zakwalifikowano do przeglądu systematycznego 1 opracowanie wtórne z metaanalizą dotyczące porównania różnych schematów I linii leczenia pod względem PFS, OS, ORR i bezpieczeństwa w populacji pacjentów z zaawansowanym NDRP bez mutacji onkogennych, niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1. Do metaanalizy włączono terapie oparte na pembrolizumabie, atezolizumabie, ipilimumabie, niwolumabie, awelumabie, cemiplimabie, sintilimabie, durwalumabie, tremelimumabie, tislelizumabie, toripalimabie, sugemalimabie i camrelizumabie

stosowanymi w skojarzeniu z chemioterapią lub bez. W zakwalifikowanym przeglądzie wyniki metaanaliz sieciowych wskazały na **istotną przewagę cemiplimabu** (a także penpulimab, atezolizumab+bewacyzumab, pembrolizumab, sugemalimab, toripalimab, tislelizumab, atezolizumab, niwolumab+ipilimumab, durwalumab+tremelimumab i durwalumab) w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby. Ponadto wyniki metaanalizy wykazały, że **cemiplimab (oraz większość opisywanych inhibitorów ICIs) w skojarzeniu z chemioterapią wykazuje istotną statystycznie przewagę** w przeżyciu ogólnym w porównaniu z leczeniem samą chemioterapią. W zakresie odpowiedzi na leczenie wyniki metaanaliz wskazały, że większość schematów terapeutycznych ICIs opartych na chemioterapii (wyjątek dla tych, które zawierają ipilimumab) znacząco przyczyniły się do poprawy ORR w porównaniu do samej chemioterapii.

Wnioski

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym wykazano, że terapia cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową opartą na związkach platyny w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym NDRP i ekspresją PD-L1 w komórkach nowotworowych ≥1% wiąże się z istotną statystycznie poprawą przeżycia ogólnego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu z samą chemioterapią. Jak wskazują wyniki badania EMPOWER-Lung 3, leczenie cemiplimabem w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą na związkach platyny u pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP z potwierdzoną ekspresją PD-L1 ≥1% powoduje redukcję ryzyka zgonu o 45%, a ryzyka zgonu lub progresji choroby o 52%. Dodanie cemiplimabu do chemioterapii skutkowało także istotnym statystycznie zwiększeniem odsetka pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie.

Profil bezpieczeństwa terapii cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią był zasadniczo możliwy do kontrolowania. Podczas leczenia cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią odnotowano większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) w ≥3. stopniu nasilenia i biegunki, a w długoterminowej ocenie - wystąpienia niedoczynności tarczycy, w porównaniu do stosowania samej chemioterapii. Cemiplimab ze względu na mechanizm działania powodował także większe ryzyko zdarzeń o podłożu immunologicznym. Leczenie cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią nie różniło się jednak istotnie statystycznie względem stosowania samej chemioterapii w zakresie większości raportowanych zdarzeń niepożądanych, w tym jakichkolwiek TRAE dowolnego stopnia, TRAE prowadzących do przerwania leczenia czy TRAE prowadzących do zgonu.

Wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego metodą Buchera, [redacted] wskazują na zbliżoną skuteczność cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z przyjętymi w analizie komparatorami tj. monoterapiamii: pembrolizumabem, atezolizumabem i cemiplimabem, pembrolizumabem w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny, pembrolizumabem w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatyną oraz niwolumabem i ipilimumabem w skojarzeniu z chemioterapią, w odpowiednich subpopulacjach chorych (tj. zgodnych z aktualną sytuacją refundacyjną). Porównanie pośrednie w zakresie bezpieczeństwa terapii cemiplimabem skojarzonym z chemioterapią z pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią oraz z niwolumabem i ipilimumabem skojarzonymi z chemioterapią w większości nie wykazało istotnych statystycznie różnic między analizowanymi terapiami. Wyjątek stanowiło istotnie wyższe ryzyko wystąpienia jakichkolwiek AE 3.-5. stopnia nasilenia w grupie pacjentów stosujących cemiplimab w porównaniu do pacjentów przyjmujących pembrolizumab skojarzony z pemetreksedem i pochodną platyny, jednak wyłącznie przy porównaniu danych z badań pembrolizumabu obejmujących pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP. [redacted] Porównanie pośrednie cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią z monoterapiamii wskazało na większe ryzyko wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych 3.-5. stopnia nasilenia w grupie pacjentów leczonych cemiplimabem. Porównanie cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z monoterapią atezolizumabem wskazało także na większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia w grupie pacjentów stosujących cemiplimab.

Pomimo dostępnych opcji leczenia zaawansowanego NDRP, nadal istnieją niezaspokojone potrzeby medyczne na dodatkową opcję terapeutyczną w pierwszej linii leczenia w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥1%. Cemiplimab w porównaniu do pembrolizumabu, atezolizumabu i niwolumabu jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym – zawiera 100% elementów ludzkich, co pozwala na redukcję do minimum ryzyka reakcji immunologicznej na przeciwciała monoklonalne (Kubczak 2016). Cemiplimab, tak samo jak pembrolizumab, niwolumab i atezolizumab wiąże się z receptorem programowanej śmierci (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z ligandami PD-L1 i PD-L2 (ChPL Libtayo®, ChPL Keytruda®, ChPL Tecentriq®, ChPL Opdivo®). Wszystkie leki, w skojarzaniu z chemioterapią lub bez, nasilają odpowiedź ze strony limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zablokowanie wiązania się PD-1 z ligandami PD-L1 i PD-L2, bez istotnej statystycznie różnicy w bezpieczeństwie między lekami, z wyjątkiem większego ryzyka wystąpienia AE podczas leczenia immunoterapią skojarzoną z chemioterapią w porównaniu do monoterapi.

1 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego wraz z przeglądem dostępnych wskaźników epidemiologicznych, docelowej populacji, analizowanej interwencji oraz technologii opcjonalnych z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania zawiera oddzielny dokument Analiza problemu decyzyjnego (APD).

2 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa cemiplimabu (Libtayo®) w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą o związki platyny w pierwszej linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w IIIB/C i IV stopniu zaawansowania klinicznego z ekspresją PD-L1 ≥1%, bez mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genach ALK lub ROS1. Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis celu analizy przedstawiony wg schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*).

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IIIB/C i IV stopniu zaawansowania klinicznego z ekspresją PD-L1 ≥1%, bez mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genach ALK lub ROS1, kwalifikowani do pierwszej linii leczenia.
Interwencja (I)	Cemiplimab (Libtayo®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny
Komparator (C)	• pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny, • pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatyną, • niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią opartą o pochodne platyny, • monoterapia pembrolizumabem, • monoterapia atezolizumabem, • monoterapia cemiplimabem, • chemioterapia*.
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność: • przeżycie całkowite (OS), • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), • obiektywna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1, • jakość życia. Bezpieczeństwo: • zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs), • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE), • zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym (irAEs).
Typ badań (S)	• badania wtórne, • randomizowane badania kliniczne, • oraz w ocenie skuteczności praktycznej: badania obserwacyjne.

* komparator techniczny do przeprowadzenia porównania pośredniego z poszczególnymi komparatorami

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest zawężone (kryteriami włączenia do programu lekowego) względem wskazania rejestracyjnego cemiplimabu i obejmuje nieleczonych wcześniej dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z ekspresją PD-L1 na ≥1% komórek guza, bez mutacji w genie EGFR oraz bez rearanżacji genów ALK i ROS1, u których występuje: miejscowo zaawansowany NDRP i którzy nie kwalifikują się do radykalnej chemioradioterapii lub przerzutowy NDRP.

Analizowaną technologią wnioskowaną jest zastosowanie produktu leczniczego Libtayo® (cemiplimab) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny, w dawkowaniu zgodnym z zapisami ChPL oraz Programu Lekowego. Szczegółowe informacje dotyczące preparatu Libtayo® (tj. mechanizm działania, dawkowanie, sposób podania, przeciwwskazania, działania niepożądane) przedstawiono w dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

Wyboru komparatorów dla analizowanej terapii dokonano w oparciu o aktualną sytuację refundacyjną w Polsce, stosowaną w Polsce praktykę kliniczną oraz krajowe i światowe wytyczne postępowania klinicznego. Obecnie w Polsce pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca mogą być leczeni w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10:C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10:C45)". Do leków stosowanych w ramach programu lekowego B.6. w I linii leczenia NDRP, bez mutacji w genie EGFR oraz bez rearanżacji genów ALK i ROS1 należą:

- z ekspresją PD-L1 ≥50%:
    - w raku płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym - pembrolizumab (Keytruda®), atezolizumab (Tecentriq®), cemiplimab (Libtayo®),
- z ekspresją PD-L1 <50%:
    - w raku niepłaskonabłonkowym - pembrolizumab (Keytruda®) w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny,
    - w raku płaskonabłonkowym lub NOS - pembrolizumab (Keytruda®) w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatyną,
    - w raku płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym - niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny.

W związku z powyższym, a także w oparciu o aktualne wytyczne kliniczne m.in. NCCN, NICE, czy ESMO, wśród pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥50%, zasadnym wydaje się porównanie cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią opartą na związkach platyny z monoterapiami tj. pembrolizumabem, atezolizumabem i cemiplimabem, z kolei wśród pacjentów z ekspresją PD-L1 <50% zasadnym wydaje się porównanie z pembrolizumabem w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny, pembrolizumabem w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatyną oraz niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny. Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

Do ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności leczenia cemiplimabem skojarzonym z chemioterapią w niniejszej analizie będą należeć: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1 oraz jakość życia. W ramach analizy bezpieczeństwa oceniane będą wszystkie zdarzenia niepożądane raportowane w danym badaniu.

Do analizowanych typów badań należą: badania pierwotne tj. badania kliniczne i badania obserwacyjne oraz opracowania wtórne.

3 Metodyka

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych oraz wtórnych cemiplimabu w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą o związki platyny w pierwszej linii leczenia NDRP w IIIB/C i IV stopniu zaawansowania i ekspresją PD-L1 w komórkach nowotworowych ≥1%.

3.1 Strategia wyszukiwania badań

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem badań pierwotnych oraz wtórnych (przeglądów systematycznych i metaanaliz) dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią w pierwszej linii leczenia NDRP w IIIB/C i IV stopniu zaawansowania i ekspresją PD-L1 w komórkach nowotworowych ≥1%:

- Medline (PubMed): do 27.05.2024 roku,
- EMBASE (Embase.com): do 27.05.2024 roku,
- Cochrane Library: do 27.05.2024 roku.

Następujące bazy danych przeszukiwano pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- *Center for Reviews and Dissemination*,
- strony agencji oceny technologii medycznych i organizacji zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym:
    - NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
    - IQWIG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*),
    - CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
    - HAS (*Haute Autorité de Santé*),
    - PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu), w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych,
- wyszukiwarek internetowych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza ([redacted]), a następnie sprawdzona przez drugiego ([redacted]). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (aneks 8.1). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby ([redacted]). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwóch autorów ([redacted]).

3.2 Kryteria kwalifikacji badań

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały kryteria włączenia, wymienione w poniższej tabeli.

Do przeglądu badań wtórnych włączono przeglądy systematyczne (pod warunkiem, iż miały sprecyzowane pytanie kliniczne, zdefiniowane źródła danych, strategie wyszukiwania w co najmniej 2 bazach danych, podane kryteria włączenia i wykluczenia publikacji, krytyczną ocenę wyników i ich syntezę) oraz raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo cemiplimabu w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą o pochodne platyny w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca w IIIB/C i IV stadium zaawansowania klinicznego z ekspresją PD-L1 ≥1%.

Tab. 2. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IIIB/C lub IV stopniu zaawansowania klinicznego z ekspresją PD-L1 ≥1%, bez mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genach ALK lub ROS1, kwalifikowani do pierwszej linii leczenia.	Niespełnienie kryteriów włączenia
Interwencja	Cemiplimab w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą o pochodne platyny	Niespełnienie kryteriów włączenia
Komparator	• Pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny, • Pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatyną, • Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią opartą o pochodne platyny, • Pembrolizumab w monoterapii, • Atezolizumab w monoterapii, • Cemiplimab w monoterapii, • Chemioterapia (komparator techniczny do przeprowadzenia porównania pośredniego)	Inne komparatory
Punkty końcowe	Skuteczność: • przeżycie ogólne (OS), • przeżycie wolne od progresji (PFS), • obiektywna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1, • jakość życia. Bezpieczeństwo: • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE), • zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym, • zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE).	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia
Typ badań	• prospektywne, kontrolowane badania kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych • badania kliniczne bez randomizacji,	• prace przeglądowe i poglądowe, • opisy przypadków, opisy serii przypadków, • przeglądy niesystematyczne

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	• badania kliniczne jednoramienne, • badania dotyczące efektywności praktycznej (pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne, rejestry pacjentów), • przeglądy systematyczne	
Stan publikacji	Badania opublikowane w formie pełnotekstowej oraz w przypadku RCT wyniki prezentowane w postaci abstraktów konferencyjnych, dostarczające informacji o skuteczności leczenia	• raporty badań klinicznych, • listy do redakcji
Inne kryteria	Publikacje w języku angielskim i polskim	Publikacje w innych językach niż angielski i polski

3.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych przy użyciu przygotowanego uprzednio formularza przez jednego z autorów opracowania ([redacted]), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego badacza ([redacted]), pod kątem dokładności. Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- działania niepożądane.

3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań

Przeprowadzono ocenę jakości badań włączonych do analizy w celu określenia ich wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej. W ramach oceny rozważano kwestie takie jak:

- metodyka poszczególnych badań,
- ryzyko błędu systematycznego,
- spójność między wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu,
- stopnia w jakim wyniki z badań można uogólnić na populację objętą wnioskiem (AOTMiT 2016).

Metodykę badań wtórnych zakwalifikowanych do analizy klinicznej oceniono za pomocą skali AMSTAR, w której uwzględniane są takie cechy badań wtórnych jak: zaprojektowanie badania *a priori*, metoda selekcji oraz ekstrakcji badań, przeszukane bazy danych i inne źródła danych, ocena jakości badań włączonych do przeglądu, ocena tendencyjności publikacyjnej, konflikt interesów (Aneks 8.3). Maksymalna nota sumaryczna możliwa do uzyskania wynosi 11 punktów, przy czym wynik <5 pkt. charakteryzuje badania o niskiej jakości, 5-8 pkt. przegląd o umiarkowanej jakości, a ≥9 pkt. przegląd o wysokiej jakości (AMSTAR).

Wiarygodność randomizowanych badań klinicznych oceniono przy użyciu procedury oceny ryzyka błędu systematycznego (Aneks 8.4) opisanej w podręczniku *Cochrane* (Cochrane Handbook).

Badania kwalifikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według Wytycznych Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTMiT z 2016 roku (Tab. 3).

Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg Wytycznych Przeprowadzenia Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016).

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. *randomised controlled trial*, RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. *pragmatic randomized controlled trial*, pRCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. *clinical controlled trial*, CCT).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczasową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczasową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

3.5 Metody syntezy danych

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, odsetki pacjentów, średnie wartości, wartości odchylenia standardowego, współczynniki istotności statystycznej) prezentowano za pierwotnymi publikacjami. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości współczynników istotności statystycznej doliczano za pomocą dokładnego testu Fishera dla zmiennych dychotomicznych.

W odniesieniu do zmiennych dychotomicznych obliczano ryzyko względne (ang. *relative risk*, RR) oraz różnicę ryzyka (ang. *risk difference*, RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku oraz jeżeli badania charakteryzowałyby się identycznym okresem obserwacji obliczano liczbę pacjentów wymagających leczenia, aby uzyskać dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat*, NNT lub ang. *number needed to harm*, NNH). W odniesieniu do zmiennych typu czas

do wystąpienia (ang. *time to event*) w analizie skuteczności przedstawiano wyniki opublikowane w postaci ilorazu ryzyka (ang. *hazard ratio*, HR), wraz z 95% przedziałem ufności.

W sytuacji, gdy dany punkt końcowy był oceniany w więcej niż jednym badaniu klinicznym, przeprowadzano metaanalizę skuteczności lub bezpieczeństwa zgodnie z zaleceniami PRISMA. Z założenia stosowano model z efektami stałymi (ang. *fixed effect*). W sytuacji, gdy porównywane badania charakteryzowałyby się dużą heterogenicznością (I^2 > 50%), stosowano model z efektami losowymi (ang. *random effect*). Niejednorodność I^2>75% świadczy o bardzo dużej heterogeniczności, wynik takiej analizy należy interpretować z zachowaniem szczególnej ostrożności. Do analizy wykorzystywano program RevMan wersja 5.3 oraz Microsoft Excel 2016.

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016 przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy oceniono stopień i przyczyny niejednorodności wyników badań (AOTMiT 2016). Ocenę heterogeniczności przeprowadzono zgodnie z metodyką opisaną w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Cochrane Handbook).

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* rozważane są następujące rodzaje heterogeniczności:

- heterogeniczność metodologiczna, wynikająca z projektu badania,
- heterogeniczność kliniczna, wynikająca z odmienności kryteriów włączenia, charakterystyki pacjentów lub interwencji, definicji ocenianych punktów końcowych,
- heterogeniczność statystyczna – zmienność w wynikach leczenia, wynikająca z heterogeniczności metodologicznej lub klinicznej.

Ze względu na występowanie heterogeniczności opracowano metodę ilościowego szacowania niespójności pomiędzy badaniami. Przydatną statystyką oceny heterogeniczności jest statystyka I^2:

$$I^2=\frac{Q-df}{Q}\times 100\%$$

gdzie: Q – statystyka chi-kwadrat, df – liczba stopni swobody.

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration*, progi dotyczące interpretacji wartości I^2 mogą być mylące, gdyż znaczenie zmienności zależy od kilku czynników. Interpretacja wyników I^2 jest następująca:

- od 0% do 40%: może nie mieć znaczenia,
- od 30% do 60%: może reprezentować umiarkowaną różnorodność,
- od 50% do 90%: może reprezentować znaczącą różnorodność,
- od 75% do 100%: znacząca heterogeniczność.

W niniejszej analizie klinicznej przyjęto próg I^2=50%. Niejednorodność I^2>75% świadczy o bardzo dużej heterogeniczności, wynik takiej analizy należy interpretować z zachowaniem szczególnej ostrożności.

3.6 Metody porównania pośredniego

3.6.1 Porównanie proste

Jednym z prostszych i częściej stosowanych sposobów przeprowadzania porównania pośredniego jest tworzenie wspólnej puli wyników z aktywnych ramion pierwotnych badań kontrolowanych. Takie podejście nie ma przewagi nad porównaniem danych z badań obserwacyjnych, jest podatne na błędy i nieuzasadnione metodologicznie. Rozwiązaniem problemu jest posłużenie się metodą, w której ocenia się różnice pomiędzy alternatywami i wspólną kontrolą, w dwóch zestawach badań klinicznych, zachowując w ten sposób pierwotną randomizację. Porównanie pośrednie jest tym bardziej wiarygodne, im większa jest homogeniczność badań klinicznych włączonych do analizy. Najbardziej znaną, uzasadnioną metodologicznie metodą porównania pośredniego jest metoda opracowana przez Bucher i wsp. (1997), która pierwotnie została zastosowana przez autorów do oceny miar względnych, tj. ryzyka względnego i ilorazu szans (Bucher 1997). W 2003 roku metoda ta została zaadoptowana przez Songa do oceny miar bezwzględnych (Song 2003).

W poniższej analizie porównanie pośrednie wykonano w oparciu o metodę zaproponowaną przez Buchera (1997) dla oceny miar względnych oraz metodę Buchera zaadoptowaną przez Songa (2003) do oceny miar bezwzględnych. Zastosowanie porównania pośredniego przez wspólny komparator wynikało z braku badań klinicznych porównujących bezpośrednio cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny z monoterapiamii: pembrolizumabem, atezolizumabem i cemiplimabem oraz z pembrolizumabem w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny, pembrolizumabem w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatyną oraz niwolumabem i ipilimumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny w populacji pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP.

W porównaniu pośrednim uwzględniono następujące punkty końcowe: przeżycie ogólne (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR) oraz bezpieczeństwo.

3.6.2 Metaanaliza sieciowa

[redacted]

[redacted]

[redacted]

4 Wyniki

4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych

W wyniku systematycznego wyszukiwania opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1 ≥1% zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 1 przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową: Liu 2023.

Zakwalifikowane badania wtórne zestawiono w aneksie 8.5, natomiast wykluczone badania wraz z przyczynami odrzucenia w aneksie 8.6.

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016 jakość odnalezionego przeglądu systematycznego oceniono za pomocą skali AMSTAR (aneks 8.3), w której uwzględniane są takie cechy badań wtórnych jak: zaprojektowanie badania *a priori*, metoda selekcji oraz ekstrakcji badań, przeszukane bazy danych i inne źródła danych, ocena jakości badań włączonych do przeglądu, ocena błędu publikacji, konflikt interesów. Maksymalna nota sumaryczna możliwa do uzyskania wynosi 11 punktów, przy czym wynik <5 pkt. charakteryzuje badania o niskiej jakości, 5-8 pkt. przegląd o umiarkowanej jakości, a ≥9 pkt. przegląd o wysokiej jakości. Odnaleziony przegląd systematyczny Liu 2023 wg skali AMSTAR charakteryzował się umiarkowaną jakością i uzyskał 7 na 11 punktów możliwych do zdobycia. Obniżona punktacja badania wynika z braku listy badań wykluczonych, nie uwzględnienia jakości badań włączonych do przeglądu przy formułowaniu wniosków, nieocenienia prawdopodobieństwa tendencyjności publikacji oraz braku podania źródła finansowania dla każdego z badań włączonych do przeglądu.

Odnaleziony przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową dotyczył porównania skuteczności i bezpieczeństwa I linii immunoterapii stosowanych w skojarzeniu z chemioterapią lub bez w porównaniu z samą chemioterapią w leczeniu zaawansowanego NDRP, niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1, bez mutacji EGFR, ALK oraz ROS1. W publikacji Liu 2023 do metaanalizy włączono terapie oparte m.in. na następujących inhibitorach immunologicznego punktu kontrolnego: pembrolizumab, atezolizumab, ipilimumab, niwolumab, awelumab, cemiplimab, sintilimab, durwalumab, tremelimumab, tislelizumab, toripalimab, sugemalimab, camrelizumab, stosowanymi w skojarzeniu z chemioterapią lub bez. W zakwalifikowanym przeglądzie systematycznym wyniki metaanalizy sieciowej wskazują na większą korzyść leczenia NDRP za pomocą inhibitorów punktów kontrolnych w tym, w skojarzeniu z chemioterapią, w zakresie PFS i OS w porównaniu z samą chemioterapią.

Charakterystykę zidentyfikowanych przeglądów systematycznych wraz z kluczowymi wynikami i wnioskami przedstawiono w Tab. 4. Szczegółową ocenę jakości badania wtórnego za pomocą skali AMSTAR umieszczono w aneksie 8.3.

Tab. 4. Zestawienie charakterystyki, kluczowych wyników i wniosków z odnalezionego opracowania wtórnego dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca.

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
Liu 2023 Źródło finansowania: *Natural Science Foundation of Shandong Province*	**Cel:** porównanie różnych schematów I linii leczenia pod względem krótko- i długo terminowego PFS i OS, odpowiedzi na leczenie i bezpieczeństwa u pacjentów z zaawansowanym NDRP bez mutacji onkogennych **Synteza wyników:** ilościowa **Przeszukane bazy danych (przedział czasu objęty wyszukiwaniem):** PubMed, biblioteka Cochrane, Embase, Światowa Organizacja Zdrowia (WHO), Międzynarodowa Platforma Rejestru Badań Klinicznych (ICTRP), doniesienia konferencyjne ze Światowej Konferencji dotyczącej raka płuca (WCLC), Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ASCO), Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (EMSO), Chińskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (CSCO) (do kwietnia 2022)	**Populacja:** pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca **Porównane interwencje:** inhibitory immunologicznego punktu kontrolnego (ICIs): pembrolizumab, atezolizumab, ipilimumab, niwolumab, awelumab, sintilimab, durwalumab, tremelimumab, tislelizumab, toripalimab, sugemalimab, camrelizumab i in. **Punkty końcowe:** przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przeżycie całkowite (OS), odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR), częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) **Metodyka badań:** prospektywne badania kliniczne III fazy, badanie kohortowe	**Włączone badania:** 32 randomizowane badania kliniczne III fazy, prowadzone metodą otwartej próby (17 badań) lub podwójnie zaślepione (15 badań), w tym 1 badanie dotyczące leczenia skojarzonego cemiplimabu z chemioterapią (EMPOWER-Lung 3) **Kluczowe wyniki:** **<u>Przeżycie wolne od progresji:</u>** Wyniki metaanalizy w zakresie PFS wskazały, że penpulimab (HR=0,40; 0,29-0,55), atezolizumab + bewacyzumab (HR=0,44; 0,37-0,53), camrelizumab (HR=0,45; 0,38-0,55), sintilimab (HR=0,51; 0,42-0,62), pembrolizumab (HR=0,52; 0,45-0,60), sugemalimab (HR=0,54; 0,41-0,70), toripalimab (HR=0,56; 0,42-0,74), **cemiplimab** (HR=0,56; 0,44-0,71), tislelizumab (HR=0,58; 0,46-0,74), atezolizumab (HR=0,65;0,59-0,72), oraz niwolumab + ipilimumab (HR=0,70; 0,57-0,86), jak również terapie, takie jak durwalumab + tremelimumab (HR=0,72; 0,60-0,86) i durwalumab (HR=0,74; 0,62-0,88) **w skojarzeniu z chemioterapią wykazały istotną korzyść w przeżyciu wolnym od progresji w porównaniu z samą chemioterapią.** Istotną korzyść w PFS zaobserwowano również w przypadku monoterapii atezolizumabem (HR=0,72; 0,67-0,79) oraz kombinacji niwolumab/ipilimumab (HR=0,83; 0,72-0,96). **<u>Przeżycie całkowite:</u>** Wyniki metaanalizy dotyczące OS wskazały, że sintilimab (HR=0,60; 0,42-0,86), pembrolizumab (HR=0,61; 0,52-0,71), camrelizumab (HR=0,64; 0,44-0,94), sugemalimab (HR=0,66; 0,45-0,98), niwolumab +ipilimumab (HR=0,69; 0,55-0,87), **cemiplimab** (HR=0,71; 0,54-0,94), atelizumab + bevacizumab (HR=0,73; 0,63-0,84), durwalumab + tremelimumab (HR=0,77; 0,65-0,92) oraz atezolizumab (HR=0,81; 0,72-0,91), **w skojarzeniu z chemioterapią, wykazały istotną korzyść w przeżyciu ogólnym (OS) w porównaniu z chemioterapią.** Kombinacja niwolumab/ipilimumab (HR=0,75; 0,66-0,86) oraz monoterapia pembrolizumabem (HR=0,81; 0,71-0,93) były również	7/11 pkt. Przegląd umiarkowanej jakości

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
			istotnie skuteczniejsze w kontekście OS niż chemioterapia. **Odpowiedź na leczenie:** Wyniki metaanalizy w zakresie obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) wskazały, że wszystkie schematy terapeutyczne ICIs oparte na chemioterapii, za wyjątkiem tych zawierających ipilimumab, znacząco przyczyniły się do poprawy ORR w odniesieniu do stosowania samej chemioterapii. Schematy terapeutyczne oparte na chemioterapii uzyskały lepsze wyniki w zakresie ORR w odniesieniu do pojedynczych ICIs, takich jak: atezolizumab, pembrolizumab i niwolumab. **Bezpieczeństwo:** Wyniki metaanalizy dotyczącej zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) 3.-5. stopnia nasilenia wskazały, że wszystkie schematy terapeutyczne oparte na terapii pojedynczym lub podwójnym inhibitorem immunologicznego punktu kontrolnego wykazywały znacznie mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem 3.-5 stopnia., w porównaniu ze schematami opartymi na chemioterapii oraz samej chemioterapii. **Niwolumab został uznany za najbezpieczniejszą terapię spośród ocenianych schematów (OR=0,21; 95%CI: 0,14-0,31), a następnie cemiplimab (OR=0,22; 95%CI: 0,15-0,32) oraz pembrolizumab jako monoterapia (OR=0,33; 95%CI: 0,14-0,31).** W porównaniu z samą chemioterapią, nasilenie TRAEs 3.-5. stopnia było istotnie wyższe dla ipilimumabu (OR=2,0; 95%CI: 1,5–2,7), camrelizumabu (OR=1,7; 95%CI: 1,3–2,4), cemiplimabu (OR=1,7; 95%CI: 1,1–2,6), schematu niwolumab + ipilimumabu (OR=1,5; 95%CI: 1,1–2,0) opartego na CIT (chemioimmunoterapia, ang. chemoimmunotherapy) oraz atezolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez (OR=1,4; 95%CI: 1,1–1,9). **Wnioski:** W zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby terapia ICIs w skojarzeniu z chemioterapią wykazała istotną korzyść w porównaniu z leczeniem samą chemioterapią. Istotną korzyść odnotowano także dla monoterapii atezolizumabem i durwalumabem, terapii niwolumab	

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
			+ ipilimumab oraz durwalumab + tremelimumab. Przeżycie ogólne w przypadku wszystkich wymienionych schematów terapeutycznych wykazało istotną skuteczność w porównaniu do leczenia wyłącznie chemioterapeutycznego. Wszystkie schematy terapeutyczne podane w analizie oparte na chemioterapii posiadały znaczną poprawę w zakresie odpowiedzi obiektywnej w porównaniu do samej chemioterapii. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs) 3.-5. stopnia,w przypadku wszystkich terapii opartych na pojedynczych ICIs oraz schematy z podwójnymi ICIs wykazywały istotnie niższe ryzyko wystąpienia TRAEs 3.-5. stopnia w porównaniu do ICIs w skojarzeniu z chemioterapią lub do samej chemioterapii.	

4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania badań cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu NDRP z ekspresją PD-L1 w komórkach nowotworowych ≥1% oceniono pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wykluczano publikacje napisane w językach innych niż polski i angielski.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby ([redacted]). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwie osoby ([redacted]).

Schemat kolejnych etapów wyszukiwania badań pierwotnych przedstawiono na Ryc. 1.

Do dnia 27.05.2024 zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 1 randomizowane badanie kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą o pochodne platyny w porównaniu z samą chemioterapią w leczeniu pacjentów z NDRP w IIIB/C i IV stopniu zaawansowania z ekspresją PD-L1 w komórkach nowotworowych ≥1%:

- EMPOWER-Lung 3 (Gogishvilli 2022; wyniki dotyczące okresu 2-letniej obserwacji oraz wyniki dotyczące jakości życia przedstawiono w oddzielnych publikacjach, odpowiednio: Makharadze 2023a i Makharadze 2023b, ponadto jeżeli istniała taka konieczność to dodatkowo uzupełniano wyniki opublikowane w raporcie EMA (2023)).

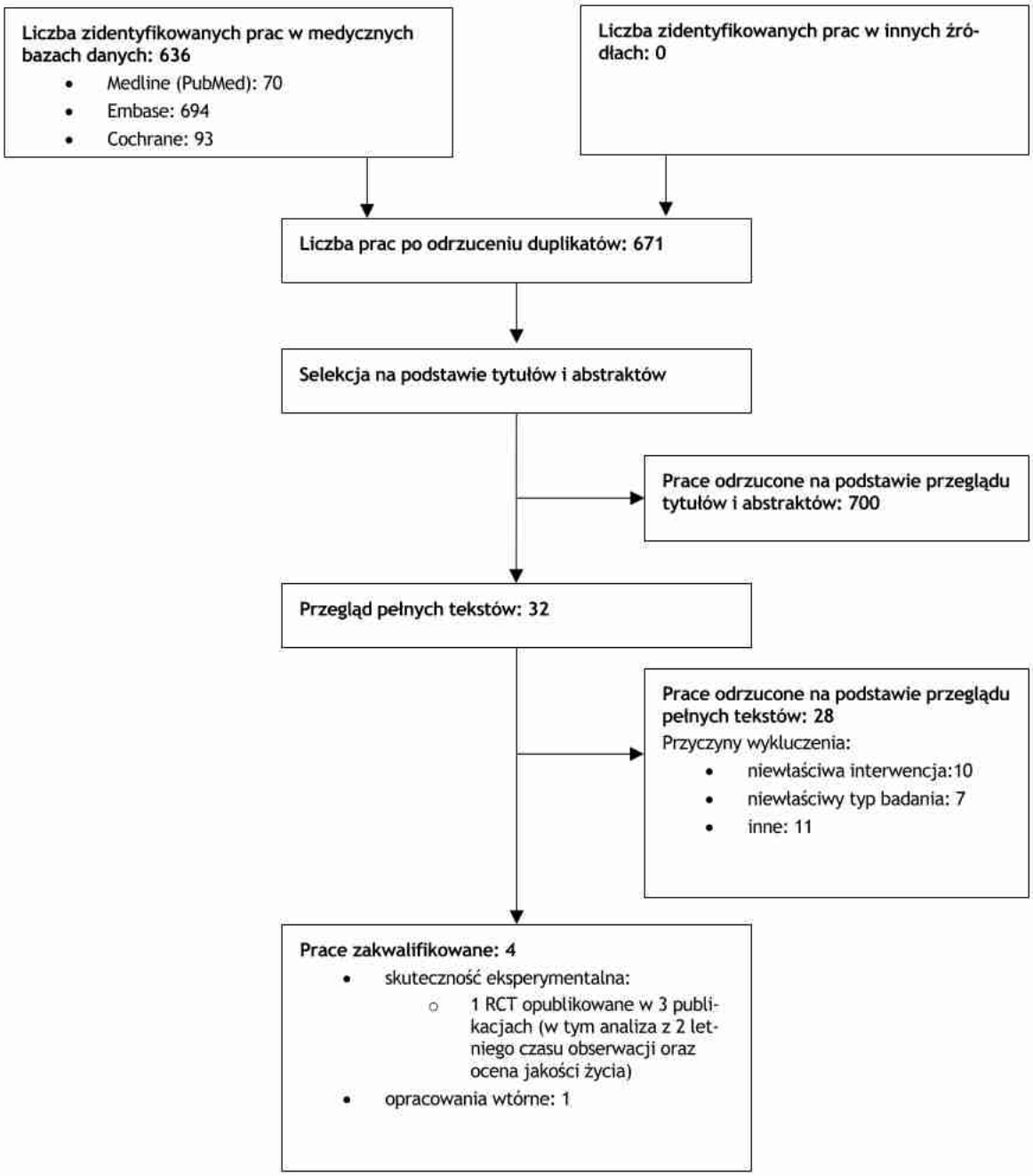
Badanie pierwotne zakwalifikowane do analizy zestawiono w aneksie 8.7, natomiast badania wykluczone wraz z powodem odrzucenia w aneksie 8.8.

Wyszukiwanie badań pierwotnych dla komparatorów: pembrolizumabu w leczeniu skojarzonym z chemioterapią i w monoterapii, niwolumabu i ipilimumabu skojarzonych z chemioterapią, atezolizumabu w monoterapii, przeprowadzono odrębnie. Wyszukiwanie badań pierwotnych dla komparatora, jaki stanowiła monoterapia cemiplimabem, było tożsame z wyszukiwaniem badań dla cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią (w strategii wyszukiwania wnioskowanego cemiplimabu nie zawarto zapytań dotyczących leczenia skojarzonego z chemioterapią). W toku systematycznego wyszukiwania odnaleziono:

- 3 randomizowane badania kliniczne dotyczące porównania pembrolizumabu skojarzonego z chemioterapią z samą chemioterapią (KEYNOTE-021-G, KEYNOTE-189 i KEYNOTE-407),
- 1 randomizowane badanie kliniczne dotyczące porównania niwolumabu z ipilimumabem skojarzonymi z chemioterapią z samą chemioterapią (CheckMate 9LA),
- 2 badania dotyczące porównania pembrolizumabu w monoterapii z chemioterapią (KEYNOTE-024 i KEYNOTE-042),
- 1 randomizowane badanie kliniczne dotyczące porównania atezolizumabu w monoterapii z chemioterapią (IMpower110),
- 1 randomizowane badanie kliniczne, w którym porównano monoterapię cemiplimabem z chemioterapią (EMPOWER-Lung 1).

Szczegółowy opis metodologii i wyników przeglądu badań pierwotnych komparatorów przedstawiono w aneksie 8.11 i 8.13, odpowiednio dla komparatorów stosowanych w monoterapii (i tym samym stosowanych w populacji pacjentów z PD-L1 ≥50%) oraz dla komparatorów stosowanych w leczeniu skojarzonym (i tym samym stosowanych w populacji pacjentów z PD-L1 <50%).

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią włączonych do opracowania (PRISMA).



4.2.1 Charakterystyka badań włączonych do analizy

4.2.1.1Metodologia badań włączonych do analizy

Do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu (Libtayo®) w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą o związki platyny włączono 1 randomizowane badanie kliniczne EMPOWER-Lung 3 opisane w publikacjach: Gogisvilli 2022 (główna publikacja badania), Makharadze 2023a (wyniki po 2 latach obserwacji) oraz Makharadze 2023b (publikacja dotycząca jakości życia).

Badanie EMPOWER-Lung 3 było wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniem klinicznym, w którym oceniano leczenie cemiplimabem w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą o związki platyny, w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo z chemioterapią. Populację stanowili dorośli pacjenci z zaawansowanym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca (ang. *non-small cel lung carcinoma*, NDRP) z jakimkolwiek poziomem ekspresji PD-L1, bez zmiany w genie EGFR, aberracji ALK lub ROS1. Wśród 466 pacjentów badania, 327 (70%) wykazało ekspresję PD-L1 na ≥1% komórek guza. Spośród nich 217 pacjentów było w grupie leczonej cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią, a 110 pacjentów było w grupie placebo w skojarzeniu z chemioterapią. Badanie przeprowadzono w 74 ośrodkach w 10 krajach europejskich i azjatyckich, w tym w Polsce.

W ramach badania EMPOWER-Lung 3, pacjentów przydzielono losowo (w stosunku 2:1) do grupy otrzymującej albo cemiplimab dożylnie w dawce 350 mg co 3 tygodnie przez 108 tygodni w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny co 3 tygodnie przez 4 cykle (N=312), albo do grupy otrzymującej placebo dożylnie co 3 tygodnie przez 108 tygodni w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny co 3 tygodnie przez 4 cykle (N=154).

Leczenie cemiplimabem lub placebo kontynuowano do wystąpienie progresji choroby zgodnie z RECIST 1.1, nieakceptowalnej toksyczności lub do maksymalnie 108 tygodni. Leczenie chemioterapią stosowano przez 4 cykle, po których następowało leczenie podtrzymujące pemetreksedem, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi lub wystąpienia progresji choroby zgodnie z RECIST 1.1 lub nieakceptowalnej toksyczności. Chemioterapia w badaniu EMPOWER-Lung 3 polegała na podawaniu karboplatyny lub cisplatyny w skojarzeniu z paklitakselem lub pemetreksedem, z obowiązkowym leczeniem podtrzymującym w przypadku schematów zawierający pemetreksed.

Badanie EMPOWER-Lung 3 zostało przerwane wcześniej, zgodnie z zaleceniem niezależnego komitetu monitorującego dane, na podstawie spełnienia wcześniej ustalonych kryteriów skuteczności OS tj. mediana OS wyniosła 21,9 miesiąca w grupie pacjentów stosujących cemiplimab z chemioterapią w porównaniu z 13,0 miesiącami w grupie pacjentów przyjmujących placebo z chemioterapią.

W Tab. 5 oraz Tab. 6 przedstawiono charakterystykę badania EMPOWER-Lung 3 włączonego do analizy.

Tab. 5. Charakterystyka badania pierwotnego włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu (Libtayo®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą o związki platyny w leczeniu NDRP.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
EMPOWER-Lung 3	74 ośrodki w 10 krajach europejskich i azjatyckich, w tym w Polsce	466, w tym 327 (70,2%) wykazało ekspresję PD-L1 ≥1%	Analiza pierwotna: mediana 16,4 mies.; analiza z 2-letniego okresu obserwacji: mediana 28,4 mies.	Pacjenci z zaawansowanym płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP bez aberracji genowych guza, takich jak wzrost naskórka, mutacji receptora czynnika (EGFR), kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK) czy translokacji lub fuzji ROS protoonkogenu 1 (ROS1)	Cemiplimab (350 mg co 3 tyg.) + ChT (paklitaksel + karboplatyna lub cisplatyna albo pemetreksed + karboplatyna lub cisplatyna) N=312	Placebo + ChT (paklitaksel + karboplatyna lub cisplatyna, pemetreksed + karboplatyna lub cisplatyna) N=154	342 (73,4%)	RCT, DB, III fazy

Tab. 6. Charakterystyka badania pierwotnego włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu (Libtayo®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą o związki platyny w leczeniu NDRP.

Badanie	Podtyp badania*	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
EMPOWER-Lung 3	IIA	Opisane	Tak, oszacowano, że wielkość próby 450 randomizowanych pacjentów dawałaby około 93% mocy do wykrycia statystycznie istotnej różnicy w całkowitym przeżyciu przy dwustronnym błędzie typu 1 na poziomie 0,05 pomiędzy dwoma ramionami leczenia	*Superiority*	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: *as treated*†	Regeneron Pharmaceuticals oraz Sanofi

* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych z 2016 r. (Tab. 3)
† wszyscy pacjenci poddani randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę przypisanego leczenia

4.2.1.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

Ocenę wiarygodności badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych AOTMiT z 2016 roku, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w *Cochrane Handbook*. W analizie brano pod uwagę następujące typy błędów: błąd selekcji, błąd związany z odmiennym traktowaniem pacjentów (błąd wykonania), błąd detekcji, błąd utraty, błąd raportowania.

Badanie EMPOWER-Lung 3 było poprawnie zaprojektowaną próbą kliniczną. Randomizacja w stosunku 2:1 przeprowadzona została zgodnie z centralnym schematem randomizacji dostarczonym przez interaktywny system odpowiedzi sieciowych. Randomizacja była stratyfikowana na podstawie badania histologicznego (rak niepłaskonabłonkowy w porównaniu z płaskonabłonkowym) oraz ekspresji PD-L1 (ekspresja <1% w porównaniu z ≥1% do 49% w porównaniu z ≥50%) według testu Ventana PD-L1 (SP263). Lek i placebo podawane były w identycznej postaci. Zarówno pacjenci, główni badacze oraz personel ośrodka badawczego pozostali zaślepieni na cały okres randomizacji. Badanie EMPOWER-Lung 3 charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego i jej podsumowanie przedstawiono odpowiednio w Tab. 7 oraz w Tab. 8.

Tab. 7. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędów
EMPOWER-Lung 3	Randomizację w stosunku 2:1 przeprowadzono zgodnie z centralnym schematem randomizacji przez interaktywny system odpowiedzi sieciowych. Randomizację stratyfikowano według histologii NDRP (niepłaskonabłonkowy vs. płaskonabłonkowy) i poziomu ekspresji ligandu zaprogramowanej śmierci komórkowej 1 (PD-L1) (<1% vs. 1% - 49% vs. ≥50%).	Randomizację przeprowadzono zgodnie z centralnym schematem randomizacji przez interaktywny system odpowiedzi sieciowych. Lek i placebo podawane były w identycznej postaci.	Badanie podwójnie zaślepione. Pacjenci, główni badacze i personel ośrodka badawczego (z wyjątkiem farmaceuty) pozostawali zaślepieni na cały okres trwania badania.	Badanie było podwójnie zaślepione, pacjenci, główni badacze i personel ośrodka badawczego (z wyjątkiem niezaślepionego farmaceuty w każdym ośrodku badawczym) pozostawali zaślepieni na cały okres trwania badania. Zaślepiona, niezależna (od sponsora i badacza) komisja recenzyjna dokonała przeglądu wszystkich ocen nowotworu w celu określenia odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 oraz dokonała przeglądu niezaślepionych danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności leczenia.	Dla każdej z grup przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nieukończenia badania z liczbą osób, których one dotyczyły.	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych	Nie zidentyfikowano

Tab. 8. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
EMPOWER-Lung 3	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie ryzyko błędu systematycznego

4.2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia do badania EMPOWER-Lung 3 zestawiono w Tab. 9.

Do badania EMPOWER-Lung 3 włączano pacjentów z NDRP (płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym) w IIIB/C lub w IV stopniu zaawansowania klinicznego, z jakimkolwiek stopniem ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych. Chorzy, aby zakwalifikować się do badania, musieli mieć co najmniej 1 zmianę mierzalną radiograficznie lub za pomocą TK lub MRI zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 (aneks 8.14.1) oraz próbkę tkanki nowotworowej, która nie była poddana promieniowaniu. Do badania włączano pacjentów niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1. Poziom ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych został oceniony za pomocą testu diagnostycznego 22C3 pharm Dx, wykonanego przez laboratorium centralne. Za pomocą tego testu określa się wartość TPS (ang. *tumor proportion score*). Aby zakwalifikować się do badania pacjenci musieli mieć stopień sprawności 0 lub 1 w 5-stopniowej skali sprawności wg *Eastern Cooperative Oncology Group*, w której wyższy stopień oznacza wyższy poziom niepełnosprawności (ECOG, aneks 8.14.2).

Pacjenci włączeni do badania EMPOWER-Lung-3 nie mogli mieć mutacji w genie EGFR, translokacji genu ALK lub fuzji ROS1. Ponadto nie włączano pacjentów, którzy mieli czynne lub nieleczone przerzuty do mózgu, zapalenie mózgu, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, aktywną chorobę autoimmunologiczną, inną postępującą chorobę nowotworową lub wymagającą leczenia, WZW typu B, AIDS lub HIV. Pacjenci poddani wcześniejszej terapii anty-PD-1 lub anty-PD-L1 oraz pacjenci z udokumentowaną reakcją alergiczną na leczenie przeciwciałami również nie byli włączani do badania.

Tab. 9. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z badania pierwotnego zakwalifikowanego do analizy.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
EMPOWER-Lung 3	- wiek ≥ 18 lat (≥20 lat dla populacji japońskiej), - histologicznie lub cytologicznie udokumentowany płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy NDRP w stadium IIIB/C lub IV, nieleczony wcześniej ogólnoustrojowo (wyjątek stanowią pacjenci, którzy otrzymali uzupełniającą lub neoadiuwantową chemioterapię podwójną opartą na platynie, u których rozwinęła się choroba nawracająca lub z przerzutami ponad 6 miesięcy po zakończeniu terapii), - dostępność do archiwalnej (mającej poniżej 5 miesięcy) lub uzyskanej w trakcie badań utrwalonej w formalinie i zatopionej w parafinie próbki tkanki nowotworowej z miejsca przerzutowego/nawrotowego, która nie została napromieniowana, - co najmniej 1 zmiana mierzalna radiograficznie lub za pomocą TK lub MRI zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. Docelowe zmiany chorobowe mogą znajdować się w polu wcześniej napromieniowanym, jeśli w tym miejscu występuje radiograficznie udokumentowana progresja choroby, - stan sprawności ECOG ≤1, - przewidywalna długość życia wynosi co najmniej 3 miesiące,	- czynne lub nieleczone przerzuty do mózgu lub ucisk na rdzeń kręgowy, zapalenie mózgu, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych lub niekontrolowane drgawki w ciągu roku (pacjenci kwalifikują się, jeżeli przerzuty do OUN (ośrodkowy układ nerwowy) są odpowiednio leczone, a stan neurologiczny pacjentów powrócił do stanu początkowego co najmniej 2 tygodnie przed włączeniem do badania), - pacjenci z nowotworem z dodatnim wynikiem testu na obecność mutacji w genie EGFR, translokacji genu ALK lub fuzji ROS1; - śródmiąższowa choroba płuc w wywiadzie, zapalenie płuc, które wymagało immunosupresyjnych dawek glikokortykosteroidów w celu wspomagania leczenia, lub zapalenie płuc w ciągu ostatnich 5 lat, - pacjenci z zapaleniem mózgu, zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych lub pacjenci, u których występują niekontrolowane drgawki w ciągu ostatniego roku, - bieżące lub niedawne dowody na istotną chorobę autoimmunologiczną, która wymagała leczenia ogólnoustrojowymi lekami immunosupresyjnymi,

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	- odpowiednia czynność narządów i szpiku kostnego, - chęć i zdolność pacjenta do przestrzegania wizyt w klinice i procedur związanych z badaniem, - świadomie podpisana zgoda pacjenta oraz wypełnione ze zrozumieniem kwestionariusze związane z badaniem.	- pacjenci ze stanem zdrowia wymagającym leczenia kortykosteroidami w ciągu 14 dni od randomizacji, - wcześniejsze leczenie idelalizybem (Zydelig®), - obecność innego nowotworu, który postępuje lub wymaga leczenia (za wyjątkiem nieczerniakowego raka skóry, raka szyjki macicy lub jakikolwiek inny miejscowy nowotwór, który był leczony i pacjent jest w całkowitej remisji przez co najmniej 2 lata przed włączeniem do badania), - WZW typu B lub C, - AIDS lub HIV, - aktywna infekcja wymagająca leczenia systemowego w ciągu 14 dni przed randomizacją, - wcześniejsza terapia anty-PD-1 lub anty-PD-L1, - wystąpienie zdarzenia niepożądanego o podłożu immunologicznym związanego z leczeniem spowodowanym czynnikami immunomodulującymi, - otrzymanie badanego leku 30 dni od badania przesiewowego, - otrzymanie żywej szczepionki w ciągu 30 dni od badania przesiewowego, - poważna operacja lub uraz zaistniały w ciągu 4 tygodni przed podaniem pierwszej dawki, -udokumentowana reakcja alergiczna lub ostra reakcja nadwrażliwości przypisana leczeniu przeciwciałami, - kobiety w ciąży lub karmiące piersią.

TK - tomografia komputerowa, MRI - obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego, WZW – wirusowe zapalenie wątroby

4.2.1.4 Opis populacji

4.2.1.4.1 Populacja ITT (niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1)

Populację badania EMPOWER-Lung 3 stanowili dorośli pacjenci z medianą wieku wynoszącą 63 lata, zarówno w grupie przyjmującej cemiplimab, jak i w grupie placebo. Mężczyźni stanowili odpowiednio 85,9% i 79,9% populacji. Większość pacjentów pochodziła z Europy (87,6%).

Spośród 466 pacjentów włączonych do badania, u 327 (70%) wykazano ekspresję PD-L1 ≥1% w tkance nowotworowej. Status sprawności w 5-stopniowej skali sprawności wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) równy 0 (ECOG 0) odnotowano u 16,3% pacjentów z grupy leczonej cemiplimabem i chemioterapią w porównaniu do 11,7% pacjentów z grupy leczonej samą chemioterapią, a ECOG równy 1 miało odpowiednio 83% i 87% pacjentów. Ponad połowa (57,1%) populacji miała niepłaskonabłonkowy typ histologiczny raka płuc. U większości pacjentów (85,2%) odnotowano przerzutowy stopień zaawansowania nowotworu podczas badania przesiewowego. Ponad połowa pacjentów (52,2%) to osoby nadal palące, a 32,4% pacjentów stanowili byli palacze. Wcześniejsze leczenie związane z chorobą nowotworową odnotowano następująco: 10,9% pacjentów korzystało z radioterapii, 1,3% pacjentów stosowało

ogólnoustrojową terapię uzupełniającą, a u 0,2% pacjentów zastosowano inną terapię systemową. Około 7% z pacjentów wykazało przerzuty do mózgu.

Porównanie charakterystyki pacjentów włączonych do badania EMPOWER-Lung 3 przedstawiono w Tab. 10. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania przedstawiono odpowiednio w Tab. 11.

Tab. 10. Charakterystyka pacjentów z badania EMPOWER-Lung 3, niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1.

Charakterystyka grupy	Cemiplimab + chemioterapia* (N = 312)	Placebo + chemioterapia* (N = 154)	Łącznie (N =466)
Wiek			
Mediana wieku	63,0 (57-68)	63,0 (57-68)	63,0 (57-68)
≥65, n (%)	128 (41,0)	60 (39,0)	188 (40,3)
Płeć, n (%)			
Kobiety	44 (14,1)	31 (20,1)	75 (16,1)
Mężczyźni	268 (85,9)	123 (79,9)	391 (83,9)
Region geograficzny, n (%)			
Europa	270 (86,5)	138 (89,6)	408 (87,6)
Azja	42 (13,5)	16 (10,4)	58 (12,4)
Histologia, n (%)			
Niepłaskonabłonkowy	179 (57,4)	87 (56,5)	266 (57,1)
Płaskonabłonkowy	133 (42,6)	67 (43,5)	200 (42,9)
Ekspresja PD-L1, n (%)			
<1%	95 (30,4)	44 (28,6)	139 (29,8)
1-49%	114 (36,5)	61 (39,6)	175 (37,6)
≥50%	103 (33,0)	49 (31,8)	152 (32,6)
Stan ECOG** PS, n (%)			
0	51 (16,3)	18 (11,7)	69 (14,8)
1	259 (83,0)	134 (87,0)	393 (84,3)
Przerzuty do mózgu, n (%)	24 (7,7)	7 (4,5)	31 (6,7)
Stopień zaawansowania raka podczas badania przesiewowego, n (%)			
Przerzutowy	267 (85,6)	130 (84,4)	397 (85,2)
Zaawansowany lokalnie	45 (14,4)	24 (15,6)	69 (14,8)
Historia palenia papierosów, n (%)			
Obecny palacz	173 (55,4)	75 (48,7)	248 (53,2)
Były palacz	96 (30,8)	55 (35,7)	151 (32,4)
Nigdy niepalący	43 (13,8)	24 (15,6)	67 (14,4)
Wcześniejsza terapia związana z rakiem, n (%)			
Ogólnoustrojowa terapia uzupełniająca	5 (1,6)	1 (0,6)	6 (1,3)
Inne terapie systemowe	1 (0,3)	0	1 (0,2)
Radioterapia	40 (12,8)	11 (7,1)	51 (10,9)

ECOG – skala sprawności *Easter Cooperative Oncology Group*,

*paklitaksel lub pemetreksed z cisplatyną lub karboplatyną

** wartości stopnia sprawności według skali *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) mieszczą się w zakresie od 0 do 5, gdzie wyższe wartości oznaczają niższą sprawność

Tab. 11. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu klinicznym zakwalifikowanym do analizy.

Parametr	EMPOWER-Lung 3 (N=466)	
	Cemiplimab+ChT* (N=312)	Placebo+ChT* (N=154)
Przerwanie leczenia, n (%)	204 (65,4)	138 (89,6)
Przyczyna przerwania leczenia, n (%)		
Progresja kliniczna choroby	137 (67,1)	100 (72,5)
Śmierć	24 (11,8)	10 (7,2)
Zdarzenia niepożądane	14 (6,9)	4 (2,9)
Decyzja pacjenta	13 (6,4)	17 (12,3)
Wycofanie zgody	8 (3,9)	3 (2,2)
Decyzja lekarza	4 (1,9)	1 (0,7)
Utracenie w wyniku obserwacji	1 (0,5)	3 (2,2)
Niezgodność z badanym lekiem	1 (0,5)	0 (0,0)
Inne	2 (0,9)	0 (0,0)

* paklitaksel lub pemetreksed z karboplatyną lub cisplatyną

4.2.1.4.2 Populacja pacjentów z ekspresją PD-L1≥1%

W badaniu EMPOWER-Lung 3 u 327 (70%) pacjentów (217 w grupie CEMI+ChT oraz 110 w grupie PBO+ChT) wykazano ekspresję PD-L1 ≥1% w tkance nowotworowej. W Tab. 12 przedstawiono porównanie charakterystyki omawianej grupy pacjentów.

Mediana wieku pacjentów wynosiła 61,2 lat w grupie przyjmującej cemiplimab w leczeniu skojarzonym i 60,9 lat w grupie przyjmującej najlepszą terapię podtrzymującą (BSC), przy czym odsetek pacjentów poniżej 65. roku życia wynosił odpowiednio 59,4% i 67,3%. Ponad 85% pacjentów znajdowało się w IV stadium zaawansowania klinicznego raka płuc. Status sprawności w 5-stopniowej skali sprawności wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) równy 0 lub 1 miało odpowiednio 16,2% i 83,2% populacji. Ponad połowa (55,4%) miała niepłaskonabłonkowy typ histologiczny raka płuc. Ponad połowa (51,1%) pacjentów to osoby nadal palące, 34,3% stanowili byli palacze a 14,7% - osoby niepalące.

Tab. 12. Charakterystyka pacjentów z badania EMPOWER-Lung 3, z wyłączeniem pacjentów z PD-L1 ≥1%.

Charakterystyka grupy	Cemiplimab + chemioterapia (n = 217)	Placebo + chemioterapia (n = 110)	Łącznie (n = 327)
Wiek			
Średnia (SD)	61,2 (9,51)	60,9 (9,21)	61,1 (9,40)
Mediana	63	62	62
Grupa wiekowa, n (%)			
<65 lat	129 (59,4)	74 (67,3)	203 (62,1)
≥65<75 lat	75 (34,6)	29 (26,4)	104 (31,8)
≥75 lat	13 (6)	7 (6,4)	20 (6,1)
Płeć, n (%)			
Mężczyźni	185 (85,3)	88 (80,0)	273 (83,5)
Kobiety	32 (14,7)	22 (20,0)	54 (16,5)
Rasa, n (%)			
Biała	185 (85,3)	101 (91,8)	286 (87,5)
Azjatycka	32 (14,7)	9 (8,2)	41 (12,5)

Etniczność, n (%)			
Nie Hiszpanie i nie Latynosi	216 (99,5)	106 (96,4)	322 (98,5)
Nie raportowano	1 (0,5)	-	-
Region geograficzny, n (%)			
Europa	187 (99,5)	101 (91,8)	288 (88,1)
Azja	30 (13,8)	9 (8,2)	39 (11,9)
Wzrost (cm)			
Średnia (SD)	170,18 (8,171)	170,33 (8,344)	170, 23 (8,217)
Mediana	170	170	170
Min; Max	150,0; 190,0	150,0; 191,0	150,0; 191,0
Waga (kg)			
Średnia (SD)	72,75 (16,282)	72,86 (14,322)	72,79 (15,628)
Mediana	70	71	70,1
Min; Max	38,5; 134,2	48,5; 115	38,5; 134,2
BMI (kg/m^2)			
Średnia (SD)	25,059 (4,9943)	25,091 (4,4904)	25,070 (4,8238)
Mediana	24,54	24,44	24,51
Min; Max	15,04; 43,44	16,59; 38,93	15,04; 43,44
Status ECOG, n (%)			
0	38 (17,5)	15 (13,6)	53 (16,2)
1	178 (82,0)	94 (85,5)	272 (83,2)
brak danych	1 (0,5)	1 (0,9)	2 (0,6)
Historia palenia papierosów, n (%)			
Bieżący palacz	114 (52,5)	53 (48,2)	167 (51,1)
Były palacz	72 (33,2)	40 (36,4)	112 (34,3)
Niepalący	31 (14,3)	17 (15,5)	48 (14,7)
Typ histologiczny, n (%)			
Płaskonabłonkowy	95 (43,8)	51 (46,4)	146 (44,6)
Niepłaskonabłonkowy	122 (56,2)	59 (53,6)	181 (55,4)
Stadium zaawansowania klinicznego, n (%)			
IIIB	20 (9,2)	15 (13,6)	35 (10,7)
IIIC	10 (4,6)	2 (1,8)	12 (3,7)
IV	187 (86,2)	93 (84,5)	280 (85,6)

4.2.1.5 Opis punktów końcowych

Zestawienie punktów końcowych ocenianych w badaniu EMPOWER-Lung 3 przedstawiono w Tab. 13.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu EMPOWER-Lung 3 było przeżycie ogólne (ang. *overall survival*, OS). Przeżycie ogólne zostało zdefiniowane jako czas od randomizacji do zgonu. Drugorzędowymi punktami końcowymi były: przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS), które ocenione było przez zaślepioną komisję zgodnie z kryteriami RECIST 1.1., odsetek pacjentów z najlepszą ogólną odpowiedzią na leczenie (ang. *best overall response*, BOR), jakość życia oraz bezpieczeństwo.

Jakość życia pacjentów została oceniona za pomocą kwestionariuszy opracowanych przez *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) – kwestionariusza ogólnego jakości życia pacjentów z nowotworami *Quality of Life Questionnaire Core 30* (EORTC QLQ-C30) oraz chorobowo specyficznego modułu kwestionariusza EORTC dla pacjentów z nowotworem płuca *Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13* (EORTC QLQ-LC13).

Kwestionariusz *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30* (EORTC QLQ-C30) został zaadoptowany w ponad 80 wersjach językowych, w tym w polskiej (EORTC 1995a, Zawisza 2010). Kwestionariusz ten jest powszechnie stosowanym i zwalidowanym narzędziem oceny jakości życia pacjentów chorujących na nowotwory. Składa się on z 30 pytań i zawiera skale dotyczące wpływu choroby nowotworowej na funkcjonowanie (pięć skal), skale dotyczące objawów choroby (dziewięć skal) oraz ogólny stan zdrowia/jakości życia (ang. *Global Health Status/Quality of Life*, GHS/QoL). Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia związaną ze zdrowiem (Osoba 1994, Zawisza 2010). Pacjenci mogą uzyskać ogólny wynik od 0 do 100. Minimalna istotna różnica (ang. *minimally important difference*, MID) dla kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wynosi 10 punktów (EORTC 2009). Kopię kwestionariusza EORTC QLQ-C30 zamieszczono w aneksie 8.14.3.

Kwestionariusz EORTC-QLQ-LC13 jest modułem kwestionariusza QLQ-C30 służącym do oceny nasilenia objawów choroby i ich wpływu na jakość życia u pacjentów z nowotworem płuca. Kwestionariusz składa się z 13 pytań. Pacjenci mogą uzyskać ogólny wynik od 0 do 100, wyższy wynik oznacza większe nasilenie objawów choroby (Bergman 1994). Kopię kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 zamieszczono w aneksie 8.14.4.

Tab. 13. Zestawienie punktów końcowych badania klinicznego włączonego do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
EMPOWER-Lung 3	- przeżycie ogólne (ang. *overall survival*, OS) zdefiniowane jako czas od randomizacji do zgonu z jakiejkolwiek przyczyny.	- przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS), zdefiniowane jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu z jakiejkolwiek przyczyny, - obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. *objective response rate*, ORR), zdefiniowana jako odsetek pacjentów z najlepszą ogólną odpowiedzią na leczenie (ang. *best overall response*, BOR) w postaci potwierdzonej całkowitej (ang. *complete response*, CR) lub częściowej (ang. *partial response*, PR) odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1, - jakość życia mierzona za pomocą kwestionariusza *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC QLQ-C30) oraz EORTC QLQ-LC13, - bezpieczeństwo leczenia.

4.3 Heterogeniczność badań

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016 przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy należy określić stopień i przyczyny niejednorodności wyników badań (AOTMiT 2016). Ocenę heterogeniczności przeprowadzono zgodnie z metodyką opisaną w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Cochrane Handbook).

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* rozważane są następujące rodzaje heterogeniczności:

- heterogeniczność metodologiczna, wynikająca z projektu badania,
- heterogeniczność kliniczna, wynikająca z odmienności kryteriów włączenia, charakterystyki pacjentów lub interwencji, definicji ocenianych punktów końcowych,
- heterogeniczność statystyczna - zmienność w wynikach leczenia, wynikająca z heterogeniczności metodologicznej lub klinicznej.

Ze względu na występowanie heterogeniczności opracowano metodę ilościowego szacowania niespójności pomiędzy badaniami. Przydatną statystyką oceny heterogeniczności jest statystyka I^2:

$$I^2=\frac{Q-df}{Q}\times 100\%$$

gdzie: Q - statystyka chi-kwadrat, df - liczba stopni swobody.

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration*, progi dotyczące interpretacji wartości I^2 mogą być mylące, gdyż znaczenie zmienności zależy od kilku czynników. Interpretacja wyników I^2 jest następująca:

- od 0% do 40%: może nie mieć znaczenia,
- od 30% do 60%: może reprezentować umiarkowaną różnorodność,
- od 50% do 90%: może reprezentować znaczącą różnorodność,
- od 75% do 100%: znacząca heterogeniczność.

W niniejszej analizie klinicznej przyjęto próg I^2=50%. Jeżeli wartość I^2 była większa niż 50% metaanalizę wyników wykonywano przy użyciu modelu efektów losowych.

4.3.1 Heterogeniczność badań w leczeniu NDRP z PD-L1 ≥50%

W zakresie analizy populacji pacjentów z dowolnym typem histologicznym NDRP (płasko- i niepłaskonabłonkowy) oraz z poziomem ekspresji PD-L1 ≥50% (dla porównania z monoterapiamii) do analizy włączono 1 badanie dotyczące porównania cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z samą chemioterapią (EMPOWER-Lung 3) oraz 4 badania komparatorów, w tym 2 badania dotyczące porównania pembrolizumabu z chemioterapią (KEYNOTE-024 i KEYNOTE-042), 1 badanie dotyczące porównania atezolizumabu z chemioterapią (IMpower110) i 1 badanie, w którym porównano cemiplimab z chemioterapią (EMPOWER-Lung 1). Charakterystykę badań komparatorów omówiono w aneksie 8.12.2. Ze względu na brak badań dotyczących bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z przyjętymi w analizie komparatorami przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera (Bucher 1997).

Włączone do analizy badanie cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią (EMPOWER-Lung 3) i badania komparatorów tj. pembrolizumabu, atezolizumabu i cemiplimabu w monoterapii (KEYNOTE-024 i KEYNOTE-042, IMpower110 i EMPOWER-Lung 1) były porównywalne pod względem projektu badań (RCT, III faza, wieloośrodkowe, międzynarodowe). Badanie cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią stanowiło randomizowane badanie kliniczne podwójnie zaślepione, z kolei badania komparatorów miały otwarty charakter. Schematy leczenia w poszczególnych badaniach były podobne. W każdym z badań komparatorów immunoterapię porównano z chemioterapią opartą na związkach platyny, a w podgrupach pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP dopuszczano stosowanie leczenia podtrzymującego pemetreksedem.

Poszczególne badania różniły się okresem obserwacji. W badaniu EMPOWER-Lung 3 dostępne są dane z mediany okresu obserwacji wynoszącej 16,4 i 28,4 miesiące. W badaniach komparatorów dane dostępne są dla median w zakresie od 10,8 do 61,1 miesięcy (odpowiednio w badaniu EMPOWER-Lung 1 w grupie cemiplimabu i w badaniu KEYNOTE-042).

W zakresie wyjściowej charakterystyki pacjentów włączonych do badań cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią i przyjętych komparatorów zidentyfikowano pewne różnice. Do wszystkich badań włączono pacjentów z zaawansowanym NDRP, przy czym do badań EMPOWER-Lung 3, KEYNOTE-042 i EMPOWER-Lung 1 również pacjentów z chorobą miejscowo zaawansowaną. W każdym z badań chorzy nie byli wcześniej leczeni systemowo z powodu zaawansowanego NDRP. Do każdego z badań włączano pacjentów z jakąkolwiek histologią NDRP (tj. płaskonabłonkową lub niepłaskonabłonkową). Pacjenci z histologią niepłaskonabłonkową stanowili od 30,5% w badaniu IMpower110 do 81,6% w badaniu KEYNOTE-024. Do wszystkich badań, poza KEYNOTE-024, które obejmowało wyłącznie pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥50%, włączano pacjentów z ekspresją PD-L1 zarówno powyżej, jak i poniżej 50%. We wszystkich badaniach (co najmniej w zakresie analizy skuteczności) prezentowano oddzielne wyniki dla pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥50%, które wykorzystane zostały w niniejszej analizie klinicznej.

Do pierwszorzędowych punktów końcowych badań należały przeżycie ogólne (OS) i/lub przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).

Porównanie charakterystyki badań cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią oraz pembrolizumabu, atezolizumabu i cemiplimabu w monoterapiach zestawiono w Tab. 14.

Pomimo powyższych różnic pomiędzy populacjami pacjentów włączonych do badań cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią i przyjętych komparatorów, przeprowadzono porównanie pośrednie tych leków przez wspólną referencję - chemioterapię. Główne kryteria włączenia badań były zbieżne i pozwalały na przeprowadzenie porównania pośredniego. Porównanie pośrednie cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z monoterapiami przeprowadzono w zakresie tylko tych punktów końcowych, dla których dostępne były wyniki zarówno w badaniu cemiplimabu w leczeniu skojarzonym (EMPOWER-Lung 3), jak i co najmniej w jednym z badań komparatorów (KEYNOTE-024, KEYNOTE-042, IMpower 110 i/lub EMPOWER-Lung 1) w populacji pacjentów zgodnej z wnioskowanym wskazaniem tj. u pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 ≥50%. Wobec powyższego przeprowadzenie porównania pośredniego skuteczności cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z pembrolizumabem, atezolizumabem i cemiplimabem w monoterapiach było możliwe w zakresie:

- przeżycia ogólnego,

- przeżycia wolnego od progresji choroby,
- obiektywnej odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1.

Jeżeli dane pochodziły z co najmniej dwóch badań o zbliżonym okresie obserwacji wówczas wyniki metaanalizowano.

Tab. 14. Porównanie charakterystyki badań cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z komparatorami przyjętymi w populacji pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP i poziomem ekspresji ≥50%.

Parametr	EMPOWER-Lung 3	KEYNOTE-024	KEYNOTE-042	IMpower110	EMPOWER-Lung 1
Lokalizacja (liczba krajów)	Europa, Azja (10)	Australia, Europa, Ameryka Płn., Azja (16)	Ameryka Płd., Ameryka Płn., Azja, Europa (30)	Ameryka Płd., Ameryka Płn., Azja, Europa (19)	Australia, Europa, Ameryka Płd., Azja (24)
Metoda badania	RCT, DB, faza III	RCT, otwarte, faza III	RCT, otwarte, faza III	RCT, otwarte, faza III	RCT, otwarte, faza III
Ramiona badania	Cemiplimab 350 mg co 3 tyg. + ChT oparta na związkach platyny ChT oparta na związkach platyny	Pembrolizumab 200 mg co 3 tyg. ChT oparta na związkach platyny	Pembrolizumab 200 mg co 3 tyg. ChT oparta na związkach platyny	Atezolizumab 1200 mg co 3 tyg. ChT oparta na związkach platyny	Cemiplimab 350 mg co 3 tyg. ChT oparta na związkach platyny
Liczebność populacji	466	305	1274	554*	710
Populacja	Dorośli pacjenci z nieleczonym wcześniej NDRP, bez mutacji w genie EGFR lub translokacji ALK				
Stadium zaawansowania NDRP					
miejscowo zaawansowany, n (%)	69 (14,8%)	-	160 (12,6%)	-	115 (16,2%)
przerzutowy, n (%)	397 (85,2%)	305 (100%)	1114 (87,4%)	554 (100%)	595 (83,8%)
Typ histologiczny NDRP					
płaskonabłonkowy, n (%)	200 (42,9%)	56 (18,4%)	492 (38,6%)	385 (69,5%)	311 (43,8%)
niepłaskonabłonkowy, n (%)	266 (57,1%)	249 (81,6%)	782 (61,4%)	169 (30,5%)	399 (56,2%)
oddzielne wyniki	TAK	NIE (z wyjątkiem dla I-rz. PK)	NIE (z wyjątkiem dla I-rz. PK)	NIE	NIE (z wyjątkiem dla I-rz. PK)
Poziom ekspresji PD-L1					
<1%	139 (29,8%)	-	-	-	56 (7,9%)¶
≥1% - 49%	175 (37,6%)	-	675 (53,0%)	349 (63,0%)	
≥50%	152 (32,6%)	305 (100%)	599 (47,0%)	205 (37,0%)‡	563 (79,3%)
oddzielne wyniki dla PD-L1 ≥50%**	TAK	TAK	TAK (skuteczność)	TAK (skuteczność)	TAK (skuteczność)
Mediana follow-up (mies.)	16,4 28,4	11,2 25,2 (finalna) 59,9	12,8 14,0 (finalna) 46,9 61,1	15,7† 31,3	10,8 i 34,9 w grupie cemiplimabu i 10,9 35,0 w grupie ChT††

I-rzędowy PK	OS	PFS	OS	OS	OS, PFS

* do badania włączono ogółem 18 pacjentów z mutacją EGFR lub translokacją ALK (nie uwzględniono w niniejszej tabeli), których wykluczono z populacji objętej pierwotną analizą, ale włączono ich do analizy bezpieczeństwa
** zgodnie z aktualnym statusem refundacyjnym dla monoterapii NDRP
† 15,7; 15,2 i 13,4 odpowiednio u pacjentów z wysoką, wysoką lub umiarkowaną i jakąkolwiek ekspresją PD-L1
†† w populacji ITT 13,1 i 37,1 mies. w grupie cemiplimabu i 13,1 37,1 mies. w grupie chemioterapii
‡.pacjenci z poziomem ekspresji PD-L1 ≥50% na komórkach guza lub ≥10% na komórkach immunologicznych naciekających guz
¶ w badaniu udział wzięło również 56 pacjentów z ekspresją PD-L1 w komórkach nowotworowych < 50% oraz 91 pacjentów, u których nie udało się ustalić poziomu ekspresji PD-L1

4.3.2 Heterogeniczność badań w leczeniu NDRP z PD-L1 <50%

W zakresie analizy populacji pacjentów z poziomem ekspresji PD-L1 <50% (dla porównania z leczeniem skojarzonym) do analizy włączono 1 badanie dotyczące porównania cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z samą chemioterapią (EMPOWER-Lung 3) oraz 4 badania komparatorów w skojarzeniu z chemioterapią, w tym 3 badania dotyczące porównania pembrolizumabu z samą chemioterapia (KEYNOTE-021-G, KEYNOTE-189 i KEYNOTE-407) oraz 1 badanie dotyczące porównania niwolumabu z ipilimumabem z samą chemioterapią (CheckMate 9LA). Charakterystykę badań komparatorów omówiono w aneksie 8.13. Ze względu na brak badań dotyczących bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z przyjętymi w analizie komparatorami przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera (Bucher 1997).

Włączone do analizy badania cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią (EMPOWER-Lung 3) i badania komparatorów tj. pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią oraz niwolumabu z ipilimumabem w skojarzeniu z chemioterapią (KEYNOTE-021-G, KEYNOTE-042, KEYNOTE-189 i CheckMate 9LA) były porównywalne pod względem projektu badań (RCT, wieloośrodkowe, międzynarodowe). Większość badań stanowiła randomizowane badania kliniczne III fazy. Wyjątek stanowiło jedno badanie pembrolizumabu KEYNOTE-021-G, które było badaniem II fazy. Badanie cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią oraz dwa badania pembrolizumabu (KEYNOTE-042, KEYNOTE-189) stanowiły randomizowane badanie kliniczne podwójnie zaślepione, z kolei pozostałe badania miały otwarty charakter. Schematy leczenia w poszczególnych badaniach były podobne. W każdym z badań komparatorów immunoterapię skojarzoną z chemioterapią porównano z chemioterapią opartą na związkach platyny, a w podgrupach pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP dopuszczano stosowanie leczenia podtrzymującego pemetreksedem.

Poszczególne badania różniły się okresem obserwacji. W badaniu EMPOWER-Lung 3 dostępne są dane z mediany okresu obserwacji wynoszącej 16,4 i 28,4 miesiące. W badaniach komparatorów dane dostępne są dla median w zakresie od 7,8 do 5 lat (odpowiednio w badaniu KEYNOTE-407 oraz w badaniach KEYNOTE-189 i KEYNOTE-407).

W zakresie wyjściowej charakterystyki pacjentów włączonych do badań cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią i przyjętych komparatorów zidentyfikowano pewne różnice. Do wszystkich badań włączono pacjentów z zaawansowanym NDRP, przy czym do badań EMPOWER-Lung 3 i KEYNOTE-021G również pacjentów z chorobą miejscowo zaawansowaną. W każdym z badań chorzy nie byli wcześniej leczeni systemowo z powodu zaawansowanego NDRP.

Do dwóch spośród pięciu omawianych badań (EMPOWER-Lung 3, CheckMate 9LA) włączano pacjentów z jakąkolwiek histologią NDRP (tj. płaskonabłonkową lub niepłaskonabłonkową). Pacjenci z histologią niepłaskonabłonkową stanowili 57,1% i 68,8%, odpowiednio w badaniu EMPOWER-Lung 3 i CheckMate 9LA. Dwa badania pembrolizumabu: KEYNOTE-021G i KEYNOTE-189 obejmowały wyłącznie pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP, z kolei do badania pembrolizumabu KEYNOTE-407 kwalifikowano pacjentów z płaskonabłonkowym typem histologicznym raka. Do wszystkich badań włączano pacjentów z ekspresją PD-L1 zarówno powyżej, jak i poniżej 50%. We wszystkich badaniach (co najmniej w zakresie analizy skuteczności) prezentowano oddzielne wyniki dla pacjentów z ekspresją PD-L1 1-49%, które wykorzystane zostały w niniejszej analizie klinicznej.

Do pierwszorzędowych punktów końcowych badań należały przeżycie ogólne (OS) i/lub przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).

Porównanie charakterystyki badań cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią, pembrolizumabu skojarzonego z chemioterapią oraz niwolumabu z ipilimumabem skojarzonych z chemioterapią zestawiono w Tab. 15.

Pomimo powyższych różnic pomiędzy populacjami pacjentów włączonych do badań cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią i przyjętych komparatorów, przeprowadzono porównanie pośrednie tych leków przez wspólną referencję - chemioterapię. Główne kryteria włączenia badań były zbieżne i pozwalały na przeprowadzenie porównania pośredniego. Porównanie pośrednie cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z trzema terapiami skojarzonymi przeprowadzono w zakresie tylko tych punktów końcowych, dla których dostępne były wyniki zarówno w badaniu cemiplimabu w leczeniu skojarzonym (EMPOWER-Lung 3), jak i co najmniej w jednym z badań komparatorów (KEYNOTE-021G, KEYNOTE-189, KEYNOTE-407 i CheckMate 9LA) w populacji pacjentów zgodnej z wnioskowanym wskazaniem tj. u pacjentów z:

- płaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 1-49% dla porównania z pembrolizumabem w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatyną (KEYNOTE-407),
- z niepłaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 1-49% dla porównania z pembrolizumabem w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny (KEYNOTE-021G i KEYNOTE-189),
- z płasko- i niepłaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 1-49% dla porównania z niwolumabem i ipilimumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą o pochodne platyny (CheckMate 9LA).

Wobec powyższego, przeprowadzenie porównania pośredniego skuteczności cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z pembrolizumabem oraz niwolimbaem z ipilimumabem skojarzonymi z chemioterapią było możliwe w zakresie:

- przeżycia ogólnego,
- przeżycia wolnego od progresji choroby,
- obiektywnej odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1.

Jeżeli dane pochodziły z co najmniej dwóch badań o zbliżonym okresie obserwacji wówczas wyniki metaanalizowano.

Tab. 15. Porównanie charakterystyki badań cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z komparatorami przyjętymi w populacji pacjentów z NDRP i poziomem ekspresji <50%.

Parametr	EMPOWER-Lung 3	KEYNOTE-021G	KEYNOTE-189	KEYNOTE-407	CheckMate 9LA
Lokalizacja (liczba krajów)	Europa, Azja (10)	USA, Tajwan (2)	Europa, Ameryka Płn., Azja, Australia (16)	Ameryka Płn., Azja, Australia, Europa (17)	Europa, Azja, Ameryka Płn. i Pd., Australia (19)
Metoda badania	RCT, DB, faza III	RCT, otwarte, faza II	RCT, DB, faza III	RCT, DB, faza III	RCT, otwarte, faza III
Ramiona badania	Cemiplimab 350 mg co 3 tyg. + ChT oparta na związkach platyny ChT oparta na związkach platyny	Pembrolizumab 200 mg co 3 tyg. + pemetreksed + karboplatyna Pemetreksed + karboplatyna	Pembrolizumab 200 mg co 3 tyg. + cisplatyna lub karboplatyna + pemetreksed Cisplatyna lub karboplatyna + pemetreksed	Pembrolizumab 200 mg co 3 tyg. + karboplatyna + paklitaksel lub nab-paklitaksel Karboplatyna + paklitaksel lub nab-paklitaksel	Niwolumab 360 mg co 3 tyg. + ipilimumab 1 mg/kg mc. co 6 tyg. + chemioterapia oparta na pochodnych platyny (karboplatyna lub cisplatyna) Chemioterapia oparta na pochodnych platyny (karboplatyna lub cisplatyna)
Liczebność populacji	466	123	616	559	719
Populacja	Dorośli pacjenci z nieleczonym wcześniej NDRP, bez mutacji w genie EGFR lub translokacji ALK				
Stadium zaawansowania NDRP					
miejscowo zaawansowany, n (%)	69 (14,8%)	IIIA: 1 (0,8%) IIIB: 3 (2,4%)	-	-	-
przerzutowy, n (%)	397 (85,2%)	IV: 119 (96,7%)	IV: 616 (100%)	IV: 559 (100%)	IV + nawrotowy* (100%)
Typ histologiczny NDRP					
płaskonabłonkowy, n (%)	200 (42,9%)	-	-	559 (100%)	224 (31,2%)
niepłaskonabłonkowy, n (%)	266 (57,1%)	123 (100%)	616 (100%)	-	495 (68,8%)
oddzielne wyniki	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE (z wyjątkiem dla I-rz. PK)
Poziom ekspresji PD-L1					
<1%	139 (29,8%)	44 (35,8%)	190 (30,8%)	194 (34,7%)	264 (36,7%)
≥1% - 49%	175 (37,6%)	42 (34,1%)	186 (30,2%)	207 (37,0%)	233 (32,4%)
≥50%	152 (32,6%)	37 (30,1%)	202 (32,8%)	146 (26,1%)	174 (24,2%)
oddzielne wyniki dla PD-L1 <50%**	TAK	NIE (z wyjątkiem odpowiedzi na leczenie)	TAK (skuteczność)	TAK (skuteczność)	TAK (skuteczność)
Mediana follow-up (mies.)	16,4 28,4	10,6 14,5 18,7 23,9 49,4	10,5 23,1 31 (finalna) 4 lata 5 lat	7,8 14,3 (finalna) 40,1 5 lat	9,7 12,7 30,7 (finalna) 42,6 54,5
I-rzędowy PK	OS	ORR	OS i PFS	OS i PFS	OS

* klasyfikacja 7. Międzynarodowego Towarzystwa do Badań nad Rakiem Płuca
** zgodnie z aktualnym statusem refundacyjnym dla leczenia skojarzonego NDRP

4.4Analiza skuteczności

4.4.1 Skuteczność cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią (porównanie bezpośrednie)

Poniżej przedstawiono wyniki z badania EMPOWER-Lung 3 dotyczące skuteczności cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca oraz potwierdzoną ekspresją PD-L1 ≥1% (N=466). Zebrane dane obejmują okres obserwacji stanowiący medianę 16,4 oraz 28,4 miesięcy.

Wyniki przedstawiono dla 5 subpopulacji pacjentów z badania EMPOWER-Lung 3 w zależności od typu histologicznego raka (płasko- i/lub niepłaskonabłonkowy NDRP) oraz poziomu ekspresji PD-L1 (≥1%, 1-49% lub ≥50%). Analizą objęto następujące subpopulacje pacjentów:

- z ekspresją PD-L1 ≥1% w raku płasko- lub niepłaskonabłonkowym (zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym cemiplimabu z ChT),
- z ekspresją PD-L1 ≥50% w raku płasko- lub niepłaskonabłonkowym (dla porównania pośredniego z monoterapiami pembrolizumabem, atezolizumabem i cemiplimabem),
- z ekspresją PD-L1 1-49% w raku niepłaskonabłonkowym (dla porównania pośredniego z pembrolizumabem w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny),
- z ekspresją PD-L1 1-49% w raku płaskonabłonkowym (dla porównania pośredniego z pembrolizumabem w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatyną),
- z ekspresją PD-L1 1-49% w raku płasko- lub niepłaskonabłonkowym (dla porównania pośredniego z niwolumabem i ipilimumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny).

Wyniki dla wskazanych subpopulacji chorych przedstawiono ze względu na przeprowadzone w dalszej części porównanie cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z przyjętymi w analizie komparatorami, które zgodnie z aktualnym statusem finansowym refundowane są w różnych subpopulacji pacjentów (zależnych od typu histologicznego raka i poziomu ekspresji PD-L1).

4.4.1.1Przeżycie ogólne

Przeżycie ogólne (ang. *Overall Survival*, OS) było pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu EMPOWER-Lung 3.

4.4.1.1.1 Populacja pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1≥1%

Szczegółowe wyniki OS w populacji pacjentów z zaawansowanym NDRP, z potwierdzoną ekspresją PD-L1 wynoszącą ≥1% przedstawiono w Tab. 16.

W badaniu EMPOWER-Lung 3, wśród 317 pacjentów z zaawansowanym NDRP, niezależnie od typu histologicznego NDRP oraz z potwierdzonym stopniem ekspresji PD-L1 ≥1%, odnotowano 78 (35,9%) zgonów w grupie pacjentów stosujących cemiplimab i chemioterapię w porównaniu do 55 (50,0%) zgonów w grupie pacjentów stosujących samą chemioterapią. Mediana

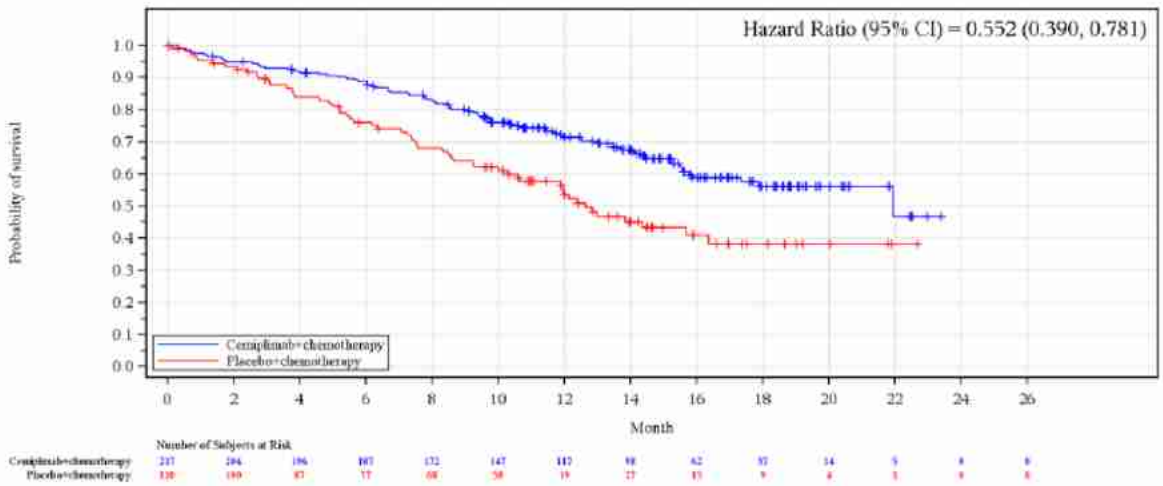
przeżycia całkowitego w grupie pacjentów otrzymujących leczenie cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią wyniosła 21,9 (95%CI: 17,3; NE) miesiąca. W grupie pacjentów leczonych wyłącznie chemioterapią mediana OS wyniosła 12,6 (95%CI: 10,3; 16,4) miesiąca. Podczas stosowania cemiplimabu w leczeniu skojarzonym stwierdzono istotną statystycznie redukcję ryzyka zgonu o 45% w porównaniu z leczeniem wyłącznie chemioterapią (HR=0,55; 95%CI: 0,39; 0,78; p=bd). Współczynnik 6-miesięcznego przeżycia wyniósł 88,8% i 76,2% odpowiednio w grupie cemiplimabu w leczeniu skojarzonym i BSC. Współczynnik rocznego przeżycia wyniósł odpowiednio 71,5% i 53,7%, a współczynnik 18-miesięcznego przeżycia odpowiednio 56,2% oraz 38,2%.

Tab. 16. Porównanie skuteczności cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią w populacji pacjentów z NDRP, z ekspresją PD-L1≥1%: przeżycie ogólne (OS) (EMA Libtayo Assessment report).

Parametr	EMPOWER-Lung 3	
	Cemiplimab+ChT (N=217)	ChT (N=110)
Zgony, n/N %	78/217 (35,9)	55/110 (50,0)
Mediana OS (95%CI), m-ce	21,9 (17,3, NE)	12,6 (10,3, 16,4)
HR (95%CI) p-value	0,55 (0,39, 0,78) p=bd	
6-mies. przeżycie, % (95%CI)	88,8 (83,7; 92,3)	76,2 (66,8; 83,2)
Roczne przeżycie, % (95%CI)	71,5 (64,7; 77,3)	53,7 (43,2; 63,1)
18-mies. przeżycie, % (95%CI)	56,1 (47,5; 63,7)	38,2 (26,8; 49,6)

NE- brak oceny

Ryc. 2. Analiza przeżycia ogólnego (OS) w populacji ITT pacjentów z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP oraz z ekspresją PD-L1≥1% w badaniu EMPOWER-Lung 3 (źródło: EMA Libtayo Assessment Report).



4.4.1.1.2 Populacja pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 ≥50%

Szczegółowe wyniki OS w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym i niepłaskonabłonkowym NDRP i potwierdzoną ekspresją PD-L1 ≥50% przedstawiono w Tab. 17 i Tab. 18 dla okresu obserwacji wynoszącego odpowiednio medianę 16,4 miesiąca oraz medianę 28,4 miesiąca.

Do czasu przeprowadzenia analizy pierwotnej EMPOWER-Lung 3 (po medianie 16,4 mies.), wśród 152 pacjentów z płaskonabłonkowym i niepłaskonabłonkowym NDRP oraz z potwierdzoną ekspresją PD-L1 ≥50% wystąpiło 38 (38,9%) zgonów w grupie leczenia skojarzonego cemiplimabu z chemioterapią oraz 24 (48,9%) zgony w grupie pacjentów leczonych wyłącznie

chemioterapią. [redacted] Podczas leczenia skojarzonego cemiplimabem stwierdzono redukcję ryzyka zgonu o 39% w porównaniu z leczeniem wyłącznie chemioterapią, jednak nie była ona istotna statystycznie(RR=0,61; 95%CI: 0,37; 1,02; p=bd).

Po dwuletnim okresie obserwacji (po medianie 28,4 miesięcy) w badaniu EMPOWER-Lung 3 zarejestrowano 53 (50,5%) oraz 34 (69,4%) zgony odpowiednio w grupie leczonej cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią oraz grupie leczonej wyłącznie chemioterapią. [redacted]

Podczas leczenia skojarzonego cemiplimabem stwierdzono istotną statystycznie redukcję ryzyka zgonu o 44% w grupie pacjentów stosujących cemiplimab w porównaniu z grupą pacjentów leczoną wyłącznie chemioterapią w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym rakiem płuca oraz z potwierdzoną ekspresją PD-L1 ≥50% (HR=0,56; 95%CI: 0,36; 0,86; p=bd).

Tab. 17. Porównanie skuteczności cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP oraz ekspresją PD-L1 ≥50% po medianie obserwacji wynoszącej 16,4 mies.: przeżycie ogólne (OS) (EMA Libtayo® Assessment Report).

Parametr	EMPOWER-Lung 3	
	Cemiplimab+ChT (N=103)	ChT (N=49)
Mediana obserwacji (zakres), m-ce	16,4 (8,5; 24,0)	
Zgony, n/N (%)	38/103 (38,9)	24/49 (48,9)
Mediana OS (95%CI), m-ce	[redacted]	[redacted]
HR (95%CI) p-value	**0,61 (0,37; 1,02) p=bd**	

NE - nie do oszacowania (ang. *Not evaluable*)

[redacted]

Tab. 18. Porównanie skuteczności cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP oraz ekspresją PD-L1 ≥50% po medianie obserwacji wynoszącej 28,4 mies.: przeżycie ogólne (OS) (EMA Libtayo® Assessment Report).

Parametr	EMPOWER-Lung 3	
	Cemiplimab+ChT (N=103)	ChT (N=49)
Mediana obserwacji (IQR), m-ce	28,4 (26,0; 31,0)	
Zgony, n/N (%)	52/103 (50,5)	34/49 (69,4)
Mediana OS (95%CI), m-ce	[redacted]	[redacted]
HR (95%CI) p-value	**0,56 (0,36; 0,86) p=bd**	

NE - nie do oszacowania (ang. *Not evaluable*)

[redacted]

4.4.1.1.3 Populacja pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 1-49%

W Tab. 19 przedstawiono wyniki analizy przeżycia ogólnego (OS) w podgrupie 94 pacjentów z niepłaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i potwierdzoną ekspresją PD-L1 wynoszącą 1-49% z badania EMPOWER-Lung 3 po dwuletniej obserwacji. W grupie pacjentów leczonych cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią wystąpiło 31 (50,1%) zgonów,

a w grupie pacjentów leczonych wyłącznie chemioterapią - 24 (72,7%) zgony. [redacted]

Podczas leczenia cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP i potwierdzoną ekspresją PD-L1 1-49% stwierdzono statystycznie istotną redukcję ryzyka zgonu o 52% w porównaniu z leczeniem wyłącznie chemioterapią (HR=0,48; 95%CI: 0,28; 0,82; p=bd).

Tab. 19. Porównanie skuteczności cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią w populacji pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP oraz ekspresją PD-L1 1-49% po medianie obserwacji wynoszącej 28,4 mies.: przeżycie ogólne (OS) (Makharadze 2023a).

Parametr	EMPOWER-Lung 3	
	Cemiplimab+ChT (N=61)	ChT (N=33)
Mediana obserwacji (IQR), m-ce	28,4 (26,0; 31,0)	
Zgony, n/N (%)	31/61 (50,1)	24/33 (72,7)
Mediana OS (95%CI), m-ce	[redacted]	[redacted]
HR (95%CI) p-value	**0,48 (0,28; 0,82) p=bd**	

NE – nie do oszacowania (ang. *Not evaluable*)
[redacted]

4.4.1.1.4 Populacja pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 1-49%

W tabeli poniżej zestawiono wyniki analizy przeżycia ogólnego (OS) w podgrupie 81 pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP i potwierdzoną ekspresją PD-L1 wynoszącą 1-49% z badania EMPOWER-Lung 3. W publikacji badania (Makharadze 2023a) przedstawiono wyniki z 2-letniego okresu obserwacji (mediana 28,4 mies.).

W grupie pacjentów przyjmujących cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią odnotowano 31 (58%) zgonów, w porównaniu do grupy otrzymującej chemioterapię, w której odnotowano 19 (67,8%) zgonów [redacted] W trakcie leczenia cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią u pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP i potwierdzoną ekspresją PD-L1 wynoszącą 1-49% stwierdzono statystycznie istotną redukcję ryzyka zgonu o 48% w porównaniu do leczenia wyłącznie chemioterapią (HR=0,52; 95%CI: 0,29; 0,92; p=bd).

Tab. 20. Porównanie skuteczności cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP oraz ekspresją PD-L1 1-49% po medianie obserwacji wynoszącej 28,4 mies.: przeżycie ogólne (OS) (Makharadze 2023a).

Parametr	EMPOWER-Lung 3	
	Cemiplimab+ChT (N=53)	ChT (N=28)
Mediana obserwacji (IQR), m-ce	28,4 (26,0; 31,0)	
Zgony, n/N (%)	31/53 (58,5)	19/28 (67,8)
Mediana OS (95%CI), m-ce	[redacted]	[redacted]
HR (95%CI) p-value	**0,52 (0,29; 0,92) p=bd**	

NE – nie do oszacowania (ang. *Not evaluable*)
[redacted]

4.4.1.1.5 Populacja pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 1-49%

Szczegółowe wyniki OS dla mediany obserwacji 16,4 miesiąca oraz 28,4 miesiąca przedstawiono odpowiednio w Tab. 21 oraz Tab. 22.

Do czasu przeprowadzenia pierwotnej analizy badania EMPOWER-Lung 3 w populacji pacjentów liczącej 175 osób, z medianą okresu trwania obserwacji wynoszącą 16,4 miesiąca, wśród pacjentów z NDRP (płasko- lub niepłaskonabłonkowym) z potwierdzoną ekspresją PD-L1 wynoszącą 1-49% wystąpiło 40 (35,1%) zgonów w grupie pacjentów stosujących cemiplimab i chemioterapię oraz 31 zgonów (50,8%) w grupie pacjentów otrzymujących wyłącznie chemioterapię. [redacted] Podczas leczenia cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią stwierdzono istotnie statystyczną redukcję ryzyka zgonu o 48% w porównaniu z leczeniem wyłącznie chemioterapią (HR=0,52; 95%CI: 0,32; 0,83; p=bd).

Po 28,4 miesiącach odnotowano wystąpienie 12 zgonów zarówno w grupie pacjentów otrzymujących leczenie cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią, jak i pacjentów otrzymujących samą chemioterapię . [redacted] Podczas leczenia cemi+ChT po okresie obserwacji wynoszącym 28,4 miesięca stwierdzono istotną statystycznie redukcję ryzyka zgonu o 50% w porównaniu z leczeniem wyłącznie chemioterapią u pacjentów z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym rakiem płuca z potwierdzoną ekspresją PD-L1 wynoszącą 1-49% (HR=0,50; 95%CI: 0,34; 0,74; p=bd).

Tab. 21. Porównanie skuteczności cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP oraz ekspresją PD-L1 1-49% po medianie obserwacji wynoszącej 16,4 mies.: przeżycie ogólne (OS) (EMA Libtayo® Assessment Report)

Parametr	EMPOWER-Lung 3	
	Cemiplimab+ChT (N=114)	ChT (N=61)
Mediana obserwacji (zakres), m-ce	16,4 (8,5; 24,0)	
Zgony, n/N (%)	40/114 (35,1)	31/61 (50,8)
Mediana OS (95%CI), m-ce	[redacted]	[redacted]
HR (95%CI) p-value	**0,52 (0,32; 0,83) p=bd**	

NE – nie do oszacowania (ang. *Not evaluable*)

[redacted]

Tab. 22. Porównanie skuteczności cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP oraz ekspresją PD-L1 1-49% po medianie obserwacji wynoszącej 28,4 mies.: przeżycie ogólne (OS) (EMA Libtayo® Assessment Report).

Parametr	EMPOWER-Lung 3	
	Cemiplimab+ChT (N=103)	ChT (N=49)
Mediana obserwacji (IQR), m-ce	28,4 (26,0; 31,0)	
Zgony, n/N (%)	62/114 (54,4)	43/61 (70,5)
Mediana OS (95%CI), m-ce	[redacted]	[redacted]
HR (95%CI) p-value	**0,50 (0,34; 0,74) p=bd**	

[redacted]

4.4.1.2 Przeżycie wolne od progresji choroby

Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *Progression-Free Survival*, PFS) było drugorzędowym punktem końcowym w badaniu EMPOWER-Lung 3. PFS zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby wg kryteriów RECIST 1.1 lub zgonu z jakiejkolwiek przyczyny.

4.4.1.2.1 Populacja pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 ≥1%

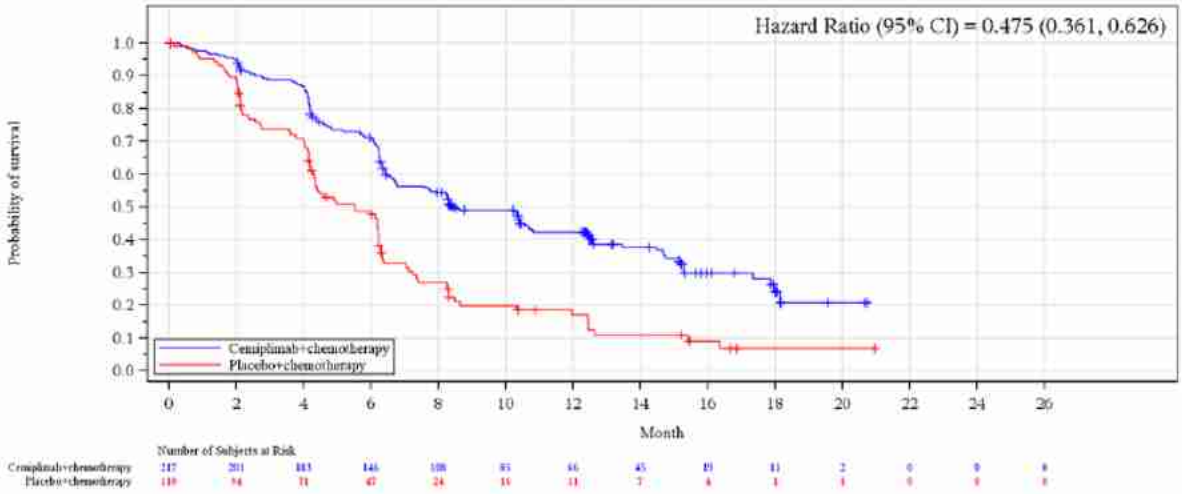
W Tab. 23 przedstawiono wyniki analizy PFS w podgrupie pacjentów z zaawansowanym płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP, z potwierdzonym stopniem ekspresji PD-L1 ≥1% z badania EMPOWER-Lung 3.

W populacji pacjentów z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP i potwierdzoną ekspresją PD-L1 ≥1% progresję choroby lub zgon odnotowano u 61,7% pacjentów w grupie cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią i 78,2% w grupie pacjentów leczonych wyłącznie chemioterapią. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 8,5 (95%CI: 6,7, 10,7) miesiąca u pacjentów leczonych cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią i 5,5 (95%CI: 4,3, 6,2) miesiąca u pacjentów leczonych wyłącznie chemioterapią. Leczenie cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią wiązało się ze statystycznie istotną redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu o 52% w porównaniu z leczeniem wyłącznie chemioterapią w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP, z potwierdzonym stopniem ekspresji PD-L1 wynoszącym ≥1% (HR=0,48; 95%CI: 0,36; 0,64; p=bd). Współczynnik 6-miesięcznego, rocznego i 18-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji choroby podczas leczenia skojarzonego cemiplimabem i dwulekową chemioterapią wyniosł odpowiednio 71,1%, 42,3% oraz 23,2%. W grupie pacjentów leczonych wyłącznie chemioterapią przeżycie wolne od progresji choroby w tych samych odstępach czasowych wyniosło odpowiednio 48,8%; 17,1% oraz 6,8%.

Tab. 23. Porównanie skuteczności cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP, z potwierdzoną ekspresją PD-L1≥1%: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) (EMA Libtayo Assessment report).

Parametr	EMPOWER-Lung 3	
	Cemiplimab+ChT (N=217)	ChT (N=110)
Zgon lub progresja choroby, n/N (%)	134/217 (61,7)	86/110 (78,2)
Mediana PFS (95%CI), m-ce	8,5 (6,7, 10,7)	5,5 (4,3, 6,2)
HR (95%CI) p-value	0,48 (0,36, 0,63) p=bd	
6-mies. przeżycie wolne od progresji choroby %(95%CI)	71,1 (64,4; 76,7)	48,8 (38,7; 58,1)
Roczne przeżycie wolne od progresji choroby	42,3 (35,3; 49,2)	17,1 (10,1; 25,7)
18-mies. przeżycie wolne od progresji choroby	24,2 (16,2; 33,0)	6,8 (2,2; 14,9)

Ryc. 3. Analiza przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w populacji pacjentów z zaawansowanym NDRP z jakimkolwiek typem histologicznym i z ekspresją PD-L1 ≥1% w badaniu EMPOWER-Lung 3 (źródło: EMA Libtayo Assessment report).



4.4.1.2.2 Populacja pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 ≥50%

W Tab. 24 oraz Tab. 25 przedstawiono wyniki analizy PFS z badania EMPOWER-Lung 3. Wyniki dotyczą podgrupy pacjentów z płaskonabłonkowym i niepłaskonabłonkowym NDRP i potwierdzoną ekspresją PD-L1 ≥50% po okresie obserwacji wynoszącym odpowiednio medianę 16,4 oraz 28,4 miesięcy.

Po medianie 16,4 miesięcy obserwacji, w populacji pacjentów z zaawansowanym płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP i potwierdzoną ekspresją PD-L1 ≥50% zgon lub progresję choroby odnotowano u 55,3% pacjentów stosujących cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią i 73,5% pacjentów stosujących samą chemioterapię. [redacted] Leczenie cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią wiązało się ze statystycznie istotną redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu o 53% w porównaniu z leczeniem wyłącznie chemioterapią (HR=0,47; 95%CI: 0,31; 0,72; p=bd).

Po roku obserwacji od czasu pierwszej analizy tj. po medianie 28,4 mies. odnotowano 67,9% oraz 79,6% zgonów lub progresji choroby odpowiednio w grupie pacjentów leczonych cemiplimabem lub placebo w skojarzeniu z chemioterapią. [redacted] Ryzyko progresji choroby lub zgonu zmniejszyło się o 1% w porównaniu do wyników z analizy pierwotnej (HR=0,48; 95%CI: 0,32; 0,72; p=bd).

Tab. 24. Porównanie skuteczności cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP oraz ekspresją PD-L1 ≥50% po medianie obserwacji wynoszącej 16,4 mies.: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) (EMA Libtayo® Assessment Report).

Parametr	EMPOWER-Lung 3	
	Cemiplimab+ChT (N=103)	ChT (N=49)
Zgon lub progresja choroby, n/N (%)	57/103 (55,3)	36/49 (73,5)
Mediana PFS (95%CI), m-ce	[redacted]	[redacted]
HR (95%CI) p-value	0,47 (0,31; 0,72) p=bd	

[redacted]

Tab. 25. . Porównanie skuteczności cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią z wyłącznie chemioterapią w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP oraz ekspresją PD-L1 ≥50% po medianie obserwacji wynoszącej 28,4 mies.: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) (EMA Libtayo® Assessment Report).

Parametr	EMPOWER-Lung 3	
	Cemiplimab+ChT (N=103)	ChT (N=49)
Zgon lub progresja choroby, n/N (%)	70/103 (67,9)	39/49 (79,6)
Mediana PFS (95%CI), m-ce	[redacted]	[redacted]
HR (95%CI) p-value	0,48 (0,32; 0,72) p=bd	

[redacted]

4.4.1.2.3 Populacja pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 1-49%

W Tab. 26. przedstawiono wyniki analizy PFS w podgrupie pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP i potwierdzoną ekspresją PD-L1 wynoszącą 1-49% z badania EMPOWER-Lung 3 po 2-letnim okresie obserwacji.

W badaniu EMPOWER-Lung 3 [redacted] Leczenie skojarzone cemiplimabem wiązało się ze statystycznie istotną redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu o 58% w porównaniu z leczeniem wyłącznie chemioterapią w populacji pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP z potwierdzoną ekspresją PD-L1 1-49% (HR=0,42; 95%CI: 0,26; 0,69; p=bd).

Tab. 26. Porównanie skuteczności cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią w populacji pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP oraz ekspresją PD-L1 1-49% po medianie obserwacji wynoszącej 28,4 mies.: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) (Makharadze 2023a).

Parametr	EMPOWER-Lung 3	
	Cemiplimab+ChT (N=61)	ChT (N=33)
Zgon lub progresja choroby, n/N (%)	42/61 (68,8)	30/33 (90,9)
Mediana PFS (95%CI), m-ce	[redacted]	[redacted]
HR (95%CI) p-value	0,42 (0,26; 0,69) p=bd	

[redacted]

4.4.1.2.4 Populacja pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 1-49%

W tabeli poniżej zestawiono wyniki analizy PFS w podgrupie pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 wynoszącą 1-49% z badania EMPOWER-Lung 3. Dane zebrane są z dwuletniego okresu obserwacji.

W badaniu EMPOWER-Lung 3 [redacted] Leczenie skojarzone cemiplimabem wiązało się ze statystycznie istotną redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu o 45% (HR=0,55; 95%CI: 0,33; 0,90; p=bd) u pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP i potwierdzoną ekspresją PD-L1 wynoszącą 1-49%.

Tab. 27. Porównanie skuteczności cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP oraz ekspresją PD-L1 1-49% po medianie obserwacji wynoszącej 28,4 mies.: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) (Makharadze 2023a).

Parametr	EMPOWER-Lung 3	
	Cemiplimab+ChT (N=53)	ChT (N=28)
Zgon lub progresja choroby, n/N (%)	45/53 (84,9)	25/28 (89,3)
Mediana PFS (95%CI), m-ce	[redacted]	[redacted]
HR (95%CI) p-value	**0,55 (0,33; 0,90) p=bd**	

[redacted]

4.4.1.2.5 Populacja pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 1-49%

W Tab. 28 i Tab. 29 przedstawiono wyniki analizy PFS w podgrupie pacjentów z zaawansowanym płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP i potwierdzoną ekspresją PD-L1 1-49% odpowiednio dla mediany 16,4 i 28,4 miesięcy obserwacji.

W badaniu EMPOWER-Lung 3 po medianie obserwacji wynoszącej 16,4 mies. w podgrupie pacjentów z płasko- i niepłaskonabłonkowym NDRP oraz potwierdzoną ekspresją PD-L1 wynoszącą 1-49% [redacted] Leczenie cemiplimabem w połączeniu z chemioterapią powodowało istotne statystycznie mniejsze ryzyko zgonu lub progresji choroby o 53% w porównaniu z leczeniem samą chemioterapią w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym i niepłaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 wynoszącą 1-49% (HR=0,47; 95%CI: 0,33; 0,68; p=bd).

W tym samym badaniu, po okresie dwuletniej obserwacji, zgon lub progresję choroby odnotowano u 87 (76,3%) pacjentów otrzymujących cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do 55 (90,2%) pacjentów otrzymujących wyłącznie chemioterapię. [redacted] Leczenie cemiplimabem w połączeniu z chemioterapią znacząco zmniejszało ryzyko zgonu lub progresji choroby o 52% w porównaniu do stosowania samej chemioterapii u pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym lubi niepłaskonabłonkowym płuc (HR=0,48; 95%CI: 0,34; 0,68; p=bd).

Tab. 28. Porównanie skuteczności cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP oraz ekspresją PD-L1 1-49% po medianie obserwacji wynoszącej 16,4 mies.: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) (EMA Libtayo® Assessment Report).

Parametr	EMPOWER-Lung 3	
	Cemiplimab+ChT (N=114)	ChT (N=61)
Zgon lub progresja choroby, n/N (%)	77/114 (67,5)	50/61 (82,0)
Mediana PFS (95%CI), m-ce	[redacted]	[redacted]
HR (95%CI) p-value	**0,47 (0,33; 0,68) p=bd**	

[redacted]

Tab. 29. Porównanie skuteczności cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP oraz ekspresją PD-L1 1-49% po medianie obserwacji wynoszącej 28,4 mies.: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) (EMA Libtayo® Assessment Report).

Parametr	EMPOWER-Lung 3	
	Cemiplimab+ChT (N=114)	ChT (N=61)
Zgon lub progresja choroby, n/N (%)	87/114 (76,3)	55/61 (90,2)
Mediana PFS (95%CI), m-ce	[redacted]	[redacted]
HR (95%CI) p-value	**0,48 (0,34; 0,68) p=bd**	
[redacted]		

4.4.1.3 Obiektywna odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na leczenie (ang. *overall response rate*, ORR) oceniano w badaniu EMPOWER-Lung 3 za pomocą kryteriów RECIST 1.1. W fazie głównej badania EMPOWER-Lung 3 tj. dla mediany 16,4 miesięcy dostępne były dane dotyczące odpowiedzi na leczenie w całej populacji niezależnie od typu histologicznego NDRP oraz ze stopniem ekspresji PD-L1 ≥1% (ChPL Libtayo®).W dokumencie EMA (Libtayo® *Assessment Report*) przedstawiono wyniki odpowiedzi na leczenie z podziałem na stopień ekspresji PD-L1 (1-49% oraz ≥50%). W publikacji przedstawiającej wyniki z okresu 2-letniej obserwacji (mediana 28,4 mies.) (Makharadze 2023a) zaprezentowano dane dotyczące odpowiedzi na leczenie wraz z podziałem na typ histologiczny i stopień ekspresji PD-L1 (≥1%; 1-49%; ≥50%).

4.4.1.3.1 Populacja pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 ≥1%

Wyniki analizy danych z badania EMPOWER-Lung 3 w populacji pacjentów z zaawansowanym płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP z potwierdzonym stopniem ekspresji PD-L1 ≥1% przedstawiono w Tab. 30.

Obiektywną odpowiedź na leczenie stwierdzono u 47,9% pacjentów leczonych cemiplimabem w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą o związki platyny w porównaniu do 22,7% pacjentów leczonych wyłącznie chemioterapią. Prawdopodobieństwo wystąpienia ORR było istotnie statystycznie większe podczas leczenia cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z leczeniem wyłącznie chemioterapią (RR=2,11; 95%CI: 1,45; 3,06; p<0,001). Obserwowana mediana czasu do wystąpienia ORR była podobna w obu grupach i wyniosła 2,1 miesiąca. Mediana czasu trwania ORR w grupie pacjentów leczonych cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią wyniosła 15,6 (95%CI: 1,7; 18,7+) miesiąca i była większa niż mediana 4,9 (95%CI: 1,9; 18,8+) miesiąca w grupie pacjentów leczonych wyłącznie chemioterapią.

Całkowitą odpowiedź na leczenie (CR) stwierdzono u 2,8% pacjentów leczonych cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią i u żadnego z pacjentów leczonych wyłącznie chemioterapią. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami dla tego punktu końcowego (p=0,196) (Tab. 30).

Częściową odpowiedź na leczenie (PR) stwierdzono istotnie częściej w grupie pacjentów otrzymujących cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z pacjentami otrzymującymi samą chemioterapię (RR=1,99; 95%CI: 1,37; 2,89; p<0,001).

Tab. 30. Porównanie skuteczności cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią w populacji ITT po medianie obserwacji wynoszącej 16,4 miesiąca: odpowiedź na leczenie (ORR) wg kryteriów RECIST (ChPL Libtayo®).

Punkt końcowy	Cemiplimab +ChT			ChT			RR (95%CI), p-value	RD (95%CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	104	217	47,9	25	110	22,7	**2,11 (1,45; 3,06) p<0,001**	**0,25 (0,15; 0,35) p<0,001**
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	6	217	2,8	0	110	0,0	**6,62 (0,38; 116,44) p=0,196**	**0,03 (0,00; 0,05) p=0,036**
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	98	217	45,2	25	110	22,7	**1,99 (1,37; 2,89) p<0,001**	**0,22 (0,12; 0,33) p<0,001**

Tab. 31. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie w populacji pacjentów z jakimkolwiek typem histologicznym NDRP i ekspresją PD-L1 ≥1% (ChPL Libtayo®).

Parametr	EMPOWER-Lung 3	
	Cemiplimab+ChT (N=217)	ChT (N=110)
Czas trwania odpowiedzi (DOR) mediana w miesiącach (zakres)	15,6 (1,7, 18,7+)	4,9 (1,9, 18,8+)

4.4.1.3.2 Populacja pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 ≥ 50%

Wyniki analizy danych z badania EMPOWER-Lung 3 w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym oraz niepłaskonabłonkowym NDRP z potwierdzoną ekspresją PD-L1 ≥50% przedstawiono w Tab. 32 oraz w Tab. 33 po medianie obserwacji wynoszącej odpowiednio 16,4 miesiąca i 28,4 miesiąca.

Wyniki z obu okresów obserwacji były takie same tj. obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR) stwierdzono u 55 z 103 (53,4%) pacjentów leczonych cemiplimabem w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią w porównaniu do 13 z 49 (26,5%) pacjentów leczonych wyłącznie chemioterapią, zarówno po medianie obserwacji 16,4, jak i 28,4 miesięcy Prawdopodobieństwo wystąpienia ORR było istotnie statystycznie większe podczas leczenia skojarzonego cemiplimabem w porównaniu z leczeniem wyłącznie chemioterapią (RR=2,01; 95%CI: 1,22; 3,32; p=0,006).

Tab. 32. Porównanie skuteczności cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP oraz ekspresją PD-L1 ≥50% po medianie obserwacji wynoszącej 16,4 mies.: odpowiedź na leczenie (ORR) (EMA Libtayo® Assessment Report).

Punkt końcowy	Cemiplimab+ChT			ChT			RR (95%CI), p-value	RD (95%CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	55	103	53,4	13	49	26,5	**2,01 (1,22; 3,32) p=0,006**	**0,27 (0,11; 0,43) p=0,001**

Tab. 33. Porównanie skuteczności cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP oraz ekspresją PD-L1 ≥50% po medianie obserwacji wynoszącej 28,4 mies.: odpowiedź na leczenie (ORR) (EMA Libtayo® Assessment Report).

Punkt końcowy	Cemiplimab+ChT			ChT			RR (95%CI), p-value	RD (95%CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	55	103	53,4	13	49	26,5	**2,01 (1,22; 3,32) p=0,006**	**0,27 (0,11; 0,43) p=0,001**

4.4.1.3.3 Populacja pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 1-49%

Wyniki analizy danych z badania EMPOWER-Lung 3 w populacji pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP i z potwierdzoną ekspresją PD-L1 wynosząca 1-49% przedstawiono w Tab. 34. Dane dotyczą 2-letniego okresu obserwacji.

Obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR) stwierdzono u 26 z 61 (42,6%) pacjentów z grupy poddanej leczeniu skojarzonemu cemiplimabem z chemioterapią oraz u 5 z 33 (15,2%) pacjentów z grupy leczonej samą chemioterapią. Prawdopodobieństwo wystąpienia ORR było istotnie statystycznie większe podczas leczenia skojarzonego w porównaniu z leczeniem wyłącznie chemioterapią (RR=2,81; 95%CI: 1,19; 6,64; p=0,018).

Tab. 34. Porównanie skuteczności cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią w populacji pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP oraz ekspresją PD-L1 1-49% po medianie obserwacji wynoszącej 28,4 mies.: odpowiedź na leczenie (ORR) (Makharadze 2023a).

Punkt końcowy	Cemiplimab+ChT			ChT			RR (95%CI), p-value	RD (95%CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	26	61	42,6	5	33	15,2	**2,81 (1,19; 6,64) p=0,018**	**0,27 (0,10; 0,45) p=0,002**

4.4.1.3.4 Populacja pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 1-49%

Wyniki analizy danych z badania EMPOWER-Lung 3 w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP i z potwierdzoną ekspresją PD-L1 wynoszącą 1-49% przedstawiono w Tab. 35. Dane dotyczą wyników dla 2-letniego okresu obserwacji.

Obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR) odnotowano u 23 z 53 (43,4%) pacjentów leczonych cemiplimabem w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią w porównaniu do 7 z 28 (25%) pacjentów, którzy otrzymywali leczenie wyłącznie chemioterapeutyczne. Prawdopodobieństwo wystąpienia ORR było większe podczas leczenia cemiplimabem i chemioterapią w porównaniu do leczenia wyłącznie chemioterapią, jednak różnica między grupami nie była istotna statystycznie (RR=1,74; 95%CI: 0,85; 3,54; p=0,129).

Tab. 35. Porównanie skuteczności cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP oraz ekspresją PD-L1 1-49% po medianie obserwacji wynoszącej 28,4 mies.: odpowiedź na leczenie (ORR) (Makharadze 2023a).

Punkt końcowy	Cemiplimab+ChT			ChT			RR (95%CI), p-value	RD (95%CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	23	53	43,4	7	28	25,0	**1,74 (0,85; 3,54) p=0,129**	**0,18 (-0,02; 0,39) p=0,084**

4.4.1.3.5 Populacja pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 1-49%

Wyniki analizy danych z badania EMPOWER-Lung 3 w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP oraz potwierdzoną ekspresją PD-L1 wynoszącą 1-49%

przedstawiono poniżej w Tab. 36 oraz Tab. 37, po medianie obserwacji wynoszącej odpowiednio 16,4 i 28,4 miesiąca.

Wyniki z obu okresów obserwacji były takie same tj. obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR) stwierdzono u 49 z 114 (43%) pacjentów otrzymujących leczenie cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do 12 z 61 (19,7%) pacjentów otrzymujących leczenie wyłącznie chemioterapią, zarówno po medianie obserwacji 16,4, jaki 28,4 miesięcy. Prawdopodobieństwo wystąpienia ORR było istotnie statystycznie większe podczas leczenia skojarzonego cemiplimabem z chemioterapią w porównaniu z leczeniem wyłącznie chemioterapią (RR=2,18; 95%CI: 1,26; 3,78; p=0,005).

Tab. 36. Porównanie skuteczności cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP oraz ekspresją PD-L1 1-49% po medianie obserwacji wynoszącej 16,4 mies.: odpowiedź na leczenie (ORR) (EMA Libtayo® Assessment Report).

Punkt końcowy	Cemiplimab+ChT			ChT			RR (95%CI), p-value	RD (95%CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	49	114	43,0	12	61	19,7	**2,18 (1,26; 3,78) p=0,005**	**0,23 (0,10; 0,37) p=0,001**

Tab. 37. Porównanie skuteczności cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP oraz ekspresją PD-L1 1-49% po medianie obserwacji wynoszącej 28,4 mies.: odpowiedź na leczenie (ORR) (EMA Libtayo® Assessment Report).

Punkt końcowy	Cemiplimab+ChT			ChT			RR (95%CI), p-value	RD (95%CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	49	114	43,0	12	61	19,7	**2,18 (1,26; 3,78) p=0,005**	**0,23 (0,10; 0,37) p=0,001**

4.4.1.4 Jakość życia

W publikacji badania EMPOWER-Lung 3 dotyczącej jakości życia (Makharadze 2023b) dostępne były wyniki jakości życia pacjentów podczas leczenia cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią wyłącznie w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP z jakimkolwiek stopniem ekspresji PD-L1, z PD-L1 1-49 i PD-L1 ≥50%. Jakość życia oceniano jako drugorzędowy punkt końcowy przy użyciu europejskiego kwestionariusza ds. badań i leczenia raka - kwestionariusza QLQ-EORTC C30 oraz jego modułu dotyczącego raka płuca - QLQ-EORTC LC13.

4.4.1.4.1 Jakość życia oceniana kwestionariuszem EORTC QLQ-C30

W badaniu EMPOWER-Lung 3 oceniano jakość życia pacjentów z płasko- i niepłaskonabłonkowym NDRP z jakimkolwiek stopniem ekspresji PD-L1 za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Kwestionariusz QLQ-C30 składa się z dwóch części: pierwszej, w której pytania dotyczą oceny ogólnego stanu funkcjonalnego pacjenta oraz drugiej, w której zapytania dotyczą objawów występujących przy nowotworach. EORTC QLQ-C30 zawiera pięć skal oceniających stan funkcjonalny, odnoszących się do: funkcjonowania fizycznego, pełnienia ról społecznych, funkcjonowania emocjonalnego, funkcjonowania poznawczego i funkcjonowania społecznego, w których wyższy wynik świadczy o lepszym stanie zdrowia pacjenta w danej domenie, a niższy o gorszym. W zakresie oceny skali objawów oceniane są: zmęczenie, nudności/wymioty, ból, duszność, bezsenność, utrata apetytu, zaparcia i biegunka, w której niższy wynik świadczy o dobrym stanie zdrowia pacjenta w zakresie danych objawów, a wyższy o gorszym stanie. Kwestionariusz EORTC-QLQ-C30 znajduje się w aneksie 8.14.1.

Jakość życia raportowana przez pacjentów - kwestionariusz QLQ-C30 GHS/QoL

Średnia wartość ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (GHS/QoL) z początku badania, mierzona za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wyniosła 59,4 (SD=19) w grupie cemiplimabu i chemioterapii w porównaniu do 58,7 (SD=16,6) w grupie samej chemioterapii. Wyniki z początku badania mieściły się w zakresie wartości referencyjnych wśród pacjentów z NDRP. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 38.

Porównanie między grupami w zakresie zmian ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (GHS/QoL) na podstawie analizy MMRM (model efektu mieszanego dla powtarzanych pomiarów, ang. *mixed effect model for repeated measures*) nie wykazało istotnej statystycznie ogólnej różnicy między dwiema grupami leczenia w odniesieniu do wyników z początku badania (różnica=0,61; 95%CI: -2,23; 3,45; p=0,673) (

Ryc. 4).

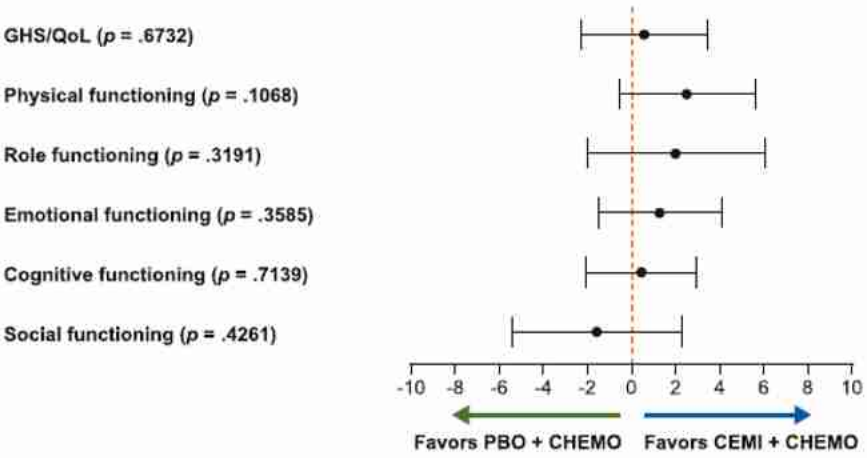
Na Ryc. 5, na podstawie 95%-owego przedziału ufności, zaobserwowano istotną statystycznie ogólną poprawę w zakresie zmian ogólnego stanu zdrowia/jakości życia względem początku badania w grupie otrzymującej cemiplimab i chemioterapię (MD=1,69; 95%CI: 0,20; 3,19), podczas gdy w grupie otrzymującej placebo i chemioterapię nie zaobserwowano istotnej ogólnej zmiany względem punktu wyjściowego (MD=1,08; 95%CI: -1,34; 3,51).

Zauważono tendencję do opóźnienia czasu do pogorszenia stanu zdrowia ogólnego GHS/QoL w grupie otrzymującej cemiplimab i chemioterapię w porównaniu do grupy otrzymującej wyłącznie chemioterapię (HR=0,78; 95%CI: 0,51; 1,19; p=0,248) (Ryc. 6).

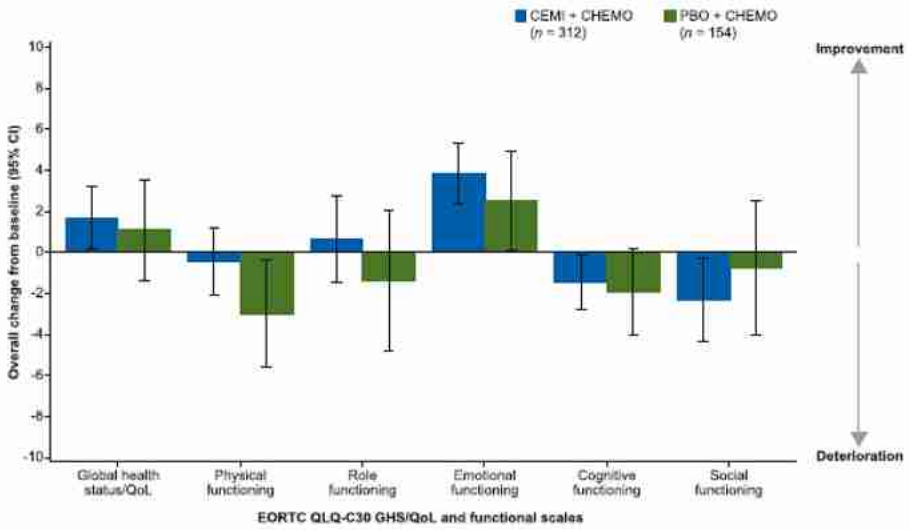
Tab. 38. Wyniki jakości życia pacjentów z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP w grupach leczonych cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią oraz samą chemioterapią zarejestrowane na początku badania: średnia zmiana ogólnego stanu zdrowia/jakości życia oceniana według kwestionariusza QLQ-C30 (Makharadze 2023b).

Dziedzina życia/skala	Cemiplimab+ChT (N=312)			Placebo+Cht (N=154)			Wartości referencyjne, średnia (SD)
	Średnia	SD	N	Średnia	SD	N	
Skala funkcjonowania							
EORTC QLQ-C30 GHS/QoL	59,4	18,00	311	58,7	16,61	151	58,8 (22,5)
Funkcjonowanie fizyczne	74,5	18,42	310	76,3	15,67	151	78,4 (19,3)
Pełnienie ról społecznych	71,2	25,15	310	74,1	22,26	151	60,7 (33,1)
Funkcjonowanie emocjonalne	79,8	18,44	311	78,5	18,18	151	68,1 (24,2)
Funkcjonowanie poznawcze	90,1	16,65	311	90,2	14,42	151	84,0 (21,1)
Funkcjonowanie społeczne	78,5	22,91	310	75,4	24,45	151	73,6 (28,9)
Skala objawów							
Zmęczenie	35,9	21,11	310	36,1	20,69	151	40,4 (27)
Nudności/wymioty	5,11	13,47	310	3,42	8,78	151	9,7 (18,3)
Ból	23	24,74	311	21,63	24,45	151	29,7 (30,3)
Duszność	33,2	26,05	310	26	21,94	151	38,5 (31,7)
Bezsenność	25,3	26,95	310	25	27,27	151	32,4 (32,7)
Utrata apetytu	16,4	23,81	310	17,4	26,65	151	27,9 (33,5)
Zaparcia	10,2	21,14	311	10,15	20,38	151	17,4 (27,9)
Biegunka	4,1	13,05	311	3,53	11,6	151	6,8 (17,4)

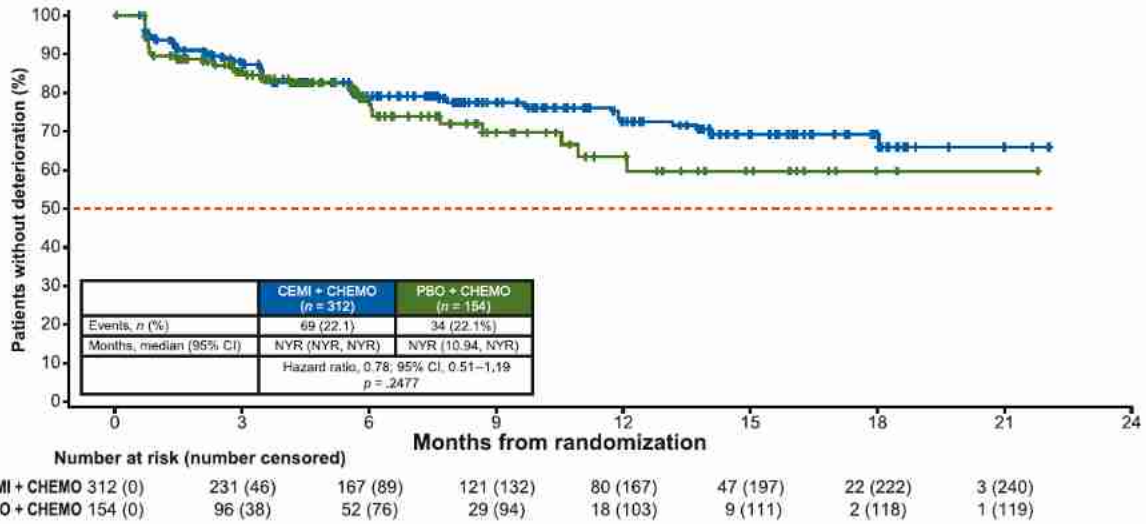
Ryc. 4. Porównanie zmian ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (GHS/QoL) i funkcjonowania w grupach leczonych cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią (CEMI + ChT) oraz samą chemioterapią (PBO + ChT) u pacjentów z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP w odniesieniu do początku badania wg wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 GHS/QoL (Makharadze 2023b).



Ryc. 5. Szacunkowa ogólna zmiana wyniku w stosunku do wartości wyjściowych w grupach leczonych cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią (CEMI + ChT) oraz samą chemioterapią (PBO + ChT) u pacjentów z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP: EORTC: QLQ-C30 GHS/QoL plus skala funkcjonowania (Makharadze 2023b).



Ryc. 6. Klinicznie znaczące pogorszenie (TTD) w grupach leczonych cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią (CEMI + ChT) oraz samą chemioterapią (PBO + ChT) u pacjentów z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP: wyniki z kwestionariusza EORTC QLQ-C30 GHS/QoL (Makharadze 2023b).



Jakość życia raportowana przez pacjentów - kwestionariusz QLQ-C30: skala funkcjonowania

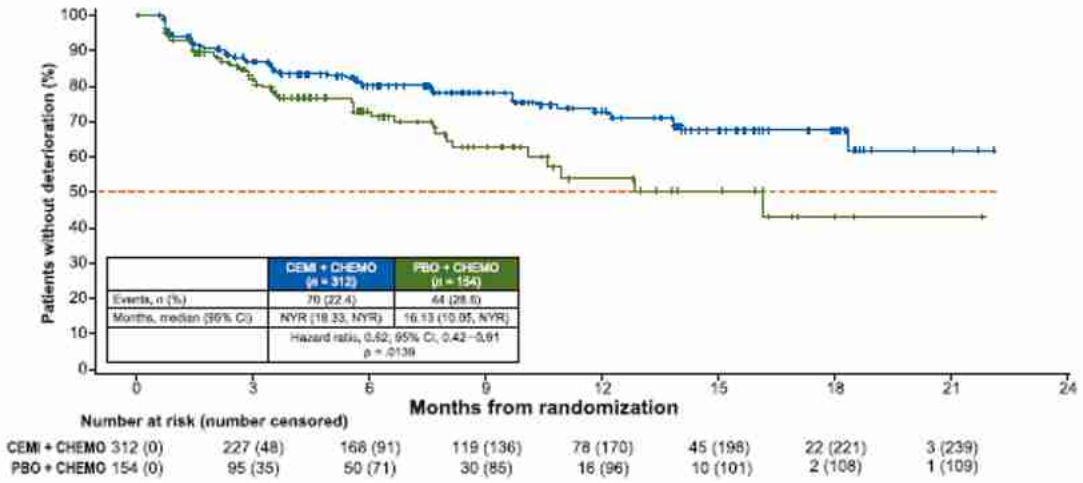
Wyniki punktacji kwestionariusza QLQ-C30 dla skal funkcjonowania zarejestrowane na początku badania były w większości podobne pomiędzy grupą pacjentów leczonych cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią a grupą pacjentów leczonych samą chemioterapią, z wyższymi poziomami w zakresie funkcjonowania ogólnego w obu grupach, w porównaniu z wartościami referencyjnymi pacjentów z NDRP. Wyjątek stanowiły funkcjonowanie fizyczne, pełnienie ról społecznych, funkcjonowanie emocjonalne i funkcjonowanie poznawcze, gdzie wartości były niższe w porównaniu z wartościami referencyjnymi (Tab. 38). Nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy grupą leczoną cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią a grupą leczoną samą chemioterapią w wyżej wymienionych podskalach funkcjonowania względem danych z początku badania (

Ryc. 4).

Na podstawie 95%-owych przedziałów ufności, zmiany ogólne względem danych z początku badania w ramach każdej z grup leczenia wskazywały na istotną statystycznie ogólną poprawę w funkcjonowaniu emocjonalnym dla pacjentów leczonych cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią (MD=3,82; 95%CI: 2,36; 5,29), a także istotne statystycznie ogólne pogorszenie w funkcjonowaniu poznawczym (MD=-1,47; 95%CI: -2,78; -0,16) i funkcjonowaniu społecznym (MD=-2,29; 95%CI: -4,31; -0,28) (Ryc. 5). W grupie przyjmującej placebo z chemioterapią zaobserwowano istotną statystycznie ogólną poprawę względem danych zarejestrowanych na początku badania w zakresie funkcjonowania emocjonalnego (MD=2,51; 95%CI: 0,10; 4,92) oraz istotne statystycznie ogólne pogorszenie w odniesieniu do początku badania w zakresie funkcjonowania fizycznego (MD=-2,99; 95%CI: -5,61; -0,37) (Ryc. 6).

Leczenie cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią znacząco opóźniło czas do pogorszenia ogólnego stanu zdrowia w zakresie funkcjonowania fizycznego (HR=0,62; 95%CI: 0,42; 0,91; p=0,014) (Ryc. 7), pełnienia ról społecznych (HR=0,52; 95%CI: 0,36; 0,76; p=0,0005) oraz w funkcjonowaniu emocjonalnym (HR=0,52; 95%CI: 0,31; 0,88; p=0,013) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo i chemioterapię.

Ryc. 7. Klinicznie znaczące pogorszenie (TTD) w grupach leczonych cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią (CEMI + ChT) oraz samą chemioterapią (PBO + ChT) u pacjentów z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP: wyniki z kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w zakresie funkcjonowania fizycznego (Makharadze 2023b).



Jakość życia raportowana przez pacjentów - kwestionariusz QLQ-C30: skala objawów

We wszystkich skalach objawów kwestionariusza EORTC-QLQ C30 w grupie cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią oraz w grupie z samą chemioterapią średnie punktacje z początku badania były do siebie podobne. W porównaniu z wartościami referencyjnymi, punktacje z początku badania dla skali objawów kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wskazywały na niski stopień nasilenia objawów w obu grupach terapeutycznych (Tab. 38).

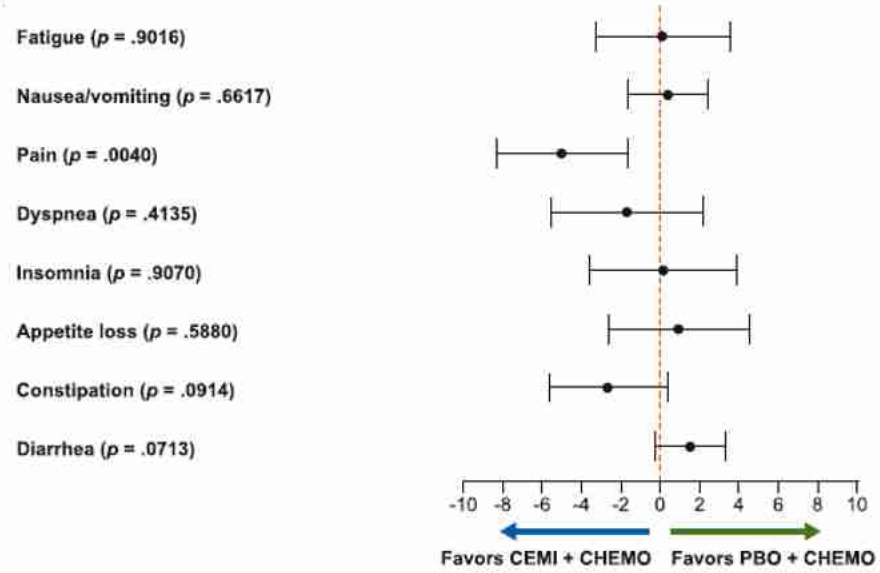
Porównanie pomiędzy grupami w zakresie ogólnych zmian względem danych z początku badania wskazywało na istotną statystycznie różnicę na korzyść cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią w przypadku zmniejszenia odczuwanego bólu (MD=-4,98; 95%CI: 8,36; 1,6; p=0,004) w porównaniu do samej chemioterapii. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami w ogólnych zmianach względem punktu wyjścia dla pozostałych skal

objawów kwestionariusza QLQ-C30 tj.: zmęczenie, nudności/wymioty, duszność, bezsenność, utrata apetytu, zaparcia oraz biegunka.

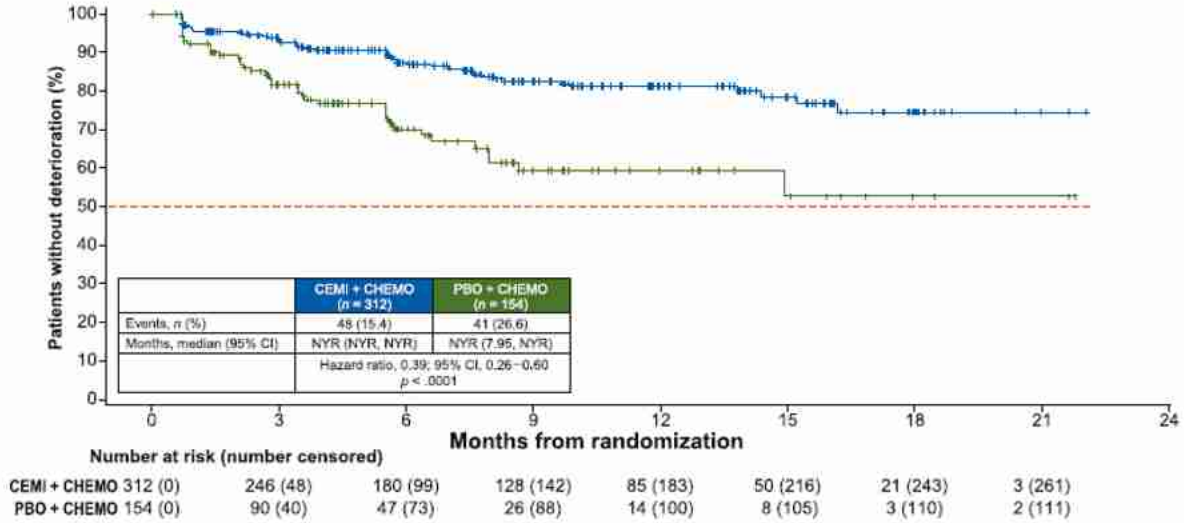
Wyniki wskazywały na istotną statystycznie poprawę w zakresie zmian względem danych z początku badania w ramach każdej z grup leczonych; w grupie otrzymującej cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią zaobserwowano istotną statystycznie poprawę w zakresie odczuwania bólu (MD=-4,52; 95%CI: -6,32; -2,73), występowania duszności (MD=-6,64; 95%CI: -8,68; -4,60) oraz bezsenności (MD=-4,08; 95%CI: -6,07; -2,10), a także istotne statystycznie pogorszenie względem danych wyjściowych w zakresie występowania nudności/wymiotów (MD=1,75; 95%CI: 0,71; 2,80). W grupie otrzymującej placebo z chemioterapią zaobserwowano istotną statystycznie ogólną poprawę względem danych z początku badania w zakresie wystąpienia duszności (MD=-5,02; 95%CI: -8,33; -1,72) i bezsenności (MD=-4,31; 95%CI: -7,51; -1,10), a także istotne statystycznie ogólne pogorszenie względem danych z początku badania w zakresie wystąpienia zaparć (MD=2,70; 95%CI: 0,11; 5,29) (Ryc. 8).

Leczenie cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią, znacząco opóźniło czas do pogorszenia ogólnego stanu zdrowia w zakresie następujących objawów z kwestionariusza QLQ-C30: odczuwania bólu (HR=0,39; 95%CI: 0,26; 0,60; p<0,0001) (Ryc. 9), występowania duszności (HR=0,54; 95%CI: 0,33; 0,90; p=0,017) (Ryc. 10), nudności/wymiotów (HR=0,39; 95%CI: 0,22; 0,67; p=0,001) oraz zaparć (HR=0,48; 95%CI: 0,27; 0,87; p=0,013).

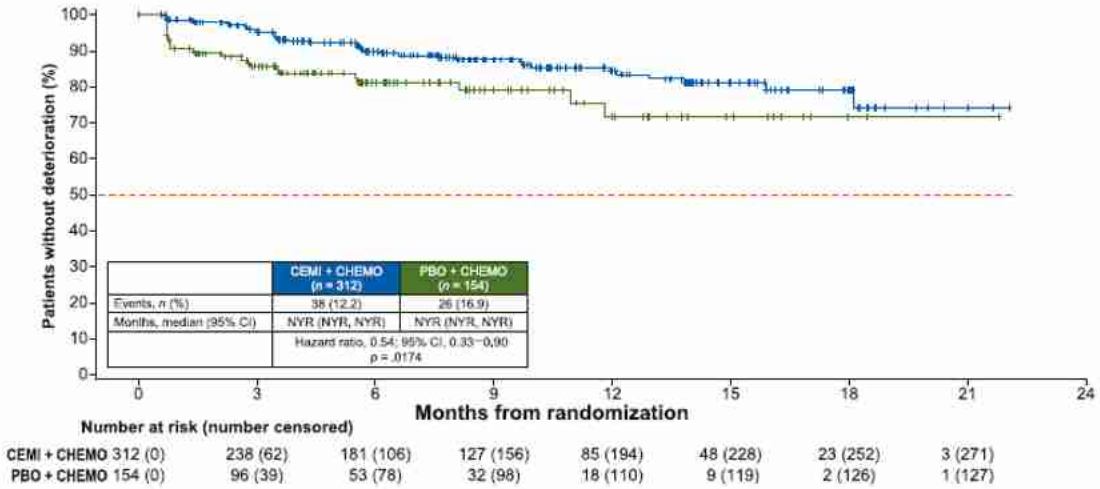
Ryc. 8. Porównanie ogólnej skali zdrowia w grupach leczonych cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią (CEMI + ChT) oraz samą chemioterapią (PBO + ChT) u pacjentów z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP w odniesieniu do początku badania: skala objawów kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w zakresie skali objawów.(Makharadze 2023b).



Ryc. 9. Klinicznie znaczące pogorszenie (TTD) w grupach leczonych cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią (CEMI + ChT) oraz samą chemioterapią (PBO + ChT) u pacjentów z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP: wyniki z kwestionariusza EORTC QLQ-C30 GHS/QoL w zakresie bólu (Makharadze 2023b).



Ryc. 10. Kliniczne znaczące pogorszenie (TTD) w grupach leczonych cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią (CEMI + ChT) oraz samą chemioterapią (PBO + ChT) u pacjentów z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP: wyniki z kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w zakresie duszności (Makharadze 2023b).



4.4.1.4.2 Jakość życia oceniana kwestionariuszem EORTC QLQ-LC13

W badaniu EMPOWER-Lung 3 jakość życia oceniano również za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-LC13, będącym modułem kwestionariusza QLQ-C30 do oceny nasilenia objawów choroby oraz działań niepożądanych i ich wpływu na jakość życia u pacjentów z nowotworem płuca. W badaniu EMPOWER-Lung 3 przy pomocy kwestionariusza QLQ-LC13 oceniane były: duszności, kaszel, krwioplucie, ból w jamie ustnej, dysfagia, neuropatia obwodowa, łysienie, ból w klatce piersiowej, ból w ramieniu lub barku oraz bóle w innych częściach ciała, gdzie niższy wynik świadczy o lepszym stanie zdrowia pacjenta a wyższy o gorszym. Kwestionariusz EORTC QLQ-LC13 znajduje się w aneksie 8.14.4. Dane dotyczące oceny jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza QLQ-LC13 opublikowano w publikacji Makharadze 2023b. Wyniki przedstawiono w Tab. 39.

<u>Jakość życia raportowana przez pacjentów - kwestionariusz QLQ-LC13: skala objawów</u>

Średnie wyniki punktacji z kwestionariusza QLQ-LC13 w zakresie skali objawów z początku badania były podobne dla obu grup terapeutycznych. Wartości wyjściowe w zakresie duszności, kaszlu, krwioplucia, bólu w jamie ustnej, dysfagii, neuropatii obwodowej, łysienia, bólu w klatce piersiowej, bólu w ramieniu lub barku oraz bólu w innych częściach ciała z obu grup były niższe w porównaniu z wartościami referencyjnymi. Nie zaobserwowano istotnych różnic w ogólnej zmianie wyników od początku badania pomiędzy grupami we wszystkich skalach objawów (Ryc. 11).

Odnotowano istotną poprawę w odniesieniu do początku badania w grupie leczonej cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią w przypadku następujących objawów: duszność (-2,31; 95%CI: -4,15; -0,47), kaszel (-12,78; 95%CI: -14,78; -10,79), krwioplucie (-1,81; 95%CI: -2,49; -1,13), ból w ramieniu (-1,96; 95%CI: -3,71; -0,22) i ból w klatce piersiowej (-6,15; 95%CI: -7,85; -4,46), ale istotne ogólne pogorszenie w odniesieniu do początku badania zaobserwowano w zakresie bólu w jamie ustnej (1,23; 95%CI: 0,19; 2,27), neuropatii obwodowej (11,36; 95%CI: 8,99; 13,72) oraz w nasileniu łysienia (15,52; 95%CI: 13,31; 11,73).

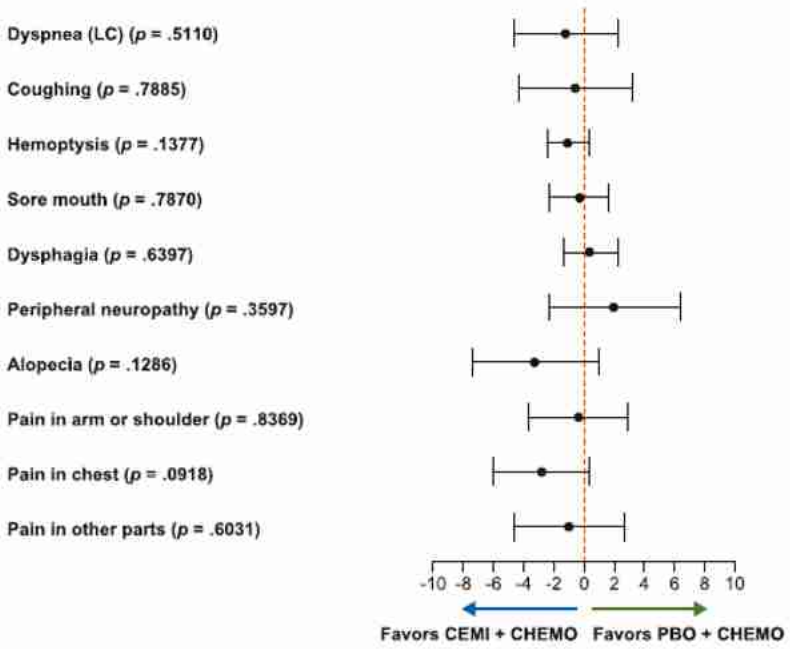
W grupie otrzymującej placebo i chemioterapię zaobserwowano istotną ogólną poprawę w odniesieniu do początku badania w przypadku kaszlu (-12,27; 95%CI: -15,50; -9,04) i bólu w klatce piersiowej (-3,39; 95%CI: -6,14; -0,64), oraz istotne ogólne pogorszenie w odniesieniu do danych z początku badania w zakresie neuropatii obwodowej (9,30; 95%CI: 5,58; 13,03) oraz nasilenia łysienia (18,74; 95%CI: 15,21; 22,27) (Ryc. 12).

Cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią istotnie opóźnił czas do pogorszenia objawów w większości skal dotyczących objawów QLQ-LC13, w szczególności w przypadku kaszlu (HR=0,50; 95%CI: 0,27; 0,92; p=0,024), krwioplucia (HR=0,26; 95%CI: 0,09; 0,78; p=0,007), bólu w jamie ustnej (HR=0,46; 95%CI: 0,23; 0,95; p=0,033), trudności w połykaniu (HR=0,43; 95%CI: 0,20; 0,93; p=0,027), nasilenia łysienia (HR=0,36; 95%CI: 0,25; 0,53; p<0,0001) oraz bólu w klatce piersiowej (HR=0,55; 95%CI: 0,30; 1,00; p=0,046) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo i chemioterapię.

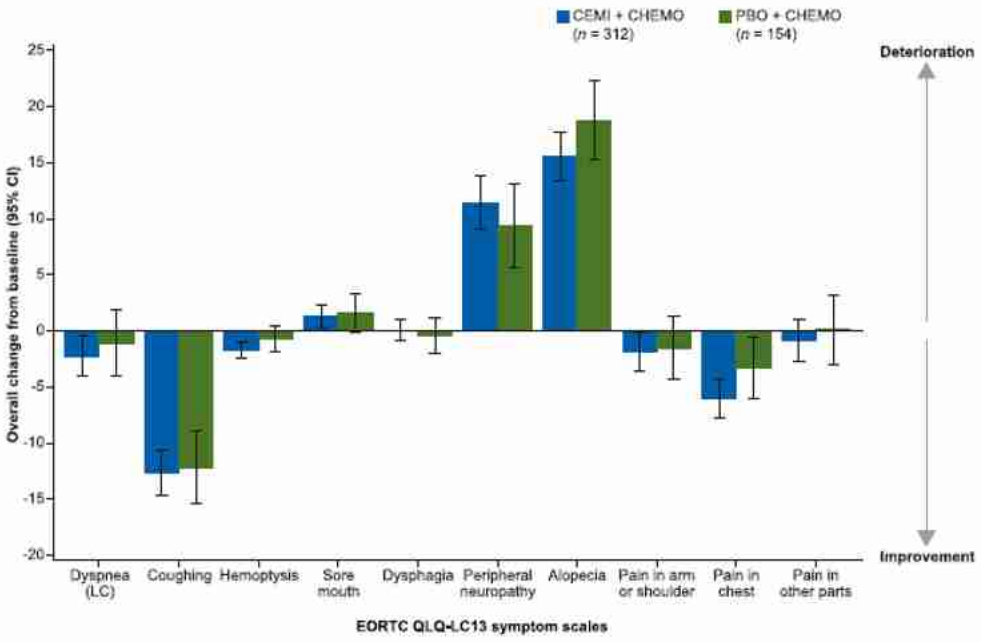
Tab. 39. Wyniki jakości życia pacjentów z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP w grupach leczonych cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią oraz samą chemioterapią z początku badania: średnia zmiana ogólnego stanu zdrowia/jakości życia oceniana według kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 (Makharadze 2023b).

Dziedzina życia/skala	Cemiplimab+ChT (N=312)			Placebo+Cht (N=154)			Wartości referencyjne, średnia (SD)
	Średnia	SD	N	Średnia	SD	N	
Duszność	28	21,56	310	25,7	19,44	151	29,9 (24,2)
Kaszel	40,4	25,15	310	35,5	26,02	151	38,4 (26,6)
Krwioplucie	4,2	12,58	310	3,1	11,91	151	7,6 (16,7)
Ból jamy ustnej	3,6	12,6	311	2,2	8,15	151	5,2 (15,1)
Dysfagia	4,9	14,85	311	3,3	10,66	151	6,5 (17,4)
Neuropatia obwodowa	7,1	16,62	310	6	15,36	151	9,0 (19,8)
Łysienie	4,5	16,2	311	2,2	10,66	151	7,3 (22,9)
Ból w klatce piersiowej	20,3	25,64	311	20,3	26,02	151	19,5 (25,6)
Ból ramienia lub barku	14,6	24,7	310	14,6	22,88	151	21,4 (29,4)
Bóle innych części ciała	14,2	24,62	308	14,2	24,14	151	23,1 (30,3)

Ryc. 11. Porównanie ogólnej skali zdrowia w grupach leczonych cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią (CEMI + ChT) oraz samą chemioterapią (PBO + ChT) u pacjentów z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP w odniesieniu do początku badania EORTC QLQ-LC13: skala objawów (Makharadze 2023b).



Ryc. 12. Szacunkowa ogólna zmiana wyniku skali objawów w stosunku do wartości wyjściowych w grupach leczonych cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią (CEMI + ChT) oraz samą chemioterapią (PBO + ChT) u pacjentów z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP: EORTC: QLQ-LC13 (Makharadze 2023b).



4.4.1.4.3 Jakość życia oceniana kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 i LC-13 u pacjentów z NDRP i ekspresją PD-L1 1-49%

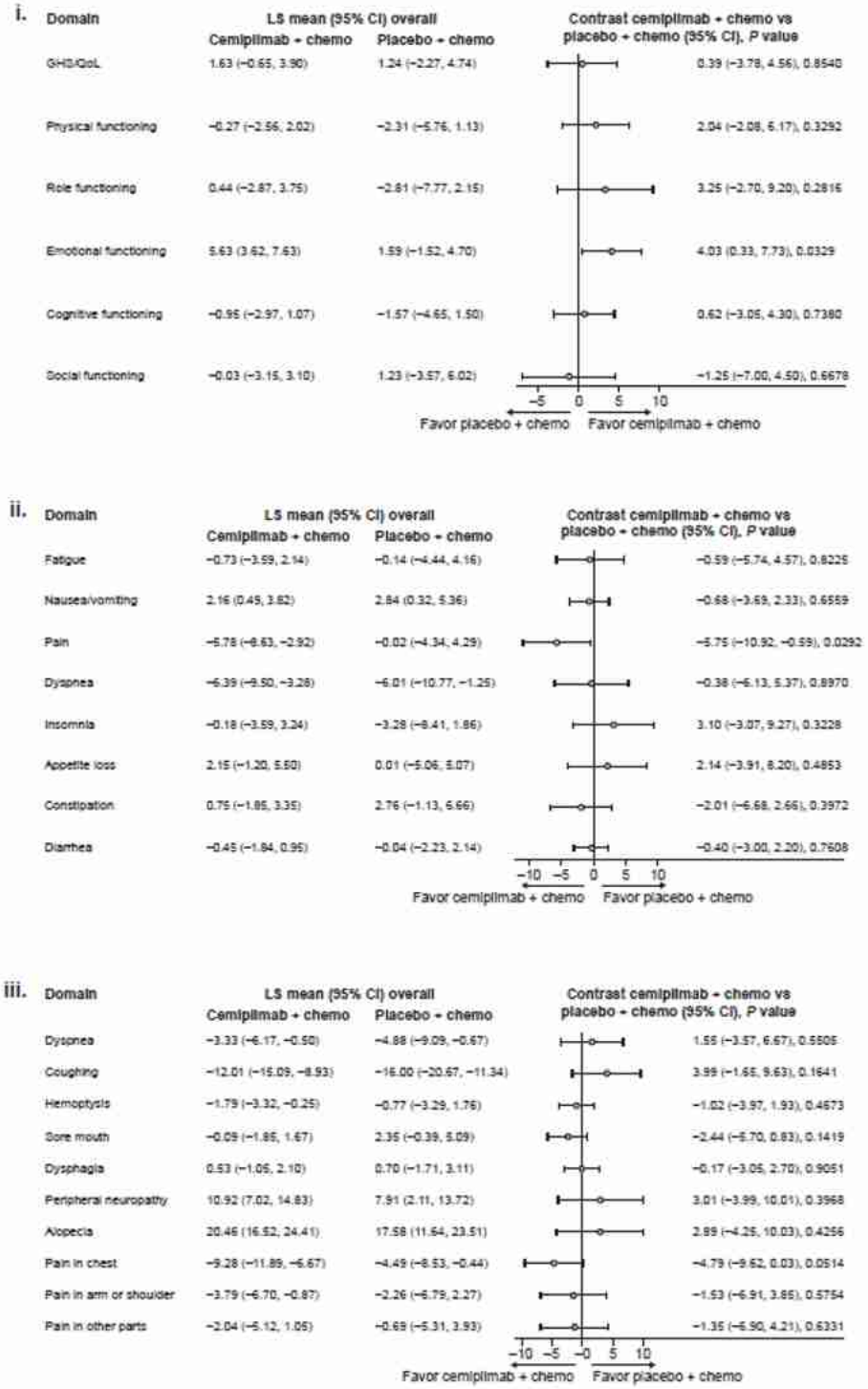
Na Ryc. 13 przedstawiono porównanie wyników ogólnej skali zdrowia w odniesieniu do początku badania EMPOWER-Lung 3 u pacjentów z płasko- i niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 1-49%.

Średnie wyniki punktacji skali objawów kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i LC13 w punkcie wyjściowym badania były podobne w grupie leczonej cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią oraz w grupie leczonej samą chemioterapią. Porównanie miedzy grupami w punktacjach GHS/QoL wykazało brak istotnej statystycznie ogólnej różnicy względem danych z początku badania między dwiema grupami leczenia (MD=0,39; 95%CI: -3,78; 4,56; p=0,854). Nie odnotowano różnic w odniesieniu do początku badania w zakresie skal funkcjonowania fizycznego, pełnienia funkcji społecznych, funkcjonowania poznawczego i społecznego. Wyjątek stanowiła istotnie statystyczna różnica w skali funkcjonowania emocjonalnego (MD=4,03; 95%CI: 0,33; 7,73; p=0,033) na korzyść cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią.

Wyniki wskazywały na istotną statystycznie poprawę ogólnych zmian względem danych zarejestrowanych na początku badania w grupie leczonej cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią w przypadku odczuwania bólu (MD=-5,75; 95%CI: -10,92; -0,59; p=0,029). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie zmęczenia, nudności/wymiotów, duszności, bezsenności, utraty apetytu, zaparć, biegunki, kaszlu, krwioplucia, bólu jamy ustnej, dysfagii, neuropatii obwodowej, łysienia, bólu w klatce piersiowej oraz bólu ramienia lub barku.

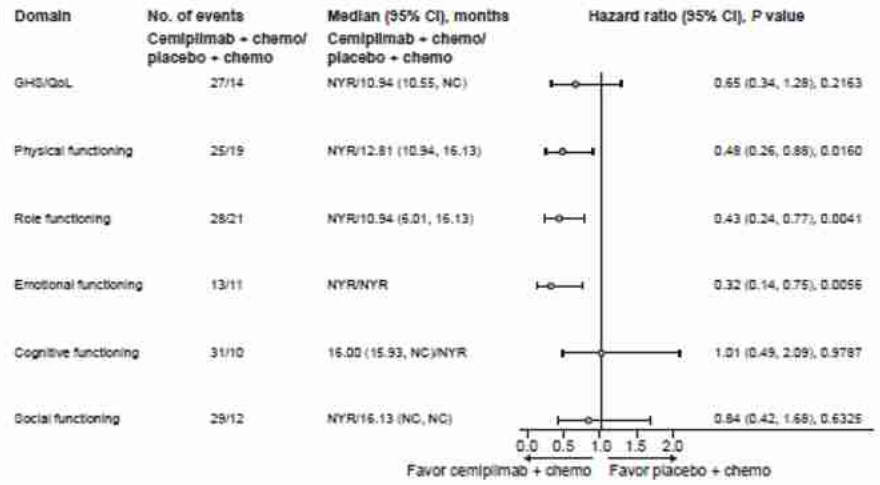
Leczenie cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do leczenia samą chemioterapią znacząco opóźniło czas do pogorszenia stanu zdrowia ogólnego w następujących objawach, opisanych w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30: funkcjonowanie fizyczne (MD=0,48; 95%CI: 0,26; 0,88; p=0,016), pełnienie ról społecznych (MD=0,43; 95%CI: 0,24; 0,77; p=0,004), funkcjonowanie emocjonalne (MD=0,32; 95%CI: 0,14; 0,75; p=0,005), nudności/wymioty (MD=0,31; 95%CI: 0,14; 0,70; p=0,002), ból (MD=0,39; 95%CI: 0,19; 0,8; p=0,008) oraz duszności (MD=0,27; 95%CI: 0,12; 0,63; p=0,001). Leczenie cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią istotnie statystycznie opóźniło czas do pogorszenia stanu zdrowia ogólnego w następujących objawach opisanych w kwestionariuszu EORTC QLQ-LC13: dysfagia (MD=0,27; 95%CI: 0,09; 0,86; p=0,018), łysienie (MD=0,40; 95%CI: 0,22; 0,71; p=0,0014). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie opóźnienia czasu do pogorszenia stanu zdrowia ogólnego dla pozostałych objawów opisanych w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 i LC13.

Ryc. 13. Porównanie ogólnej skali zdrowia w odniesieniu do początku badania u pacjentów z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 1-49%: wyniki kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz LC-13 (Makharadze 2023a).

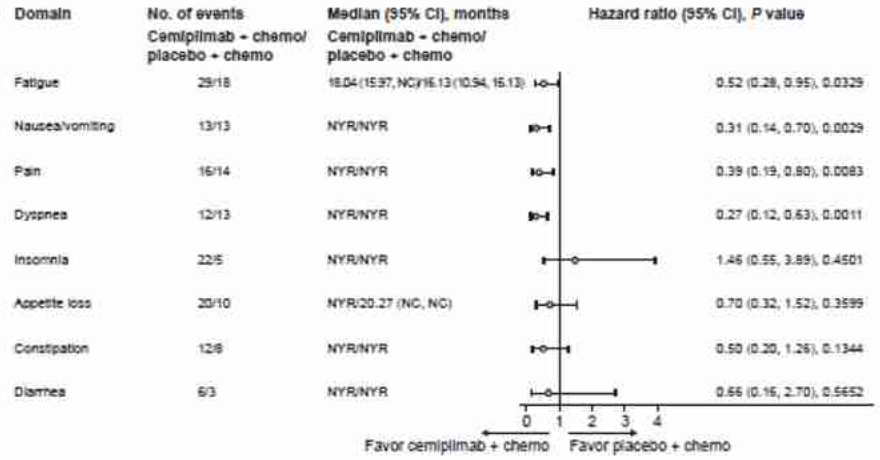


Ryc. 14. Porównanie czasu do ostatecznego, istotnego klinicznie, pogorszenia z wyłączeniem śmierci w odniesieniu do początku badania u pacjentów z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 1-49%: kwestionariusz EORTC QLQ-C30 oraz LC-13 (Makharadze 2023a).

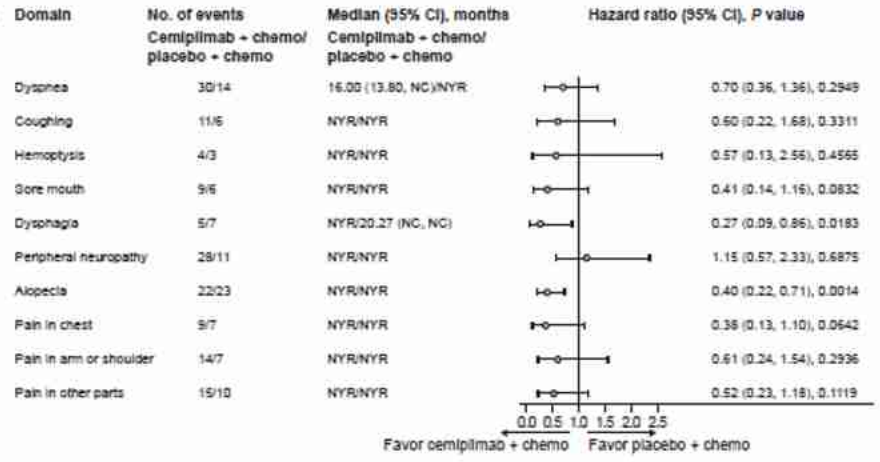
iv.



v.



vi.



4.4.1.4.4 Jakość życia oceniana kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 oraz LC-13 u pacjentów z NDRP i ekspresją PD-L1 ≥50%

Na Ryc. 15 przedstawiono porównanie wyników skali ogólnej zdrowia w odniesieniu do początku badania EMPOWER-Lung 3 u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca oraz potwierdzoną ekspresją PD-L1 wynoszącą ≥50%.

Średnie wyniki punktacji w skali objawów kwestionariusza QLQ-C30 oraz LC-13 na początku badania były podobne zarówno dla grupy leczonej cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią, jak i placebo z chemioterapią. Porównanie między grupami w punktacjach GHS/QoL wykazało na brak istotnej statystycznie ogólnej różnicy względem danych z początku badania między dwiema grupami leczenia (MD=0,17; 95%CI: -4,51; 4,85; p=0,9435).

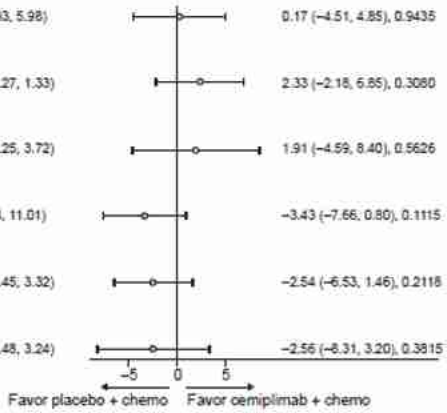
Wyniki wskazywały na istotną statystycznie poprawę ogólnych zmian względem danych zarejestrowanych na początku badania w grupie leczonej cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią w przypadku kaszlu (MD=-7,28; 95%CI: -13,11; -1,45; p=0,015) oraz nasilenia łysienia (MD=-8,20; 95%CI: 14,92; -1,49; p=0,017). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie ogólnych zmian względem danych z początku badania dla następujących skal funkcjonowania i objawów opisanych w kwestionariuszu QLQ-C30: funkcjonowanie fizyczne, pełnienie ról społecznych, funkcjonowanie emocjonalne, poznawcze i społeczne, zmęczenie, nudności/wymioty, ból, duszność, bezsenność, utrata apetytu, zaparcia i biegunka oraz w kwestionariuszu LC-13: duszność, krwioplucie, ból jamy ustnej, dysfagia, neuropatia obwodowa, ból w klatce piersiowej oraz ból ramienia lub barku.

Leczenie cemiplimabem z chemioterapią w porównaniu do stosowania samej chemioterapii znacząco opóźniło czas do pogorszenia stanu zdrowia ogólnego w następujących objawach opisanych w kwestionariuszach QLQ-C30 i QLQ-LC13: kaszel (MD=0,19; 95%CI: 0,07; 0,55; p=0,046), suchość w ustach (MD=0,21; 95%CI: 0,05; 0,82; p=0,014) oraz nasilenie łysienia (MD=0,35; 95%CI: 0,18; 0,66; p<0,005). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie opóźnienia czasu do pogorszenia stanu zdrowia ogólnego dla pozostałych skal objawów opisanych w kwestionariuszach QLQ-C30 i LC13.

Ryc. 15.Porównanie ogólnej skali zdrowia w odniesieniu do początku badania u pacjentów z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 ≥50%: wyniki kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz LC-13 (Makharadze 2023a).

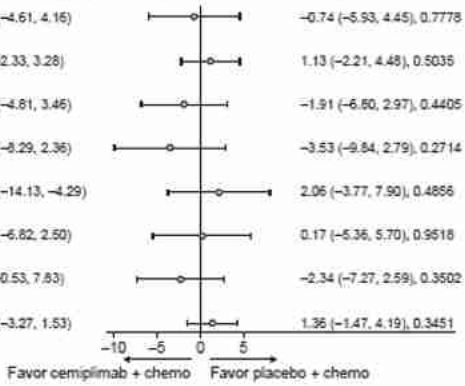
i.

Domain	LS mean (95% CI) overall		Contrast cemiplimab + chemo vs placebo + chemo (95% CI), *P* value
	Cemiplimab + chemo	Placebo + chemo	
GHS/QoL	2.19 (−0.33, 4.72)	2.02 (−1.93, 5.98)	0.17 (−4.51, 4.85), 0.9435
Physical functioning	−0.13 (−2.54, 2.27)	−2.47 (−6.27, 1.33)	2.33 (−2.18, 6.85), 0.3060
Role functioning	0.14 (−3.36, 3.64)	−1.77 (−7.25, 3.72)	1.91 (−4.59, 8.40), 0.5626
Emotional functioning	3.99 (1.73, 6.26)	7.42 (3.84, 11.01)	−3.43 (−7.66, 0.80), 0.1115
Cognitive functioning	−2.60 (−4.74, −0.46)	−0.07 (−3.45, 3.32)	−2.54 (−6.53, 1.46), 0.2118
Social functioning	−4.18 (−7.29, −1.06)	−1.62 (−6.48, 3.24)	−2.56 (−8.31, 3.20), 0.3815



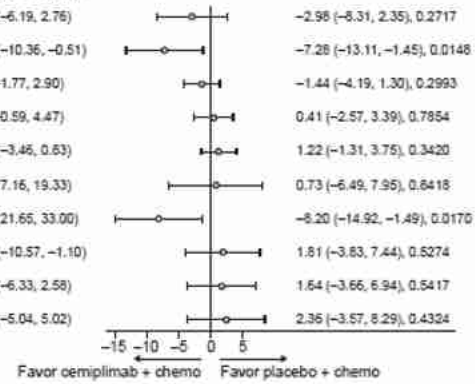
ii.

Domain	LS mean (95% CI) overall		Contrast cemiplimab + chemo vs placebo + chemo (95% CI), *P* value
	Cemiplimab + chemo	Placebo + chemo	
Fatigue	−0.97 (−3.76, 1.82)	−0.23 (−4.61, 4.16)	−0.74 (−5.93, 4.45), 0.7778
Nausea/vomiting	1.61 (−0.21, 3.43)	0.47 (−2.33, 3.28)	1.13 (−2.21, 4.48), 0.5035
Pain	−2.55 (−5.21, 0.04)	−0.67 (−4.81, 3.46)	−1.91 (−6.80, 2.97), 0.4405
Dyspnea	−6.49 (−9.91, −3.08)	−2.97 (−8.29, 2.36)	−3.53 (−9.84, 2.79), 0.2714
Insomnia	−7.14 (−10.27, −4.01)	−9.21 (−14.13, −4.29)	2.06 (−3.77, 7.90), 0.4856
Appetite loss	−1.99 (−4.99, 1.01)	−2.16 (−6.82, 2.50)	0.17 (−5.36, 5.70), 0.9518
Constipation	1.31 (−1.33, 3.96)	3.65 (−0.53, 7.83)	−2.34 (−7.27, 2.59), 0.3502
Diarrhea	0.49 (−1.03, 2.00)	−0.87 (−3.27, 1.53)	1.36 (−1.47, 4.19), 0.3451



iii.

Domain	LS mean (95% CI) overall		Contrast cemiplimab + chemo vs placebo + chemo (95% CI), *P* value
	Cemiplimab + chemo	Placebo + chemo	
Dyspnea	−4.69 (−7.59, −1.79)	−1.72 (−6.19, 2.76)	−2.98 (−8.31, 2.35), 0.2717
Coughing	−12.71 (−15.67, −9.56)	−5.44 (−10.36, −0.51)	−7.28 (−13.11, −1.45), 0.0148
Hemoptysis	−0.88 (−2.33, 0.57)	0.56 (−1.77, 2.90)	−1.44 (−4.19, 1.30), 0.2993
Sore mouth	2.35 (0.78, 3.92)	1.94 (−0.59, 4.47)	0.41 (−2.57, 3.39), 0.7854
Dysphagia	−0.09 (−1.45, 1.27)	−1.31 (−3.46, 0.83)	1.22 (−1.31, 3.75), 0.3420
Peripheral neuropathy	13.98 (10.11, 17.85)	13.25 (7.16, 19.33)	0.73 (−6.49, 7.95), 0.8418
Alopecia	19.12 (15.53, 22.71)	27.32 (21.65, 33.00)	−8.20 (−14.92, −1.49), 0.0170
Pain in chest	−4.03 (−7.10, −0.96)	−5.83 (−10.57, −1.10)	1.81 (−3.83, 7.44), 0.5274
Pain in arm or shoulder	−0.23 (−3.14, 2.67)	−1.87 (−6.33, 2.58)	1.64 (−3.66, 6.94), 0.5417
Pain in other parts	2.35 (−0.82, 5.52)	−0.01 (−5.04, 5.02)	2.36 (−3.57, 8.29), 0.4324



4.4.2 Skuteczność cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią w porównaniu z komparatorami w leczeniu NDRP z ekspresją PD-L1 ≥50% (porównania pośrednie)

W poniższym podrozdziale przedstawiono wyniki porównania pośredniego cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z monoterapiami pembrolizumabem, atezolizumabem i cemiplimabem.

Dane dla komparatorów ekstrahowano dla odpowiednich subpopulacji chorych, zgodnych z aktualnym statusem refundacyjnym. Wyniki z poszczególnych badań komparatorów w monoterapii NDRP przedstawiono w aneksie 8.11.

Do ocenianych punktów końcowych należały: przeżycie ogólne, przeżycie wolne od progresji choroby oraz obiektywna odpowiedź na leczenia wg kryteriów RECIST 1.1.

4.4.2.1 Cemiplimab z ChT vs. pembrolizumab w monoterapii

Poniżej przedstawiono porównanie pośrednie cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny z pembrolizumabem w monoterapii przez wspólny komparator - chemioterapię. Porównanie przeprowadzono metodą Buchera (Bucher 1997) zaadoptowaną przez Songa do oceny miar bezwzględnych (Song 2003). Biorąc pod uwagę aktualną sytuacją refundacyjną oraz wskazanie rejestracyjne wnioskowanej interwencji, **porównanie przeprowadzono w populacji pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 ≥50%** (w obowiązującym PL B.6. pembrolizumab w monoterapii wskazany jest w leczeniu pacjentów z płasko- i niepłaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 ≥50%).

Główną analizę stanowi porównanie skuteczności cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z pembrolizumabem w monoterapii dla podobnych okresów obserwacji (mediana obserwacji około 1/1,5 roku i około 2,5 roku w każdym z badań).

4.4.2.1.1 Przeżycie ogólne

Porównanie pośrednie wykazało, że leczenie cemiplimabem skojarzonym z chemioterapią nie różniło się istotnie statystycznie względem leczenia pembrolizumabem w monoterapii w zakresie przeżycia ogólnego w populacji pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 ≥50% przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 16,4 mies. dla badania cemiplimabu z chemioterapią i 12 mies., 14 mies. oraz 19 mies. dla badań pembrolizumabu (odpowiednio HR=0,91; 95%CI: 0,53; 1,58; HR=0,87; 95%CI: 0,51; 1,50; HR=0,97; 95%CI: 0,53; 1,77). Dane z blisko 2,5-letniej obserwacji tj. dla mediany 28,4 mies. obserwacji w badaniu cemiplimabu z chemioterapią i 25,2 mies. dla badania pembrolizumabu także nie wykazały istotnej statystycznie różnicy między dwiema analizowanymi terapiami w zakresie przeżycia ogólnego (HR=0,89; 95%CI: 0,52; 1,51). Wyniki przedstawiono w Tab. 40.

Tab. 40. Porównanie pośrednie skuteczności cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z pembrolizumabem w monoterapii w populacji pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 ≥50%: przeżycie ogólne (OS).

Porównanie bezpośrednie, HR (95%CI)		Porównanie pośrednie, HR (95%CI)
Cemiplimab + ChT vs ChT	Pembrolizumab vs ChT	Cemiplimab + ChT vs pembrolizumab

Porównanie bezpośrednie, HR (95%CI)		Porównanie pośrednie, HR (95%CI)
0,61 (0,37; 1,02) 1 RCT (EMPOWER-Lung 3; N=152) Mediana obserwacji: 16,4 mies. (zakres: 8,5; 24,0)	0,67 (0,56; 0,85) Metaanaliza 2 RCT (I^2=0%): KEYNOTE-024 (N=305) i KEYNOTE-042 (N=599) Mediana obserwacji: 11,2 mies. (zakres 6,3; 19,7) w KEYNOTE-024 12,8 mies. (IQR 6,0; 20,0) w KEYNOTE-042	0,91 (0,53; 1,58)
0,61 (0,37; 1,02) 1 RCT (EMPOWER-Lung 3; N=152) Mediana obserwacji: 16,4 mies. (zakres: 8,5; 24,0)	0,70 (0,58; 0,86) 1 RCT (KEYNOTE-042; N=599) Mediana obserwacji: 14,0 mies. (zakres/IQR: bd)¶	0,87 (0,51; 1,50)
0,61 (0,37; 1,02) 1 RCT (EMPOWER-Lung 3; N=152) Mediana obserwacji: 16,4 mies. (zakres: 8,5; 24,0)	0,63 (0,46; 0,88) 1 RCT (KEYNOTE-024; N=305) Mediana obserwacji: 19,1 mies. (zakres/IQR: bd)¶	0,97 (0,53; 1,77)
0,56 (0,36; 0,86) 1 RCT (EMPOWER-Lung 3; N=152) Mediana obserwacji: 28,4 mies. (IQR: 26,0; 31,0)	0,63 (0,47; 0,86) 1 RCT (KEYNOTE-024; N=305) Mediana obserwacji: 25,2 (zakres: 20,4; 33,7)	0,89 (0,52; 1,51)

4.4.2.1.2 Przeżycie wolne od progresji choroby

Wyniki PFS dotyczące porównania skuteczności leczenia pembrolizumabem z chemioterapią po około roku obserwacji w populacji pacjentów z NDRP o typie płasko- lub niepłaskonabłonkowym i ekspresją PD-L1 ≥50% dostępne były w badaniu KEYNOTE-024 i KEYNOTE-042. Metaanaliza wyników uzyskanych po zbliżonym okresie obserwacji (mediana 11,2 mies. w badaniu KEYNOTE-024 i mediana 12,8 mies. w badaniu KEYNOTE-024) wykazała dużą heterogeniczność danych (I^2=86%; porównaj Aneks 8.12.3.2, Ryc. 23). Z tego względu porównanie pośrednie cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z pembrolizumabem w monoterapii dla tego okresu obserwacji przeprowadzono również z uwzględnieniem wyników z każdego z badań pembrolizumabu oddzielnie. Porównanie pośrednie w zakresie PFS dla danych z okresu obserwacji około roku wykazało:

- brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy cemiplimabem skojarzonym z chemioterapią a pembrolizumabem w monoterapii przy uwzględnieniu wyników metaanalizy z obu badań (HR=0,72; 95%CI: 0,38; 1,36),
- brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy cemiplimabem skojarzonym z chemioterapią a pembrolizumabem w monoterapii przy uwzględnieniu wyników z badania KEYNOTE-024 (HR=0,94; 95%CI 0,56; 1,58),
- istotną statystycznie przewagę PFS cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią względem pembrolizumabu w monoterapii przy uwzględnieniu wyników z badania KEYNOTE-042 (HR=0,58; 95%CI: 0,36; 0,92).

Porównanie pośrednie cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z monoterapią pembrolizumabem, z uwzględnieniem mediany 16,4 mies. obserwacji w badaniu cemiplimabu i 14,0 mies. w badaniu pembrolizumabu (przy uwzględnieniu wyników z badania KEYNOTE-042), wykazało także istotną statystycznie przewagę leczenia skojarzonego cemiplimabem (HR=0,57; 95%CI: 0,36; 0,90). Wyniki przedstawiono w Tab. 41.

Tab. 41. Porównanie pośrednie skuteczności cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z pembrolizumabem w monoterapii w populacji pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 ≥50%: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).

Porównanie bezpośrednie, HR (95%CI)		Porównanie pośrednie, HR (95%CI)
Cemiplimab + ChT vs ChT	Pembrolizumab vs ChT	Cemiplimab + ChT vs pembrolizumab
0,47 (0,31; 0,72) 1 RCT (EMPOWER-Lung 3; N=152) Mediana obserwacji: 16,4 mies. (zakres: 8,5; 24,0)	0,65 (0,40; 1,03) Metaanaliza 2 RCT (I^2=85%): KEYNOTE-024 (N=305) i KEYNOTE-042 (N=599) Mediana obserwacji: 11,2 mies. (zakres 6,3; 19,7) w KEYNOTE-024 12,8 mies. (IQR 6,0; 20,0) w KEYNOTE-042	0,72 (0,38; 1,36)
0,47 (0,31; 0,72) 1 RCT (EMPOWER-Lung 3; N=152) Mediana obserwacji: 16,4 mies. (zakres: 8,5; 24,0)	0,50 (0,37; 0,68) 1 RCT (KEYNOTE-024; N=305) Mediana obserwacji: 11,2 mies. (zakres 6,3; 19,7)	0,94 (0,56; 1,58)
0,47 (0,31; 0,72) 1 RCT (EMPOWER-Lung 3; N=152) Mediana obserwacji: 16,4 mies. (zakres: 8,5; 24,0)	0,81 (0,67; 0,99) 1 RCT (KEYNOTE-042; N=599) Mediana obserwacji: 12,8 mies. (IQR 6,0; 20,0)	0,58 (0,36; 0,92)
0,47 (0,31; 0,72) 1 RCT (EMPOWER-Lung 3; N=152) Mediana obserwacji: 16,4 mies. (zakres: 8,5; 24,0)	0,83 (0,69; 1,00) 1 RCT (KEYNOTE-042; N=599) Mediana obserwacji: 14,0 mies. (zakres/IQR: bd)¶	0,57 (0,36; 0,90)

4.4.2.1.3 Obiektywna odpowiedź na leczenie

W Tab. 42 przedstawiono wyniki porównania pośredniego cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z pembrolizumabem w monoterapii w zakresie obiektywnej odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1 w populacji pacjentów z NDRP o typie płasko- lub niepłaskonabłonkowym i ekspresją PD-L1 ≥50%. Analiza wykazała, że leczenie cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z monoterapią pembrolizumabem w analizowanej populacji chorych nie różniło się istotnie statystycznie pod względem wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 16,4 mies. dla badania cemiplimabu z chemioterapią i 12 mies. oraz 14 mies. dla badań pembrolizumabu (odpowiednio RR=1,49; 95%CI: 0,88; 2,53; RR=1,65; 95%CI: 0,95; 2,85). Dane z blisko 2,5-letniej obserwacji tj. dla mediany 28,4 mies. obserwacji w badaniu cemiplimabu z chemioterapią i 25,2

mies. dla badania pembrolizumabu także nie wykazały istotnej statystycznie różnicy między dwiema analizowanymi terapiami w zakresie ORR (RR=1,31; 95%CI: 0,73; 2,36).

Tab. 42. Porównanie pośrednie skuteczności cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z pembrolizumabem w monoterapii w populacji pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 ≥50%: obiektywna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1.

Porównanie bezpośrednie, RR (95%CI)		Porównanie pośrednie, RR (95%CI)
Cemiplimab + ChT vs ChT	Pembrolizumab vs ChT	Cemiplimab + ChT vs pembrolizumab
2,01 (1,22; 3,32) 1 RCT (EMPOWER-Lung 3; N=152) Mediana obserwacji: 16,4 mies. (zakres: 8,5; 24,0)	1,35 (1,13; 1,61) Metaanaliza 2 RCT (I^2=48%): KEYNOTE-024 (N=305) i KEYNOTE-042 (N=599) Mediana obserwacji: 11,2 mies. (zakres 6,3; 19,7) w KEYNOTE-024 12,8 mies. (IQR 6,0; 20,0) w KEYNOTE-042	1,49 (0,88; 2,53)
2,01 (1,22; 3,32) 1 RCT (EMPOWER-Lung 3; N=152) Mediana obserwacji: 16,4 mies. (zakres: 8,5; 24,0)	1,22 (0,98; 1,52) 1 RCT (KEYNOTE-042; N=599) Mediana obserwacji: 14,0 mies. (zakres/IQR: bd)¶	1,65 (0,95; 2,85)
2,01 (1,22; 3,32) 1 RCT (EMPOWER-Lung 3; N=152) Mediana obserwacji: 28,4 mies. (IQR: 26,0; 31,0)	1,53 (1,13; 2,06) 1 RCT (KEYNOTE-024; N=305) Mediana obserwacji: 25,2 mies. (zakres: 20,4; 33,7)	1,31 (0,73; 2,36)

4.4.2.2 Cemiplimab z ChT vs. atezolizumab w monoterapii

Poniżej przedstawiono porównanie pośrednie cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny z atezolizumabem w monoterapii przez wspólny komparator – chemioterapię. Porównanie przeprowadzono metodą Buchera (Bucher 1997) zaadoptowaną przez Songa do oceny miar bezwzględnych (Song 2003). Biorąc pod uwagę aktualną sytuacją refundacyjną oraz wskazanie rejestracyjne wnioskowanej interwencji **porównanie przeprowadzono w populacji pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 ≥50%** (w obowiązującym PL B.6. atezolizumab w monoterapii wskazany jest w leczeniu pacjentów z płasko- i niepłaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 ≥50%).

Główną analizę stanowi porównanie skuteczności cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z atezolizumabem w monoterapii dla podobnych okresów obserwacji (mediana obserwacji około 1,5 i 2,5 roku w każdym z badań).

4.4.2.2.1 Przeżycie ogólne

Porównanie pośrednie wykazało, że leczenie cemiplimabem skojarzonym z chemioterapią nie różniło się istotnie statystycznie względem leczenia atezolizumabem w monoterapii w zakresie przeżycia ogólnego w populacji pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 ≥50% przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 16,4 mies. dla badania cemiplimabu z chemioterapią i 15,7 mies. dla badania atezolizumabu (HR=1,03;

95%CI: 0,54; 1,97). Dane z blisko 2,5-letniej obserwacji tj. dla mediany 28,4 mies. obserwacji w badaniu cemiplimabu z chemioterapią i 31,3 mies. dla badania atezolizumabu, także nie wykazały istotnej statystycznie różnicy między dwiema analizowanymi terapiami w zakresie przeżycia ogólnego (HR=0,74; 95%CI: 0,42; 1,29). Wyniki przedstawiono w Tab. 43.

Tab. 43. Porównanie pośrednie skuteczności cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z atezolizumabem w monoterapii w populacji pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 ≥50%: przeżycie ogólne (OS).

Porównanie bezpośrednie, HR (95%CI)		Porównanie pośrednie, HR (95%CI)
Cemiplimab + ChT vs ChT	Atezolizumab vs ChT	Cemiplimab + ChT vs atezolizumab
0,61 (0,37; 1,02) 1 RCT (EMPOWER-Lung 3; N=152) Mediana obserwacji: 16,4 mies. (zakres: 8,5; 24,0)	0,59 (0,40; 0,89) 1 RCT (IMpower 110; N=205) Mediana obserwacji: 15,7 mies. (zakres: 0; 35)	1,03 (0,54; 1,97)
0,56 (0,36; 0,86) 1 RCT (EMPOWER-Lung 3; N=152) Mediana obserwacji: 28,4 mies. (IQR: 26,0; 31,0)	0,76 (0,54; 1,09) 1 RCT (IMpower 110; N=205) Mediana obserwacji: 31,3 mies. (zakres: 0; 52)	0,74 (0,42; 1,29)

4.4.2.2.2 Przeżycie wolne od progresji choroby

Wyniki PFS dotyczące porównania skuteczności leczenia cemiplimabem skojarzonym z chemioterapią z atezolizumabem w monoterapii po blisko 1,5 i 2,5-roku obserwacji w populacji pacjentów z NDRP o typie płasko- lub niepłaskonabłonkowym i ekspresją PD-L1 ≥50% wskazały na brak istotnej statystycznie różnicy między dwiema analizowanymi terapiami w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (odpowiednio HR=0,75; 95%CI: 0,44; 1,28 i HR=0,81; 95%CI: 0,49; 1,36). Wyniki przedstawiono w Tab. 44.

Tab. 44. Porównanie pośrednie skuteczności cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z atezolizumabem w monoterapii w populacji pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 ≥50%: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).

Porównanie bezpośrednie, HR (95%CI)		Porównanie pośrednie, HR (95%CI)
Cemiplimab + ChT vs ChT	Atezolizumab vs ChT	Cemiplimab + ChT vs atezolizumab
0,47 (0,31; 0,72) 1 RCT (EMPOWER-Lung 3; N=152) Mediana obserwacji: 16,4 mies. (zakres: 8,5; 24,0)	0,63 (0,45; 0,88) 1 RCT (IMpower 110; N=205) Mediana obserwacji: 15,7 mies. (zakres: 0; 35)	0,75 (0,44; 1,28)
0,48 (0,32; 0,72) 1 RCT (EMPOWER-Lung 3; N=152) Mediana obserwacji: 28,4 mies. (IQR: 26,0; 31,0)	0,59 (0,43; 0,81) 1 RCT (IMpower 110; N=205) Mediana obserwacji: 31,3 mies. (zakres: 0; 52)	0,81 (0,49; 1,36)

4.4.2.2.3 Obiektywna odpowiedź na leczenie

W Tab. 45 przedstawiono wyniki porównania pośredniego cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z atezolizumabem w monoterapii w zakresie obiektywnej odpowiedzi na leczenie

wg kryteriów RECIST 1.1 w populacji pacjentów z NDRP o typie płasko- lub niepłaskonabłonkowym i ekspresją PD-L1 ≥50%. Analiza wykazała, że leczenie cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z monoterapią atezolizumabem w analizowanej populacji chorych nie różniło się istotnie statystycznie pod względem wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 16,4 mies. dla badania cemiplimabu z chemioterapią i 15,7 mies. dla badania atezolizumabu (RR=1,50; 95%CI: 0,79; 2,84). Dane z blisko 2,5-letniej obserwacji tj. dla mediany 28,4 mies. obserwacji w badaniu cemiplimabu z chemioterapią i 31,3 mies. dla badania atezolizumabu także nie wykazały istotnej statystycznie różnicy między dwiema analizowanymi terapiami w zakresie ORR (RR=1,43; 95%CI: 0,75; 2,69).

Tab. 45. Porównanie pośrednie skuteczności cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z atezolizumabem w monoterapii w populacji pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 ≥50%: obiektywna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1.

Porównanie bezpośrednie, RR (95%CI)		Porównanie pośrednie, RR (95%CI)
Cemiplimab + ChT vs ChT	Atezolizumab vs ChT	Cemiplimab + ChT vs atezolizumab
2,01 (1,22; 3,32) 1 RCT (EMPOWER-Lung 3; N=152) Mediana obserwacji: 16,4 mies. (zakres: 8,5; 24,0)	1,34 (0,90; 1,99) 1 RCT (IMpower 110; N=205) Mediana obserwacji: 15,7 mies. (zakres: 0; 35)	1,50 (0,79; 2,84)
2,01 (1,22; 3,32) 1 RCT (EMPOWER-Lung 3; N=152) Mediana obserwacji: 28,4 mies. (IQR: 26,0; 31,0)	1,41 (0,95; 2,08) 1 RCT (IMpower 110; N=205) Mediana obserwacji: 31,3 mies. (zakres: 0; 52)	1,43 (0,75; 2,69)

4.4.2.3 Cemiplimab z ChT vs. cemiplimabem w monoterapii

Poniżej przedstawiono porównanie pośrednie cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny z cemiplimabem w monoterapii przez wspólny komparator - chemioterapię. Porównanie przeprowadzono metodą Buchera (Bucher 1997) zaadoptowaną przez Songa do oceny miar bezwzględnych (Song 2003). Biorąc pod uwagę aktualną sytuacją refundacyjną oraz wskazanie rejestracyjne wnioskowanej interwencji, **porównanie przeprowadzono w populacji pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 ≥50%:** (w obowiązującym PL B.6. cemiplimab w monoterapii wskazany jest w leczeniu pacjentów z płasko- i niepłaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 ≥50%).

Główną analizę stanowi porównanie skuteczności cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z cemiplimabem w monoterapii dla podobnych okresów obserwacji (mediana obserwacji około 1/1,5 roku i 2,5 roku w każdym z badań).

4.4.2.3.1 Przeżycie ogólne

Porównanie pośrednie wykazało, że leczenie cemiplimabem skojarzonym z chemioterapią nie różniło się istotnie statystycznie względem leczenia cemiplimabem w monoterapii w zakresie przeżycia ogólnego w populacji pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 ≥50% przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 16,4 mies. dla badania cemiplimabu z chemioterapią i 10,8 mies. dla badania cemiplimabu monoterapii (HR=1,07;

95%CI: 0,59; 1,93). Dane z blisko 2,5-letniej obserwacji tj. dla mediany 28,4 mies. obserwacji w badaniu cemiplimabu z chemioterapią i 37,1 mies. dla badania cemiplimabu w monoterapii, także nie wykazały istotnej statystycznie różnicy między dwiema analizowanymi terapiami w zakresie przeżycia ogólnego (HR=0,98; 95%CI: 0,60; 1,60). Wyniki przedstawiono w Tab. 46.

Tab. 46. Porównanie pośrednie skuteczności cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z cemiplimabem w monoterapii w populacji pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 ≥50%: przeżycie ogólne (OS).

Porównanie bezpośrednie, HR (95%CI)		Porównanie pośrednie, HR (95%CI)
Cemiplimab + ChT vs ChT	Cemiplimab vs ChT	Cemiplimab + ChT vs cemiplimab
0,61 (0,37; 1,02) 1 RCT (EMPOWER-Lung 3; N=152) Mediana obserwacji: 16,4 mies. (zakres: 8,5; 24,0)	0,57 (0,42; 0,77) 1 RCT (EMPOWER-Lung 1; N=563) Mediana obserwacji: 10,8 mies. (IQR: 7,6; 15,8)	1,07 (0,59; 1,93)
0,56 (0,36; 0,86) 1 RCT (EMPOWER-Lung 3; N=152) Mediana obserwacji: 28,4 mies. (IQR: 26,0; 31,0)	0,570 (0,46; 0,71) 1 RCT (EMPOWER-Lung 1; N=565) Mediana obserwacji:37,1 mies. (24,0; 56,5)¶	0,98 (0,60; 1,60)

4.4.2.3.2 Przeżycie wolne od progresji choroby

Wyniki PFS dotyczące porównania skuteczności leczenia cemiplimabem skojarzonym z chemioterapią z cemiplimabem w monoterapii po blisko 1/1,5 i 2,5-roku obserwacji w populacji pacjentów z NDRP o typie płasko- lub niepłaskonabłonkowym i ekspresją PD-L1 ≥ 50% wskazały na brak istotnej statystycznie różnicy między dwiema analizowanymi terapiami w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (odpowiednio HR=0,87; 95%CI: 0,54; 1,41 i HR=0,94; 95%CI: 0,60; 1,48). Wyniki przedstawiono w Tab. 47.

Tab. 47. Porównanie pośrednie skuteczności cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z cemiplimabem w monoterapii w populacji pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 ≥50%: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).

Porównanie bezpośrednie, HR (95%CI)		Porównanie pośrednie, HR (95%CI)
Cemiplimab + ChT vs ChT	Cemiplimab vs ChT	Cemiplimab + ChT vs cemiplimab
0,47 (0,31; 0,72) 1 RCT (EMPOWER-Lung 3; N=152) Mediana obserwacji: 16,4 mies. (zakres: 8,5; 24,0)	0,54 (0,43; 0,68) 1 RCT (EMPOWER-Lung 1; N=563) Mediana obserwacji: 10,8 mies. (IQR: 7,6; 15,8)	0,87 (0,54; 1,41)
0,48 (0,32; 0,72) 1 RCT (EMPOWER-Lung 3; N=152) Mediana obserwacji: 28,4 mies. (IQR: 26,0; 31,0)	0,51 (0,42; 0,62) 1 RCT (EMPOWER-Lung 1; N=565) Mediana obserwacji:37,1 mies. (24,0; 56,5)¶	0,94 (0,60; 1,48)

4.4.2.3.3 Obiektywna odpowiedź na leczenie

W Tab. 48 przedstawiono wyniki porównania pośredniego cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z cemiplimabem w monoterapii w zakresie obiektywnej odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1 w populacji pacjentów z NDRP o typie płasko- lub niepłaskonabłonkowym i ekspresją PD-L1 ≥50%. Analiza wykazała, że leczenie cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z monoterapią w analizowanej populacji chorych nie różniło się istotnie statystycznie pod względem wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 16,4 mies. dla badania cemiplimabu z chemioterapią i 10,8 mies. dla badania cemiplimabu w monoterapii (RR=1,04; 95%CI: 0,59; 1,84). Dane z blisko 2,5-letniej obserwacji tj. dla mediany 28,4 mies. obserwacji w badaniu cemiplimabu z chemioterapią i 37,1 mies. dla badania cemiplimabu w monoterapii także nie wykazały istotnej statystycznie różnicy między dwiema analizowanymi terapiami w zakresie ORR (RR=0,91; 95%CI: 0,52; 1,60).

Tab. 48. Porównanie pośrednie skuteczności cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z cemiplimabem w monoterapii w populacji pacjentów z płasko- i niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 ≥50%: obiektywna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1.

Porównanie bezpośrednie, RR (95%CI)		Porównanie pośrednie, RR (95%CI)
Cemiplimab + ChT vs ChT	Cemiplimab vs ChT	Cemiplimab + ChT vs cemiplimab
2,01 (1,22; 3,32) 1 RCT (EMPOWER-Lung 3; N=152) Mediana obserwacji: 16,4 mies. (zakres: 8,5; 24,0)	1,93 (1,47; 2,53) 1 RCT (EMPOWER-Lung 1; N=563) Mediana obserwacji: 10,8 mies. (IQR: 7,6; 15,8)	1,04 (0,59; 1,84)
2,01 (1,22; 3,32) 1 RCT (EMPOWER-Lung 3; N=152) Mediana obserwacji: 28,4 mies. (IQR: 26,0; 31,0)	2,21 (1,71; 2,87) 1 RCT (EMPOWER-Lung 1; N=565) Mediana obserwacji:37,1 mies. (24,0; 56,5)¶	0,91 (0,52; 1,60)

4.4.3 Skuteczność cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią w porównaniu z komparatorami w leczeniu NDRP z ekspresją PD-L1 <50% (porównania pośrednie)

W poniższym podrozdziale przedstawiono wyniki porównania pośredniego cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z pembrolizumabem w skojarzeniu pemetreksedem i pochodną platyny, pembrolizumabem w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatyną oraz niwolumabem i ipilimumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny.

Dane dla komparatorów ekstrahowano dla odpowiednich subpopulacji chorych, zgodnych z aktualnym statusem refundacyjnym. Wyniki z poszczególnych badań komparatorów w leczeniu skojarzonym NDRP przedstawiono w aneksie 8.13.

Do ocenianych punktów końcowych należały: przeżycie ogólne, przeżycie wolne od progresji choroby oraz obiektywna odpowiedź na leczenia wg kryteriów RECIST 1.1.

4.4.3.1 Cemiplimab z ChT vs. pembrolizumab z pemetreksedem i pochodną platyny

Poniżej przedstawiono porównanie pośrednie cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny z pembrolizumabem w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny przez wspólny komparator – chemioterapię. Porównanie przeprowadzono metodą Buchera (Bucher 1997) zaadoptowaną przez Songa do oceny miar bezwzględnych (Song 2003). Biorąc pod uwagę aktualną sytuacją refundacyjną oraz wskazanie rejestracyjne wnioskowanej interwencji, **porównanie przeprowadzono w populacji pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 1-49%** (w obowiązującym PL B.6. pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny wskazany jest w leczeniu pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 <50%).

Główną analizę stanowi porównanie skuteczności cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią dla podobnych okresów obserwacji (mediana obserwacji około 2,5 roku w każdym z badań).

4.4.3.1.1 Przeżycie ogólne

Porównanie pośrednie wykazało, że leczenie cemiplimabem skojarzonym z chemioterapią nie różniło się istotnie statystycznie względem leczenia pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią w zakresie przeżycia ogólnego w populacji pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 1-49% przy medianie okresu obserwacji wynoszącej blisko 2,5 roku (HR=0,68; 95%CI: 0,38; 1,20). Wyniki przedstawiono w Tab. 49.

Tab. 49. Porównanie pośrednie skuteczności cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią w populacji pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 1-49%: przeżycie ogólne (OS).

Porównanie bezpośrednie, HR (95%CI)		Porównanie pośrednie, HR (95%CI)
Cemiplimab + ChT vs ChT	Pembrolizumab + ChT vs ChT	Cemiplimab + ChT vs pembrolizumab + ChT
0,48 (0,28; 0,82) 1 RCT (EMPOWER-Lung 3; N=94) Mediana obserwacji: 28,4 mies. (IQR: 26,0; 31,0)	0,71 (0,58; 0,86) 1 RCT (KEYNOTE-189; N=186) Mediana obserwacji: 31,0 (zakres: 26,5; 38,8)	0,68 (0,38; 1,20)

4.4.3.1.2 Przeżycie wolne od progresji choroby

Wyniki porównania pośredniego wykazały, że leczenie cemiplimabem skojarzonym z chemioterapią nie różniło się istotnie statystycznie względem leczenia pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 1-49% przy medianie okresu obserwacji wynoszącej blisko 2,5 roku (HR=0,79; 95%CI: 0,44; 1,43). Wyniki przedstawiono w Tab. 50.

Tab. 50. Porównanie pośrednie skuteczności cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią w populacji pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 1-49%: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).

Porównanie bezpośrednie, HR (95%CI)		Porównanie pośrednie, HR (95%CI)
Cemiplimab + ChT vs ChT	Pembrolizumab + ChT vs ChT	Cemiplimab + ChT vs pembrolizumab + ChT
0,42 (0,26; 0,69) 1 RCT (EMPOWER-Lung 3; N=94) Mediana obserwacji: 28,4 mies. (IQR: 26,0; 31,0)	0,53 (0,38; 0,74) 1 RCT (KEYNOTE-189; N=186) Mediana obserwacji: 31,0 (zakres: 26,5; 38,8)	0,79 (0,44; 1,43)

4.4.3.1.3 Obiektywna odpowiedź na leczenie

W Tab. 51 przedstawiono wyniki porównania pośredniego cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią w zakresie obiektywnej odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1 w populacji pacjentów z NDRP o typie niepłaskonabłonkowym i ekspresją PD-L1 1-49%. Analiza wykazała, że leczenie cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią w analizowanej populacji chorych nie różniło się istotnie statystycznie pod względem wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie przy medianie okresu obserwacji wynoszącej blisko 2,5 roku (RR=1,16; 95%CI: 0,42; 3,19).

Tab. 51. Porównanie pośrednie skuteczności cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią w populacji pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 1-49%: obiektywna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1.

Porównanie bezpośrednie, RR (95%CI)		Porównanie pośrednie, RR (95%CI)
Cemiplimab + ChT vs ChT	Pembrolizumab + ChT vs ChT	Cemiplimab + ChT vs pembrolizumab + ChT
2,81 (1,19; 6,64) 1 RCT (EMPOWER-Lung 3; N=94) Mediana obserwacji: 28,4 mies. (IQR: 26,0; 31,0)	2,42 (1,42; 4,12) 1 RCT (KEYNOTE-189; N=186) Mediana obserwacji: 31,0 (zakres: 26,5; 38,8)	1,16 (0,42; 3,19)

4.4.3.2 Cemiplimab z ChT vs. pembrolizumab z paklitakselem i karboplatyną

Poniżej przedstawiono porównanie pośrednie cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny z pembrolizumabem w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatyną przez wspólny komparator – chemioterapię. Porównanie przeprowadzono metodą Buchera (Bucher 1997) zaadoptowaną przez Songa do oceny miar bezwzględnych (Song 2003). Biorąc pod uwagę aktualną sytuacją refundacyjną oraz wskazanie rejestracyjne wnioskowanej interwencji, **porównanie przeprowadzono w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 1-49%** (w obowiązującym PL B.6. pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatyną wskazany jest w leczeniu pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 <50%).

Główną analizę stanowi porównanie skuteczności cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią dla mediany 28,4 mies. w badaniu cemiplimabu i 7,8 mies., 14,3 i/lub 56,9 mies. w badaniu pembrolizumabu.

4.4.3.2.1 Przeżycie ogólne

Wyniki w zakresie przeżycia ogólnego z badania cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 1-49% dostępne były wyłącznie dla mediany 28,4 miesięcy obserwacji. Porównanie pośrednie wykazało, że leczenie cemiplimabem skojarzonym z chemioterapią nie różniło się istotnie statystycznie względem leczenia pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią w zakresie przeżycia ogólnego w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 1-49% przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 28,4 mies. dla cemiplimabu i 14,3 mies. czy 56,9 mies. dla pembrolizumabu (odpowiednio HR=0,88; 95%CI: 0,45; 1,73 i HR=0,85; 95%CI: 0,44; 1,64). Wyniki przedstawiono w Tab. 52.

Tab. 52. Porównanie pośrednie skuteczności cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 1-49%: przeżycie ogólne (OS).

Porównanie bezpośrednie, HR (95%CI)		Porównanie pośrednie, HR (95%CI)
Cemiplimab + ChT vs ChT	Pembrolizumab + ChT vs ChT	Cemiplimab + ChT vs pembrolizumab + ChT
0,52 (0,29; 0,92) 1 RCT (EMPOWER-Lung 3; N=81) Mediana obserwacji: 28,4 mies. (IQR: 26,0; 31,0)	0,59 (0,42; 0,84) 1 RCT (KEYNOTE-407; N=207) Mediana obserwacji: 14,3 (zakres: 0,1; 31,3)	0,88 (0,45; 1,73)
0,52 (0,29; 0,92) 1 RCT (EMPOWER-Lung 3; N=81) Mediana obserwacji: 28,4 mies. (IQR: 26,0; 31,0)	0,61 (0,45; 0,83) 1 RCT (KEYNOTE-407; N=207) Mediana obserwacji: 56,9 (zakres: 49,9; 66,2)	0,85 (0,44; 1,64)

4.4.3.2.2 Przeżycie wolne od progresji choroby

Wyniki w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby z badania cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 1-49% dostępne były wyłącznie dla mediany 28,4 miesięcy obserwacji. Porównanie pośrednie wykazało, że leczenie cemiplimabem skojarzonym z chemioterapią nie różniło się istotnie statystycznie względem leczenia pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 1-49% przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 28,4 mies. dla cemiplimabu i 7,8 mies. czy 56,9 mies. dla pembrolizumabu (odpowiednio HR=0,98; 95%CI: 0,53; 1,82 i HR=0,92; 95%CI: 0,51; 1,64). Wyniki przedstawiono w Tab. 53.

Tab. 53. Porównanie pośrednie skuteczności cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 1-49%: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).

Porównanie bezpośrednie, HR (95%CI)		Porównanie pośrednie, HR (95%CI)
Cemiplimab + ChT vs ChT	Pembrolizumab + ChT vs ChT	Cemiplimab + ChT vs pembrolizumab + ChT

Porównanie bezpośrednie, HR (95%CI)		Porównanie pośrednie, HR (95%CI)
0,55 (0,33; 0,90) 1 RCT (EMPOWER-Lung 3; N=81) Mediana obserwacji: 28,4 mies. (IQR: 26,0; 31,0)	0,56 (0,39; 0,80) 1 RCT (KEYNOTE-407; N=207) Mediana obserwacji: 7,8 (zakres: 0,1; 19,1)	0,98 (0,53; 1,82)
0,55 (0,33; 0,90) 1 RCT (EMPOWER-Lung 3; N=81) Mediana obserwacji: 28,4 mies. (IQR: 26,0; 31,0)	0,60 (0,45; 0,81) 1 RCT (KEYNOTE-407; N=207) Mediana obserwacji: 56,9 (zakres: 49,9; 66,2)	0,92 (0,51; 1,64)

4.4.3.2.3 Obiektywna odpowiedź na leczenie

Poniżej w Tab. 54 przedstawiono wyniki porównania pośredniego cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią w zakresie obiektywnej odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1 w populacji pacjentów z NDRP o typie płaskonabłonkowym i ekspresją PD-L1 1-49%. Analiza wykazała, że leczenie cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią w analizowanej populacji chorych nie różniło się istotnie statystycznie pod względem wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 28,4 mies. dla cemiplimabu i 7,8 mies. czy 56,9 mies. dla pembrolizumabu (odpowiednio RR=1,45; 95%CI: 0,67; 3,14 i RR=1,38; 95%CI: 0,64; 2,97).

Tab. 54. Porównanie pośrednie skuteczności cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 1-49%: obiektywna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1.

Porównanie bezpośrednie, RR (95%CI)		Porównanie pośrednie, RR (95%CI)
Cemiplimab + ChT vs ChT	Pembrolizumab + ChT vs ChT	Cemiplimab + ChT vs pembrolizumab + ChT
1,74 (0,85; 3,54) 1 RCT (EMPOWER-Lung 3; N=81) Mediana obserwacji: 28,4 mies. (IQR: 26,0; 31,0)	1,20 (0,89; 1,62) 1 RCT (KEYNOTE-407; N=207) Mediana obserwacji: 7,8 (zakres: 0,1; 19,1)	1,45 (0,67; 3,14)
1,74 (0,85; 3,54) 1 RCT (EMPOWER-Lung 3; N=81) Mediana obserwacji: 28,4 mies. (IQR: 26,0; 31,0)	1,26 (0,95; 1,67) 1 RCT (KEYNOTE-407; N=207) Mediana obserwacji: 56,9 (zakres: 49,9; 66,2)	1,38 (0,64; 2,97)

4.4.3.3 Cemiplimab z ChT vs. niwolumab z ipilimumabem i ChT (porównanie pośrednie)

Poniżej przedstawiono porównanie pośrednie cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny z niwolumabem i ipilimumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny przez wspólny komparator - chemioterapię. Porównanie przeprowadzono metodą Buchera (Bucher 1997) zaadoptowaną przez Songa do oceny miar bezwzględnych (Song 2003). Biorąc pod uwagę aktualną sytuacją refundacyjną oraz wskazanie

rejestracyjne wnioskowanej interwencji, **porównanie przeprowadzono w populacji pacjentów z płasko- i niepłaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 1-49%** (w obowiązującym PL B.6. niwolumab z ipilimumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny wskazany jest w leczeniu pacjentów z płasko- i niepłaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 <50%).

Główną analizę stanowi porównanie skuteczności cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z niwolumabem i ipilimumabem skojarzonymi z chemioterapią dla podobnych okresów obserwacji (mediana obserwacji około 1/1,5 i 2,5 roku w każdym z badań).

4.4.3.3.1 Przeżycie ogólne

Porównanie pośrednie wykazało, że leczenie cemiplimabem skojarzonym z chemioterapią nie różniło się istotnie statystycznie względem leczenia niwolumabem i ipilimumabem skojarzonymi z chemioterapią w zakresie przeżycia ogólnego w populacji pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 1-49% przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 1/1,5 i 2,5 roku (odpowiednio HR=0,85; 95%CI: 0,48; 1,52 i HR=0,71; 95%CI: 0,44; 1,16). Wyniki przedstawiono w Tab. 55.

Tab. 55. Porównanie pośrednie skuteczności cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z niwolumabem i ipilimumabem skojarzonymi z chemioterapią w populacji pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 1-49%: przeżycie ogólne (OS).

Porównanie bezpośrednie, HR (95%CI)		Porównanie pośrednie, HR (95%CI)
Cemiplimab + ChT vs ChT	Niwolumab + ipilimumab + ChT vs ChT	Cemiplimab + ChT vs niwolumab + ipilimumab + ChT
0,52 (0,32; 0,83) 1 RCT (EMPOWER-Lung 3; N=175) Mediana obserwacji: 16,4 mies. (zakres: 8,5; 24,0)	0,61 (0,44; 0,84) 1 RCT (CheckMate 9LA; N=233) Mediana obserwacji: 13,2 (IQR: 6,4; 17,0)	0,85 (0,48; 1,52)
0,50 (0,34; 0,74) 1 RCT (EMPOWER Lung 3; N=175) Mediana obserwacji: 28,4 (IQR: 26,0; 31,0)	0,70 (0,52; 0,94) 1 RCT (CheckMate 9LA; N=234) Mediana obserwacji: 30,7 (IQR: 23,3; bd)	0,71 (0,44; 1,16)

4.4.3.3.2 Przeżycie wolne od progresji choroby

Wyniki porównania pośredniego wykazały, że leczenie cemiplimabem skojarzonym z chemioterapią nie różniło się istotnie statystycznie względem leczenia niwolumabem i ipilimumabem skojarzonymi z chemioterapią w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji pacjentów z płasko- i niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 1-49% przy medianie okresu obserwacji wynoszącej blisko 1/1,5 roku (HR=0,68; 95%CI: 0,42; 1,09). Wyniki przedstawiono w Tab. 56.

Tab. 56. Porównanie pośrednie skuteczności cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z niwolumabem i ipilimumabem skojarzonymi z chemioterapią w populacji pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 1-49%: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).

Porównanie bezpośrednie, HR (95%CI)		Porównanie pośrednie, HR (95%CI)
Cemiplimab + ChT vs ChT	**Niwolumab + ipilimumab + ChT vs ChT**	**Cemiplimab + ChT vs niwolumab + ipilimumab + ChT**
0,47 (0,33; 0,68) 1 RCT (EMPOWER-Lung 3; N=175) Mediana obserwacji: 16,4 mies. (zakres: 8,5; 24,0)	0,69 (0,51; 0,94) 1 RCT (CheckMate 9LA; N=233) Mediana obserwacji: 13,2 (IQR: 6,4; 17,0)	0,68 (0,42; 1,09)

4.4.3.3.3 Obiektywna odpowiedź na leczenie

W Tab. 57 przedstawiono wyniki porównania pośredniego cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z niwolumabem i ipilimumabem skojarzonymi z chemioterapią w zakresie obiektywnej odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1 w populacji pacjentów z NDRP o typie płasko- i niepłaskonabłonkowym i ekspresją PD-L1 1-49%. Analiza wykazała, że leczenie cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z niwolumabem i ipilimumabem skojarzonymi z chemioterapią w analizowanej populacji chorych nie różniło się istotnie statystycznie pod względem wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie przy medianie okresu obserwacji wynoszącej blisko 1/1,5 roku (RR=1,35; 95%CI: 0,69; 2,67).

Tab. 57. Porównanie pośrednie skuteczności cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z niwolumabem i ipilimumabem skojarzonymi z chemioterapią w populacji pacjentów z płasko- i niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 1-49%: obiektywna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1.

Porównanie bezpośrednie, RR (95%CI)		Porównanie pośrednie, RR (95%CI)
Cemiplimab + ChT vs ChT	**Niwolumab + ipilimumab + ChT vs ChT**	**Cemiplimab + ChT vs niwolumab + ipilimumab + ChT**
2,18 (1,26; 3,78) 1 RCT (EMPOWER-Lung 3; N=175) Mediana obserwacji: 16,4 mies. (zakres: 8,5; 24,0)	1,61 (1,08; 2,39) 1 RCT (CheckMate 9LA; N=233) Mediana obserwacji: 13,2 (IQR: 6,4; 17,0)	1,35 (0,69; 2,67)

4.5 Analiza bezpieczeństwa

4.5.1 Bezpieczeństwo cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z chemioterapią (porównanie bezpośrednie)

Poniżej zestawiono porównanie bezpośrednie bezpieczeństwa cemiplimabu w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą o związki platyny z placebo skojarzeniu z chemioterapią z badania EMPOWER-Lung 3. Badanie dotyczyło **dawkowania zarejestrowanego przez EMA do stosowania u pacjentów z zaawansowanym NDRP z ekspresją PD-L1 ≥1% tj. w dawce 350 mg co 3 tygodnie (Q3W), podawane we wlewie dożylnym przez 30 minut** (ChPL Libtayo®). Włączeni do badania pacjenci otrzymywali cemiplimab (350 mg Q3W) lub placebo w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą o związki platyny przez maksymalnie 108 tygodni.

W opracowaniu przedstawiono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*, TRAE), zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (ang. *immune-related adverse events*, irAE) oraz zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*, TEAE). Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, a także zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym podzielono na dwie kategorie z uwzględnieniem stopnia nasilenia objawów tj. TRAE jakiegokolwiek stopnia oraz TRAE 3.-5. stopnia nasilenia.

Analiza bezpieczeństwa obejmowała wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przydzielonego leczenia, niezależnie od typu histologicznego NDRP oraz z jakimkolwiek stopniem ekspresji PD-L1. Dla subpopulacji pacjentów ze wskazania rejestracyjnego (pacjenci z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1≥1%) nie odnaleziono wyodrębnionych danych w zakresie oceny bezpieczeństwa leczenia. Bezpieczeństwo terapii cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią oceniono podczas mediany 38,5 miesięcy obserwacji (N=312) oraz mediany 21,3 miesięcy w przypadku pacjentów leczonych wyłącznie chemioterapią (N=153).

4.5.1.1 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

W Tab. 58 oraz Tab. 59 przedstawiono odpowiednio ogólne i szczegółowe dane dotyczące porównania bezpieczeństwa cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową z samą chemioterapią w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*, TRAE) oraz TRAE wraz z uwzględnieniem stopnia nasilenia objawów, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów w którejkolwiek z leczonych grup. TRAE, które wystąpiły u mniej niż 5% pacjentów umieszczono w aneksie 8.11. Dane dotyczą pacjentów z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP z jakimkolwiek stopniem ekspresji PD-L1. Zdarzenia niepożądane uszeregowano w kolejności od najwyższej częstości występowania u pacjentów przyjmujących cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią.

Wystąpienie TRAE odnotowano u 275 z 312 (88,1%) pacjentów leczonych cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową, w tym 28,8% chorych doświadczyło zdarzeń 3.-5. stopnia nasilenia. Wśród chorych otrzymujących wyłącznie chemioterapię, 129 ze 153 (84,3%) pacjentów doświadczyło TRAE, a 18,3% chorych TRAE 3.-5. stopnia.

W większości ogólnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem nie odnotowano znamiennej różnicy między grupą leczoną cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią a grupą kontrolną (pacjenci leczeni wyłącznie chemioterapią) w zakresie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek TRAE, TRAE prowadzącego do przerwania leczenia w jakimkolwiek stopniu nasilenia i w stopniu 3.-5. oraz TRAE prowadzącego do zgonu. Leczenie cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową w porównaniu do samej chemioterapii wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia jakiegokolwiek TRAE 3.-5. stopnia (RR=1,58; 95%CI: 1,08; 2,30; p=0,018).

W większości szczegółowych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem nie odnotowano znamiennej różnicy między grupą leczoną z cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią a grupą przyjmującą BSC w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Wyjątek stanowiło ryzyko wystąpienia biegunki jakiegokolwiek stopnia, które było istotnie statystycznie większe w grupie pacjentów przyjmujących cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do leczenia samą chemioterapią (RR=3,19; 95%CI: 1,13; 8,97; p=0,028). Dodatkowo odnotowano istotną statystycznie różnicę w zakresie ryzyka w zakresie wystąpienia hipomagnezemii jakiegokolwiek stopnia (RD=0,04; 95%CI: 0,01; 0,06; p=0,001), zwiększenia masy ciała (RD=0,04; 95%CI: 0,02; 0,07; p<0,005) oraz hiperkaliemii (RD=0,004; 95%CI: 0,01; 0,06; p=0,007), które było większe w grupie pacjentów przyjmujących cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do leczenia wyłącznie chemioterapią (nie odnotowano jednak istotnej statycznie różnicy w zakresie wymienionych punktów końcowych między analizowanymi grupami dla ryzyka względnego).

Tab. 58. Porównanie bezpieczeństwa cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią w populacji pacjentów z płasko- i niepłaskonabłonkowym NDRP w badaniu EMPOWER-Lung 3: ogólne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) według oceny badacza.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE)*	Cemiplimab + ChT**			ChT**			RR (95%CI), p-*value*	RD (95%CI), p-*value*
	n	N	%	n	N	%		
Jakiekolwiek TRAE	275	312	88,1	129	153	84,3	1,05 (0,97; 1,13) p=0,274	0,04 (-0,03; 0,11) p=0,269
Jakiekolwiek TRAE w stopniu ≥3	90	312	28,8	28	153	18,3	1,58 (1,08; 2,30) p=0,018	0,11 (0,03; 0,18) p=0,009
TRAE prowadzące do przerwania leczenia	10	312	3,2	1	153	0,7	4,90 (0,63; 37,96) p=0,128	0,03 (0,00; 0,05) p=0,032
TRAE prowadzące do przerwania leczenia w stopniu ≥3	7	312	2,%	1	153	0,7	3,43 (0,43; 27,65) p=0,247	0,02 (0,00; 0,04) p=0,134
TRAE prowadzące do zgonu	4	312	1,3	1	153	0,%	1,96 (0,22; 17,40) p=0,545	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,490

*zdarzenia niepożądane uszeregowano w kolejności od najwyższej częstości występowania w grupie cemiplimab+ChT

**ChT – dwulekowa chemioterapia

Tab. 59. Porównanie bezpieczeństwa cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią w populacji pacjentów z płasko- i niepłaskonabłonkowym NDRP w badaniu EMPOWER-Lung 3: szczegółowe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) według oceny badacza.

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE)*	TRAE jakiegokolwiek stopnia								TRAE 3.-5. stopnia							
	Cemiplimab + ChT**			ChT**			RR (95%CI), p-*value*	RD (95%CI), p-*value*	Cemiplimab + ChT**			ChT**			RR (95%CI), p-*value*	RD (95%CI), p-*value*
	n	N	%	n	N	%			n	N	%	n	N	%		
Niedokrwistość	127	312	40,7	52	153	34,0	1,20 (0,93; 1,55) p=0,171	0,07 (-0,03; 0,16) p=0,156	30	312	9,6	10	153	6,5	1,47 (0,74; 2,93) p=0,272	0,03 (-0,02; 0,08) p=0,237
Łysienie	114	312	36,5	65	153	42,5	0,86 (0,68; 1,09) p=0,209	-0,06 (-0,15; 0,04) p=0,219	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Nudności	71	312	22,8	25	153	16,3	1,39 (0,92; 2,10) p=0,116	0,06 (-0,01; 0,14) p=0,093	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Zwiększona ALT	45	312	14,4	19	153	12,4	1,16 (0,70; 1,92) p=0,558	0,02 (-0,05; 0,09) p=0,547	6	312	1,9	1	153	0,7	2,94 (0,36; 24,22) p=0,316	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,211
Neutropenia	45	312	14,4	19	153	12,4	1,16 (0,70; 1,92) p=0,558	0,02 (-0,05; 0,09) p=0,547	17	312	5,4	9	153	5,9	0,93 (0,42; 2,03) p=0,848	0,00 (-0,05; 0,04) p=0,850
Zmniejszony apetyt	42	312	13,5	16	153	10,5	1,29 (0,75; 2,21) p=0,361	0,03 (-0,03; 0,09) p=0,339	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594
Zwiększona AST	39	312	12,5	15	153	9,8	1,28 (0,73; 2,24) p=0,398	0,03 (-0,03; 0,09) p=0,376	1	312	0,3	1	153	0,7	0,49 (0,03; 7,79) p=0,613	0,00 (-0,02; 0,01) p=0,646
Małopłytkowość	39	312	12,5	19	153	12,4	1,01 (0,60; 1,68) p=0,980	0,00 (-0,06; 0,06) p=0,980	7	312	2,2	1	153	0,7	3,43 (0,43; 27,65) p=0,247	0,02 (0,00; 0,04) p=0,134
Hiperglikemia	33	312	10,6	12	153	7,8	1,35 (0,72; 2,54) p=0,354	0,03 (-0,03; 0,08) p=0,326	2	312	0,6	0	153	0,0	2,46 (0,12; 50,93) p=0,560	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,346
Wymioty	33	312	10,6	14	153	9,2	1,16 (0,64; 2,09) p=0,633	0,01 (-0,04; 0,07) p=0,624	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Bóle stawów	29	312	9,3	11	153	7,2	1,29 (0,66; 2,52) p=0,450	0,02 (-0,03; 0,07) p=0,428	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594
Astenia	28	312	9,0	10	153	6,5	1,37 (0,68; 2,75) p=0,372	0,02 (-0,03; 0,07) p=0,343	2	312	0,6	1	153	0,7	0,98 (0,09; 10,73) p=0,987	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,987
Zaparcia	28	312	9,0	12	153	7,8	1,14 (0,60; 2,19) p=0,684	0,01 (-0,04; 0,06) p=0,676	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Obwodowa neuropatia czuciowa	28	312	9,0	15	153	9,8	0,92 (0,50; 1,66) p=0,771	-0,01 (-0,07; 0,05) p=0,775	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-

Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	27	312	8,7	7	153	4,6	1,89 (0,84; 4,25) p=0,122	0,04 (0,00; 0,09) p=0,079	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Bezsenność	27	312	8,7	8	153	5,2	1,66 (0,77; 3,56) p=0,197	0,03 (-0,01; 0,08) p=0,154	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Biegunka	26	312	8,3	4	153	2,6	3,19 (1,13; 8,97) p=0,028	0,06 (0,02; 0,10) p=0,005	3	312	1,0	0	153	0,0	3,44 (0,18; 66,26) p=0,412	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,200
Zmęczenie	26	312	8,3	9	153	5,9	1,42 (0,68; 2,95) p=0,352	0,02 (-0,02; 0,07) p=0,320	3	312	1,0	1	153	0,7	1,47 (0,15; 14,03) p=0,737	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,718
Zmniejszona liczba białych krwinek	23	312	7,7	5	153	3,3	2,26 (0,87; 5,82) p=0,092	0,04 (0,00; 0,08) p=0,047	10	312	0,3	2	153	0,0	2,45 (0,54; 11,05) p=0,243	0,02 (-0,01; 0,05) p=0,161
Zwiększone stężenie mocznika we krwi	21	312	7,4	6	153	3,9	1,72 (0,71; 4,16) p=0,232	0,03 (-0,01; 0,07) p=0,184	0	312	3,2	0	153	1,3	-	-
Zwiększenie aktywności amylazy	18	312	6,7	4	153	2,6	2,21 (0,76; 6,41) p=0,146	0,03 (0,00; 0,07) p=0,087	1	312	0,0	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594
Zwiększona aktywność LDH we krwi	18	312	5,8	5	153	3,3	1,77 (0,67; 4,67) p=0,252	0,03 (-0,01; 0,06) p=0,200	0	312	0,3	0	153	0,0	-	-
Hipoalbuminemia	18	312	5,8	4	153	2,6	2,21 (0,76; 6,41) p=0,146	0,03 (0,00; 0,07) p=0,087	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Leukopenia	18	312	5,8	10	153	6,5	0,88 (0,42; 1,87) p=0,744	-0,01 (-0,05; 0,04) p=0,749	3	312	0,0	2	153	0,0	0,74 (0,12; 4,36) p=0,735	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,747
Hipokaliemia	17	312	5,8	4	153	2,6	2,08 (0,71; 6,09) p=0,179	0,03 (-0,01; 0,06) p=0,120	3	312	1,0	1	153	1,3	1,47 (0,15; 14,03) p=0,737	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,718
Neuropatia obwodowa	17	312	5,4	6	153	3,9	1,39 (0,56; 3,45) p=0,479	0,02 (-0,02; 0,06) p=0,451	0	312	1,0	0	153	0,7	-	-
Zmniejszona liczba płytek krwi	16	312	5,4	6	153	3,9	1,31 (0,52; 3,28) p=0,567	0,01 (-0,03; 0,05) p=0,547	3	312	0,0	0	153	0,0	3,44 (0,18; 66,26) p=0,412	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,200
Zmniejszenie masy ciała	16	312	5,1	6	153	3,9	1,31 (0,52; 3,28) p=0,567	0,01 (-0,03; 0,05) p=0,547	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Parestezje	15	312	5,1	3	153	2,0	2,45 (0,72; 8,34) p=0,151	0,03 (0,00; 0,06) p=0,084	0	312	1,0	0	153	0,0	-	-
Zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi	14	312	5,1	6	153	3,9	1,14 (0,45; 2,92) p=0,778	0,01 (-0,03; 0,04) p=0,773	0	312	0,3	1	153	0,0	0,16 (0,01; 4,00) p=0,267	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,427
Zwiększona masa ciała	14	312	5,1	0	153	0,0	14,27 (0,86; 237,62) p=0,064	0,04 (0,02; 0,07) p<0,001	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-

*zdarzenia niepożądane uszeregowano w kolejności od najwyższej częstości występowania w grupie cemiplimab+ChT
**ChT – dwulekowa chemioterapia

4.5.1.2 Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym

W Tab. 61 oraz Tab. 61 zestawiono odpowiednio częstość występowania ogólnych oraz szczegółowych zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym (ang. *immune-related adverse events*, irAE), które zostały zdefiniowane przez sponsora badania, wraz z uwzględnieniem stopnia nasilenia objawów. Zdarzenia niepożądane uszeregowano od najwyższej częstości u pacjentów przyjmujących cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią (irAE).

Wystąpienie zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym odnotowano u 59 z 312 (18,91%) pacjentów leczonych cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią, w tym 2,88% chorych doświadczyło zdarzeń 3.-5. stopnia nasilenia.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym, które występowały u pacjentów otrzymujących terapię cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią były: niedoczynność tarczycy, która wystąpiła u 24 z 312 (7,69%) pacjentów, w tym u 1 pacjenta było to irAE 3.-5. stopnia nasilenia, nadczynność tarczycy, która wystąpiła u 16 (5,1%) pacjentów oraz zwiększone stężenie TSH we krwi, które odnotowano u 13 (4,2%) pacjentów.

Tab. 60. Ogólne zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (irAE) związane z leczeniem cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią w populacji pacjentów z płasko- i niepłaskonabłonkowym NDRP.

Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym*	Cemiplimab + ChT**					
	irAE jakiegokolwiek stopnia			irAE stopnia 3.-5.		
	n	N	%	n	N	%
Jakiekolwiek irAE	59	312	18,9	9	312	2,9
irAE prowadzące do przerwania leczenia	3	312	0,7	3	312	0,9
irAE prowadzące do zgonu	1	312	0,3	1	312	0,3

*zdarzenia niepożądane uszeregowano w kolejności od najwyższej częstości występowania w grupie cemiplimab + ChT
**ChT - chemioterapia dwulekowa

Tab. 61. Szczegółowe zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (irAE) związane z leczeniem cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią w populacji pacjentów z płasko- i niepłaskonabłonkowym NDRP.

Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym*	Cemiplimab + ChT**					
	irAE jakiegokolwiek stopnia			irAE stopnia 3.-5.		
	n	N	%	n	N	%
Niedoczynność tarczycy	24	312	7,7	1	312	0,3
Nadczynność tarczycy	16	312	5,1	0	312	0,0
Zwiększenie stężenia TSH we krwi	13	312	4,2	0	312	0,0
Zapalenie płuc	5	312	1,6	1	312	0,3
Zwiększona aktywność ALT	2	312	0,6	2	312	0,6
Zapalenie skóry	2	312	0,6	0	312	0,0
Świąd	2	312	0,6	0	312	0,0
Wysypka	2	312	0,6	1	312	0,3
Zwiększona aktywność AspAT	1	312	0,3	0	312	0,0
Autoimmunologiczne zapalenie stawów	1	312	0,3	0	312	0,0
Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy	1	312	0,3	0	312	0,0
Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej we krwi	1	312	0,3	0	312	0,0
Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi	1	312	0,3	1	312	0,3
Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	1	312	0,3	0	312	0,0

Zapalenie jelita grubego	1	312	0,3	1	312	0,3
Cukrzyca	1	312	0,3	0	312	0,0
Zwiększona aktywność GGTP	1	312	0,3	1	312	0,3
Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym	1	312	0,3	0	312	0,0
Immunologiczne zapalenie płuc	1	312	0,3	1	312	0,3
Zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym	1	312	0,3	0	312	0,0
Łuszczyca	1	312	0,3	1	312	0,3
Wysypka plamisto-grudkowa	1	312	0,3	1	312	0,3

*zdarzenia niepożądane uszeregowano w kolejności od najwyższej częstości występowania w grupie cemiplimab + ChT

**ChT - chemioterapia dwulekowa oparta na związkach platyny

4.5.1.3 Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

W Tab. 62 zestawiono częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*, TEAE) wraz z uwzględnieniem stopnia nasilenia objawów.

Wystąpienie zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia odnotowano u 299 z 312 (95,8%) pacjentów leczonych cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią, w tym 43,6% chorych doświadczyło zdarzeń 3.-5. stopnia nasilenia. Wśród chorych otrzymujących BSC, 144 z 153 (94,1%) pacjentów doświadczyło TEAE, a 31,4% chorych TEAE 3.-5. stopnia nasilenia.

W większości zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą leczoną cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią a grupą leczoną samą chemioterapią. Wyjątek stanowiło ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek TEAE w 3.-5. stopniu nasilenia (RR=1,39; 95%CI: 1,06; 1,81; p=0,015) w grupie pacjentów stosujących cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią. Ryzyko wystąpienia jakichkolwiek TEAE jakiegokolwiek stopnia, TEAE prowadzących do przerwania leczenia lub do zgonu nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią a grupą przyjmującą wyłącznie chemioterapię.

Tab. 62. Porównanie bezpieczeństwa cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią w populacji pacjentów z płasko- i niepłaskonabłonkowym NDRP w badaniu EMPOWER-Lung 3: zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE).

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAE)*	Cemiplimab + ChT**			ChT**			RR (95%CI), p-*value*	RD (95%CI), p-*value*
	n	N	%	n	N	%		
Jakiekolwiek TEAE	299	312	95,8	144	153	94,1	1,02 (0,97; 1,07) p=0,440	0,02 (-0,03; 0,06) p=0,438
Jakiekolwiek TEAE w stopniu ≥3	136	312	43,6	48	153	31,4	1,39 (1,06; 1,81) p=0,015	0,12 (0,03; 0,21) p=0,009
TEAE prowadzące do przerwania leczenia	16	312	5,1	4	153	2,6	1,96 (0,67; 5,77) p=0,221	0,03 (-0,01; 0,06) p=0,161
TEAE prowadzące do przerwania leczenia w stopniu ≥3	13	312	4,2	4	153	2,6	1,59 (0,53; 4,81) p=0,408	0,02 (-0,02; 0,05) p=0,366
TEAE prowadzące do zgonu	19	312	6,1	12	153	7,8	0,78 (0,39; 1,56) p=0,476	-0,02 (-0,07; 0,03) p=0,494
TEAE prowadzące do zgonu w stopniu ≥3	19	312	6,1	12	153	7,8	0,78 (0,39; 1,56) p=0,476	-0,02 (-0,07; 0,03) p=0,494

*zdarzenia niepożądane uszeregowano w kolejności od najwyższej częstości występowania w grupie cemiplimab + ChT

**ChT – dwulekowa chemioterapia

4.5.1.4 Długoterminowe bezpieczeństwo cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią

Długoterminowe bezpieczeństwo cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią było oceniane w fazie przedłużonej randomizowanego badania klinicznego EMPOWER-Lung 3 (Makharadze 2023a). W Tab. 63 przedstawiono szczegółowe dane dotyczące porównania bezpieczeństwa cemiplimabu w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią z leczeniem wyłącznie chemiotera-

pią w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*, TRAE), które wystąpiły u ≥5% pacjentów w którejkolwiek z badanych grup.

Główna część randomizowanego badania klinicznego EMPOWER-Lung 3 (Gogishvili 2022) obejmowała 24-miesięczny okres obserwacji. W ramach fazy przedłużonej badania przedstawiono wyniki dla kolejnych 24 miesięcy leczenia. Zatem łącznie wyniki badania EMPOWER-Lung 3 obejmują 4-letni okres obserwacji. Pacjenci biorący udział w OLE (badanie fazy przedłużonej, ang. *open-label extension*) nie byli ponownie randomizowani.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 276 z 312 (88,5%) pacjentów, którzy przyjmowali cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapia, przy czym 30,1% pacjentów doświadczyło TRAE 3.-5. stopnia. Nie odnotowano znamiennej różnicy między grupą leczoną cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią a grupą przyjmującą BSC w zakresie ryzyka wystąpienia większości zdarzeń niepożądanych związanych z długoterminowym leczeniem. Wyniki badania wskazały, że leczenie cemiplimabem w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia biegunki jakiegokolwiek stopnia (RR=3,43; 95%CI: 1,23; 9,61 p=0,019) oraz niedoczynności tarczycy jakiegokolwiek stopnia (RR=4,09; 95%CI: 1,25; 13,32 p=0,020).

Tab. 63. Długoterminowe bezpieczeństwo cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) zaistniałe u ≥5% pacjentów z płasko- i niepłaskonabłonkowym NDRP biorących udział w przedłużonej fazie badania EMPOWER-Lung 3.

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia u ≥5% pacjentów (TEAE)*	TRAE jakiegokolwiek stopnia								TRAE 3.-5. stopnia							
	Cemiplimab + ChT**			ChT**			RR (95%CI), p-*value*	RD (95%CI), p-*value*	Cemiplimab + ChT**			ChT**			RR (95%CI), p-*value*	RD (95%CI), p-*value*
	n	N	%	n	N	%			n	N	%	n	N	%		
Jakiekolwiek TRAE	276	312	88,5	131	153	85,6	1,03 (0,96; 1,12) p=0,402	0,03 (-0,04; 0,09) p=0,398	94	312	30,1	28	153	18,3	1,65 (1,13; 2,40) p=0,009	0,12 (0,04; 0,20) p=0,004
TRAE prowadzące do przerwania leczenia	13	312	4,2	2	153	1,3	3,19 (0,73; 13,95) p=0,124	0,03 (0,00; 0,06) p=0,050	9	312	2,9	1	153	0,6	4,41 (0,56; 34,52) p=0,157	0,02 (0,00; 0,04) p=0,052
TRAE prowadzące do śmierci	4	312	1,3	1	153	0,6	1,96 (0,22; 17,40) p=0,545	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,490	4	312	1,3	1	153	0,6	1,96 (0,22; 17,40) p=0,545	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,490
Niedokrwistość	131	312	42,0	52	153	34,0	1,24 (0,96; 1,60) p=0,106	0,08 (-0,01; 0,17) p=0,091	33	312	10,6	10	153	6,5	1,62 (0,82; 3,20) p=0,166	0,04 (-0,01; 0,09) p=0,127
Łysienie	115	312	36,9	66	153	43,1	0,85 (0,68; 1,08) p=0,185	-0,06 (-0,16; 0,03) p=0,195	0	312	0,0	0	153	0,0	-	0,00 (-0,01; 0,01) p=1,000
Nudności	72	312	23,1	25	153	16,3	1,41 (0,94; 2,13) p=0,100	0,07 (-0,01; 0,14) p=0,078	0	312	0,0	0	153	0,0	-	0,00 (-0,01; 0,01) p=1,000
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	49	312	15,7	20	153	13,1	1,20 (0,74; 1,95) p=0,456	0,03 (-0,04; 0,09) p=0,441	6	312	1,9	1	153	0,6	2,94 (0,36; 24,22) p=0,316	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,211
Neutropenia	47	312	15,1	19	153	12,4	1,21 (0,74; 1,99) p=0,446	0,03 (-0,04; 0,09) p=0,429	18	312	5,8	9	153	5,9	0,98 (0,45; 2,13) p=0,961	0,00 (-0,05; 0,04) p=0,961
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	43	312	13,8	16	153	10,5	1,32 (0,77; 2,26) p=0,317	0,03 (-0,03; 0,10) p=0,291	1	312	0,3	1	153	0,6	0,49 (0,03; 7,79) p=0,613	0,00 (-0,02; 0,01) p=0,646
Zmniejszony apetyt	43	312	13,8	17	153	11,1	1,24 (0,73; 2,10) p=0,423	0,03 (-0,04; 0,09) p=0,404	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594
Małopłytkowość	39	312	12,5	19	153	12,4	1,01 (0,60; 1,68) p=0,980	0,00 (-0,06; 0,06) p=0,980	7	312	2,2	1	153	0,6	3,43 (0,43; 27,65) p=0,247	0,02 (0,00; 0,04) p=0,134

Wymioty	34	312	10,9	14	153	9,2	1,19 (0,66; 2,15) p=0,563	0,02 (-0,04; 0,07) p=0,550	0	312	0,0	0	153	0,0	-	0,00 (-0,01; 0,01) p=1,000
Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	33	312	10,6	8	153	5,2	2,02 (0,96; 4,27) p=0,065	0,05 (0,00; 0,10) p=0,033	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594
Hiperglikemia	33	312	10,6	13	153	8,5	1,24 (0,68; 2,30) p=0,483	0,02 (-0,04; 0,08) p=0,465	2	312	0,6	0	153	0,0	2,46 (0,12; 50,93) p=0,560	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,346
Bóle stawów	30	312	9,6	11	153	7,2	1,34 (0,69; 2,60) p=0,390	0,02 (-0,03; 0,08) p=0,364	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594
Astenia	29	312	9,3	10	153	6,5	1,42 (0,71; 2,84) p=0,319	0,03 (-0,02; 0,08) p=0,286	2	312	0,6	1	153	0,6	0,98 (0,09; 10,73) p=0,987	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,987
Zaparcia	29	312	9,3	12	153	7,8	1,19 (0,62; 2,26) p=0,605	0,01 (-0,04; 0,07) p=0,594	0	312	0,0	0	153	0,0	-	0,00 (-0,01; 0,01) p=1,000
Zmęczenie	29	312	9,3	9	153	5,9	1,58 (0,77; 3,25) p=0,215	0,03 (-0,02; 0,08) p=0,175	3	312	1,0	1	153	0,6	1,47 (0,15; 14,03) p=0,737	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,718
Bezsenność	29	312	9,3	8	153	5,2	1,78 (0,83; 3,80) p=0,137	0,04 (-0,01; 0,09) p=0,095	0	312	0,0	0	153	0,0	-	0,00 (-0,01; 0,01) p=1,000
Obwodowa neuropatia czuciowa	29	312	9,3	15	153	9,8	0,95 (0,52; 1,71) p=0,860	-0,01 (-0,06; 0,05) p=0,861	0	312	0,0	0	153	0,0	-	0,00 (-0,01; 0,01) p=1,000
Biegunka	28	312	9,0	4	153	2,6	3,43 (1,23; 9,61) p=0,019	0,06 (0,02; 0,10) p=0,002	3	312	1,0	0	153	0,0	3,44 (0,18; 66,26) p=0,412	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,200
Niedoczynność tarczycy	25	312	8,0	3	153	2,0	4,09 (1,25; 13,32) p=0,020	0,06 (0,02; 0,10) p=0,001	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594
Spadek liczby białych krwinek	23	312	7,4	5	153	3,3	2,26 (0,87; 5,82) p=0,092	0,04 (0,00; 0,08) p=0,047	10	312	3,2	2	153	1,3	2,45 (0,54; 11,05) p=0,243	0,02 (-0,01; 0,05) p=0,161
Zwiększone stężenie mocznika we krwi	22	312	7,1	6	153	4,0	1,80 (0,74; 4,34) p=0,192	0,03 (-0,01; 0,07) p=0,143	0	312	0,0	0	153	0,0	-	0,00 (-0,01; 0,01) p=1,000
Zwiększenie aktywności dehydrogenazy	20	312	6,4	5	153	3,8	1,96 (0,75; 5,13) p=0,169	0,03 (-0,01; 0,07) p=0,116	0	312	0,0	0	153	0,0	-	0,00 (-0,01; 0,01) p=1,000

mleczanowej we krwi																
Hipoalbuminemia	19	312	6,1	5	153	3,8	1,86 (0,71; 4,90) p=0,207	0,03 (-0,01; 0,07) p=0,153	0	312	0,0	0	153	0,0	-	0,00 (-0,01; 0,01) p=1,000
Hipokaliemia	19	312	6,1	4	153	2,6	2,33 (0,81; 6,73) p=0,118	0,03 (0,00; 0,07) p=0,063	3	312	1,0	1	153	0,6	1,47 (0,15; 14,03) p=0,737	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,718
Zmniejszona liczba płytek	19	312	6,1	6	153	4,0	1,55 (0,63; 3,81) p=0,336	0,02 (-0,02; 0,06) p=0,296	4	312	1,3	0	153	0,0	4,43 (0,24; 81,73) p=0,317	0,01 (0,00; 0,03) p=0,115
Zwiększona aktywność amylazy	18	312	5,8	5	153	3,3	1,77 (0,67; 4,67) p=0,252	0,03 (-0,01; 0,06) p=0,200	1	312	0,3	1	153	0,6	0,49 (0,03; 7,79) p=0,613	0,00 (-0,02; 0,01) p=0,646
Leukopenia	18	312	5,8	10	153	6,5	0,88 (0,42; 1,87) p=0,744	-0,01 (-0,05; 0,04) p=0,749	5	312	1,6	2	153	1,3	1,23 (0,24; 6,25) p=0,806	0,00 (-0,02; 0,03) p=0,799
Neuropatia obwodowa	18	312	5,8	6	153	3,9	1,47 (0,60; 3,63) p=0,402	0,02 (-0,02; 0,06) p=0,368	0	312	0,0	0	153	0,0	-	0,00 (-0,01; 0,01) p=1,000
Zmniejszenie masy ciała	18	312	5,8	6	153	3,9	1,47 (0,60; 3,63) p=0,402	0,02 (-0,02; 0,06) p=0,368	0	312	0,0	0	153	0,0	-	0,00 (-0,01; 0,01) p=1,000
Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej we krwi	17	312	5,4	10	153	6,5	0,83 (0,39; 1,78) p=0,637	-0,01 (-0,06; 0,04) p=0,647	0	312	0,0	0	153	0,0	-	0,00 (-0,01; 0,01) p=1,000
Wysypka	17	312	5,4	4	153	2,6	2,08 (0,71; 6,09) p=0,179	0,03 (-0,01; 0,06) p=0,120	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594
Zwiększona masa ciała	16	312	5,1	0	153	0,0	16,24 (0,98; 268,86) p=0,052	0,05 (0,02; 0,08) p=0,000	0	312	0,0	0	153	0,0	-	0,00 (-0,01; 0,01) p=1,000

4.5.2 Bezpieczeństwo cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią w porównaniu z komparatorami w leczeniu NDRP z ekspresją PD-L1 ≥50% (porównania pośrednie)

W poniższym podrozdziale przedstawiono wyniki porównania pośredniego cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z monoterapiami: pembrolizumabem, atezolizumabem i cemiplimabem.

Dane w zakresie bezpieczeństwa obejmowały populację *as-treated* z poszczególnych badań. Brak jest dostępnych danych dla subpopulacji pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 ≥50%, zgodnie ze wskazaniem refundacyjnym dla monoterapii, stąd analiza bezpieczeństwa przeprowadzona została w szerszej populacji chorych. Wyniki z poszczególnych badań komparatorów w monoterapii NDRP przedstawiono w aneksie 8.11.

Do ocenianych punktów końcowych w zakresie bezpieczeństwa należały: zdarzenia niepożądane 3.-5. stopnia nasilenia, zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym 3.-5. stopnia nasilenia oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

4.5.2.1 Cemiplimab z ChT vs. pembrolizumab w monoterapii

Poniżej przedstawiono porównanie pośrednie cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny z pembrolizumabem w monoterapii przez wspólny komparator – chemioterapię. Porównanie przeprowadzono metodą Buchera (Bucher 1997) zaadoptowaną przez Songa do oceny miar bezwzględnych (Song 2003). Populację badań porównywanych terapii stanowili pacjenci z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP. W badaniu cemiplimabu EMPOWER-Lung 3 analizą bezpieczeństwa objęto pacjentów z jakąkolwiek ekspresją PD-L1, z kolei w badaniach pembrolizumabu pacjenci wykazywali ekspresję PD-L1 ≥1% lub ≥50%, odpowiednio w badaniu KEYNOTE-042 i KEYNOTE-024. Populację pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥50% analizowano wyłącznie w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych (AE) 3.-5. stopnia nasilenia, z racji braku tych danych w badaniu KEYNOTE-042 obejmującym szerszą populacje pod kątem PD-L1, zbliżoną do tej z badania cemiplimabu.

Porównanie pośrednie wykazało, że leczenie cemiplimabem skojarzonym z chemioterapią nie różniło się istotnie statystycznie względem leczenia pembrolizumabem w monoterapii w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym 3.-5. stopnia nasilenia oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, dla mediany obserwacji około 1 roku. Porównanie pośrednie w zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych 3.-5. stopnia nasilenia wskazało na większe ryzyko wystąpienia tych AE w grupie pacjentów leczonych cemiplimabem skojarzonym z chemioterapią w porównaniu do monoterapii pembrolizumabem (RR=1,90; 95%CI: 1,38; 2,63) dla mediany obserwacji około 1 roku (na uwadze należy mieć jednak węższą, pod względem ekspresji PD-L1, populację chorych w badaniu pembrolizumabu). Wyniki przedstawiono w Tab. 64.

Tab. 64. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z pembrolizumabem w monoterapii.

Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia	Porównanie bezpośrednie, RR (95%CI)		Porównanie pośrednie, RR (95%CI)
	Cemiplimab + ChT vs ChT	Pembrolizumab vs ChT	Cemiplimab + ChT vs pembrolizumab
Zdarzenia niepożądane 3.-5. stopnia nasilenia	1,39 (1,06; 1,81) 1 RCT (EMPOWER-Lung 3; N=465) Mediana obserwacji: 16,4 mies. (zakres: 8,5; 24,0) Populacja: płasko- lub niepłaskonabłonkowy NDRP z jakąkolwiek ekspresją PD-L1	0,73 (0,61; 0,88) 1 RCT (KEYNOTE-024; N=304) Mediana obserwacji: 12,8 mies. (IQR: 6,0; 20,0) Populacja: płasko- lub niepłaskonabłonkowy NDRP z PD-L1 ≥50%*	1,90 (1,38; 2,63)
Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym 3.-5. stopnia nasilenia	9,35 (0,55; 159,57) 1 RCT (EMPOWER-Lung 3; N=465) Mediana obserwacji: 16,4 mies. (zakres: 8,5; 24,0) Populacja: płasko- lub niepłaskonabłonkowy NDRP z jakąkolwiek ekspresją PD-L1	5,48 (2,72; 11,03) 1 RCT (KEYNOTE-042; N=1251) Mediana obserwacji: 12,8 (IQR: 6,0; 20,0) Populacja: płasko- lub niepłaskonabłonkowy NDRP z PD-L1 ≥1%	1,71 (0,09; 31,64)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	1,96 (0,67; 5,77) 1 RCT (EMPOWER-Lung 3; N=465) Mediana obserwacji: 16,4 mies. (zakres: 8,5; 24,0) Populacja: płasko- lub niepłaskonabłonkowy NDRP z jakąkolwiek ekspresją PD-L1	1,33 (1,05; 1,70) 1 RCT (KEYNOTE-042; N=1251) Mediana obserwacji: 12,8 (IQR: 6,0; 20,0) Populacja: płasko- lub niepłaskonabłonkowy NDRP z PD-L1 ≥1%	1,47 (0,49; 4,44)

* wyniki przedstawiono dla tej populacji chorych z racji braku danych dla omawianego PK w badaniu KEYNOTE-042

4.5.2.2 Cemiplimab z ChT vs. atezolizumab w monoterapii

Poniżej przedstawiono porównanie pośrednie cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny z atezolizumabem w monoterapii przez wspólny komparator – chemioterapię. Porównanie przeprowadzono metodą Buchera (Bucher 1997) zaadoptowaną przez Songa do oceny miar bezwzględnych (Song 2003). Populację badań porównywanych terapii stanowili pacjenci z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP. W badaniu cemiplimabu EMPOWER-Lung 3 analizą bezpieczeństwa objęto pacjentów z jakąkolwiek ekspresją PD-L1, z kolei w badaniu atezolizumabu pacjenci wykazywali ekspresję PD-L1 ≥1%.

Porównanie pośrednie wykazało, że leczenie cemiplimabem skojarzonym z chemioterapią wiązało się z wyższym ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych 3.-5. stopnia nasilenia (RR=2,32; 95%CI: 1,66; 3,23) oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (RR=5,16; 95%CI: 1,56; 17,05) w porównaniu do monoterapii atezolizumabem, dla mediany obserwacji powyżej 1 roku. Porównanie pośrednie obu terapii w zakre-

sie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym 3.-5. stopnia nasilenia nie wykazało istotnej statystycznie różnicy między cemiplimabem skojarzonym z chemioterapią a atezolizumabem w monoterapii. Wyniki przedstawiono w Tab. 65.

Tab. 65. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z atezolizumabem w monoterapii.

Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia	Porównanie bezpośrednie, RR (95%CI)		Porównanie pośrednie, RR (95%CI)
	Cemiplimab + ChT vs ChT	Atezolizumab vs ChT	Cemiplimab + ChT vs atezolizumab
Zdarzenia niepożądane 3.-5. stopnia nasilenia	1,39 (1,06; 1,81) 1 RCT (EMPOWER-Lung 3; N=465) Mediana obserwacji: 16,4 mies. (zakres: 8,5; 24,0) Populacja: płasko- lub niepłaskonabłonkowy NDRP z jakąkolwiek ekspresją PD-L1	0,60 (0,49; 0,73) 1 RCT (IMpower110; N=549) Mediana obserwacji: 13,4 mies. (zakres: 0-35) Populacja: płasko- lub niepłaskonabłonkowy NDRP z PD-L1 ≥1%	2,32 (1,66; 3,23)
Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym 3.-5. stopnia nasilenia	9,35 (0,55; 159,57) 1 RCT (EMPOWER-Lung 3; N=465) Mediana obserwacji: 16,4 mies. (zakres: 8,5; 24,0) Populacja: płasko- lub niepłaskonabłonkowy NDRP z jakąkolwiek ekspresją PD-L1	4,37 (1,51; 12,67) 1 RCT (IMpower110; N=549) Mediana obserwacji: 13,4 mies. (zakres: 0-35) Populacja: płasko- lub niepłaskonabłonkowy NDRP z PD-L1 ≥1%	2,14 (0,10; 44,20)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	1,96 (0,67; 5,77) 1 RCT (EMPOWER-Lung 3; N=465) Mediana obserwacji: 16,4 mies. (zakres: 8,5; 24,0) Populacja: płasko- lub niepłaskonabłonkowy NDRP z jakąkolwiek ekspresją PD-L1	0,38 (0,23; 0,65) 1 RCT (IMpower110; N=549) Mediana obserwacji: 13,4 mies. (zakres: 0-35) Populacja: płasko- lub niepłaskonabłonkowy NDRP z PD-L1 ≥1%	5,16 (1,56; 17,05)

4.5.2.3 Cemiplimab z ChT vs. cemiplimab w monoterapii

Poniżej przedstawiono porównanie pośrednie cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny z cemiplimabem w monoterapii przez wspólny komparator - chemioterapię. Porównanie przeprowadzono metodą Buchera (Bucher 1997) zaadoptowaną przez Songa do oceny miar bezwzględnych (Song 2003). Populację badań porównywanych terapii stanowili pacjenci z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP. W badaniu cemiplimabu EMPOWER-Lung 3 analizą bezpieczeństwa objęto pacjentów z jakąkolwiek ekspresją PD-L1, z kolei w badaniu cemiplimabu w monoterapii pacjenci wykazywali ekspresję PD-L1 ≥1%.

Porównanie pośrednie wykazało, że leczenie cemiplimabem skojarzonym z chemioterapią nie różniło się istotnie statystycznie względem leczenia cemiplimabem w monoterapii w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym 3.-5. stopnia

nasilenia oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, dla mediany obserwacji około 1 roku. Porównanie pośrednie w zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych 3.-5. stopnia nasilenia wskazało na większe ryzyko wystąpienia tych AE w grupie pacjentów leczonych cemiplimabem skojarzonym z chemioterapią w porównaniu do cemiplimabu w monoterapii (RR=1,81; 95%CI: 1,31; 2,49). Wyniki przedstawiono w Tab. 66.

Tab. 66. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z cemiplimabem w monoterapii.

Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia	Porównanie bezpośrednie, RR (95%CI)		Porównanie pośrednie, RR (95%CI)
	Cemiplimab + ChT vs ChT	Cemiplimab vs ChT	Cemiplimab + ChT vs cemiplimab
Zdarzenia niepożądane 3.-5. stopnia nasilenia	1,39 (1,06; 1,81) 1 RCT (EMPOWER-Lung 3; N=465) Mediana obserwacji: 16,4 mies. (zakres: 8,5; 24,0) Populacja: płasko- lub niepłaskonabłonkowy NDRP z jakąkolwiek ekspresją PD-L1	0,77 (0,64; 0,91) 1 RCT (EMPOWER-Lung 1; N=697) Mediana obserwacji: 13,1 mies. (IQR: 8,6; 20,2) Populacja: płasko- lub niepłaskonabłonkowy NDRP z PD-L1 ≥1%	1,81 (1,31; 2,49)
Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym 3.-5. stopnia nasilenia	9,35 (0,55; 159,57) 1 RCT (EMPOWER-Lung 3; N=465) Mediana obserwacji: 16,4 mies. (zakres: 8,5; 24,0) Populacja: płasko- lub niepłaskonabłonkowy NDRP z jakąkolwiek ekspresją PD-L1	12,52 (1,65; 95,22) 1 RCT (EMPOWER-Lung 1; N=697) Mediana obserwacji: 13,1 mies. (IQR: 8,6; 20,2) Populacja: płasko- lub niepłaskonabłonkowy NDRP z PD-L1 ≥1%	0,75 (0,02; 24,38)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	1,96 (0,67; 5,77) 1 RCT (EMPOWER-Lung 3; N=465) Mediana obserwacji: 16,4 mies. (zakres: 8,5; 24,0) Populacja: płasko- lub niepłaskonabłonkowy NDRP z jakąkolwiek ekspresją PD-L1	1,58 (0,83; 3,02) 1 RCT (EMPOWER-Lung 1; N=697) Mediana obserwacji: 13,1 mies. (IQR: 8,6; 20,2) Populacja: płasko- lub niepłaskonabłonkowy NDRP z PD-L1 ≥1%	1,24 (0,35; 4,35)

4.5.3 Bezpieczeństwo cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią w porównaniu z komparatorami w leczeniu NDRP z ekspresją PD-L1 <50% (porównania pośrednie)

W poniższym podrozdziale przedstawiono wyniki porównania pośredniego cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z pembrolizumabem w skojarzeniu pemetreksedem i pochodną

platyny, pembrolizumabem w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatyną oraz niwolumabem i ipilimumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny.

Dane w zakresie bezpieczeństwa obejmowały populację *as-treated* z poszczególnych badań. Brak jest dostępnych danych dla subpopulacji pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 1-49%, zgodnie ze wskazaniem refundacyjnym dla leczenia skojarzonego, stąd analiza bezpieczeństwa przeprowadzona została w szerszej populacji chorych. Wyniki z poszczególnych badań komparatorów w leczeniu skojarzonym NDRP przedstawiono w aneksie 8.13.

Do ocenianych punktów końcowych w zakresie bezpieczeństwa należały: zdarzenia niepożądane 3.-5. stopnia nasilenia, zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym 3.-5. stopnia nasilenia oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

4.5.3.1 Cemiplimab z ChT vs. pembrolizumab z ChT

Poniżej przedstawiono porównanie pośrednie cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny z pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią przez wspólny komparator - chemioterapię. Porównanie przeprowadzono metodą Buchera (Bucher 1997) zaadoptowaną przez Songa do oceny miar bezwzględnych (Song 2003). Populację badań porównywanych terapii stanowili pacjenci z jakąkolwiek ekspresją PD-L1. Badania różniły się pod względem typu histologicznego raka. Populację badania cemiplimabu stanowili pacjenci z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP, z kolei badania pembrolizumabu obejmowały pacjentów wyłącznie z niepłaskonabłonkowym NDRP (KEYNOTE-189, KEYNOTE-021G) lub wyłącznie z płaskonabłonkowym NDRP (KEYNOTE-407).

Porównanie pośrednie wykazało, że leczenie cemiplimabem skojarzonym z chemioterapią nie różniło się istotnie statystycznie względem leczenia pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, a także ryzyka wystąpienia AE o podłożu immunologicznym 3.-5. stopnia nasilenia. Wyjątek stanowiło porównanie terapii na podstawie jednego z trzech badań pembrolizumabu skojarzonego z pemetreksedem i karboplatyną - KEYNOTE-021G, dla którego wskazano na istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia irAE 3.-5. stopnia nasilenia w grupie leczonych cemiplimabem. Pod uwagę należy jednak wziąć stosunkowo małą liczebność chorych (465 vs. 121), krótszy czas obserwacji (16,4 vs. 10.6 mies.) i zawężoną populację chorych (płasko- i niepłaskonabłonkowy NDRP vs. niepłaskonabłonkowy NDRP) w badaniu pembrolizumabu. Porównanie pośrednie w zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek AE 3.-5. stopnia nasilenia wskazało na istotnie wyższe ryzyko tych AE w grupie z cemiplimabem w porównaniu do pembrolizumabu skojarzonego z pemetreksedem i pochodną platyny, jednak wyłącznie przy porównaniu danych z badań pembrolizumabu obejmujących pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP. W przypadku porównania obu analizowanych terapii w zakresie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek AE 3.-5. stopnia nasilenia w populacji badania pembrolizumabu w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatyną obejmującej płaskonabłonkowy typ histologiczny raka nie wskazano na istotną statystycznie różnicę miedzy dwiema terapiami. Wyniki przedstawiono w Tab. 67.

Tab. 67. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią.

Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia	Porównanie bezpośrednie, RR (95%CI)		Porównanie pośrednie, RR (95%CI)
	Cemiplimab + ChT vs ChT	Pembrolizumab + ChT vs ChT	Cemiplimab + ChT vs pembrolizumab + ChT
Zdarzenia niepożądane 3.-5. stopnia nasilenia	1,39 (1,06; 1,81) 1 RCT (EMPOWER-Lung 3; N=465) Mediana obserwacji: 16,4 mies. (zakres: 8,5; 24,0) Populacja: płasko- lub niepłaskonabłonkowy NDRP z jakąkolwiek ekspresją PD-L1	1,02 (0,90; 1,15) 1 RCT (KEYNOTE-189; N=607) Mediana obserwacji: 10,5 mies. (zakres: 0,2; 20,4) Populacja: niepłaskonabłonkowy NDRP z jakąkolwiek ekspresją PD-L1 *pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny	1,36 (1,02; 1,83)
	1,39 (1,06; 1,81) 1 RCT (EMPOWER-Lung 3; N=465) Mediana obserwacji: 16,4 mies. (zakres: 8,5; 24,0) Populacja: płasko- lub niepłaskonabłonkowy NDRP z jakąkolwiek ekspresją PD-L1	1,06 (0,96; 1,18) 1 RCT (KEYNOTE-407; N=558) Mediana obserwacji: 14,3 mies. (zakres: 0,1; 31,3) Populacja: płaskonabłonkowy NDRP z jakąkolwiek ekspresją PD-L1 *pembrolizuamb w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem	1,31 (0,98; 1,75)
	1,49 (1,16; 1,92) 1 RCT (EMPOWER-Lung 3; N=465) Mediana obserwacji: 28,4 mies. (IQR: 26,0; 31,0) Populacja: płasko- lub niepłaskonabłonkowy NDRP z jakąkolwiek ekspresją PD-L1	1,08 (0,96; 1,21) 1 RCT (KEYNOTE-189; N=607) Mediana obserwacji: 23,1 mies. (zakres: 18,6; 30,9) Populacja: niepłaskonabłonkowy NDRP z jakąkolwiek ekspresją PD-L1 *pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny	1,38 (1,05; 1,82)

Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia	Porównanie bezpośrednie, RR (95%CI)		Porównanie pośrednie, RR (95%CI)
	Cemiplimab + ChT vs ChT	Pembrolizumab + ChT vs ChT	Cemiplimab + ChT vs pembrolizumab + ChT
Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym 3.-5. stopnia nasilenia	9,35 (0,55; 159,57) 1 RCT (EMPOWER-Lung 3; N=465) Mediana obserwacji: 16,4 mies. (zakres: 8,5; 24,0) Populacja: płasko- lub niepłaskonabłonkowy NDRP z jakąkolwiek ekspresją PD-L1	2,10 (0,20; 22,57) 1 RCT (KEYNOTE-021G; N=121) Mediana obserwacji: 10,6 mies. (IQR: 8,2; 13,3) Populacja: niepłaskonabłonkowy NDRP z jakąkolwiek ekspresją PD-L1 *pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny	4,45 (0,11; 178,44)
	9,35 (0,55; 159,57) 1 RCT (EMPOWER-Lung 3; N=465) Mediana obserwacji: 16,4 mies. (zakres: 8,5; 24,0) Populacja: płasko- lub niepłaskonabłonkowy NDRP z jakąkolwiek ekspresją PD-L1	2,00 (0,98; 4,06) 1 RCT (KEYNOTE-189; N=121) Mediana obserwacji: 10,5 mies. (zakres: 0,2; 20,4) Populacja: niepłaskonabłonkowy NDRP z jakąkolwiek ekspresją PD-L1 *pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny	4,68 (0,25; 86,93)
	9,35 (0,55; 159,57) 1 RCT (EMPOWER-Lung 3; N=465) Mediana obserwacji: 16,4 mies. (zakres: 8,5; 24,0) Populacja: płasko- lub niepłaskonabłonkowy NDRP z jakąkolwiek ekspresją PD-L1	4,14 (2,04; 8,42) 1 RCT (KEYNOTE-407; N=558) Mediana obserwacji: 14,3 mies. (zakres: 0,1; 31,3) Populacja: płaskonabłonkowy NDRP z jakąkolwiek ekspresją PD-L1 *pembrolizuamb w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem	2,26 (0,12; 41,98)

Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia	Porównanie bezpośrednie, RR (95%CI)		Porównanie pośrednie, RR (95%CI)
	Cemiplimab + ChT vs ChT	Pembrolizumab + ChT vs ChT	Cemiplimab + ChT vs pembrolizumab + ChT
	9,35 (0,55; 159,57) 1 RCT (EMPOWER-Lung 3; N=465) Mediana obserwacji: 28,4 mies. (IQR: 26,0; 31,0) Populacja: płasko- lub niepłaskonabłonkowy NDRP z jakąkolwiek ekspresją PD-L1	2,44 (1,21; 4,90) 1 RCT (KEYNOTE-189; N=121) Mediana obserwacji: 23,1 mies. (zakres: 18,6; 30,9) Populacja: niepłaskonabłonkowy NDRP z jakąkolwiek ekspresją PD-L1 *pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny	3,83 (0,21; 71,06)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	1,96 (0,67; 5,77) 1 RCT (EMPOWER-Lung 3; N=465) Mediana obserwacji: 16,4 mies. (zakres: 8,5; 24,0) Populacja: płasko- lub niepłaskonabłonkowy NDRP z jakąkolwiek ekspresją PD-L1	1,05 (0,36; 3,08) 1 RCT (KEYNOTE-021G; N=121) Mediana obserwacji: 10,6 mies. (IQR: 8,2; 13,3) Populacja: niepłaskonabłonkowy NDRP z jakąkolwiek ekspresją PD-L1 *pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny	1,87 (0,41; 8,54)
	1,96 (0,67; 5,77) 1 RCT (EMPOWER-Lung 3; N=465) Mediana obserwacji: 16,4 mies. (zakres: 8,5; 24,0) Populacja: płasko- lub niepłaskonabłonkowy NDRP z jakąkolwiek ekspresją PD-L1	1,86 (1,29; 2,68) 1 RCT (KEYNOTE-189; N=121) Mediana obserwacji: 10,5 mies. (zakres: 0,2; 20,4) Populacja: niepłaskonabłonkowy NDRP z jakąkolwiek ekspresją PD-L1 *pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny	1,05 (0,34; 3,28)

Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia	Porównanie bezpośrednie, RR (95%CI)		Porównanie pośrednie, RR (95%CI)
	Cemiplimab + ChT vs ChT	Pembrolizumab + ChT vs ChT	Cemiplimab + ChT vs pembrolizumab + ChT
	1,96 (0,67; 5,77) 1 RCT (EMPOWER-Lung 3; N=465) Mediana obserwacji: 16,4 mies. (zakres: 8,5; 24,0) Populacja: płasko- lub niepłaskonabłonkowy NDRP z jakąkolwiek ekspresją PD-L1	2,07 (1,45; 2,95) 1 RCT (KEYNOTE-407; N=558) Mediana obserwacji: 14,3 mies. (zakres: 0,1; 31,3) Populacja: płaskonabłonkowy NDRP z jakąkolwiek ekspresją PD-L1 *pembrolizuamb w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem	0,95 (0,30; 2,94)
	1,33 (0,57; 3,10) 1 RCT (EMPOWER-Lung 3; N=465) Mediana obserwacji: 28,4 mies. (IQR: 26,0; 31,0) Populacja: płasko- lub niepłaskonabłonkowy NDRP z jakąkolwiek ekspresją PD-L1	2,06 (1,46; 2,89) 1 RCT (KEYNOTE-189; N=121) Mediana obserwacji: 23,1 mies. (zakres: 18,6; 30,9) Populacja: niepłaskonabłonkowy NDRP z jakąkolwiek ekspresją PD-L1 *pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny	0,65 (0,26; 1,61)

4.5.3.2 Cemiplimab z ChT vs. niwolumab z ipilimumabem i ChT

Poniżej przedstawiono porównanie pośrednie cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny z niwolumabem i ipilimumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny przez wspólny komparator – chemioterapię. Porównanie przeprowadzono metodą Buchera (Bucher 1997) zaadoptowaną przez Songa do oceny miar bezwzględnych (Song 2003). Populację badań porównywanych interwencji stanowili pacjenci z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP z jakąkolwiek ekspresją PD-L1. Na podstawie dostępnych danych analizę bezpieczeństwa przeprowadzono wyłącznie w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.

Porównanie pośrednie wykazało, że leczenie cemiplimabem skojarzonym z chemioterapią nie różniło się istotnie statystycznie względem leczenia niwolumabem i ipilimumabem skojarzonymi z chemioterapią w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia przy medianie obserwacji wynoszącej 1,5/2 lata. Wyniki przedstawiono w Tab. 68.

Tab. 68. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z niwolumabem i ipilimumabem skojarzonymi z chemioterapią.

Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia	Porównanie bezpośrednie, RR (95%CI)		Porównanie pośrednie, RR (95%CI)
	Cemiplimab + ChT vs ChT	Niwolumab + ipilimumab + ChT vs ChT	Cemiplimab + ChT vs niwolumab + ipilimumab + ChT
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	1,96 (0,67; 5,77) 1 RCT (EMPOWER-Lung 3; N=465) Mediana obserwacji: 16,4 mies. (zakres: 8,5; 24,0) Populacja: płasko- lub niepłaskonabłonkowy NDRP z jakąkolwiek ekspresją PD-L1	1,65 (1,24; 2,20) 1 RCT (CheckMate 9LA; N=707) Mediana obserwacji: 23,0 mies. (zakres: bd) Populacja: płasko- lub niepłaskonabłonkowy NDRP z jakąkolwiek ekspresją PD-L1	1,19 (0,39; 3,62)
	1,33 (0,57; 3,10) 1 RCT (EMPOWER-Lung 3; N=465) Mediana obserwacji: 28,4 mies. (IQR: 26,0; 31,0) Populacja: płasko- lub niepłaskonabłonkowy NDRP z jakąkolwiek ekspresją PD-L1	1,65 (1,24; 2,20) 1 RCT (CheckMate 9LA; N=707) Mediana obserwacji: 23,0 mies. (zakres: bd) Populacja: płasko- lub niepłaskonabłonkowy NDRP z jakąkolwiek ekspresją PD-L1	0,81 (0,33; 1,97)

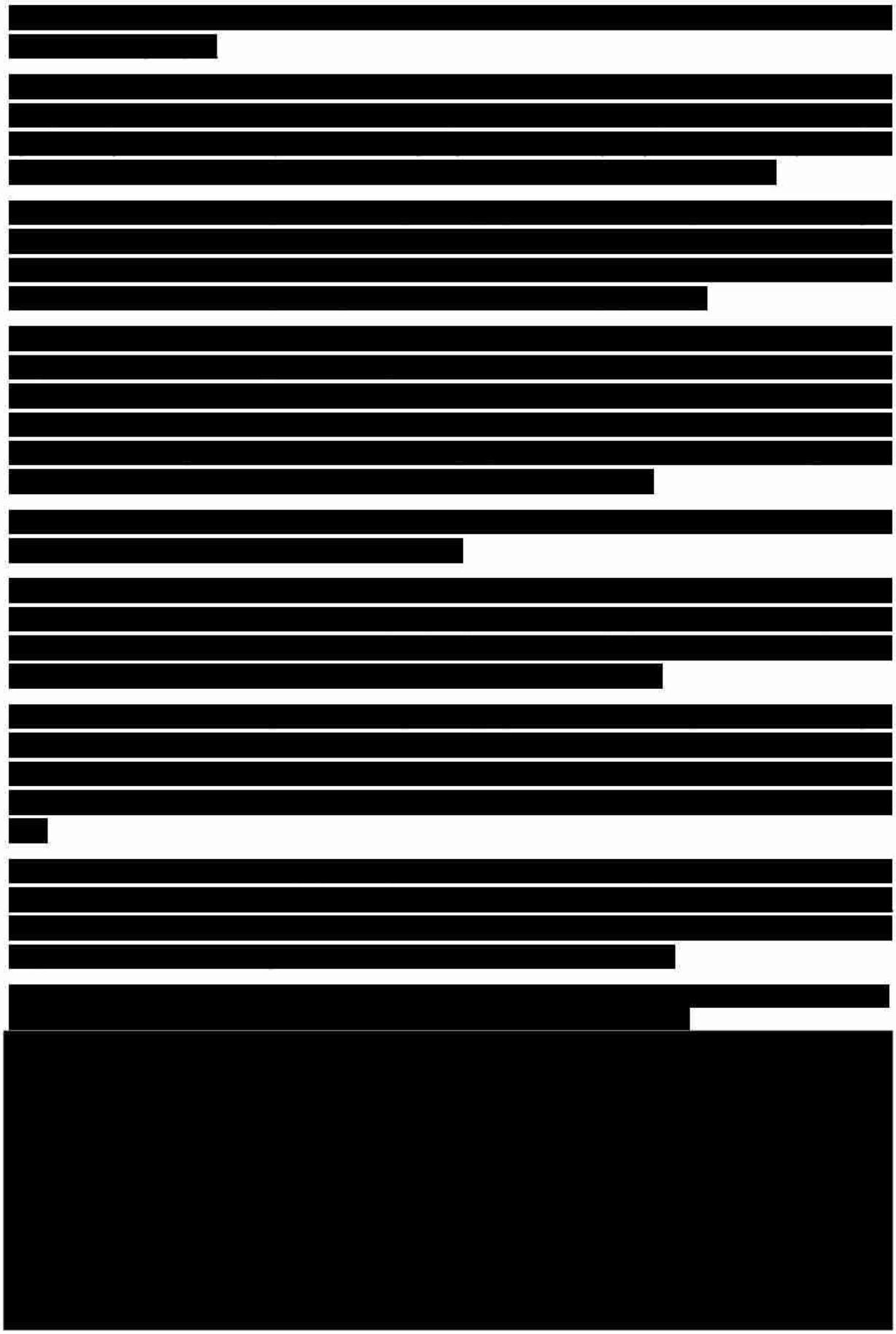
4.6 Wyniki metaanalizy sieciowej

[redacted]

4.6.1 Skuteczność

[redacted]

[redacted]



[redacted]

4.6.2 Bezpieczeństwo

[redacted]

[redacted]

4.7 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych EMA, FDA, URPL

Do dnia 28.05.2024 r. na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie opublikowano dodatkowych informacji o bezpieczeństwie cemiplimabu.

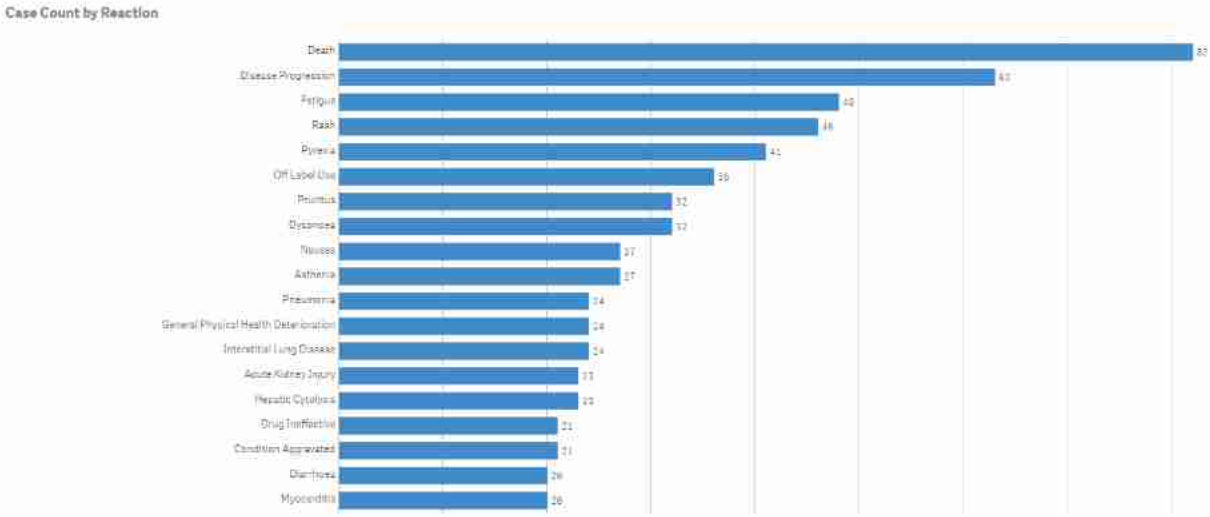
Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA), w dokumencie podsumowującym Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (ang. *European Public Assessment Report*, EPAR) znaleziono następujące informacje dotyczące ryzyka związanego ze stosowaniem preparatu Libtayo®:

- Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Libtayo® (mogące wystąpić u 1 na 10 pacjentów) to działania związane z układem odpornościowym takie jak: niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, podwyższony lub obniżony poziom hormonu stymulującego tarczycę we krwi, reakcje skórne oraz zapalenie płuc,
- W związku z przyjmowaniem leku Libtayo® zgłaszano również ciężkie skórne działania niepożądane, w tym zespół Stevensa-Johnsona i martwicę toksyczno-rozpływną naskórka.

Pełen wykaz działań niepożądanych i ograniczeń znajduje się w ulotce dołączonej do opakowania (EMA EPAR Libtayo®).

Na stronie internetowej *Food and Drug Administration* (FDA) odnaleziono informacje o potencjalnych sygnałach poważnego ryzyka/nowych informacjach dotyczących cemiplimabu, które zostały zidentyfikowane przez system zgłaszania zdarzeń niepożądanych (*FDA Adverse Event Reporting System*, FAERS). Od 2018 do 31 marca 2024 roku odnotowano łącznie 1 037 przypadków działań niepożądanych. W grupach wiekowych 18-64 lata, 65-85 lat i >85 lat odnotowano odpowiednio 76 (7,3%), 183 (17,7%) i 42 (4,1%) przypadków działań niepożądanych Dla 736 przypadków (71,0%) nie sprecyzowano przedziału wiekowego pacjentów, których dotyczyły odnotowane działania. Najwięcej zdarzeń niepożądanych odnotowano w 2022 roku – 283 (27,3%), następnie w roku 2023 i 2021 – po 254 (24,5%), w 2019 – 194 (18,7%). Od 2018 roku do 31 marca 2024 roku w systemie FAERS odnotowano łącznie 1037 przypadki dotyczące działań niepożądanych preparatu Libtayo®, wśród których najczęściej odnotowywano zgon (7,9%), progresję choroby (6,1%), zmęczenie (4,6%), wysypkę (4,4%), gorączkę (4,0%), stosowanie poza wskazaniem rejestracyjnym (3,5%), świąd (3,1%), duszności (3,1%), nudności (2,6%) oraz astenię (2,6%). Na Ryc. 16 przedstawiono liczbę odnotowanych przypadków AE w zależności od rodzaju działania niepożądanego – przedstawiono zdarzenia występujące u ≥20 pacjentów (FAERS data).

Ryc. 16. Działania niepożądane związane z leczeniem cemiplimabem odnotowane w systemie FAERS (FAERS data).



Poniżej zaprezentowano dane pozyskane z bazy VigiAccess (zarządzanej przez WHO *Uppsala Monitoring Centre*), w której gromadzone są doniesienia dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych z terytorium 131 państw członkowskich.

Od 2018 roku do 26.05.2024 roku zgłoszono 2 236 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu cemiplimabu. Najczęściej raportowano zdarzenia z grupy zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (17%) (w tym przede wszystkim progresja choroby, zmęczenie, śmierć, gorączka oraz astenia), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (9%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (7%). Szczegółowe dane dotyczące liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu cemiplimabu raportowanych przez WHO przedstawiono w Tab. 72.

Tab. 72. Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianej interwencji raportowanych przez WHO (stan na maj 2024, VigiAccess 2024).

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu N (%)
	Cemiplimab
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	**2018**
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	699 (17)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	359 (9)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	287 (7)
Dodatkowe obserwacje	261 (6)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	248 (6)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	244 (6)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	242 (6)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	236 (6)
Choroby układu nerwowego	212 (5)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	199 (4)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	152 (4)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	142 (3)
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	130 (3)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	120 (3)
Zaburzenia endokrynologiczne	117 (3)
Choroby serca	115 (3)

Zaburzenia układu odpornościowego	100 (2)
Choroby naczyniowe	92 (2)
Zaburzenia psychiczne	71 (2)
Zaburzenia oczu	61 (1)
Procedury chirurgiczne i medyczne	36 (1)
Sytuacja społeczna	15 (0)
Zaburzenia ucha i błędnika	13 (0)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	6 (0)
Choroby wrodzone, rodzinne i genetyczne	4 (0)

W Charakterystyce Produktu Leczniczego dla preparatu Libtayo® odnaleziono poniższe informacje dotyczące bezpieczeństwa (ChPL Libtayo®).

Produkt leczniczy Libtayo® będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podczas stosowania cemiplimabu mogą wystąpić zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym. Większość z nich, w tym reakcje ciężkie, ustąpiło po rozpoczęciu właściwego leczenia lub odstawienia cemiplimabu.

Cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny

Bezpieczeństwo stosowania cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny oceniano w badaniu klinicznych obejmującym 465 pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP. Mediana czasu trwania ekspozycji na cemiplimab wynosiła 38,5 tygodnia (zakres: od 10 dni do 102,6 tygodnia) w grupie leczonej cemiplimabem z chemioterapią i 21,3 tygodnia (zakres: od 4 dni do 95 tygodni) w grupie leczonej chemioterapią.

Działania niepożądane o podłożu immunologicznym występowały u 18,9% pacjentów i były stopnia 5 (0,3%), stopnia 3 (2,6%) i stopnia 2 (7,4%). Działania niepożądane o podłożu immunologicznym prowadziły do trwałego odstawienia cemiplimabu u 1,0% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym były niedoczynność tarczycy (7,7%), nadczynność tarczycy (5,1%), zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego we krwi (4,2%), reakcja skórna o podłożu immunologicznym (1,9%), zapalenie płuc o podłożu immunologicznym (1,9%) i zmniejszone stężenie tyreotropowego we krwi (1,6%).

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 25,3% pacjentów.

Działania niepożądane prowadziły do trwałego odstawienia cemiplimabu u 5,1% pacjentów.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Po zastosowaniu cemiplimabu obserwowano ciężkie i prowadzące do zgonu działania niepożądane o podłożu immunologicznym. Te reakcje o podłożu immunologicznym mogą dotyczyć różnych układów i narządów. Reakcje o podłożu immunologicznym mogą wystąpić w dowolnym momencie w trakcie leczenia cemiplimabem; mogą również wystąpić po odstawieniu tego leku.

U pacjentów leczonych cemiplimabem lub innymi inhibitorami PD-1/PD-L1 mogą wystąpić działania niepożądane o podłożu immunologicznym dotyczące jednocześnie więcej niż jednego układu organizmu, takie jak zapalenie mięśni i zapalenie mięśnia sercowego lub miastenia.

Pacjentów należy monitorować pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym. Postępowanie w przypadku działań niepożądanych o podłożu immunologicznym powinno obejmować modyfikacje leczenia cemiplimabem, zastosowanie hormonalnej terapii zastępczej (w przypadku wskazań klinicznych) i stosowanie kortykosteroidów. W przypadku podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym, należy poddać pacjentów ocenie w celu potwierdzenia tych działań i wykluczenia innych możliwych przyczyn, w tym zakażeń. W zależności od nasilenia działania niepożądanego należy przerwać stosowanie cemiplimabu lub lek ten należy trwale odstawić. U pacjentów leczonych cemiplimabem do najczęstszych chorób o podłożu immunologicznym obserwowano: zapalenie płuc, zapalenie okrężnicy, zapalenie wątroby, endokrynopatie, skórne działania niepożądane oraz zapalenie nerek.

Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym

U pacjentów otrzymujących cemiplimab obserwowano inne prowadzące do zgonu i zagrażające życiu działania niepożądane o podłożu immunologicznym, w tym paranowotworowe zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie mięśni oraz zapalenie mięśnia sercowego.

Niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego zgłoszono także w przypadku innych inhibitorów PD-1/PD-L1.

Należy ocenić podejrzewane działania niepożądane o podłożu immunologicznym, aby wykluczyć inne przyczyny. Pacjentów należy obserwować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym i należy u nich zastosować modyfikacje leczenia cemiplimabem oraz kortykosteroidy, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki odrzucenia przeszczepu narządów miąższowych u pacjentów leczonych inhibitorami PD-1. Leczenie cemiplimabem może zwiększać ryzyko odrzucenia przeszczepu narządów miąższowych u biorców przeszczepu. U tych pacjentów należy rozważyć korzyści z leczenia cemiplimabem w porównaniu z ryzykiem odrzucenia przeszczepu narządu. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki choroby przeszczep przeciw gospodarzowi u pacjentów leczonych innymi inhibitorami PD-1/PD-L1 w połączeniu z allogenicznym przeszczepem krwiotwórczych komórek macierzystych.

Reakcje związane z wlewem dożylnym

Cemiplimab może spowodować ciężkie lub zagrażające życiu reakcje związane z wlewem dożylnym. Pacjentów należy obserwować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych reakcji związanych z wlewem dożylnym i należy u nich zastosować modyfikacje leczenia cemiplimabem oraz kortykosteroidy. W razie wystąpienia łagodnych lub umiarkowanych reakcji związanych z wlewem dożylnym należy przerwać leczenie cemiplimabem lub zwolnić tempo wlewu. W razie wystąpienia ciężkich (stopnia 3) lub zagrażających życiu (stopnia 4) reakcji związanych z wlewem dożylnym należy przerwać wlew i odstawić trwale cemiplimab.

Pacjenci wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych

Pacjenci z czynnymi zakażeniami, z obniżoną odpornością, z chorobami autoimmunologicznymi w wywiadzie, PS ≥ 2 według ECOG oraz chorobą śródmiąższową płuc w wywiadzie nie zostali włączeni. Pełna lista pacjentów wykluczonych z udziału w badaniach klinicznych.

Ze względu na brak odpowiednich danych, cemiplimab należy stosować ostrożnie u pacjentów z tych grup, po starannym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka u danego pacjenta.

5 Ograniczenia

Do przeglądu systematycznego włączono 9 randomizowanych badań klinicznych dotyczących pierwszej linii leczenia pacjentów z NDRP w III lub IV stopniu zaawansowania: 1 RCT dotyczące cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią oraz 8 RCT komparatorów, w tym 3 RCT dotyczące porównania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią, 1 RCT w którym porównano niwolumab z ipilimumabem skojarzone z chemioterapią z samą chemioterapią, 2 RCT dotyczące porównania pembrolizumabu w monoterapii z chemioterapią, 1 RCT dotyczące porównania atezolizumabu w monoterapii z chemioterapią oraz 1 RCT, w którym porównano monoterapię cemiplimabem z chemioterapią. Nie odnaleziono badań dotyczących bezpośredniego porównania cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z przyjętymi w analizie komparatorami tj. dla porównania w zakresie ekspresji PD-L1 1-49% z: pembrolizumabem w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatyną, pembrolizumabem w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny, z niwolumabem i ipilimumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą o pochodne platyny oraz dla poziomu ekspresji PD-L1 ≥50% z monoterapiami: pembrolizumabem, atezolizumabem i cemiplimabem.

Każde z badań włączonych do analizy charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego wg Cochrane we wszystkich lub w większości ocenianych domen. Randomizowane badanie kliniczne cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią (EMPOWER-Lung 3) charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego we wszystkich ocenianych domenach. W większości badań komparatorów ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane również oceniono na niskie we wszystkich domenach. Z kolei w 3 z 8 badań komparatorów w dwóch (KEYNOTE-021G, CheckMate 9LA) lub trzech domenach (IMpower110) określono nieznane ryzyko, które związane było z brakiem wystarczających informacji odnośnie odpowiednio ukrycia kodu randomizacji, zaślepienia badaczy i pacjentów oraz zaślepienia oceny efektów. Badanie cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią EMPOWER-Lung 3 stanowiło randomizowane badanie kliniczne podwójnie zaślepione. Badania komparatorów w większości miały charakter otwarty. Wyjątek stanowiły dwa badania pembrolizumabu skojarzonego z chemioterapią (KEYNOTE-189, KEYNOTE-407), które stanowiły podwójnie ślepą próbę.

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących stosowanie cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z przyjętymi w analizie komparatorami w populacji pacjentów określonej w PICO. [redacted] W celu szerszego przedstawienia porównania skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z przyjętymi komparatorami przeprowadzono szereg porównań pośrednich metodą Buchera (1997). Wyniki NMA oraz porównań pośrednich dotyczących skuteczności leczenia przedstawiono dla 4 subpopulacji pacjentów w zależności od typu histologicznego raka (płasko- i/lub niepłaskonabłonkowy NDRP) oraz poziomu ekspresji PD-L1 (1-49% lub ≥50%), zgodnie z aktualnym statusem refundacyjnym. Analizą objęto następujące subpopulacje pacjentów:

- z ekspresją PD-L1 ≥50% w raku płasko- lub niepłaskonabłonkowym dla porównania z monoterapiami: pembrolizumabem, atezolizumabem i cemiplimabem,

- z ekspresją PD-L1 1-49% w raku niepłaskonabłonkowym dla porównania z pembrolizumabem w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny,
- z ekspresją PD-L1 1-49% w raku płaskonabłonkowym dla porównania z pembrolizumabem w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatyną,
- z ekspresją PD-L1 1-49% w raku płasko- lub niepłaskonabłonkowym dla porównania z niwolumabem i ipilimumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny.

Ze względu na brak oddzielnych wyników dotyczących bezpieczeństwa w zakresie wyżej wymienionych subpopulacji chorych zarówno w badaniu cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią, jak i w badaniach komparatorów wyniki porównań zaprezentowano dla całej populacji chorych tj. populacji *as-treated* z poszczególnych badań. Stanowi to kolejne ograniczenie analizy bowiem poszczególne badania analizowanej interwencji czy komparatorów obejmowały w większości szerszą populację chorych w odniesieniu do wskazania refundacyjnego i w niektórych przypadkach rejestracyjnego terapii (populacja *as-treated* badania cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią obejmowała również pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%). Niemniej jednak ocena bezpieczeństwa przeprowadzona w rozszerzonej populacji chorych pozwala na wiarygodniejszą ocenę profilu bezpieczeństwa pod względem rzadkich działań niepożądanych.

[redacted]

Kolejnym ograniczeniem analizy może być stosunkowo szeroki zakres mediany obserwacji w poszczególnych badaniach włączonych do analizy. Dane z badania wnioskowanego cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią EMPOWER-Lung 3 dostępne były dla mediany 16,4

i 28,4 miesięcy obserwacji. W zakresie wykonanych porównań pośrednich dopasowywano dane dla median obserwacji z badania EMPOWER-Lung 3, by te z badań komparatorów były do nich jak najbardziej zbliżone. W przypadku gdy nie udało się dopasować jednej mediany obserwacji z badania komparatora przedstawiano wyniki dla obu. [redacted]

Wnioskowaną populację chorych stanowią pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w IIIB/C i IV stopniu zaawansowania klinicznego z ekspresją PD-L1 ≥1%, bez mutacji w genie EGFR, i rearanżacji w genach ALK lub ROS1. Do badania klinicznego wnioskowanego cemiplimabu (EMPOWER-Lung 3) włączano pacjentów z NDRP o typie płasko- lub niepłaskonabłonkowym w IIIB/C lub w IV stopniu zaawansowania klinicznego, niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych (bez mutacji w genie EGFR, translokacji genu ALK lub fuzji ROS1). W niniejszej analizie klinicznej, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, o ile było to możliwe, wyniki przedstawiono w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥1% (wyjątek stanowiła analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w populacji *as-treated*). Do 4 z 8 badań komparatorów włączano pacjentów zarówno z miejscowo zaawansowanym, jak i przerzutowym NDRP, z kolei pozostałe badania obejmowały wyłącznie pacjentów w IV stadium przerzutowym raka. Do badań komparatorów kwalifikowano pacjentów z różnym poziomem ekspresji PD-L1, przy czym do 5 z 8 badań również pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%. W przypadku pozostałych badań populacje stanowili pacjenci z ekspresją PD-L1 ≥1%, a w przypadku jednego badania pembrolizumabu w monoterapii (KEYNOTE-024) z ekspresją PD-L1 ≥50%. Badania komparatorów w monoterapii obejmowały pacjentów zarówno z płasko-, jak i niepłaskonabłonkowym NDRP. Z kolei w badaniach komparatorów stosowanych w leczeniu skojarzonym wyłącznie w badaniu niwolumabu z ipilimumabem analizą objęto pacjentów z dwoma typami histologicznymi raka (CheckMate 9LA). Do dwóch badań pembrolizumabu skojarzonego z pemetreksedem i cisplatyną lub karboplatyną (KEYNOTE-021G, KEYNOTE-189) kwalifikowano wyłącznie pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP. Do badania KEYNOTE-407, w którym oceniano leczenie pembrolizumabem skojarzonym z karboplatyną i cisplatyną włączano z kolei pacjentów z płaskonabłonkowym typem histologicznym raka. Tak jak wyżej wspomniano, na potrzeby niniejszej analizy, dane z badań komparatorów ekstrahowano dla odpowiednich subpopulacji, zgodnych z aktualnym statusem refundacyjnym.

6 Dyskusja

6.1 Dostępne dane i zastosowane metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa terapii cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia pacjentów z NDRP w IIIB/C i IV stadium zaawansowania klinicznego i potwierdzoną ekspresją PD-L1 w komórkach nowotworowych ≥1% w bazach MEDLINE, EMBASE i Cochrane. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Poszukiwano badań z randomizacją spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych włączonych do przeglądu oceniano za pomocą narzędzia służącego do oceny ryzyka błędu systematycznego opisanego w Podręczniku *Cochrane* (Cochrane Handbook).

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami Wytycznych Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) oraz wymaganiami do analiz zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 roku (Rozporządzenie MZ 2023). Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej, a następnie ilościowej.

W wyniku przeglądu systematycznego przeprowadzonego 27.05.2024 roku zidentyfikowano i włączono do analizy 1 randomizowane badanie cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową opartą na związkach platyny w porównaniu z samą chemioterapią w populacji pacjentów z NDRP w IIIB/C i IV stopniu zaawansowania klinicznego oraz z ekspresją PD-L1 w komórkach nowotworowych ≥1% (PD-L1 ≥1% stwierdzono u 70% pacjentów z badania, którzy w niniejszym opracowaniu zostali uwzględnieni w analizie skuteczności) (EMPOWER-Lung 3) oraz 8 randomizowanych badań klinicznych komparatorów tj.: monoterapii pembrolizumabem (KEYNOTE-024 i KEYNOTE-042), monoterapii atezolizumabem (IMpower110), monoterapii cemiplimabem (EMPOWER-Lung 1), pembrolizumabu w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatyną (KEYNOTE-407), pembrolizumabu w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny (KEYNOTE-021G i KEYNOTE-189) oraz niwolumabu z ipilimumabem skojarzonymi z chemioterapią (CheckMate 9LA), w porównaniu z chemioterapią, przeprowadzone w populacji pacjentów z NDRP.

Ze względu na brak danych dotyczących bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu z przyjętymi w analizie komparatorami tj. monoterapią pembrolizumabem, monoterapią atezolizumabem, monoterapią cemiplimabem, pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią oraz niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią, wykonano porównanie pośrednie metodą Buchera (1997). [redacted]

Wszystkie włączone do analizy badania były międzynarodowymi próbami klinicznymi. Badanie cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego wg *Cochrane Handbook*. W większości badań komparatorów ryzyko błędu systematycznego wg *Cochrane* również oceniono na niskie we wszystkich domenach. Z kolei w 3 z 8 badań komparatorów w dwóch (KEYNOTE-021G, CheckMate 9LA) lub trzech domenach (IMpower110) określono nieznane ryzyko, które związane było z brakiem wystarczających

informacji odnośnie odpowiednio ukrycia kodu randomizacji, zaślepienia badaczy i pacjentów oraz zaślepienia oceny efektów. Badanie cemiplimabu EMPOWER-Lung 3 stanowiło randomizowane badanie kliniczne podwójnie zaślepione, z kolei badania komparatorów w większości miały charakter otwarty. Wyjątek stanowiły dwa badania pembrolizumabu skojarzonego z chemioterapią (KEYNOTE-189, KEYNOTE-407), które stanowiły podwójnie ślepą próbę.

Analizę wyników badania cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią (EMPOWER-Lung 3) w zakresie skuteczności przeprowadzono zgodnie z aktualną sytuacją refundacyjną dla przyjętych komparatorów tj. w następujących subpopulacjach pacjentów:

- z ekspresją PD-L1 ≥1% w raku płasko- lub niepłaskonabłonkowym (zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym cemiplimabu z ChT),
- z ekspresją PD-L1≥50% w raku płasko- lub niepłaskonabłonkowym dla porównania z monoterapiami pembrolizumabem, atezolizumabem i cemiplimabem,
- z ekspresją PD-L1 1-49% w raku niepłaskonabłonkowym dla porównania z pembrolizumabem w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny,
- z ekspresją PD-L1 1-49% w raku płaskonabłonkowym dla porównania z pembrolizumabem w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatyną,
- z ekspresją PD-L1 1-49% w raku płasko- lub niepłaskonabłonkowym dla porównania z niwolumabem i ipilimumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny.

W badaniu EMPOWER-Lung 3 pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie ogólne (OS). Drugorzędowymi punktami końcowymi były: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), którą definiowano jako odsetek pacjentów z najlepszą ogólną odpowiedzią na leczenie w postaci potwierdzonej całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST 1.1 (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumor* 1.1). Kolejnym drugorzędowym punktem końcowym była jakość życia oceniana za pomocą kwestionariuszy opracowanych przez *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) – kwestionariusza ogólnego jakości życia pacjentów z nowotworami *Quality od Life Questionnaire Core 30* (EORTC QLQ-C30) oraz chorobowo specyficznego modułu kwestionariusza EORTC dla pacjentów z nowotworem płuca – *Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13* (QLQ-LC13).

W ramach szeregu przeprowadzanych porównań pośrednich leczenia skojarzonego cemiplimabem z przyjętymi w analizie komparatorami oraz metaanalizy sieciowej oceniano następujące punkty końcowe dotyczące skuteczności: przeżycie ogólne, przeżycie wolne od progresji choroby oraz obiektywną odpowiedź na leczenia wg kryteriów RECIST 1.1.

Bezpieczeństwo leczenia cemiplimabem oraz komparatorów oceniono w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (populacja *as-treated*), bez względu na typ histologiczny NDRP oraz poziom ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych. W badaniu EMPOWER-Lung 3 ocenie poddano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym oraz zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia. W ramach porównań pośrednich oraz NMA bezpieczeństwo porównywano w zakresie następujących AE: zdarzenia niepożądane 3.-5. stopnia nasilenia, zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym 3.-5. stopnia nasilenia oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

6.2 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

6.2.1 Skuteczność i bezpieczeństwo cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii (porównanie bezpośrednie)

Pacjenci włączeni do badania EMPOWER-Lung 3 otrzymywali cemiplimab (350 mg Q3W) w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą o związki platyny przez maksymalnie 108 tygodni lub placebo w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą o związki platyny. Leczenie cemiplimabem lub placebo w skojarzeniu z chemioterapią kontynuowano aż do wystąpienia progresji choroby zgodnie z RECIST 1.1, nieakceptowalnej toksyczności lub do maksymalnie 108 tygodni. Leczenie chemioterapią stosowano przez 4 cykle, po których następowało leczenie podtrzymujące pemetreksedem zgodnie ze wskazaniami klinicznymi lub do wystąpienia progresji choroby zgodnie z RECIST 1.1 lub nieakceptowalnej toksyczności. Mediana okresu obserwacji w populacji pacjentów z zaawansowanym płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP wyniosła 16,4 oraz 28,4 miesiące.

Skuteczność cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią w populacji pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 ≥1% (porównanie bezpośrednie) (1 RCT, N=317).

W badaniu EMPOWER-Lung 3 pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie ogólne (OS). Wyniki analizy badania EMPOWER-Lung 3 wskazały na **przewagę cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią względem samej chemioterapii** w podgrupie pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP i potwierdzoną ekspresją PD-L1 ≥1% (N=317 z 466 pacjentów). Mediana przeżycia ogólnego w analizowanej grupie chorych podczas leczenia cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią była większa o 9,3 miesiąca względem leczenia samą chemioterapią (21,9 mies. vs. 12,6 mies.).

W populacji pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP, z potwierdzonym stopniem ekspresji ≥1% wystąpiło 78 (35,9%) oraz 55 (50,0%) zgonów w grupach leczonych odpowiednio cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią oraz samą chemioterapią. Leczenie cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zgonu o 45% (HR=0,55; 95%CI: 0,39; 0,78; p=bd). Współczynnik 6-, 12- oraz 18-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji choroby był wyższy w grupie pacjentów otrzymujących cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią i wynosił odpowiednio 88,8%; 71,5% oraz 56,1% w porównaniu do pacjentów otrzymujących samą chemioterapię – odpowiednio: 76,2%; 53,7% oraz 38,2%.

W badaniu EMPOWER-Lung 3 przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) było drugorzędowym punktem końcowym. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby była większa wśród pacjentów leczonych cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią i wyniosła 8,5 miesiąca (95%CI: 6,7; 10,7) w porównaniu do 5,5 mies. (95%CI: 4,3; 6,2) w grupie pacjentów stosujących samą chemioterapię. Leczenie cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią powodowało istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu o 52% w porównaniu z leczeniem samą chemioterapią w analizowanej populacji chorych (HR=0,48; 95%CI: 0,36; 0,63; p=bd.).

Dane dotyczące jakości życia dostępne były w populacji ITT badania, u pacjentów z ekspresją PD-L1 1-49% oraz PD-L1 ≥50%. W populacji ITT badania EMPOWER-Lung 3 wykazano brak różnic pomiędzy grupą przyjmującą cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią a grupą otrzymującą samą chemioterapię w zakresie zmian ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (GHS/QoL) w odniesieniu do wyników z początku badania. W grupie pacjentów otrzymującej cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią wykazano istotną statystycznie ogólną poprawę w zakresie zmian ogólnego stanu zdrowia/jakości życia względem danych zarejestrowanych na początku badania, podczas gdy w grupie otrzymującej chemioterapię nie zaobserwowano żadnej istotnej ogólnej zmiany względem punktu wyjściowego. Ponadto zaobserwowano tendencję do opóźnienia czasu do pogorszenia stanu zdrowia ogólnego GHS/QoL w grupie otrzymującej cemiplimab i chemioterapię w porównaniu do grupy otrzymującej wyłącznie chemioterapię (HR=0,78; 95%CI: 0,51; 1,19; p=0,248), jednak tendencja ta nie była istotna statystycznie.

W publikacji badania EMPOWER-Lung 3 dane dotyczące jakości życia, która raportowana była przez pacjentów, wskazują na statystycznie istotną ogólną poprawę w funkcjonowaniu emocjonalnym dla leczenia cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią (MD=3,82; 95%CI: 2,36; 5,29) oraz statystycznie istotne ogólne pogorszenie w funkcjonowaniu poznawczym (MD=-1,47; 95%CI: -2,78; -0,16) i funkcjonowaniu społecznym (MD=-2,29; 95%CI: -4,31; -0,28) w odniesieniu do danych z początku badania. Leczenie cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią znacząco opóźniło czas do pogorszenia ogólnego stanu zdrowia w zakresie funkcjonowania fizycznego (HR=0,62; 95%CI: 0,42; 0,91; p=0,014), pełnienia ról społecznych (HR=0,52; 95%CI: 0,36; 0,76; p=0,0005) oraz w zakresie funkcjonowania emocjonalnego (HR=0,52; 95%CI: 0,31; 0,88; p=0,013) w porównaniu z grupą otrzymującą samą chemioterapię. Dane z publikacji dotyczące skali objawów u pacjentów z NDRP wskazują na statystycznie istotną poprawę w zakresie zmian względem danych z początku badania w zakresie bólu (MD=-4,52; 95%CI: -6,32; -2,73), duszności (MD=-6,64; 95%CI: -8,68; -4,60) oraz bezsenności (MD=-4,08; 95%CI: -6,07; -2,10), a także statystycznie istotne pogorszenie względem danych wyjściowych w zakresie nudności/wymiotów (MD=1,75; 95%CI: 0,71; 2,80).

Bezpieczeństwo cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią w populacji pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP i jakimkolwiek stopniem ekspresji PD-L1 (porównanie bezpośrednie) (1 RCT, N=466).

Bezpieczeństwo cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią oceniano na podstawie badania EMPOWER-Lung 3 w populacji *as-treated*. Leczenie cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią nie różniło się istotnie statystycznie względem stosowania samej chemioterapii w zakresie ryzyka wystąpienia: jakiegokolwiek TRAE dowolnego stopnia, TRAE prowadzącego do przerwania dowolnego stopnia oraz 3.-5. stopnia nasilenia, a także TRAE prowadzącego do zgonu.

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem jakiegokolwiek stopnia występujących zarówno w grupie leczonych cemiplimabem i chemioterapią, jak i w grupie leczonych samą chemioterapią należały: niedokrwistość, łysienie, nudności, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej oraz neutropenia. Z kolei do najczęstszych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem 3.-5. stopnia należały niedokrwistość i neutropenia. Nie odnotowano znamiennej różnicy między grupą pacjentów przyjmujących cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią a grupą pacjentów przyjmujących samą chemioterapię w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w większości przypadków, wyjątek stanowiło wystąpienie:

- jakiegokolwiek TRAE w stopniu ≥3 (RR=1,58; 95%CI: 1,08; 2,30; p=0,018),
- biegunki (RR=3,19; 95%CI: 1,13; 8,97; p=0,028).

Wystąpienie zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznych (irAE) odnotowano u 18,9% pacjentów otrzymujących leczenie cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią, przy czym 2,9% stanowiły irAE w stopniu 3.-5. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznych u pacjentów otrzymujących leczenie cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową należały: niedoczynność tarczycy (7,7%), nadczynność tarczycy (5,1%) oraz zwiększenie stężenia TSH we krwi (4,2%).

Ryzyko wystąpienia jakichkolwiek TEAE dowolnego stopnia, TEAE prowadzących do przerwania leczenia lub do zgonu nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy grupą stosującą cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią a grupą stosującą samą chemioterapię. Wyjątek stanowiło ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek TEAE w stopniu 3.-5. (RR=1,39; 95%CI: 1,06; 1,81; p=0,015) w grupie pacjentów przyjmujących cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z pacjentami przyjmującymi samą chemioterapię.

Długoterminowa analiza bezpieczeństwa, obejmująca dodatkowe 24 miesiące obserwacji, wskazała na brak znamiennej różnicy między cemiplimabem skojarzonym z chemioterapią a samą chemioterapią w zakresie większości zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Wyniki badania wskazały, że leczenie cemiplimabem w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia biegunki jakiegokolwiek stopnia (RR=3,43; 95%CI: 1,23; 9,61 p=0,019) oraz niedoczynności tarczycy jakiegokolwiek stopnia (RR=4,09; 95%CI: 1,25; 13,32 p=0,020).

6.2.2 Skuteczność i bezpieczeństwo cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią w porównaniu z komparatorami w leczeniu NDRP z ekspresją PD-L1 ≥50% (porównanie pośrednie)

Porównanie skuteczności cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią z monoterapią pembrolizumabem w populacji pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 ≥50% *(porównanie pośrednie) (3 RCT, N=1056)*

Wyniki porównania pośredniego wykazały **zbliżoną skuteczność cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią w porównaniu z monoterapią pembrolizumabem** w populacji pacjentów z NDRP o typie płasko- lub niepłaskonabłonkowym z potwierdzoną ekspresją PD-DL1 ≥50%. Iloraz ryzyka dla przeżycia ogólnego (OS) nie różnił się istotnie pomiędzy cemiplimabem skojarzonym z chemioterapią a pembrolizumabem w monoterapii zarówno dla wyników skuteczności obu leków przy medianie obserwacji wynoszącej 16,4 mies. dla badania cemiplimabu z chemioterapią i 12 mies., 14 mies. oraz 19 mies. dla badań pembrolizumabu (odpowiednio HR=0,91; 95%CI: 0,53; 1,58; HR=0,87; 95%CI: 0,51; 1,50; HR=0,97; 95%CI: 0,53; 1,77), jak i dla wyników skuteczności pembrolizumabu z około 2,5-letniego okresu obserwacji (HR=0,89; 95%CI: 0,52; 1,51). Porównanie pośrednie w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wskazało na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy cemiplimabem skojarzonym z chemioterapią a pembrolizumabem w monoterapii przy uwzględnieniu wyników metaanalizy (I^2=86%) z obu badań pembrolizumabu (HR=0,72; 95%CI: 0,38; 1,36) dla mediany około 1 roku obserwacji. Jednak **biorąc pod uwagę pojedyncze wyniki z badań, ze względu na ich**

wysoką heterogeniczność, wskazano na istotną statystycznie przewagę PFS dla cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią względem pembrolizumabu w monoterapii przy uwzględnieniu wyników z badania KEYNOTE-042 (N=599) dla mediany 12,8 i 14,0 mies. obserwacji (odpowiednio: HR=0,58; 95%CI: 0,36; 0,92 i HR=0,57; 95%CI: 0,36; 0,90) oraz brak istotnej statystycznie różnicy przy uwzględnieniu wyników z badania KEYNOTE-024 (N=305) dla mediany 11,2 mies. obserwacji (HR=0,94; 95%CI: 0,56; 1,58). Obiektywna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1 nie różniła się istotnie statystycznie między leczeniem cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią a monoterapią pembrolizumabem zarówno dla wyników przy medianie obserwacji wynoszącej 16,4 mies. dla badania cemiplimabu i 12 mies. oraz 14 mies. dla badań pembrolizumabu (odpowiednio RR=1,49; 95%CI: 0,88; 2,53; RR=1,65; 95%CI: 0,95; 2,85), jak i dla blisko 2,5-letniej obserwacji tj. dla mediany 28,4 mies. obserwacji w badaniu cemiplimabu i 25,2 mies. dla badania pembrolizumabu (RR=1,31; 95%CI: 0,73; 2,36).

Porównanie skuteczności cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią z monoterapią atezolizumabem w populacji pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 ≥50% *(porównanie pośrednie) (2 RCT, N=357)*

Porównanie pośrednie wskazało na **porównywalną skuteczność cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią w porównaniu z monoterapią atezolizumabem** w populacji pacjentów z NDRP o typie płasko- lub niepłaskonabłonkowym z potwierdzoną ekspresją PD-DL1 ≥50%. Iloraz ryzyka dla przeżycia ogólnego (OS) nie różnił się istotnie pomiędzy cemiplimabem skojarzonym z chemioterapią a atezolizumabem zarówno dla wyników skuteczności obu leków przy medianie obserwacji wynoszącej około 1,5 roku (HR=1,03; 95%CI: 0,54; 1,97), jak i dla wyników skuteczności z około 2,5-letniego okresu obserwacji (HR=0,74; 95%CI: 0,42; 1,29). Podobnie porównanie pośrednie nie wykazało istotnej statystycznie różnicy pomiędzy cemiplimabem skojarzonym z chemioterapią a atezolizumabem w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) zarówno po medianie obserwacji wynoszącej około 1,5 roku (HR=0,75; 95%CI: 0,44; 1,28), jak i dla skuteczności z 2,5-letniej obserwacji (HR=0,81; 95%CI: 0,49; 1,36). Dane w zakresie obiektywnej odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1 także wskazały na brak istotnej statystycznie różnicy między cemiplimabem skojarzonym z chemioterapią a monoterapią atezolizumabem zarówno dla mediany około 1,5 roku (RR=1,50; 95%CI: 0,79; 2,84), jak i dla mediany z 2,5-letniej obserwacji (RR=1,43; 95%CI: 0,75; 2,69).

Porównanie skuteczności cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią z monoterapią cemiplimabem w populacji pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 ≥50% *(porównanie pośrednie) (2 RCT, N=715)*

Wyniki porównania pośredniego wykazały **zbliżoną skuteczność cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią w porównaniu z cemiplimabem w monoterapii** w populacji pacjentów z NDRP o typie płasko- lub niepłaskonabłonkowym z potwierdzoną ekspresją PD-DL1 ≥50%. Porównanie pośrednie wykazało, że leczenie cemiplimabem skojarzonym z chemioterapią nie różniło się istotnie statystycznie względem leczenia cemiplimabem w monoterapii w zakresie przeżycia ogólnego zarówno przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 16,4 mies. dla badania cemiplimabu z chemioterapią i 10,8 mies. dla badania cemiplimabu w monoterapii (HR=1,07; 95%CI: 0,59; 1,93), jak i dla danych z blisko 2,5-letniej obserwacji tj. dla mediany 28,4 mies. obserwacji w badaniu cemiplimabu z chemioterapią i 37,1 mies. dla badania cemiplimabu w monoterapii (HR=0,98; 95%CI: 0,60; 1,60). Wyniki PFS po blisko 1/1,5 i 2,5 roku obserwacji także wskazały na brak istotnej statystycznie różnicy między dwiema

analizowanymi terapiami w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (odpowiednio HR=0,87; 95%CI: 0,54; 1,41 i HR=0,94; 95%CI: 0,60; 1,48). Podobnie porównanie pośrednie nie wykazało istotnej statystycznie różnicy pomiędzy cemiplimabem skojarzonym z chemioterapią a cemiplimabem w monoterapii w zakresie uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1 zarówno dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 16,4 mies. dla badania cemiplimabu z chemioterapią i 10,8 mies. dla badania cemiplimabu w monoterapii (RR=1,04; 95%CI: 0,59; 1,84), jak i dla danych z blisko 2,5-letniej obserwacji tj. dla mediany 28,4 mies. obserwacji w badaniu cemiplimabu z chemioterapią i 37,1 mies. dla badania cemiplimabu w monoterapii (RR=0,91; 95%CI: 0,52; 1,60).

Porównanie bezpieczeństwa cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią z monoterapią pembrolizumabem w populacji pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP z jakąkolwiek ekspresją PD-L1 *(porównanie pośrednie) (3 RCT, N=2020)*

Porównanie pośrednie wykazało, że leczenie cemiplimabem skojarzonym z chemioterapią nie różniło się istotnie statystycznie względem leczenia pembrolizumabem w monoterapii w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym 3.-5. stopnia nasilenia oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, dla mediany obserwacji około 1 roku. Porównanie pośrednie obu terapii wskazało na **większe ryzyko wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych 3.-5. stopnia nasilenia w grupie pacjentów leczonych cemiplimabem skojarzonym z chemioterapią a pembrolizumabem w monoterapii** (RR=1,90; 95%CI: 1,38; 2,63), dla mediany obserwacji około 1 roku (na uwadze należy mieć jednak węższą, pod względem ekspresji PD-L1, populację chorych w badaniu pembrolizumabu).

Porównanie bezpieczeństwa cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią z monoterapią atezolizumabem w populacji pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP z jakąkolwiek ekspresją PD-L1 *(porównanie pośrednie) (2 RCT, N=1014)*

Wyniki porównania pośredniego wykazały, że **leczenie cemiplimabem skojarzonym z chemioterapią wiązało się z wyższym ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych 3.-5. stopnia nasilenia** (RR=2,32; 95%CI: 1,66; 3,23) **oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia** (RR=5,16; 95%CI: 1,56; 17,05) **w porównaniu do monoterapii atezolizumabem** dla mediany obserwacji powyżej 1 roku. Porównanie pośrednie obu terapii w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym 3.-5. stopnia nasilenia nie wykazało istotnej statystycznie różnicy.

Porównanie bezpieczeństwa cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią z monoterapią cemiplimabem w populacji pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP z jakąkolwiek ekspresją PD-L1 *(porównanie pośrednie) (2 RCT, N=1162)*

Porównanie pośrednie wykazało, że leczenie cemiplimabem skojarzonym z chemioterapią nie różniło się istotnie statystycznie względem leczenia cemiplimabem w monoterapii w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym 3.-5. stopnia nasilenia oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, dla mediany obserwacji około 1 roku. Porównanie pośrednie wskazało na **większe ryzyko wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych 3.-5. stopnia nasilenia w grupie pacjentów leczonych cemiplimabem skojarzonym z chemioterapią w porównaniu do cemiplimabu w monoterapii** (RR=1,81; 95%CI: 1,31; 2,49).

6.2.3 Skuteczność i bezpieczeństwo cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią w porównaniu z komparatorami w leczeniu NDRP z ekspresją PD-L1 <50% (porównanie pośrednie)

Porównanie skuteczności cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią z pembrolizumabem skojarzonym z pemetreksedem i pochodną platyny w populacji pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 1-49% *(porównanie pośrednie) (2 RCT, N=280)*

Porównanie pośrednie wskazało na **porównywalną skuteczność cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią w porównaniu z pembrolizumabem skojarzonym z pemetreksedem i pochodną platyny** w populacji pacjentów z NDRP o typie niepłaskonabłonkowym z potwierdzoną ekspresją PD-DL1 1-49%. Iloraz ryzyka dla przeżycia ogólnego (OS) nie różnił się istotnie pomiędzy cemiplimabem skojarzonym z chemioterapią a pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią dla wyników skuteczności obu leków przy medianie obserwacji wynoszącej około 2,5 roku (HR=0,68; 95%CI: 0,38; 1,20). Podobnie porównanie pośrednie nie wykazało istotnej statystycznie różnicy pomiędzy cemiplimabem skojarzonym z chemioterapią a pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) po medianie obserwacji wynoszącej około 2,5-roku (HR=0,79; 95%CI: 0,44; 1,43). Dane w zakresie obiektywnej odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1 także wskazały na brak istotnej statystycznie różnicy między cemiplimabem skojarzonym z chemioterapią a pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią dla mediany około 2,5 roku (RR=1,16; 95%CI: 0,42; 3,19).

Porównanie skuteczności cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią z pembrolizumabem skojarzonym z paklitakselem i karboplatyną w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 1-49% *(porównanie pośrednie) (2 RCT, N=288)*

Wyniki porównania pośredniego wskazały na zbliżoną skuteczność **cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią w porównaniu z pembrolizumabem skojarzonym z paklitakselem i karboplatyną** w populacji pacjentów z NDRP o typie płaskonabłonkowym z potwierdzoną ekspresją PD-DL1 1-49%. Iloraz ryzyka dla przeżycia ogólnego (OS) nie różnił się istotnie pomiędzy cemiplimabem skojarzonym z chemioterapią a pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią dla wyników skuteczności obu leków przy medianie obserwacji wynoszącej 28,4 mies. dla cemiplimabu i 14,3 mies. czy 56,9 mies. dla pembrolizumabu (odpowiednio HR=0,88; 95%CI: 0,45; 1,73 i HR=0,85; 95%CI: 0,44; 1,64). Podobnie porównanie pośrednie nie wykazało istotnej statystycznie różnicy pomiędzy cemiplimabem skojarzonym z chemioterapią a pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) po medianie obserwacji wynoszącej 28,4 mies. dla cemiplimabu i 7,8 mies. czy 56,9 mies. dla pembrolizumabu (odpowiednio HR=0,98; 95%CI: 0,53; 1,82 i HR=0,92; 95%CI: 0,51; 1,64). Dane w zakresie obiektywnej odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1 także wskazały na brak istotnej statystycznie różnicy między cemiplimabem skojarzonym z chemioterapią a pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 28,4 mies. dla cemiplimabu i 7,8 mies. czy 56,9 mies. dla pembrolizumabu (odpowiednio RR=1,45; 95%CI: 0,67; 3,14 i RR=1,38; 95%CI: 0,64; 2,97).

Porównanie skuteczności cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią z niwolumabem i ipilimumabem skojarzonymi z chemioterapią opartą na związkach platyny w populacji pacjentów z płasko- i niepłaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 1-49% *(porównanie pośrednie) (2 RCT, N=408)*

Porównanie pośrednie wskazało na **porównywalną skuteczność cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią w porównaniu z niwolumabem i ipilimumabem skojarzonymi z chemioterapią opartą na związkach platyny** w populacji pacjentów z NDRP o typie płasko- lub niepłaskonabłonkowym z potwierdzoną ekspresją PD-DL1 1-49%. Iloraz ryzyka dla przeżycia ogólnego (OS) nie różnił się istotnie pomiędzy cemiplimabem skojarzonym z chemioterapią a niwolumabem i ipilimumabem skojarzonym z chemioterapią dla wyników skuteczności obu leków przy medianie obserwacji wynoszącej około 1/1,5 i 2,5 roku (odpowiednio HR=0,85; 95%CI: 0,48; 1,52 i HR=0,71; 95%CI: 0,44; 1,16). Podobnie porównanie pośrednie nie wykazało istotnej statystycznie różnicy pomiędzy cemiplimabem skojarzonym z chemioterapią a niwolumabem i ipilimumabem skojarzonym z chemioterapią w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) po medianie obserwacji wynoszącej blisko 1/1,5 roku (HR=0,68; 95%CI: 0,42; 1,09). Dane w zakresie obiektywnej odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1 także wskazały na brak istotnej statystycznie różnicy między cemiplimabem skojarzonym z chemioterapią a niwolumabem i ipilimumabem w skojarzeniu z chemioterapią dla mediany wynoszącej blisko 1/1,5 roku (RR=1,35; 95%CI: 0,69; 2,67).

Porównanie bezpieczeństwa cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią z pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią w populacji pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP z jakąkolwiek ekspresją PD-L1 *(porównanie pośrednie) (4 RCT, N=1751)*

Populację badań porównywanych terapii różniły się pod względem typu histologicznego raka. Populację badania cemiplimabu stanowili pacjenci z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP, z kolei badania pembrolizumabu obejmowały pacjentów wyłącznie z niepłaskonabłonkowym NDRP (KEYNOTE-189, KEYNOTE-021G) lub wyłącznie z płaskonabłonkowym NDRP (KEYNOTE-407). Porównanie pośrednie wykazało, że leczenie cemiplimabem skojarzonym z chemioterapią nie różniło się istotnie statystycznie względem leczenia pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, a także ryzyka wystąpienia AE o podłożu immunologicznym 3.-5. stopnia nasilenia. Wyjątek stanowiło porównanie terapii na podstawie jednego z trzech badań pembrolizumabu skojarzonego z pemetreksedem i karboplatyną - KEYNOTE-021G, dla którego wskazano na istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia irAE 3.-5. stopnia nasilenia w grupie leczonych cemiplimabem (RR=4,45; 95%CI: 0,11; 178,44). Pod uwagę należy jednak wziąć stosunkowo małą liczebność chorych (465 vs. 121), krótszy czas obserwacji (16,4 vs. 10.6 mies.) i zawężoną populację chorych (płasko- i niepłaskonabłonkowy NDRP vs. niepłaskonabłonkowy NDRP) w badaniu pembrolizumabu.

Porównanie pośrednie wskazało na **istotnie wyższe ryzyko wystąpienia jakichkolwiek AE 3.-5. stopnia nasilenia w grupie z cemiplimabem w porównaniu do pembrolizumabu skojarzonego z pemetreksedem i pochodną platyny, jednak wyłącznie przy porównaniu danych z 2 badań pembrolizumabu obejmujących pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP** (odpowiednio: RR=1,36; 95%CI: 1,02; 1,83 i RR=1,38; 95%CI:1,05; 1,82). W przypadku porównania obu analizowanych terapii w zakresie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek AE 3.-5. stopnia nasilenia w populacji badania pembrolizumabu w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatyną obejmującej płaskonabłonkowy typ histologiczny raka nie wskazano na istotną statystycznie różnicę miedzy dwiema terapiami.

Porównanie bezpieczeństwa cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią z pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią w populacji pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP z jakąkolwiek ekspresją PD-L1 *(porównanie pośrednie) (4 RCT, N=1751)*

Porównanie pośrednie wykazało, że leczenie cemiplimabem skojarzonym z chemioterapią nie różniło się istotnie statystycznie względem leczenia niwolumabem i ipilimumabem skojarzonymi z chemioterapią w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia przy medianie obserwacji wynoszącej 1,5/2 lata.

6.2.4 Wyniki metaanalizy sieciowej

[redacted]

6.3 Wyniki innych analiz

6.3.1 Metaanalizy i przeglądy systematyczne

W toku systematycznego wyszukiwania odnaleziono i zakwalifikowano do przeglądu systematycznego 1 opracowanie wtórne z metaanalizą dotyczące porównania różnych schematów I linii leczenia pod względem PFS, OS, ORR i bezpieczeństwa w populacji pacjentów z zaawansowanym NDRP bez mutacji onkogennych, niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1. Do metaanalizy włączono terapie oparte na pembrolizumabie, atezolizumabie, ipilimumabie,

niwolumabie, awelumabie, cemiplimabie, sintilimabie, durwalumabie, tremelimumabie, tislelizumabie, toripalimabie, sugemalimabie i camrelizumabie stosowanymi w skojarzeniu z chemioterapią lub bez. W zakwalifikowanym przeglądzie wyniki metaanaliz sieciowych wskazały na istotną korzyść cemiplimabu (a także penpulimab, atezolizumab+bewacyzumab, pembrolizumab, sugemalimab, toripalimab, tislelizumab, atezolizumab, niwolumab+ipilimumab, durwalumab+tremelimumab i durwalumab) w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby. Ponadto wyniki metaanalizy wykazały, że cemiplimab (oraz większość opisywanych inhibitorów ICIs) w skojarzeniu z chemioterapią wykazuje istotną statystycznie korzyść w przeżyciu ogólnym w porównaniu z leczeniem samą chemioterapią. W zakresie odpowiedzi na leczenie wyniki metaanaliz wskazały, że większość schematów terapeutycznych ICIs opartych na chemioterapii (wyjątek dla tych, które zawierają ipilumumab) znacząco przyczyniły się do poprawy ORR w porównaniu do samej chemioterapii.

7 Wnioski

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym wykazano, że terapia cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową opartą na związkach platyny w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym NDRP i ekspresją PD-L1 w komórkach nowotworowych ≥1% wiąże się z istotną statystycznie poprawą przeżycia ogólnego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu z samą chemioterapią. Jak wskazują wyniki badania EMPOWER-Lung 3 leczenie cemiplimabem w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą na związkach platyny u pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP z potwierdzoną ekspresją PD-L1 ≥1% powoduje redukcję ryzyka zgonu o 45%, a ryzyka zgonu lub progresji choroby o 52%. Dodanie cemiplimabu do chemioterapii skutkowało także istotnym statystycznie zwiększeniem odsetka pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie.

Profil bezpieczeństwa terapii cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią był zasadniczo możliwy do kontrolowania. Podczas stosowania leczenia cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią odnotowano większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) w ≥3. stopniu nasilenia i biegunki, a w długoterminowej ocenie wystąpienia niedoczynności tarczycy w porównaniu do stosowania samej chemioterapii. Cemiplimab ze względu na mechanizm działania powodował także większe ryzyko zdarzeń o podłożu immunologicznym. Leczenie cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią nie różniło się jednak istotnie statystycznie względem stosowania samej chemioterapii w zakresie większości raportowanych zdarzeń niepożądanych, w tym jakichkolwiek TRAE dowolnego stopnia, TRAE prowadzących do przerwania leczenia, czy TRAE prowadzących do zgonu.

Wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego metodą Buchera, [redacted] wskazują na zbliżoną skuteczność cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z przyjętymi w analizie komparatorami tj. monoterapiamii: pembrolizumabem, atezolizumabem i cemiplimabem, pembrolizumabem w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny, pembrolizumabem w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatyną oraz niwolumabem i ipilimumabem w skojarzeniu z chemioterapią, w odpowiednich subpopulacjach chorych (tj. zgodnych z aktualną sytuacją refundacyjną). Porównanie pośrednie w zakresie bezpieczeństwa terapii cemiplimabem skojarzonym z chemioterapią z pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią oraz z niwolumabem i ipilimumabem skojarzonymi z chemioterapią w większości nie wykazało istotnych statystycznie różnic między analizowanymi terapiami. Wyjątek stanowiło istotnie wyższe ryzyko wystąpienia jakichkolwiek AE 3.-5. stopnia nasilenia w grupie z cemiplimabem w porównaniu do pembrolizumabu skojarzonego z pemetreksedem i pochodną platyny, jednak wyłącznie przy porównaniu danych z badań pembrolizumabu obejmujących pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP. [redacted] Porównanie pośrednie cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią z monoterapiamii wskazało na większe ryzyko wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych 3.-5. stopnia nasilenia w grupie pacjentów leczonych cemiplimabem. Porównanie cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z monoterapią atezolizumabem wskazało także na większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia w grupie z cemiplimabem.

Pomimo dostępnych opcji leczenia zaawansowanego NDRP, nadal istnieją niezaspokojone potrzeby medyczne na dodatkową opcję terapeutyczną w pierwszej linii leczenia w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥1%. Cemiplimab w porównaniu do pembrolizumabu, atezolizumabu i niwolumabu jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym – zawiera 100% elementów ludzkich, co pozwala na redukcję do minimum ryzyka reakcji immunologicznej na przeciwciała monoklonalne (Kubczak 2016). Cemiplimab, tak samo jak pembrolizumab, niwolumab i atezolizumab wiąże się z receptorem programowanej śmierci (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z ligandami PD-L1 i PD-L2 (ChPL Libtayo®, ChPL Keytruda®, ChPL Tecentriq®, ChPL Opdivo®). Wszystkie leki, w skojarzaniu z chemioterapią lub bez, nasilają odpowiedź ze strony limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zablokowanie wiązania PD-1 z ligandami PD-L1 i PD-L2, bez istotnej statystycznie różnicy w bezpieczeństwie między lekami, z wyjątkiem większego ryzyka wystąpienia AE podczas leczenia immunoterapią skojarzoną z chemioterapią w porównaniu do monoterapii.

8 Aneks

8.1 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych cemiplimabu

Tab. 73. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu w leczeniu NDRP w bazie Medline (PubMed) na dzień 27.05.2024r.

1.	"carcinoma, non small cell lung"[MeSH Terms]	74 744
2.	"non small cell lung carcinoma"[Text Word]	5 829
3.	"carcinomas non small cell lung"[Text Word]	8
4.	"lung carcinoma non small cell"[Text Word]	1
5.	"Lung Carcinomas, Non-Small-Cell"[Text Word]	1
6.	"non small cell lung carcinomas"[Text Word]	1 116
7.	"carcinoma non small cell lung"[Text Word]	74 924
8.	"nonsmall cell lung cancer"[Text Word]	3 065
9.	"non small cell lung cancer"[Text Word]	82 332
10.	"NSCLC"[Text Word]	65 124
11.	"carcinoma, non small cell lung"[Text Word]	74 924
12.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	107 276
13.	"cemiplimab"[Supplementary Concept]	146
14.	"cemiplimab"[Text Word]	452
15.	"REGN2810"[Text Word]	6
16.	"Libtayo" [Text Word]	15
17.	#13 OR #14 OR #15 OR #16	455
18.	#12 AND #17	70

Tab. 74. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu w leczeniu NDRP w bazie Embase na dzień 27.05.2024r.

1.	'non small cell lung cancer'/exp	237 517
2.	'nsclc'	118 708
3.	'non-small cell lung carcinoma'	8 571
4.	'non-small cell lung cancer'	188 391
5.	'non-small-cell lung carcinomas'	1 553
6.	'nonsmall cell lung cancer'	6 335
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	246 279
8.	'cemiplimab'	2 322
9.	regn2810	58
10.	libtayo	136
11.	'cemiplimab'/exp	2 238
12.	#8 OR #9 OR #10 OR #11	2 334
13.	#7 AND #12	699
14.	#7 AND #12 [embase]/lim	694

Tab. 75. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu w leczeniu NDRP w bazie Cochrane na dzień 27.05.2024r.

1.	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	6 635

2.	(Non Small Cell Lung Carcinoma):ti,ab,kw	8 078
3.	(Carcinomas, Non-Small-Cell Lung):ti,ab,kw	100
4.	(Lung Carcinoma, Non-Small-Cell):ti,ab,kw	7 905
5.	(Lung Carcinomas, Non-Small-Cell):ti,ab,kw	100
6.	(Non-Small-Cell Lung Carcinomas):ti,ab,kw	100
7.	(Carcinoma, Non-Small-Cell Lung):ti,ab,kw	7 905
8.	(Nonsmall Cell Lung Cancer):ti,ab,kw	10 938
9.	(Non-Small Cell Lung Cancer):ti,ab,kw	16 101
10.	(NSCLC):ti,ab,kw	12 026
11.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	17 604
12.	(cemiplimab):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	154
13.	(regn2810):ti,ab,kw	38
14.	(libtayo):ti,ab,kw	4
15.	#12 OR #13 OR #14	165
16.	#11 AND #15	93

8.2 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych komparatorów

8.2.1 Pembrolizumab w monoterapii i w leczeniu skojarzonym z chemioterapią

Tab. 76. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w monoterapii i w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu NDRP w bazie Medline (PubMed) na dzień 27.05.2024r.

1.	"carcinoma, non small cell lung"[MeSH Terms]	74 744
2.	"non small cell lung carcinoma"[tiab]	5 829
3.	"carcinomas non small cell lung"[tiab]	8
4.	"lung carcinoma non small cell"[tiab]	10
5.	"Lung Carcinomas, Non-Small-Cell"[tiab]	1
6.	"non small cell lung carcinomas"[tiab]	1116
7.	"carcinoma non small cell lung"[tiab]	333
8.	"nonsmall cell lung cancer"[tiab]	3605
9.	"non small cell lung cancer"[tiab]	82 239
10.	"NSCLC"[tiab]	65 121
11.	"carcinoma, non small cell lung"[tiab]	333
12.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	107 274
13.	"pembrolizumab"[Supplementary Concept]	4262
14.	"pembrolizumab"[tiab]	9474
15.	"SCH-900475"[tiab]	2
16.	"SCH900475"[tiab]	0
17.	"SCH 900475"[tiab]	2
18.	"Keytruda"[tiab]	160
19.	"MK-3475"[tiab]	60
20.	"MK3475"[tiab]	52

21.	"MK 3475"[tiab]	60
22.	"lambrolizumab"[tiab]	23
23.	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	10 246
24.	#12 AND #23	2282
25.	"randomized controlled trial"[Publication Type]	614 959
26.	"controlled clinical trial"[Publication Type]	705 578
27.	"randomized"[tiab]	707 270
28.	"placebo"[tiab]	255 661
29.	"drug therapy"[MeSH Subheading]	2 696 846
30.	"randomly"[tiab]	434 849
31.	"trial"[tiab]	821 794
32.	"groups"[tiab]	2 714 973
33.	#25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	6 050 019
34.	#24 AND #33	1 499

Tab. 77. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w monoterapii i w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu NDRP w bazie Embase na dzień 27.05.2024r.

1.	'non small cell lung cancer'/exp	227 554
2.	'nsclc'	118 708
3.	'non-small cell lung carcinoma'	8 571
4.	'non-small cell lung cancer'	188 391
5.	'non-small-cell lung carcinomas'	1553
6.	'nonsmall cell lung cancer'	6335
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	246 279
8.	'pembrolizumab':ab,ti	20 641
9.	'sch 900475':ab,ti	1
10.	'sch900475':ab,ti	0
11.	'sch-900475':ab,ti	1
12.	'keytruda':ab,ti	343
13.	'mk-3475':ab,ti	262
14.	'mk 3475':ab,ti	262
15.	'mk3475':ab,ti	273
16.	'lambrolizumab':ab,ti	28
17.	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	20 836
18.	#7 AND #17	6 071
19.	'randomized controlled trial'/syn	1 127 067
20.	'controlled clinical trial'/syn	1 027 279
21.	'randomized':ab,ti	1 009 912
22.	'placebo':ab,ti	377 655
23.	'randomly':ab,ti	577 325
24.	'trial':ab,ti	1 183 552
25.	'groups':ab,ti	3 791 753
26.	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	5 658 209
27.	#18 AND #26	2312
28.	#27 AND [embase]/lim	2284

Tab. 78. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w monoterapii i w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu NDRP w bazie Cochrane na dzień 27.05.2024r.

1.	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	6635
2.	(Non Small Cell Lung Carcinoma):ti,ab,kw	8078
3.	(Carcinomas, Non-Small-Cell Lung):ti,ab,kw	100
4.	(Lung Carcinoma, Non-Small-Cell):ti,ab,kw	7905
5.	(Lung Carcinomas, Non-Small-Cell):ti,ab,kw	100
6.	(Non-Small-Cell Lung Carcinomas):ti,ab,kw	100
7.	(Carcinoma, Non-Small-Cell Lung):ti,ab,kw	7905
8.	(Nonsmall Cell Lung Cancer):ti,ab,kw	10 938
9.	(Non-Small Cell Lung Cancer):ti,ab,kw	16 101
10.	(NSCLC):ti,ab,kw	12 026
11.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	17 604
12.	(pembrolizumab):ti,ab,kw	3226
13.	(sch 900475):ti,ab,kw	2
14.	(sch900475):ti,ab,kw	9
15.	(sch-900475):ti,ab,kw	2
16.	(keytruda):ti,ab,kw	171
17.	(mk 3475):ti,ab,kw	386
18.	(mk3475):ti,ab,kw	10
19.	(mk-3475):ti,ab,kw	386
20.	(lambrolizumab):ti,ab,kw	2
21.	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	3243
22.	#11 AND #21	916

8.2.2 Niwolumab z ipilimumabem w skojarzeniu z chemioterapią

Tab. 79. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu z ipilimumabem w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu NDRP w bazie Medline (PubMed) na 27.05.2024r.

1.	"carcinoma, non small cell lung"[MeSH Terms]	74 744
2.	"non small cell lung carcinoma"[tiab]	5829
3.	"carcinomas non small cell lung"[tiab]	8
4.	"lung carcinoma non small cell"[tiab]	10
5.	"Lung Carcinomas, Non-Small-Cell"[tiab]	1
6.	"non small cell lung carcinomas"[tiab]	1116
7.	"carcinoma non small cell lung"[tiab]	333
8.	"nonsmall cell lung cancer"[tiab]	3065
9.	"non small cell lung cancer"[tiab]	82 329
10.	"NSCLC"[tiab]	65 121
11.	"carcinoma, non small cell lung"[tiab]	333
12.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	107 274
13.	"nivolumab"[Supplementary Concept]	5695
14.	"nivolumab"[tiab]	9887

15.	"ONO-4538"[tiab]	25
16.	"ONO4538"[tiab]	4
17.	"ONO 4538"[tiab]	25
18.	"Opdivo"[tiab]	114
19.	"MDX-1106"[tiab]	6
20.	"MDX1106"[tiab]	6
21.	"MDX 1106"[tiab]	6
22.	"BMS-936558"[tiab]	24
23.	"BMS936558"[tiab]	19
24.	"BMS 936558"[tiab]	24
25.	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	10 731
26.	"ipilimumab"[Supplementary Concept]	3154
27.	"ipilimumab"[tiab]	5343
28.	"Yervoy"[tiab]	73
29.	"MDX-010"[tiab]	24
30.	"MDX 010"[tiab]	24
31.	"MDX010"[tiab]	33
32.	"BMS-734016"[tiab]	2
33.	"BMS734016"[tiab]	3
34.	"BMS 734016"[tiab]	2
35.	"MDX CTLA 4"[tiab]	3
36.	"MDXCTLA4"[tiab]	3
37.	"MDX-CTLA-4"[tiab]	3
38.	#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37	5989
39.	#12 AND #25 AND #38	395
40.	"randomized controlled trial"[Publication Type]	614 959
41.	"controlled clinical trial"[Publication Type]	705 578
42.	"randomized"[tiab]	707 270
43.	"placebo"[tiab]	255 661
44.	"drug therapy"[MeSH Subheading]	2 696 846
45.	"randomly"[tiab]	434 849
46.	"trial"[tiab]	821 794
47.	"groups"[tiab]	2 714 973
48.	#40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47	6 050 019
49.	#39 AND #48	266

Tab. 80. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu z ipilimumabem w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu NDRP w bazie Embase na dzień 27.05.2024r.

1.	'non small cell lung cancer'/exp	227 554
2.	'nsclc'	118 708
3.	'non-small cell lung carcinoma'	8 571
4.	'non-small cell lung cancer'	188 391
5.	'non-small-cell lung carcinomas'	1553
6.	'nonsmall cell lung cancer'	6335

7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	246 279
8.	nivolumab:ab,ti	21 301
9.	'ONO-4538':ab,ti	135
10.	'ONO 4538':ab,ti	135
11.	'ONO4538':ab,ti	101
12.	'Opdivo':ab,ti	180
13.	'MDX-1106':ab,ti	31
14.	'MDX1106':ab,ti	33
15.	'MDX 1106':ab,ti	31
16.	'BMS-936558':ab,ti	141
17.	'BMS 936558':ab,ti	141
18.	'BMS936558':ab,ti	138
19.	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	21 391
20.	ipilimumab:ab,ti	11 450
21.	'MDX-010':ab,ti	32
22.	'MDX 010':ab,ti	32
23.	'MDX010':ab,ti	71
24.	Yervoy:ab,ti	127
25.	'BMS-734016':ab,ti	4
26.	'BMS 734016':ab,ti	4
27.	'BMS734016':ab,ti	5
28.	'MDX CTLA 4':ab,ti	3
29.	'MDXCTLA4':ab,ti	4
30.	,MDX-CTLA-4':ab,ti	3
31.	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30	11 477
32.	#7 AND #19 AND #31	1164
33.	'randomized controlled trial'/syn	1 127 067
34.	'controlled clinical trial'/syn	1 027 279
35.	'randomized':ab,ti	1 009 912
36.	'placebo':ab,ti	377 655
37.	'randomly':ab,ti	577 325
38.	'trial':ab,ti	1 183 552
39.	'groups':ab,ti	3 791 753
40.	#33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39	5 658 209
41.	#32 AND #40	568
42.	#41 AND [embase]/lim	560

Tab. 81. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu z ipilimumabem w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu NDRP w bazie Cochrane na dzień 27.05.2024r.

1.	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	6635
2.	(Non Small Cell Lung Carcinoma):ti,ab,kw	8078
3.	(Carcinomas, Non-Small-Cell Lung):ti,ab,kw	100
4.	(Lung Carcinoma, Non-Small-Cell):ti,ab,kw	7905
5.	(Lung Carcinomas, Non-Small-Cell):ti,ab,kw	100
6.	(Non-Small-Cell Lung Carcinomas):ti,ab,kw	100
7.	(Carcinoma, Non-Small-Cell Lung):ti,ab,kw	7905

8.	(Nonsmall Cell Lung Cancer):ti,ab,kw	10 938
9.	(Non-Small Cell Lung Cancer):ti,ab,kw	16 101
10.	(NSCLC):ti,ab,kw	12 026
11.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	17 604
12.	(nivolumab):ti,ab,kw	3112
13.	(ONO-4538):ti,ab,kw	79
14.	(ONO4538):ti,ab,kw	0
15.	(ONO 4538):ti,ab,kw	79
16.	(Opdivo):ti,ab,kw	146
17.	(MDX-1106):ti,ab,kw	20
18.	(MDX1106):ti,ab,kw	30
19.	(MDX 1106):ti,ab,kw	20
20.	(BMS-936558):ti,ab,kw	158
21.	(BMS936558):ti,ab,kw	5
22.	(BMS 936558):ti,ab,kw	158
23.	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	3125
24.	(ipilimumab):ti,ab,kw	1911
25.	(MDX-010):ti,ab,kw	26
26.	(MDX 010):ti,ab,kw	26
27.	(MDX010):ti,ab,kw	36
28.	(Yervoy):ti,ab,kw	78
29.	(BMS-734016):ti,ab,kw	74
30.	(BMS 734016):ti,ab,kw	74
31.	(BMS734016):ti,ab,kw	35
32.	(MDX CTLA 4):ti,ab,kw	8
33.	(MDX-CTLA-4):ti,ab,kw	1
34.	(MDXCTLA4):ti,ab,kw	0
35.	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34	1924
36.	#11 AND #23 AND #35	265

8.2.3 Atezolizumab w monoterapii

Tab. 82. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa atezolizumabu w monoterapii w leczeniu NDRP w bazie Medline (PubMed) na dzień 27.05.2024r.

1.	"carcinoma, non small cell lung"[MeSH Terms]	74 744
2.	"non small cell lung carcinoma"[tiab]	5829
3.	"carcinomas non small cell lung"[tiab]	8
4.	"lung carcinoma non small cell"[tiab]	10
5.	"Lung Carcinomas, Non-Small-Cell"[tiab]	1
6.	"non small cell lung carcinomas"[tiab]	1116
7.	"carcinoma non small cell lung"[tiab]	333
8.	"nonsmall cell lung cancer"[tiab]	3065
9.	"non small cell lung cancer"[tiab]	82 329
10.	"NSCLC"[tiab]	65 121
11.	"carcinoma, non small cell lung"[tiab]	333
12.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	107 274

13.	"atezolizumab"[Supplementary Concept]	1375
14.	"atezolizumab"[tiab]	3374
15.	"MPDL3280A"[tiab]	41
16.	"MPDL 3280A"[tiab]	4
17.	"MPDL-3280A"[tiab]	4
18.	"Tecentriq"[tiab]	52
19.	"MPDL 328OA"[tiab]	0
20.	"MPDL328OA"[tiab]	0
21.	"MPDL-328OA"[tiab]	0
22.	"RG7446"[tiab]	1
23.	"RO5541267"[tiab]	0
24.	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	3676
25.	#12 AND #24	849
26.	"randomized controlled trial"[Publication Type]	614 959
27.	"controlled clinical trial"[Publication Type]	705 578
28.	"randomized"[tiab]	707 270
29.	"placebo"[tiab]	255 661
30.	"drug therapy"[MeSH Subheading]	2 696 846
31.	"randomly"[tiab]	434 849
32.	"trial"[tiab]	821 794
33.	"groups"[tiab]	2 714 973
34.	#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33	6 050 019
35.	#25 AND #34	696

Tab. 83. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa atezolizumabu w leczeniu NDRP w bazie Embase na dzień 27.05.2024r.

1.	'non small cell lung cancer'/exp	227 554
2.	'nsclc'	118 708
3.	'non-small cell lung carcinoma'	8 571
4.	'non-small cell lung cancer'	188 391
5.	'non-small-cell lung carcinomas'	1553
6.	'nonsmall cell lung cancer'	6335
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	246 279
8.	atezolizumab:ab,ti	7282
9.	'MPDL3280A':ab,ti	129
10.	'MPDL 3280A':ab,ti	5
11.	'MPDL-3280A':ab,ti	5
12.	Tecentriq:ab,ti	79
13.	'MPDL 328OA':ab,ti	0
14.	'MPDL-328OA':ab,ti	0
15.	'MPDL328OA':ab,ti	0
16.	'RG7446':ab,ti	2
17.	'RO5541267':ab,ti	0
18.	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	7388
19.	#7 AND #18	2402
20.	'randomized controlled trial'/syn	1 127 067
21.	'controlled clinical trial'/syn	1 027 279

22.	randomized:ab,ti	1 009 912
23.	placebo:ab,ti	377 655
24.	randomly:ab,ti	577 325
25.	trial:ab,ti	1 183 552
26.	groups:ab,ti	3 791 753
27.	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	5 658 209
28.	#19 AND #27	1171
29.	#28 AND [embase]/lim	1151

Tab. 84. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa atezolizumabu w leczeniu NDRP w bazie Medline (PubMed) na dzień 27.05.2024r.

1.	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	6635
2.	(Non Small Cell Lung Carcinoma):ti,ab,kw	8078
3.	(Carcinomas, Non-Small-Cell Lung):ti,ab,kw	100
4.	(Lung Carcinoma, Non-Small-Cell):ti,ab,kw	7905
5.	(Lung Carcinomas, Non-Small-Cell):ti,ab,kw	100
6.	(Non-Small-Cell Lung Carcinomas):ti,ab,kw	100
7.	(Carcinoma, Non-Small-Cell Lung):ti,ab,kw	7905
8.	(Nonsmall Cell Lung Cancer):ti,ab,kw	10 938
9.	(Non-Small Cell Lung Cancer):ti,ab,kw	16 101
10.	(NSCLC):ti,ab,kw	12 026
11.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	17 604
12.	(atezolizumab):ti,ab,kw	1494
13.	(MPDL3280A):ti,ab,kw	109
14.	(MPDL 3280A):ti,ab,kw	1
15.	(MPDL-3280A):ti,ab,kw	1
16.	(Tecentriq):ti,ab,kw	94
17.	(MPDL 328OA):ti,ab,kw	0
18.	(MPDL328OA):ti,ab,kw	0
19.	(MPDL-328OA):ti,ab,kw	0
20.	(RG7446):ti,ab,kw	0
21.	(RO5541267):ti,ab,kw	102
22.	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	1507
23.	#11 AND #22	487

8.3 Skala AMSTAR

Tab. 85. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR (AMSTAR).

Pytanie	Liu 2023
1. Czy badanie zaprojektowano a priori? Badane zagadnienie oraz kryteria włączenia powinny zostać ustalone przed przystąpieniem do wykonywania przeglądu. *Uwaga: odpowiedź twierdząca – należy zaznaczyć, jeżeli w ocenianym przeglądzie znajdują się odniesienia do protokołu, akceptacji etycznej badania lub informacje odnośnie do wstępnie ustalonych/wcześniej opublikowanych celów badawczych.*	Tak
2. Czy selekcja badań oraz ekstrakcja danych zostały powielone?	Tak

Pytanie	Liu 2023
Powinno być co najmniej dwóch niezależnych badaczy, a w przypadku niezgodności pomiędzy badaczami powinien być stosowany proces dochodzenia do konsensusu. *Uwaga: 2 osoby wybierają badania, 2 osoby wykonują ekstrakcję danych lub jedna osoba kontroluje pracę drugiej osoby.*	
3. Czy wykonano kompleksowy przegląd dostępnej literatury? Przeszukane powinny zostać co najmniej dwa źródła elektroniczne. Autorzy powinni podać przedział czasu objęty wyszukiwaniem oraz podać dokładnie, jakie bazy zostały przeszukane. Powinny zostać podane słowa kluczowe lub terminy MESH, a tam, gdzie to możliwe, powinna zostać przedstawiona strategia wyszukiwania. Wyszukiwanie powinno zostać uzupełnione o przegląd referencji odnalezionych doniesień, informacje przedstawione w opublikowanych przeglądach, podręcznikach, wyspecjalizowanych rejestrach, bądź w oparciu o opinie ekspertów z danej dziedziny naukowej. *Uwaga: jeżeli zostały przeszukane co najmniej 2 źródła danych + zastosowano 1 strategię uzupełniającą należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą (Cochrane register/Central liczą się jako 2 źródła, „szara literatura" liczy się jako uzupełniająca strategia).*	Tak
4. Czy status publikacji (tzw. szara literatura) był stosowany jako kryterium włączenia? Autorzy powinni podkreślić, że wyszukiwali badań niezależnie od rodzaju ich publikacji. Autorzy powinni również podać, czy wykluczali jakiekolwiek doniesienia (z przeglądu systematycznego) w oparciu o status publikacji, język itp. *Uwaga: jeżeli w przeglądzie jest zaznaczone, że poszukiwano również tzw. „szarej literatury" lub „literatury nieopublikowanej" należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą. Baza danych SIGLE, dysertacje, materiały konferencyjne oraz rejestry badań klinicznych uznawane są za „szarą literaturę". W przypadku wyszukiwania prowadzonego w źródle zawierającym zarówno „szarą", jak i wiarygodną literaturę, autorzy powinni sprecyzować, że poszukiwali „szarej"/nieopublikowanej literatury.*	Tak
5. Czy przedstawiono wykaz badań włączonych oraz wykluczonych? *Uwaga: W przypadku badań wykluczonych z przeglądu mogą one zostać przedstawione w postaci referencji. W przypadku automatycznych odnośników, jeżeli link się nie otwiera należy zaznaczyć odpowiedź „nie".*	Nie
6. Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu? Dane pochodzące z oryginalnych badań dotyczące uczestników, interwencji oraz wyników zdrowotnych powinny zostać przedstawione w formie zagregowanej (np. tabeli) (przykładowe dane: wiek, płeć, stan choroby, czas trwania choroby lub informacje na temat innych schorzeń). *Uwaga: charakterystyka badań nie musi być koniecznie przedstawiona w tabeli, o ile została opisana jak wyżej.*	Tak
7. Czy dokonano oceny jakości badań włączonych do przeglądu? *Uwaga: może uwzględniać narzędzia oceny jakości lub listę kontrolną (ang. checklist), np. skala oceny Jadad, ocena ryzyka błędu, analiza wrażliwości itp. lub opis elementów jakościowych, z pewnego rodzaju wynikiem dla każdego badania (np. „niski" lub „wysoki", o ile jasno jest opisane, które badania oceniane są jako „niskiej" lub „wysokiej" jakości; niedopuszczalne jest przedstawienie jednego wyniku/zakresu dla wszystkich badań łącznie).*	Tak
8. Czy jakość badań włączonych do przeglądu została odpowiednio wykorzystana przy formułowaniu wniosków? *Uwaga: np.: "wyniki należy interpretować ostrożnie ze względu na słabą jakość badań włączonych do przeglądu", w przypadku zaznaczenia odpowiedzi negatywnej dla pytania nr 7, nie można na niniejsze pytanie zaznaczyć odpowiedzi twierdzącej.*	Nie
9. Czy użyto właściwych metod w celu wykonania metaanalizy wyników? W celu sprawdzenia homogeniczności analizowanych wyników autorzy przeglądu powinni wykonać odpowiednie testy (test jednorodności Chi^2). W przypadku heterogeniczności, autorzy powinni zastosować model losowy. *Uwaga: odpowiedź twierdzącą należy zaznaczyć, jeżeli autorzy wspomnieli lub opisali heterogeniczność badań włączonych do przeglądu, tj. jeżeli wyjaśnili, że nie mogą wykonać metaanalizy ze względu na heterogeniczność badań.*	Tak
10. Czy oceniono prawdopodobieństwo tendencyjności publikacyjnej (ang. *publication bias*)?	Nie

Pytanie	Liu 2023
Ocena błędu publikacji powinna zawierać połączenie pomocy graficznych (np. wykres lejkowy, inne dostępne testy) lub testów statystycznych (np. test regresji Eggera, test Hedgesa-Olkena). *Uwaga: w przypadku braku wartości testowych lub wykresu lejkowego należy zaznaczyć odpowiedź negatywną. Wynik twierdzący można zaznaczyć, jeżeli w przeglądzie wspomniano, że nie można było ocenić tendencyjności publikacyjnej, ponieważ do analizy włączono mniej niż 10 badań.*	
11. Czy uwzględniono konflikt interesów? Potencjalne źródła wsparcia powinny zostać wyraźnie wskazane zarówno w przeglądzie systematycznym, jak i włączonych badaniach. *Uwaga: aby zaznaczyć odpowiedź twierdzącą należy wykazać źródła finansowania lub wsparcia dla systematycznego przeglądu oraz dla każdego z badań włączonych do przeglądu.*	Nie
Podsumowanie wyników	7/11

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie można odpowiedzieć, Nie dotyczy; przy czym odpowiedź „Nie można odpowiedzieć" należy wybrać, gdy oceniana pozycja jest istotna, ale nie została opisana przez autorów; natomiast odpowiedź „Nie dotyczy" należy wybrać, gdy oceniana pozycja nie jest istotna, np. gdy metaanaliza nie była możliwa do wykonania lub autorzy nie podjęli próby wykonania metaanalizy.

Interpretacja wyniku: <5 przegląd o niskiej jakości; ≥5 przegląd o umiarkowanej jakości; ≥9 przegląd o wysokiej jakości.

8.4 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane

Tab. 86. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędów

Legenda (Cochrane Handbook):

- Randomizacja:
  - właściwa – niskie ryzyko błędu systematycznego,
  - niewłaściwa – wysokie ryzyko błędu systematycznego,
  - brak danych – nieznane ryzyko błędu systematycznego,
- Ukrycie kodu randomizacji:
  - poprawne – niskie ryzyko błędu systematycznego,
  - niepoprawne – wysokie ryzyko błędu systematycznego,
  - brak danych – nieznane ryzyko błędu systematycznego,
- Zaślepienie badaczy i pacjentów:
  - badanie opisane jako zaślepione lub badanie niezaślepione, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki – niskie ryzyko błędu systematycznego,
  - badanie opisane jako niezaślepione; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki – wysokie ryzyko błędu systematycznego,
  - brak danych na temat zaślepienia – nieznane ryzyko błędu systematycznego,
- Zaślepienie oceny efektów:

  - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego,
  - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego ,
- Niekompletne dane zaadresowane:
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami ≤ 10%, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego,
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami > 10%, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
  - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego,
- Selektywne raportowanie:
  - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego,
  - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
  - niewystarczające dane dla określenia, czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego,
- Ogólna jakość:
  - niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen - potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego,
  - niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki - nieznane ryzyko błędu,
  - wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników - wysokie ryzyko błędu.

8.5 Zestawienie zakwalifikowanych badań wtórnych

Kod badania	Referencja
Liu 2023	Liu T, Wu S, Fang W et al. Identifying optimal first-line immune checkpoint inhibitors based regiments for advanced non-small cell lung cancer without oncogenic driver mutations: A systematic review and network meta-analysis 2023 PLOS ONE

8.6 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Cella 2022	Cella E, Zullo, Marconi S, et al. Immunotherapy-chemotherapy combinations for non-small cel lung cancer: current trends and future perspectives.	Niewłaściwa interwencja, opinia eksperta
Chen 2022	Chen CY, Huang CH, Chen WC, et al. Comparative safety of immune checkpoint inhibitors and chemotherapy in advanced non-small cel lung cancer: a systematic review and network meta-analysis, Research square.	Niewłaściwa interwencja
Chen 2023	Chen W, Chen J, Zhang L et al. Network meta-analysis of first-line immune checkpoint inhibitor therapy in advanced non-squamous non-small cell lung cancer patients with PD-L1 expression ≥ 50%. BMC Cancer 2023;23:791.	Niewłaściwa interwencja
Chen 2024	Chen W, Liu W, Li Y et al. First-line immunotherapy efficacy in advanced squamous non-small cell lung cancer with PD-L1 expression ≥50%: a network meta-analysis of randomized controlled trials. Front. Oncol 2024;14:1365255.	Niewłaściwa interwencja
Di Federico 2021	Di Federico A, Giglio A, Parisi C et al. PD-1/PD-L1 inhibitor monotherapy or in combination with chemotherapy as upfront treatment for advanced NSCLC with PD-L1 expression ≥ 50%: Selecting the best strategy Elsevier 2021.	Niewłaściwa interwencja
He 2022	He M, Zheng T, Zhang X, et al. First-line treatment options for advanced non-small cel lung cancer patients with PD-L1≥50%: a systematic review and network meta-analysis.	Niewłaściwa interwencja
Hoffner 2020	Hoffner B, Leighl N B, Davies M Toxicity menagement with combination chemotherapy and programmed death 1/ programmed death ligand 1 inhibitor therapy in advanced lung cancer, Elsevier	Niewłaściwa interwencja
Kalinka 2023	Kalinka E, Bondarenko I, Gogishvilli M, et al. First-line cemiplimab for locally advanced non-small cel lung cance: updated subgroup analyses from EMPOWER-Lung 1 and EMPOWER-Lung 3, The International Association for the study of lung cancer.	Abstrakt konferencyjny
Kim 2022	Kim J H, Jeong S Y, Lee JJ, et al. A Bayesian Netowrk Meta-Analysis of First-Line Treatments for Non-Small Cell lung cancer with High Programmed Death-Ligand-1 Expression, Journal of Clinical Medicine.	Niewłaściwa interwencja
Rocco 2022	Rocco D, Della Gravara L, Franzese N, et al. Chemotherapy plus single/double immunotherapy in the treatment, opinia eksperta.	Nieprawidłowa interwencja, opinia eksperta
Takada 2024	Takada K, Takamori S, Mizuki F et al. Treatment-related adverse events of combination chemoimmunotherapy versus chemotherapy alone in first-line treatment for non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. J Thorac Dis 2024;16(1):430-438.	Niewłaściwa interwencja

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Wang 2022	Wang Y, Han H, Zhang F, et al. Immune checkpoint inhibitors alone vs immune checkpoint inhibitors-combined chemotherapy for NSCLC patients with high PD-L1 expression: a network meta-analysis, British Journal of Cancer.	Niewłaściwa interwencja
Zhang 2023	Zhang Y, Yao Q, Pan Y, et al. Efficacy and Safety of PD-1/PD-L1 Checkpoint inhibitors versus Anti-PD-1/PD-L1 Combined with Other Therapies for Tumors: A systematic Review, Cancers.	Niewłaściwa interwencja

8.7 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią

Kod badania	Referencja
EMPOWER-Lung 3	Gogishvilli M, Melkadze T, Makharadze T, et al. Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small cell lung cancer: a randomized, controlled, double-blind phase 3 trial. Nature Medicine 2022 Nov 28 (2374-2380). Makharadze T, Gogishvilli M, Melkadze T, et al. Cemiplimab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Advanced NSCLC: 2-Year Follow-Up From the Phase 3 EMPOWER-Lung 3 Part 2 Trial. Journal of Thoracic Oncology. 2023 March 18;6(755-768). Makharadze T, Quek R, Melkadze T, et al. Quality of life with cemiplimab plus chemotherapy for first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: Patient-reported outcomes from phase 3 EMPOWER-Lung 3. Cancer. 2023; 129 (2256-2265).

8.8 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Baramidze 2022	Baramidze A, Gogishvilli M, Melkadze T et al. Cemiplimab (cemi) + platinum dublet chemotherapy (chemo) + ipilimumab (ipi) for first-line treatment of advanced non-small cel lung cancer (NSCLC): EMPOWER-Lung 3 Part 1. 2022 Immuno-Oncology and Technology	Abstrakt konferencyjny
Baramidze 2022a	Baramidze A, Gessner C, Gogisvilli M et al. Liver metastases (mets) and treatment effect of cemiplimab based therapy: An analysis from three phase 3 trials (EMPOWER-Lung 1, EMPOWER-Lung 3 part 2 and EMPOWE-Cervical 1) 2022 Volume 16 (25)	Abstrakt konferencyjny
Baramidze 2023a	Baramidze A, Makharadze T, Gogisvilli M et al. Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy in non-small cell lung cancer with PD-L1 ‡1%: EMPOWER-Lung 3 result. Annals of Oncology 2023; 495P	Abstrakt konferencyjny, dane dla 2-letniego okresu obserwacji opisane w niniejszej AKL na podstawie publikacji pełnoktekstowej
Baramidze 2023b	Baramidze A, Gessner C, Gogisvilli M et al. Patient-reported outcomes (PROs) of cemiplimab (CEMI) + platinum doublet chemotherapy (CHEMO) + ipilimumab (IPI) for first-line (1L) treatment of advanced non-small cell lung cancer (aNSCLC): EMPOWER-lung 3 part 1. Annals of Oncology 2023;9:S3.	Abstrakt konferencyjny, dane PROs opisane w niniejszej AKL na podstawie publikacji pełnoktekstowej
Garcia-Gonzalez 2020	Garcia-Gonzalez J, Ruiz-Banobre J, Afonso-Afonso F et al. PD-L1 Inhibitors in Combination with Chemotherapy as First-Line Treatment for Non-Small-Cell Lung Cancer: A Pairwise Meta-Analysis 2020 Journal of Clinical Medicine	Niewłaściwa interwencja
Gogishvilli 2021	Gogishvilli M, Melkadze T, Makharadze T, et al. EMPOWER – Lung 3: Cemiplimab in combination with platinum dublet chemotherapy for first line (1L) treatment of advanced non-small cel lung cancer (NSCLC) Annals of Oncology vol 32, issue S5, 2021	Abstrakt konferencyjny
Gogishvilli 2023	Gogishvilli M, Melkadze T, Baramidze A et al. Patient-reported outcomes (PROs) with cemiplimab plus chemotherapy (CEMI + CHEMO) for first-line treatment of advanced	Abstrakt konferencyjny, brak danych liczbowych,

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
	non-small cell lung cancer (aNSCLC): PD-L1 level subgroups in EMPOWER-Lung 3	dane PROs opisane w niniejszej AKL na podstawie publikacji pełnoktekstowej
Kitano 2018	Kitano S, Shimizu T, Koyama T, et al. A phase I trial of safety and pharmacokinetics of cemiplimab, a human monoclonal antibody to programmed death-1, in Japanese patients with advanced malignancies, including expantion cohorts for patients with non-small-cell lung cancer	Niewłaściwa interwencja
Ho 2022	Ho G, Ozguroglu M, Kilickap S, et al. Three years survival outcome and continued cemiplimab (CEMI) beyond progression with the addition of chemotherapy (chemo) for patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (**NSCLC**): the EMPOWER-lung 1 trial. Annals of Oncology Vol 33 (1570-1571)	Abstrakt konferencyjny, niewłaściwa interwencja
Kalinka-Warzocha 2022	Kalinka-Warzocha E, Gogishvilli M, Makharadze T, et al. Cemiplimab with Platinum-based chemotherapy (chemo) for first linke (1L) locally advanced non-small cel lung cancer (la NSCLC): EMPOWER-Lung 3 subgroup analysis. Annals of Oncology 2022 Vol 33(983-983)	Abstrakt konferencyjny
Marron 2019	Marron T, Wolf A, Flores R et al. EP1.04-15 NSCLC Response Determinants to Chemoimmunotherapy: Deep Profiling of Tumors Following Neoadjuvant cemiplimab and Chemotherapy. Journal of Thoracic Oncology 2019 Vol 14 Issue 10 (976-977)	Abstrakt konferencyjny
Makharadze 2023	Makharadze T, Gogishvilli M, Melkadze T et al. Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small cell lung cancer: Longer follow-up results from the phase III EMPOWER-Lung 3 trial. Journal of Thoracic Oncology 2023;18;4S.	Abstrakt konferencyjny; dane po 28,4 mies. obserwacji opisane w niniejszej AKL na podstawie publikacji pełnoktekstowej
Ozguroglu 2022	Ozgouroglu M, Killickap S, Sezer A, et al. LBA54 Three years survival outcome and continued cemiplimab beyond progression with addiction of chemotherapy for patients with advanced non-small cell lung cancer: the EMPOWER-Lung 1 trial	Niewłaściwa interwencja
Sriuranpong 2018	EMPOWER-Lung 3: a randomized, open-label, multi-national, phase III trial of cemiplimab, a human PD-1 monoclonal antibody, versus chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer with PD-L1≥50%	Niewłaściwa interwencja

8.9 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych komparatorów

Kod badania	Referencja
Badania pembrolizumabu w monoterapii	
KEYNOTE-024	Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2016 Nov 10;375(19):1823-1833. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG et al. 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. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score ≥ 50. J Clin Oncol. 2021 Jul 20;39(21):2339-2349.
KEYNOTE-042	Cho BC, Wu Y, Lopes G et al. KEYNOTE-042 3-Year Survival Update: 1L Pembrolizumab vs Platinum-Based Chemotherapy for PD-L1+ Locally Advanced/Metastatic NSCLC. Journal of thoracic oncology 2021 Vol. 16 Issue 3 Pages S225-S226. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I et al. 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. Lancet. 2019 May 4;393(10183):1819-1830. Mok TSK, Wy YL, Kaduba I et al. Final 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. Annals of Oncology 2019 Vol. 30 Pages i38. De Castro G Jr, Kudaba I, Wu YL et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy as First-Line Therapy in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer and Programmed Death Ligand-1 Tumor Proportion Score ≥ 1% in the KEYNOTE-042 Study. J Clin Oncol 2023 Apr 10;41(11):1986-1991.
Badania pembrolizumabu w leczeniu skojarzonym z chemioterapią	
KEYNOTE-021G	Langer CJ .Gadgeel SM, Borghaei H et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. The lancet Oncology 2016 Vol. 17 Issue 11 Pages 1497-1508. Borghaei H, Langer CJ, Gadgeel S et al. Updated results from KEYNOTE-021 cohort G: A randomized, phase 2 study of pemetrexed and carboplatin (PC) with or without pembrolizumab (pembro) as first-line therapy for advanced nonsquamous NSCLC. Annals of oncology 2017 Vol. 28 Pages v636-v637. Borghaei H, Langer CJ, Gadgeel S et al. Pemetrexed-Carboplatin Plus Pembrolizumab as First-Line Therapy for Advanced Nonsquamous NSCLC: KEYNOTE-021 Cohort G Update. Journal of thoracic oncology 2017 Vol. 12 Issue 11 Pages S1791. Borghaei H, Langer CJ, Gadgeel S et al. 24-Month Overall Survival from KEYNOTE-021 Cohort G: Pemetrexed and Carboplatin with or without Pembrolizumab as First-Line Therapy for Advanced Nonsquamous Non–Small Cell Lung Cancer. Journal of Thoracic Oncology 2018;14(1). Awad MM, Gadgeel SM, Borghaei H et al. Long-Term Overall Survival From KEYNOTE-021 Cohort G: Pemetrexed and Carboplatin With or Without Pembrolizumab as First-Line Therapy for Advanced Nonsquamous NSCLC. J Thorac Oncol. 2021 Jan;16(1):162-168.
KEYNOTE-189	Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2018;378;22. Gadgeel S, Rodriguez-Abreu D, Speranza G et al. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2020;38:1505-1517. Garassino MC, Gadgeel S, Esteban E et al. Patient-reported outcomes following pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum in patients with previously untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-189): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. The lancet. Oncology 2020;21(3):387-397.

Kod badania	Referencja
	Gray J, Rodríguez-Abreu D, Powell SF et al. Pembrolizumab + Pemetrexed-Platinum vs Pemetrexed-Platinum for Metastatic NSCLC: 4-Year Follow-up From KEYNOTE-189. Journal of thoracic oncology 2021 Vol. 16 Issue 3 Pages S224. Rodriguez-Abreu D, Powell SF, Hochmair MJ et al. Pemetrexed plus platinum with or without pembrolizumab in patients with previously untreated metastatic nonsquamous NSCLC: protocol-specified final analysis from KEYNOTE-189. Annals of oncology 2021; 32(7). Garassino MC, Gadgeel S, Speranza G et al. Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum in Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase 3 KEYNOTE-189 Study. J Clin Oncol 2023;41:1992-1998.
KEYNOTE-407	Paz-Ares L, Luft A, Vicente D et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2018;379:2040-51. Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. Journal of Thoracic Oncology 2020;15 No. 10: 1657–69. Novello S, Kowalski DM, Luft A et al. Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Update of the Phase III KEYNOTE-407 Study. J Clin Oncol 2023;41:1999-2006.
Badania niwolumabu z ipilimumabem skojarzonym z chemioterapią	
CheckMate 9LA	Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021;22(2):198-211. Reck M, Ciuleanu TE, Cobo M et al. First-line nivolumab plus ipilimumab with two cycles of chemotherapy versus chemotherapy alone (four cycles) in advanced non-small-cell lung cancer: CheckMate 9LA 2-year update. ESMO Open. 2021;6(5):100273. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M et al. First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab With Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone for Metastatic NSCLC in CheckMate 9LA: 3-Year Clinical Update and Outcomes in Patients With Brain Metastases or Select Somatic Mutations. Journal of Thoracic Oncology 2023;18(2). Carbone DP, Ciuleanu TE, Schenker M et al. Four-year clinical update and treatment switching-adjusted outcomes with first-line nivolumab plus ipilimumab with chemotherapy for metastatic non-small cell lung cancer in the CheckMate 9LA randomized trial. Journal for ImmunoTherapy of Cancer 2024;12:e008189.
Badania atezolizumabu w monoterapii	
Impower110	Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. N Engl J Med. 2020;383(14):1328-1339. Jassem J, de Marinis F, Giaccone G et al. Updated Overall Survival Analysis From IMpower110: Atezolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy in Treatment-Naive Programmed Death-Ligand 1-Selected NSCLC. J Thorac Oncol. 2021;16(11):1872-1882.
Badania cemiplimabu w monoterapii	
Empower-Lung 1	Sezer A, Kilickap S, Gümüş M, Bondarenko I, Özgüroğlu M, Gogishvili M, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. The Lancet. 2021;397(10274):592-604. Ozguroglu M, Kilickap S, Sezer A et al. First-line cemiplimab monotherapy and continued cemiplimab beyond progression plus chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 50% or more (EMPOWER-Lung 1): 35-month follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2023; 24: 989–1001.

8.10 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych komparatorów

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Badania pembrolizumabu w monoterapii		
Brahmer 2017a	Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG et al. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017;18(12):1600-1609.	Nieadekwatne punkty końcowe
Brahmer 2017b	Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG et al. Health-Related Quality of Life for Pembrolizumab vs Chemotherapy in Advanced NSCLC with PD-L1 TPS ≥50%: Data from KEYNOTE-024. Journal of Thoracic Oncology 2017;12 No. 1S.	Abstrakt konferencyjny
Brahmer 2020	Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG et al. KEYNOTE-024 5-year OS update: First-line (1L) pembrolizumab (pembro) vs platinum-based chemotherapy (chemo) in patients (pts) with metastatic NSCLC and PD-L1 tumour proportion score (TPS) ≥50%. Annals of oncology 2020;31 Pages S1181-S1182▫.	Abstrakt konferencyjny
De Castro 2021	De Castro G, Kudaba I, Wu YL et al. KEYNOTE-042 5-year survival update: pembrolizumab versus chemotherapy in patients with previously untreated, pd-l1-positive, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. J Immunother Cancer 2021;9(Suppl 2):A1-A1054.	Abstrakt konferencyjny
Huang 2017	Huang M, Pellissier J, Kong F. A trial-based euroqol EQ-5D health utility analysis in patients with previously untreated metastatic NSCLC. Value in health 2017 Vol. 20 Issue 5;A115.	Abstrakt konferencyjny
Li 2021	Li F, Dong X. Pembrolizumab provides long-term survival benefits in advanced non-small cell lung cancer: The 5-year outcomes of the KEYNOTE-024 trial. DOI: 10.1111/1759-7714.14193.	Komentarz do badania KEYNOTE-024
Mok 2016	Mok T, Wu YL, Sadowski S et al. Pembrolizumab (MK-3475) versus platinum-based chemotherapy for PD-L1+ NSCLC in a phase 3, randomized, open-label study: KEYNOTE-042. Journal of thoracic oncology 2016 Vol. 11 Issue 4 Pages S142.	Abstrakt konferencyjny
Reck 2016	Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG et al. KEYNOTE-024: Pembrolizumab (pembro) vs platinum-based chemotherapy (chemo) as first-line therapy for advanced NSCLC with a PD-L1 tumor proportion score (TPS) ≥50%. Annals of Oncology 2016;27 (Supplement 6): vi552-vi587.	Abstrakt konferencyjny
Satouchi 2017	Satouchi M, Hotta K, Nosaki K et al. Japan subset of Phase III study KEYNOTE-024: Pembrolizumab for PD-L1 TPS >550%, treatment-naıve NSCLC. Annals of Oncology 2017;28 (Supplement 9): ix73.	Abstrakt konferencyjny
Satouchi	Satouchi M, Nosaki K, Takahashi T et al. First-line pembrolizumab vs chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer: KEYNOTE-024 Japan subset. Cancer Sci. 2020 Dec;111(12):4480-4489. doi: 10.1111/cas.14647. Epub 2020 Oct 16. Retraction in: Cancer Sci 2021;112(8).	Nieadekwatna populacja
Wu 2019	Wu YL, Zhang L, Fan Y et al. KEYNOTE-042 China Study: First-Line Pembrolizumab vs Chemotherapy in Chinese Patients with Advanced NSCLC with PD-L1 TPS ≥1%. Journal of thoracic oncology 2019 Vol. 14 Issue 10 Pages S290-S291▫.	Abstrakt konferencyjny
Wu 2020	Wu YL, Zhang L, Fan Y et al. Updated analysis from the KEYNOTE-042 China study: 1L pembrolizumab (pembro) vs chemotherapy (chemo) in Chinese patients (pts) with advanced	Abstrakt konferencyjny

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
	NSCLC with PD-L1 TPS ≥1%. Annals of oncology 2020 Vol. 31 Pages S1394.	
Wu 2021	Wu YL, Zhang L, Fan Y et al. Randomized clinical trial of pembrolizumab vs chemotherapy for previously untreated Chinese patients with PD-L1-positive locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: KEYNOTE-042 China Study. Int J Cancer. 2021 May 1;148(9):2313-2320.	Nieadekwatna populacja
Wu 2023	Wu YL, Zhang L, Fan Y et al. Pembrolizumab vs chemotherapy in Chinese patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) and PD-L1 TPS ≥1%: 5-year update from KEYNOTE-042. Journal of thoracic oncology 2023 Vol. 18 Issue 4 Pages S65-S66.	Abstrakt konferencyjny
Badania pembrolizumabu w leczeniu skojarzonym z chemioterapią		
Cheng 2019	Cheng Y, Zhang L, Hu J et al. Keynote-407 China Extension study: Pembrolizumab (pembro) plus chemotherapy in Chinese patients with metastatic squamous NSCLC. Annals of oncology 2019 Vol. 30 Pages ix201-ix202.	Abstrakt konferencyjny, nieadekwatna populacja
Cheng 2021a	Cheng Y, Zhang L, Hu J et al. Pembrolizumab Plus Chemotherapy for Chinese Patients With Metastatic Squamous NSCLC in KEYNOTE-407. JTO Clin Res Rep. 2021 Sep 25;2(10):100225.	Nieadekwatna populacja
Cheng 2021b	Cheng Y, Zhang L, Hu J et al. KEYNOTE-407 China Extension Final Analysis: Pembrolizumab Plus Chemotherapy for the Treatment of Metastatic Squamous NSCLC. Journal of thoracic oncology 2021 Vol. 16 Issue 10 Pages S1018-S1019.	Abstrakt konferencyjny, nieadekwatna populacja
Cheng 2022	Cheng Y, Zhang L, Hu J et al. Long-term follow-up of pembrolizumab plus chemotherapy in Chinese patients with metastatic squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) from KEYNOTE-407. Annals of oncology 2022;33:S1571.	Abstrakt konferencyjny, nieadekwatna populacja
Gadgeel 2019	Gadgeel S, Garaddino MC, Esteban E et al. KEYNOTE-189: OS Update and Progression After the Next Line of Therapy (PFS2) with Pembrolizumab + Chemotherapy for Metastatic Nonsquamous NSCLC. Journal of clinical oncology 2019 Vol. 37 .	Abstrakt konferencyjny
Garassino 2018	Garassino M, Ridriguez-Abreu D, Gadgeel S et al. Health-Related Quality of Life with Pembrolizumab or Placebo + Pemetrexed + Platinum in Non-Squamous NSCLC: KEYNOTE-189. Journal of thoracic oncology 2018 Vol. 13 Issue 9:S155.	Abstrakt konferencyjny
Garassino 2019	Garaddino MC, Gadgeel S, Esteban E et al. Pembrolizumab plus Pemetrexed-Platinum for Patients with Metastatic Nonsquamous NSCLC and Liver or Brain Metastases: Results from KEYNOTE-189. Journal of thoracic oncology 2019;14(11):S1170-S1171.	Abstrakt konferencyjny
Garassino 2022	Garassino MC, Gaddgeel SM, Speranza G et al. KEYNOTE-189 5-year update: First-line pembrolizumab (pembro) + pemetrexed (pem) and platinum vs placebo (pbo) + pem and platinum for metastatic nonsquamous NSCLC. Annals of oncology 2022 Vol. 33 Pages S992-S993.	Abstrakt konferencyjny
Garon 2016	Garon EB, Halmos B, Rina H et al. 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 2016 Vol. 4.	Abstrakt konferencyjny
Halmos 2018	Halmos B, Luft A, Majem M et al. Choice of Taxane and Outcomes in the KEYNOTE-407 Study of Pembrolizumab Plus Chemotherapy for Metastatic Squamous NSCLC. Journal of thoracic oncology 2018 Vol. 13 Issue 10 Pages S391.	Abstrakt konferencyjny
Horinouchi 2021	Horinouchi H, Nogami N, Saka H et al. Pembrolizumab plus pemetrexed-platinum for metastatic nonsquamous non-small-Cell lung cancer: KEYNOTE-189 Japan Study. Cancer Science. 2021;112:3255–3265.	Nieadekwatna populacja

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Hui 2018	Hui R, Garssino MC, Rodriguez-Abreu D et al. Health-Related Quality of Life (HRQoL) with Pembrolizumab or Placebo+ Pemetrexed + Platinum in Patients with Metastatic Non-Squamous NSCLC: Keynote-189. Asia-Pacific journal of clinical oncology 2018 Vol. 14 Pages 47.	Abstrakt konferencyjny
Kato 2018	Kato T, Lee S, Cheng Y et al. Carboplatin-paclitaxel/nab-paclitaxel with or without pembrolizumab in first-line metastatic squamous NSCLC: Results from the KEYNOTE- 407 east Asia subgroup. Annals of oncology 2018 Vol. 29.	Abstrakt konferencyjny
Langer 2016	Langer C, Gaddgeel SM, Borghaei H et al. Randomized, phase 2 study of carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab as first-line therapy for advanced NSCLC: KEYNOTE-021 cohort G. Annals of Oncology 2016;27 (Supplement 6): vi552-vi587.	Abstrakt konferencyjny
Langer 2017	Langer C, Gaddgeel SM, Borghaei H et al. Pembrolizumab + Carboplatin and Pemetrexed as 1st-Line Therapy for Advanced NoneSmall Cell Lung Cancer: KEYNOTE-021 Cohort G. Journal of thoracic oncology 2017 Vol. 12 Issue 1 Pages S391-S392.	Abstrakt konferencyjny
Mazieres 2020	Mazieres J, Kowalski D, Luft A et al. Health-Related Quality of Life With Carboplatin-Paclitaxel or nab-Paclitaxel With or Without Pembrolizumab in Patients With Metastatic Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2020 Jan 20;38(3):271-280.	Nieadekwatne punkty końcowe
Novello 2020	Novello S, Kowalski DM, Luft A et al. 5-year update from KEYNOTE-407: Pembrolizumab plus chemotherapy in squamous non-small cell lung cancer (NSCLC). Annals of oncology 2022;33;S993-S994.	Abstrakt konferencyjny
Ohe 2017	Ohe Y. Practical Approach to Combination of Chemotherapy with IO. Journal of thoracic oncology 2017 Vol. 12 Issue 11 Pages S1677.	Abstrakt konferencyjny
Paz-Ares 2019	Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A et al. Pembrolizumab (pembro) 1 chemotherapy (chemo) in metastatic squamous NSCLC: Final analysis and progression after the next line of therapy (PFS2) in KEYNOTE-407. Revista oncologia 2019 Issue 119 Pages 74-77.	Abstrakt konferencyjny
Robinson 2021	Robinson AG, Vicente D, Tafreshi A et al. First-line pembrolizumab plus chemotherapy for patients with advanced squamous NSCLC: 3-year follow-up from KEYNOTE-407. Journal of thoracic oncology 2021 Vol. 16 Issue 4 Pages S748-S749.	Abstrakt konferencyjny
Rodriguez Abreu 2018	Rodriguez Abreu D, Garaddino MC, Esteban E et al. KEYNOTE-189 study of pembrolizumab (pembro) plus pemetrexed (pem) and platinum vs placebo plus pem and platinum for untreated, metastatic, nonsquamous NSCLC: Does choice of platinum affect outcomes? Annals of oncology 2018 Vol. 29 Pages ix164.	Abstrakt konferencyjny
Sugawara 2023	Sugawara S, Tanaka K, Imamura F et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in Japanese patients with metastatic squamous non-small-cell lung cancer in KEYNOTE-407. Cancer Sci. 2023 Aug;114(8):3330-3341.	Nieadekwatna populacja
Badania niwolumabu z ipilimumabem skojarzonym z chemioterapią		
Gutz 2022	Gutz S, Schumann, Muller-Huesmann et al. FINN (CA209-7MA): A non-interventional study (NIS) of firstline nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in metastatic non-small cell lung cancer. Oncology research and treatment 2022;45:150.	Abstrakt konferencyjny
John 2020	John T, Sakai H, Ikeda S et al. First-line (1L) nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + chemotherapy (chemo) in Asian patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer	Abstrakt konferencyjny

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
	(NSCLC) from CheckMate 9LA. Annals of Oncology 2020;31;S847-S848.	
John 2022	John Y, Ciuleanu TE, Cobo Dols M et al. Clinical outcomes in patients (pts) with tumor PD-L1 < 1% with first-line (1L) nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + 2 cycles of chemotherapy (chemo) vs chemo alone for metastatic NSCLC (mNSCLC): Results from CheckMate 9LA. Annals of Oncology 2022;33;S7.	Abstrakt konferencyjny
Misch 2022	Misch D, Paz-Ares LG, Ciuleanu TE et al. Erstlinientherapie mit Nivolumab (NIVO) + Ipilimumab (IPI) + 2 Zyklen Chemotherapie (chemo) vs Chemotherapie allein (4 Zyklen) in Patienten (pts) mit metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (mNSCLC): 3 Jahre-Update von CheckMate 9LA. Oncol Res Treat 2022;45(suppl 2):11–346.	Abstrakt konferencyjny
Paz-Ares 2021	Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M et al. First-line nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + 2 cycles chemotherapy (chemo) vs 4 cycles chemo in advanced nonsmall cell lung cancer (aNSCLC): Association of blood and tissue tumor mutational burden (TMB) with efficacy in CheckMate 9LA. Journal of Thoracic Oncology 2021;Vol. 16 No. 4S.	Abstrakt konferencyjny
Paz-Ares 2022	Paz-Ares LG, Ciuleanu TE, Cobo-Dols M et al. First-line (1L) nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + 2 cycles of chemotherapy (chemo) versus chemo alone (4 cycles) in patients (pts) with metastatic non-small cel lung cancer (NSCLC): 3-year update from CheckMate 9LA. American Society of Clinical Oncology 2022;40(17).	Abstrakt konferencyjny
Reck 2020	Reck M, Ciuleanu TE, Cobo M et al. First-line nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) combined with 2 cycles of platinum-based chemotherapy (chemo) vs 4 cycles of chemo in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Patientreported outcomes (PROs) from CheckMate 9LA. Annals of oncology 2020;31:S1187-S1188.	Abstrakt konferencyjny
Reck 2021	Reck M, Ciuleanu TE, Dols MC et al. Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + 2 Cycles of Platinum-Doublet Chemotherapy (Chemo) vs. 4 Cycles Chemo as First-Line (1L) Treatment) for Stage IV/Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): CheckMate 9LA. Journal of thoracic oncology 2021;16(1):S2.	Abstrakt konferencyjny
Reck 2023	Reck M, Ciuleanu TE, Cobo M et al. First-line nivolumab plus ipilimumab with two cycles of chemotherapy versus chemotherapy alone (four cycles) in advanced non-small-cell lung cancer: CheckMate 9LA 2-year update. ESMO Open 2021;6(5):100273.	Nieadekwatne punkty końcowe (analiza eksploracyjna PROs)
Reinmuth 2021	Reinmuth N, Reck M, Ciuleanu TE at al. First-line nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + 2 cycles of chemotherapy (chemo) versus chemo alone (4 cycles) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): 2-year update from CheckMate 9LA. Oncol Res Treat 2021;44(suppl 4):1–329.	Abstrakt konferencyjny
Reinmuth 2022	Reinmuth N, Paz-Ares L, Ciuleanu TE et al. First-line (1L) nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + 2 cycles of chemotherapy (chemo) vs chemo alone (4 cycles) in patients (pts) with metastatic non-small cell lung cancer (mNSCLC): 3-year update from CheckMate 9LA. Oncology research and treatment 2022 Vol. 45 Pages 161-162.	Abstrakt konferencyjny
Badania atezolizumabu w monoterapii		
De Marinis 2017	De Marinis, Jassem, D. Spigel D et al. IMpower110: Phase III Trial Comparing 1L Atezolizumab with Chemotherapy in PD-L1eSelected Chemotherapy- Naive NSCLC Patients. Journal of thoracic oncology 2017;12 Issue 1:S1299-S1300.	Abstrakt konferencyjny
Herbst 2016	Herbst RS, De Marini F, Jassem J et al. IMpower110: Phase III Trial Comparing 1L Atezolizumab with Chemotherapy in PD-	Abstrakt konferencyjny

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
	L1eSelected Chemotherapy- Naive NSCLC Patients. Journal of thoracic oncology 2016;11 Issue11:S304-S305.	
Herbst 2019	Herbst RS, de Marinis F, Reinmuth N et al. Clinical efficacy of atezolizumab (atezo) in biomarker subgroups by SP142, SP263 and 22C3 PD-L1 immunohistochemistry (IHC) assays and by blood tumour mutational burden (bTMB): Results from the IMpower110 study. Annals of Oncology 2019; 30 (Supplement 11): xi62-xi68.	Abstrakt konferencyjny
Herbst 2020a	Herbst R, de Marinis F, Giaccone G et al. IMPOWER110: interim overall survival (OS) Analysis of a phase iii study of atezolizumab (atezo) monotherapy vs platinum-based chemotherapy (chemo) as first-line (1l) Treatment in pd-l1–selected NSCLC. J Immunother Cancer 2020;8(Suppl 1):A1–A12.	Abstrakt konferencyjny
Herbst 2021	Herbst R, de Marinis F, Giaccone G et al. IMpower110: Updated OS Analysis of Atezolizumab vs Platinum-Based Chemotherapy as First-Line Treatment in PD-L1eSelected NSCLC. Journal of thoracic oncology 2021;16 Issue 3:S224-S225.	Abstrakt konferencyjny
Jassem 2017	Jassem J, de Marinis F, Spidel DR et al. IMpower110: Phase III trial of 1L atezolizumab in PD-L1–selected chemotherapy-naive NSCLC. Annals of oncology 2017;28:iii50¤.	Abstrakt konferencyjny
Reinmuth 2020	Reinmuth N, Spigel D, de Marinis F et al. Impower110: interim os analysis of a phase III study of atezolizumab (ATEZO) vs platinum-based chemotherapy (chemo) as 1l treatment (tx) in pd-l1-selected NSCLC. Oncology research and treatment 2020;43:232-233.	Abstrakt konferencyjny
Spigel 2019	Spigel D, de Marinis F, Giaccone G et al. IMpower110: Interim overall survival (OS) analysis of a phase III study of atezolizumab (atezo) vs platinum-based chemotherapy (chemo) as first-line (1L) treatment (tx) in PD-L1–selected NSCLC. Annals of oncology 2019;30:v915¤.	Abstrakt konferencyjny
Badania cemiplimabu w monoterapii		
Sezer 2020	Sezer A, Kilickap S, Gümüş M, Bondarenko I, Özgüroğlu M, Gogishvili M, et al. EMPOWER-Lung 1: Phase III first-line (1L) cemiplimab monotherapy vs platinum-doublet chemotherapy (chemo) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) ≥50%. Annals of Oncology. 2020;31:S1182-S3.	Abstrakt konferencyjny
Ozguroglu 2021	Ozguroglu M, Sezer A, Kilickap S, Gumus M, Bondarenko I, Gogishvili M, et al. Cemiplimab monotherapy as firstline (1L) treatment of patients with brain metastases from advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with programmed cell deathligand 1 (PD-L1) ≥ 50%: EMPOWERLung 1 subgroup analysis. Journal of Clinical Oncology. 2021;39(15 SUPPL).	Abstrakt konferencyjny
Kilickap 2021	Kilickap S, Sezer A, Gümüş M, Bondarenko I, Özgüroğlu M, Gogishvili M, et al. OA01.03 Clinical Benefits of First-Line (1L) Cemiplimab Monotherapy by PD-L1 Expression Levels in Patients With Advanced NSCLC. Journal of Thoracic Oncology. 2021;16(3):S101.	Abstrakt konferencyjny
Garassino 2023	Garassino MC, Kilickap S, Ozguroglu M et al. Three-year Outcomes per PD-L1 Status and Continued Cemiplimab Beyond Progression + Chemotherapy: EMPOWER-Lung 1. Journal of Thoracic Oncology 2023;18:3S.	Abstrakt konferencyjny, dane dla 3-letniego okresu obserwacji zawarte w niniejszej AKL na podstawie publikacji pełnotekstowej
Gumus 2021	Gumus M, Chen CI, Ivanescu C, Kilickap S, Bondarenko I, Ozguroglu M, et al. Patient-reported symptoms, functioning, and quality of life (QoL) in patients treated with cemiplimab monotherapy for firstline treatment of advanced NSCLC with	Abstrakt konferencyjny

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
	PD-L1 ≥ 50%: Results from EMPOWER-Lung 1 study. Journal of Clinical Oncology. 2021;39(15 SUPPL).	
Gumus 2022	Gumus M, Chen CI, Ivanescu C et al. Patient-reported outcomes with cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer with PD-L1 of ≥50%: The EMPOWER-Lung 1 study. Cancer 2023;129:118–129.	Nieadekwatne punkty końcowe

8.11 Bezpieczeństwo cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią w badaniu EMPOWER-Lung 3 - szczegółowe TRAE

Tab. 87 Porównanie bezpieczeństwa cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią w badaniu EMPOWER-Lung 3: szczegółowe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) występujące u mniej niż 5% pacjentów z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP, w którejkolwiek z badanych grup według oceny badacza.

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE)*	TRAE jakiegokolwiek stopnia								TRAE 3.-5. stopnia							
	Cemiplimab + ChT**			ChT**			RR (95%CI), p-*value*	RD (95%CI), p-*value*	Cemiplimab + ChT**			ChT**			RR (95%CI), p-*value*	RD (95%CI), p-*value*
	n	N	%	n	N	%			n	N	%	n	N	%		
Hiperkaliemia	13	312	4,8	1	153	0,7	6,38 (0,84; 48,29) p=0,073	0,04 (0,01; 0,06) p=0,007	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Hipomagnezemia	12	312	4,5	0	153	0,0	12,30 (0,73; 206,39) p=0,081	0,04 (0,01; 0,06) p=0,001	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Zmniejszona liczba neutrofili	12	312	4,5	5	153	3,3	1,18 (0,42; 3,28) p=0,755	0,01 (-0,03; 0,04) p=0,748	8	312	0,0	3	153	0,7	1,31 (0,35; 4,86) p=0,689	0,01 (-0,02; 0,03) p=0,674
Hiperurykemia	11	312	4,5	3	153	2,0	1,80 (0,51; 6,35) p=0,362	0,02 (-0,01; 0,05) p=0,307	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Zwiększenie aktywności lipazy	11	312	4,2	2	153	1,3	2,70 (0,61; 12,02) p=0,193	0,02 (-0,01; 0,05) p=0,111	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Zmniejszenie liczby limfocytów	11	312	4,2	4	153	2,6	1,35 (0,44; 4,17) p=0,603	0,01 (-0,02; 0,04) p=0,583	3	312	0,0	0	153	0,0	3,44 (0,18; 66,26) p=0,412	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,200
Zmiana nastroju	10	312	3,8	1	153	0,7	4,90 (0,63; 37,96) p=0,128	0,03 (0,00; 0,05) p=0,032	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Zapalenie jamy ustnej	10	312	3,8	1	153	0,7	4,90 (0,63; 37,96) p=0,128	0,03 (0,00; 0,05) p=0,032	2	312	2,6	0	153	2,0	2,46 (0,12; 50,93) p=0,560	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,346
Bóle mięśni	9	312	3,8	1	153	0,7	4,41 (0,56; 34,52) p=0,157	0,02 (0,00; 0,04) p=0,052	0	312	0,3	0	153	0,0	-	-
Duszność	8	312	3,5	0	153	0,0	8,36 (0,49; 143,98) p=0,143	0,03 (0,01; 0,05) p=0,013	1	312	0,0	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594
Ból kończyny	8	312	3,5	8	153	5,2	0,49 (0,19; 1,28) p=0,146	-0,03 (-0,07; 0,01) p=0,185	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-

Ból kości	7	312	3,5	2	153	1,3	1,72 (0,36; 8,16) p=0,497	0,01 (-0,02; 0,03) p=0,451	1	312	1,0	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594
Hipokalcemia	6	312	3,5	4	153	2,6	0,74 (0,21; 2,57) p=0,630	-0,01 (-0,04; 0,02) p=0,646	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Zmniejszenie stężenia hormonu tyreotropowego we krwi	5	312	3,2	2	153	1,3	1,23 (0,24; 6,25) p=0,806	0,00 (-0,02; 0,03) p=0,799	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Hiperkalemia	5	312	3,2	1	153	0,7	2,45 (0,29; 20,81) p=0,411	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,325	0	312	0,6	0	153	0,0	-	-
Zwiększone łzawienie	5	312	2,9	1	153	0,7	2,45 (0,29; 20,81) p=0,411	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,325	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Polineuropatia	5	312	2,6	4	153	2,6	0,61 (0,17; 2,25) p=0,461	-0,01 (-0,04; 0,02) p=0,492	0	312	0,3	0	153	0,0	-	-
Ostre uszkodzenie nerek	4	312	2,6	0	153	0,0	4,43 (0,24; 81,73) p=0,317	0,01 (0,00; 0,03) p=0,115	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Gorączka neutropeniczna	4	312	2,2	4	153	2,6	0,49 (0,12; 1,93) p=0,309	-0,01 (-0,04; 0,01) p=0,354	4	312	0,3	4	153	0,0	0,49 (0,12; 1,93) p=0,309	-0,01 (-0,04; 0,01) p=0,354
Zapalenie błony śluzowej żołądka	4	312	1,9	0	153	0,0	4,43 (0,24; 81,73) p=0,317	0,01 (0,00; 0,03) p=0,115	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Hiperbilirubinemia	4	312	1,6	0	153	0,0	4,43 (0,24; 81,73) p=0,317	0,01 (0,00; 0,03) p=0,115	0	312	0,3	0	153	0,0	-	-
Hiponatremia	4	312	1,6	2	153	1,3	0,98 (0,18; 5,30) p=0,982	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,982	3	312	0,0	2	153	0,0	0,74 (0,12; 4,36) p=0,735	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,747
Obrzęk obwodowy	4	312	1,6	0	153	0,0	4,43 (0,24; 81,73) p=0,317	0,01 (0,00; 0,03) p=0,115	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Gorączka neutropeniczna	4	312	1,6	4	153	2,6	0,49 (0,12; 1,93) p=0,309	-0,01 (-0,04; 0,01) p=0,354	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Trombocytoza	4	312	1,6	1	153	0,7	1,96 (0,22; 17,40) p=0,545	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,490	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Wzdęcie brzucha	3	312	1,6	0	153	0,0	3,44 (0,18; 66,26) p=0,412	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,200	0	312	0,3	0	153	0,0	-	-
Zwiększona bilirubina sprzężona	3	312	1,3	0	153	0,0	3,44 (0,18; 66,26) p=0,412	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,200	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Zwiększone stężenie potasu we krwi	3	312	1,3	0	153	0,0	3,44 (0,18; 66,26) p=0,412	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,200	1	312	1,3	0	153	2,6	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594

Zapalenie spojówek	3	312	1,3	0	153	0,0	3,44 (0,18; 66,26) p=0,412	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,200	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Sucha skóra	3	312	1,3	4	153	2,6	0,37 (0,08; 1,62) p=0,187	-0,02 (-0,04; 0,01) p=0,239	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Nadwrażliwość	3	312	1,3	0	153	0,0	3,44 (0,18; 66,26) p=0,412	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,200	1	312	1,0	0	153	1,3	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594
Niedoczulica	3	312	1,3	0	153	0,0	3,44 (0,18; 66,26) p=0,412	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,200	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Hipofosfatemia	3	312	1,3	1	153	0,7	1,47 (0,15; 14,03) p=0,737	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,718	1	312	0,0	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594
Leukocytoza	3	312	1,3	0	153	0,0	3,44 (0,18; 66,26) p=0,412	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,200	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Osłabienie mięśni	3	312	1,0	0	153	0,0	3,44 (0,18; 66,26) p=0,412	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,200	1	312	0,0	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594
Niesercowy ból w klatce piersiowej	3	312	1,0	2	153	1,3	0,74 (0,12; 4,36) p=0,735	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,747	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Tachykardia	3	312	1,0	1	153	0,7	1,47 (0,15; 14,03) p=0,737	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,718	0	312	0,3	0	153	0,0	-	-
Szumy uszne	3	312	1,0	0	153	0,0	3,44 (0,18; 66,26) p=0,412	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,200	0	312	0,3	0	153	0,0	-	-
Ból w górnej części brzucha	2	312	1,0	0	153	0,0	2,46 (0,12; 50,93) p=0,560	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,346	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Zapalenie stawów	2	312	1,0	0	153	0,0	2,46 (0,12; 50,93) p=0,560	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,346	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Przewlekła choroba nerek	2	312	1,0	2	153	1,3	0,49 (0,07; 3,45) p=0,474	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,515	1	312	0,3	1	153	0,0	0,49 (0,03; 7,79) p=0,613	0,00 (-0,02; 0,01) p=0,646
Kaszel	2	312	1,0	1	153	0,7	0,98 (0,09; 10,73) p=0,987	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,987	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Suchość w ustach	2	312	1,0	0	153	0,0	2,46 (0,12; 50,93) p=0,560	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,346	0	312	0,3	0	153	0,0	-	-
Niestrawność	2	312	1,0	2	153	1,3	0,49 (0,07; 3,45) p=0,474	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,515	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Zmniejszony hematokryt	2	312	1,0	0	153	0,0	2,46 (0,12; 50,93) p=0,560	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,346	0	312	0,3	0	153	0,0	-	-

Zmniejszenie stężenia hemoglobiny	2	312	1,0	0	153	0,0	2,46 (0,12; 50,93) p=0,560	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,346	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Krwioplucie	2	312	1,0	0	153	0,0	2,46 (0,12; 50,93) p=0,560	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,346	1	312	0,0	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594
Nieprawidłowa czynność wątroby	2	312	1,0	0	153	0,0	2,46 (0,12; 50,93) p=0,560	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,346	1	312	0,0	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594
Czkawka	2	312	0,6	0	153	0,0	2,46 (0,12; 50,93) p=0,560	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,346	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Hiperamylazemia	2	312	0,6	0	153	0,0	2,46 (0,12; 50,93) p=0,560	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,346	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Hipermagnezemia	2	312	0,6	0	153	0,0	2,46 (0,12; 50,93) p=0,560	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,346	0	312	0,3	0	153	0,7	-	-
Hipofagia	2	312	0,6	0	153	0,0	2,46 (0,12; 50,93) p=0,560	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,346	1	312	0,0	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594
Ropień płuca	2	312	0,6	0	153	0,0	2,46 (0,12; 50,93) p=0,560	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,346	1	312	0,0	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594
Upośledzenie pamięci	2	312	0,6	1	153	0,7	0,98 (0,09; 10,73) p=0,987	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,987	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Zapalenie błon śluzowych	2	312	0,6	0	153	0,0	2,46 (0,12; 50,93) p=0,560	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,346	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Ból mięśniowo-szkieletowy	2	312	0,6	1	153	0,7	0,98 (0,09; 10,73) p=0,987	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,987	0	312	0,3	0	153	0,0	-	-
Mielosupresja	2	312	0,6	0	153	0,0	2,46 (0,12; 50,93) p=0,560	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,346	2	312	0,0	0	153	0,0	2,46 (0,12; 50,93) p=0,560	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,346
Ból	2	312	0,6	0	153	0,0	2,46 (0,12; 50,93) p=0,560	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,346	1	312	0,0	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594
Zapalenie osierdzia	2	312	0,6	0	153	0,0	2,46 (0,12; 50,93) p=0,560	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,346	0	312	0,3	0	153	0,0	-	-
Obwodowa neuropatia czuciowo-ruchowa	2	312	0,6	0	153	0,0	2,46 (0,12; 50,93) p=0,560	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,346	0	312	0,3	0	153	0,0	-	-
Obrzęk obwodowy	2	312	0,6	1	153	0,7	0,98 (0,09; 10,73) p=0,987	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,987	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Zapalenie płuc	2	312	0,6	2	153	1,3	0,49 (0,07; 3,45) p=0,474	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,515	0	312	0,0	1	153	0,0	0,16 (0,01; 4,00) p=0,267	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,427

Wysypka grudkowa	2	312	0,6	1	153	0,7	0,98 (0,09; 10,73) p=0,987	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,987	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Zaburzenia czynności nerek	2	312	0,6	0	153	0,0	2,46 (0,12; 50,93) p=0,560	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,346	0	312	0,3	0	153	0,0	-	-
Tachykardia zatokowa	2	312	0,6	0	153	0,0	2,46 (0,12; 50,93) p=0,560	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,346	0	312	0,3	0	153	0,0	-	-
Zwiększona ilość FT4	2	312	0,6	0	153	0,0	2,46 (0,12; 50,93) p=0,560	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,346	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Zwiększona ilość tyroksyny	2	312	0,6	0	153	0,0	2,46 (0,12; 50,93) p=0,560	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,346	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Drżenie	2	312	0,6	0	153	0,0	2,46 (0,12; 50,93) p=0,560	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,346	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Pokrzywka	2	312	0,6	0	153	0,0	2,46 (0,12; 50,93) p=0,560	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,346	0	312	0,6	0	153	0,0	-	-
Ból brzucha	1	312	0,6	1	153	0,7	0,49 (0,03; 7,79) p=0,613	0,00 (-0,02; 0,01) p=0,646	0	312	0,3	0	153	0,0	-	-
Wydłużony czas częściowej tromboplastyny po aktywacji	1	312	0,6	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Ostre zapalenie zatok	1	312	0,6	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Zmniejszona aminotransferaza alaninowa	1	312	0,6	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Lęk	1	312	0,6	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,0	0	153	0,7	-	-
Wodobrzusze	1	312	0,6	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,3	0	153	0,0	-	-
Astma	1	312	0,6	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Trzepotanie przedsionków	1	312	0,6	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	1	312	0,0	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594
Ból pleców	1	312	0,6	4	153	2,6	0,12 (0,01; 1,09) p=0,059	-0,02 (-0,05; 0,00) p=0,084	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Zmniejszone stężenie wapnia we krwi	1	312	0,6	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-

Zmniejszone stężenie chlorku we krwi	1	312	0,6	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Zmniejszone stężenie kortykotropiny we krwi	1	312	0,6	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,3	0	153	0,0	-	-
Zwiększone stężenie kortykotropiny we krwi	1	312	0,6	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	1	312	0,0	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594
Zmniejszone stężenie potasu we krwi	1	312	0,6	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Zwiększone ciśnienie krwi	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Zmniejszenie stężenia sodu we krwi	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	1	312	0,0	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594
Zapalenie oskrzelików	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Przewlekłe zapalenie oskrzeli	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	1	312	0,0	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594
Skurcz oskrzeli	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Uczucie pieczenia	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Zwiększenie stężenia cystatyny	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Głuchota neurosenso-ryczna	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Śmierć	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594
Depresja	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Alergiczne zapalenie skóry	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Zawroty głowy	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Polekowe uszkodzenie wątroby	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	1	312	0,0	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594

Suchość oka	1	312	0,3	1	153	0,7	0,49 (0,03; 7,79) p=0,613	0,00 (-0,02; 0,01) p=0,646	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Dysleksja	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Dyslipidemia	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,3	0	153	0,0	-	-
Dysfagia	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Dysfonia	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Wydłużony odstęp QT w elektrokardiogramie	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,3	0	153	0,0	-	-
Zatorowość	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	1	312	0,0	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594
Eozynofiliwa	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,3	0	153	0,0	-	-
Krwawienie z nosa	1	312	0,3	1	153	0,7	0,49 (0,03; 7,79) p=0,613	0,00 (-0,02; 0,01) p=0,646	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Wzbudzenie	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Rumień	1	312	0,3	1	153	0,7	0,49 (0,03; 7,79) p=0,613	0,00 (-0,02; 0,01) p=0,646	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Erytropenia	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Przeciążenie płynem	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,3	0	153	0,0	-	-
Płukanie	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Zapalenie żołądka i jelit	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Choroba refluksowa przełyku	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	1	312	0,0	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594

Zapalenie języka	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,3	0	153	0,0	-	-
Glosodynia	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Zwiększony poziom kwasu glikolowego	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Krwiomocz	1	312	0,3	1	153	0,7	0,49 (0,03; 7,79) p=0,613	0,00 (-0,02; 0,01) p=0,646	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Zapalenie skóry dłoni	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Krwotok wątrobowy	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
WZW	1	312	0,3	1	153	0,7	0,49 (0,03; 7,79) p=0,613	0,00 (-0,02; 0,01) p=0,646	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
WZW typu B	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,3	0	153	0,0	-	-
Hepatotoksyczność	1	312	0,3	1	153	0,7	0,49 (0,03; 7,79) p=0,613	0,00 (-0,02; 0,01) p=0,646	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Przekrwienie	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Nadmierna potliwość	1	312	0,3	1	153	0,7	0,49 (0,03; 7,79) p=0,613	0,00 (-0,02; 0,01) p=0,646	0	312	0,0	0	153	0,0	-	
Hipernatremia	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	1	312	0,0	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594
Nadciśnienie	1	312	0,3	2	153	1,3	0,25 (0,02; 2,68) p=0,250	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,310	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Hipochloremia	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Hipoglikemia	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Hipoproteinemia	1	312	0,3	1	153	0,7	0,49 (0,03; 7,79) p=0,613	0,00 (-0,02; 0,01) p=0,646	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Niedociśnienie	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-

Zwężenie tętnicy biodrowej	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,3	0	153	0,0	-	-
Immunologiczne zapalenie wątroby	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Zakażenie	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	1	312	0,0	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594
Reakcja związana z wlewem	1	312	0,3	1	153	0,7	0,49 (0,03; 7,79) p=0,613	0,00 (-0,02; 0,01) p=0,646	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Letarg	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Liszaj płaski	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Naciek płuc	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	1	312	0,0	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594
Limfocytoza	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Limfopenia	1	312	0,3	1	153	0,7	0,49 (0,03; 7,79) p=0,613	0,00 (-0,02; 0,01) p=0,646	0	312	0,0	1	153	0,0	0,16 (0,01; 4,00) p=0,267	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,427
Złe samopoczucie	1	312	0,3	1	153	0,7	0,49 (0,03; 7,79) p=0,613	0,00 (-0,02; 0,01) p=0,646	1	312	0,0	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594
Zakrzepica tętnicy krezkowej	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Obrzęk ust	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,3	0	153	0,0	-	-
Owrzodzenie jamy ustnej	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Zakażenie błony śluzowej	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	1	312	0,0	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594
Zawał mięśnia sercowego	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Suchość nosa	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-

Neuralgia	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	1	312	0,0	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594
Posocznica neutropeniczna	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Zwiększona liczba neutrofili	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Ból jamy ustnej	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	1	312	0,0	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594
Kołatanie serca	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,3	0	153	0,0	-	-
Zwiększona aktywność enzymów trzustkowych	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	1	312	0,0	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594
Pancytopenia	1	312	0,3	1	153	0,7	0,49 (0,03; 7,79) p=0,613	0,00 (-0,02; 0,01) p=0,646	1	312	0,3	1	153	0,0	0,49 (0,03; 7,79) p=0,613	0,00 (-0,02; 0,01) p=0,646
Wysięk osierdziowy	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Obrzęk oczołodołowy	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Zapalenie gardła	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Zapalenie opłucnej	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Zła jakość snu	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,3	0	153	0,0	-	-
Zwiększenie prealbuminy	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Produktywny kaszel	1	312	0,3	1	153	0,7	0,49 (0,03; 7,79) p=0,613	0,00 (-0,02; 0,01) p=0,646	0	312	0,0	0	153	0,7	-	-
Zatorowość płucna	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594
Wysypka plamkowa	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Wysypka swędząca	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-

Niewydolność nerek	1	312	0,3	1	153	0,7	0,49 (0,03; 7,79) p=0,613	0,00 (-0,02; 0,01) p=0,646	0	312	0,0	1	153	0,0	0,16 (0,01; 4,00) p=0,267	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,427
Zakażenie dróg oddechowych	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,3	0	153	0,0	-	-
Zanikowy nieżyt nosa	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Nadmierne wydzielanie śliny	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Napad padaczkowy	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594
Pęknięcia skóry	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Przebarwienia skóry	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Reakcja skórna	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,3	0	153	0,0	-	-
Toksyczność skórna	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Zaburzenia snu	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,3	0	153	0,0	-	-
Senność	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,3	0	153	0,7	-	-
Zaburzenia smaku	1	312	0,3	1	153	0,7	0,49 (0,03; 7,79) p=0,613	0,00 (-0,02; 0,01) p=0,646	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Zakrzepowe zapalenie żył	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Zakrzepowe zapalenie żył powierzchniowe	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Zmniejszenie poziomu FT4	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Neuropatia toksyczna	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Zwiększenie poziomu FT3	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-

Cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Zakażenie dróg moczowych	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594
Kseroftalmia	1	312	0,3	0	153	0,0	1,48 (0,06; 36,02) p=0,811	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,594	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Brak smaku	0	312	0,3	1	153	0,7	0,16 (0,01; 4,00) p=0,267	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,427	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Migotanie przedsionków	0	312	0,3	1	153	0,7	0,16 (0,01; 4,00) p=0,267	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,427	0	312	0,0	1	153	0,7	0,16 (0,01; 4,00) p=0,267	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,427
Zmniejszone stężenie wodorowęglanów we krwi	0	312	0,3	1	153	0,7	0,16 (0,01; 4,00) p=0,267	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,427	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Zwiększenie temperatury ciała	0	312	0,3	1	153	0,7	0,16 (0,01; 4,00) p=0,267	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,427	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Zapalenie oskrzeli	0	312	0,3	1	153	0,7	0,16 (0,01; 4,00) p=0,267	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,427	0	312	0,0	1	153	0,0	0,16 (0,01; 4,00) p=0,267	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,427
Dreszcze	0	312	0,3	1	153	0,7	0,16 (0,01; 4,00) p=0,267	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,427	0	312	0,3	0	153	0,0	-	-
Koagulopatia	0	312	0,3	1	153	0,7	0,16 (0,01; 4,00) p=0,267	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,427	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Nieprawidłowa koordynacja	0	312	0,3	1	153	0,7	0,16 (0,01; 4,00) p=0,267	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,427	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Zmniejszony klirens nerkowy kreatyniny	0	312	0,3	1	153	0,7	0,16 (0,01; 4,00) p=0,267	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,427	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Zakrzepica żył głębokich	0	312	0,3	1	153	0,7	0,16 (0,01; 4,00) p=0,267	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,427	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Trądzikowe zapalenie skóry	0	312	0,3	2	153	1,3	0,10 (0,00; 2,04) p=0,134	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,210	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Nadwrażliwość na lek	0	312	0,3	3	153	2,0	0,07 (0,00; 1,35) p=0,078	-0,02 (-0,04; 0,00) p=0,109	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Dyzuria	0	312	0,3	1	153	0,7	0,16 (0,01; 4,00) p=0,267	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,427	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Zapalenie jelit	0	312	0,3	1	153	0,7	0,16 (0,01; 4,00) p=0,267	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,427	0	312	0,0	1	153	0,0	0,16 (0,01; 4,00) p=0,267	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,427

Niechęć do jedzenia	0	312	0,3	1	153	0,7	0,16 (0,01; 4,00) p=0,267	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,427	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Jaskra	0	312	0,3	1	153	0,7	0,16 (0,01; 4,00) p=0,267	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,427	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Granulocytopenia	0	312	0,3	1	153	0,7	0,16 (0,01; 4,00) p=0,267	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,427	0	312	0,0	1	153	0,0	0,16 (0,01; 4,00) p=0,267	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,427
Hematotoksyczność	0	312	0,3	1	153	0,7	0,16 (0,01; 4,00) p=0,267	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,427	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Ból głowy	0	312	0,3	1	153	0,7	0,16 (0,01; 4,00) p=0,267	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,427	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Opryszczka pospolita	0	312	0,3	1	153	0,7	0,16 (0,01; 4,00) p=0,267	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,427	0	312	0,3	0	153	0,0	-	-
Półpasiec	0	312	0,3	1	153	0,7	0,16 (0,01; 4,00) p=0,267	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,427	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Hipertermia	0	312	0,0	1	153	0,7	0,16 (0,01; 4,00) p=0,267	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,427	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Dyskomfort kończyn	0	312	0,0	1	153	0,7	0,16 (0,01; 4,00) p=0,267	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,427	0	312	0,0	0	153	0,7	-	-
Zapalenie nosogardzieli	0	312	0,0	1	153	0,7	0,16 (0,01; 4,00) p=0,267	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,427	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Neurotoksyczność	0	312	0,0	2	153	1,3	0,10 (0,00; 2,04) p=0,134	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,210	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Onychomadeza	0	312	0,0	1	153	0,7	0,16 (0,01; 4,00) p=0,267	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,427	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Opryszczka jamy ustnej	0	312	0,0	1	153	0,7	0,16 (0,01; 4,00) p=0,267	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,427	0	312	0,0	0	153	0,7	-	-
Martwica kości	0	312	0,0	1	153	0,7	0,16 (0,01; 4,00) p=0,267	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,427	0	312	0,0	1	153	0,0	0,16 (0,01; 4,00) p=0,267	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,427
Wysięk opłucnowy	0	312	0,0	1	153	0,7	0,16 (0,01; 4,00) p=0,267	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,427	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Zapalanie płuc zębate	0	312	0,0	1	153	0,7	0,16 (0,01; 4,00) p=0,267	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,427	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Ogólny spadek białka	0	312	0,0	1	153	0,7	0,16 (0,01; 4,00) p=0,267	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,427	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-

Niewydolność oddechowa	0	312	0,0	1	153	0,7	0,16 (0,01; 4,00) p=0,267	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,427	0	312	0,0	1	153	0,0	0,16 (0,01; 4,00) p=0,267	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,427
Wirusowa infekcja dróg oddechowych	0	312	0,0	1	153	0,7	0,16 (0,01; 4,00) p=0,267	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,427	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-
Ból kręgosłupa	0	312	0,0	1	153	0,7	0,16 (0,01; 4,00) p=0,267	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,427	0	312	0,0	0	153	0,0	-	-

ChT - chemioterapia dwulekowa oparta na związkach platyny

8.12 Przegląd systematyczny badań klinicznych komparatorów w monoterapii NDRP

8.12.1 Metodyka

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem badań pierwotnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa monoterapii pembrolizumabem, atezolizumabem i cemiplimabem:

- MEDLINE (PubMed): do 27.05.2024r.
- EMBASE (EMBASE.com): do 27.05.2024r.
- Cochrane Library: do 27.05.2024r.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu), w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych,
- wyszukiwarek internetowych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza ([redacted]), a następnie sprawdzona przez drugiego ([redacted]). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (aneks 8.2). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwie osoby ([redacted]).

Kryteria kwalifikacji badań, strategia ekstrakcji danych, metody oceny wiarygodności i użyteczności badań, metody syntezy danych oraz metody porównania pośredniego są zgodne z opisanymi w rozdziale 3.

8.12.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania badań monoterapii pembrolizumabem, atezolizumabem i cemiplimabem w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym NDRP oceniono pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wykluczano publikacje napisane w językach innych niż polski i angielski.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby ([redacted]). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwie osoby ([redacted]).

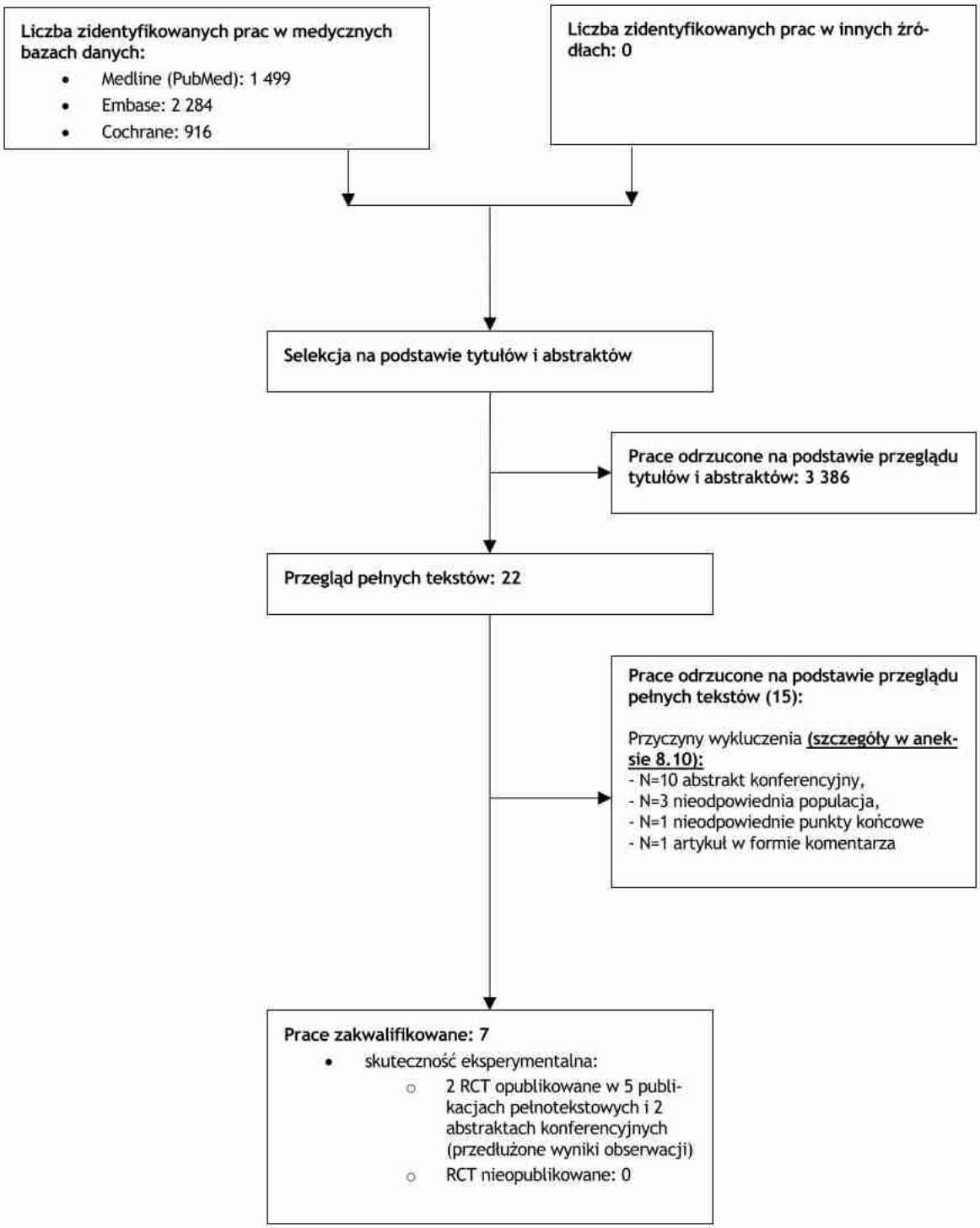
Schemat kolejnych etapów wyszukiwania badań pierwotnych dotyczących monoterapii pembrolizumabem, atezolizumabem i cemiplimabem przedstawiono odpowiednio na Ryc. 13, Ryc. 14 i Ryc. 15.

Do dnia 27.05.2024r. zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 4 badania kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa monoimmunoterapii w porównaniu z chemioterapią w I linii leczenia zaawansowanego NDRP, w tym:

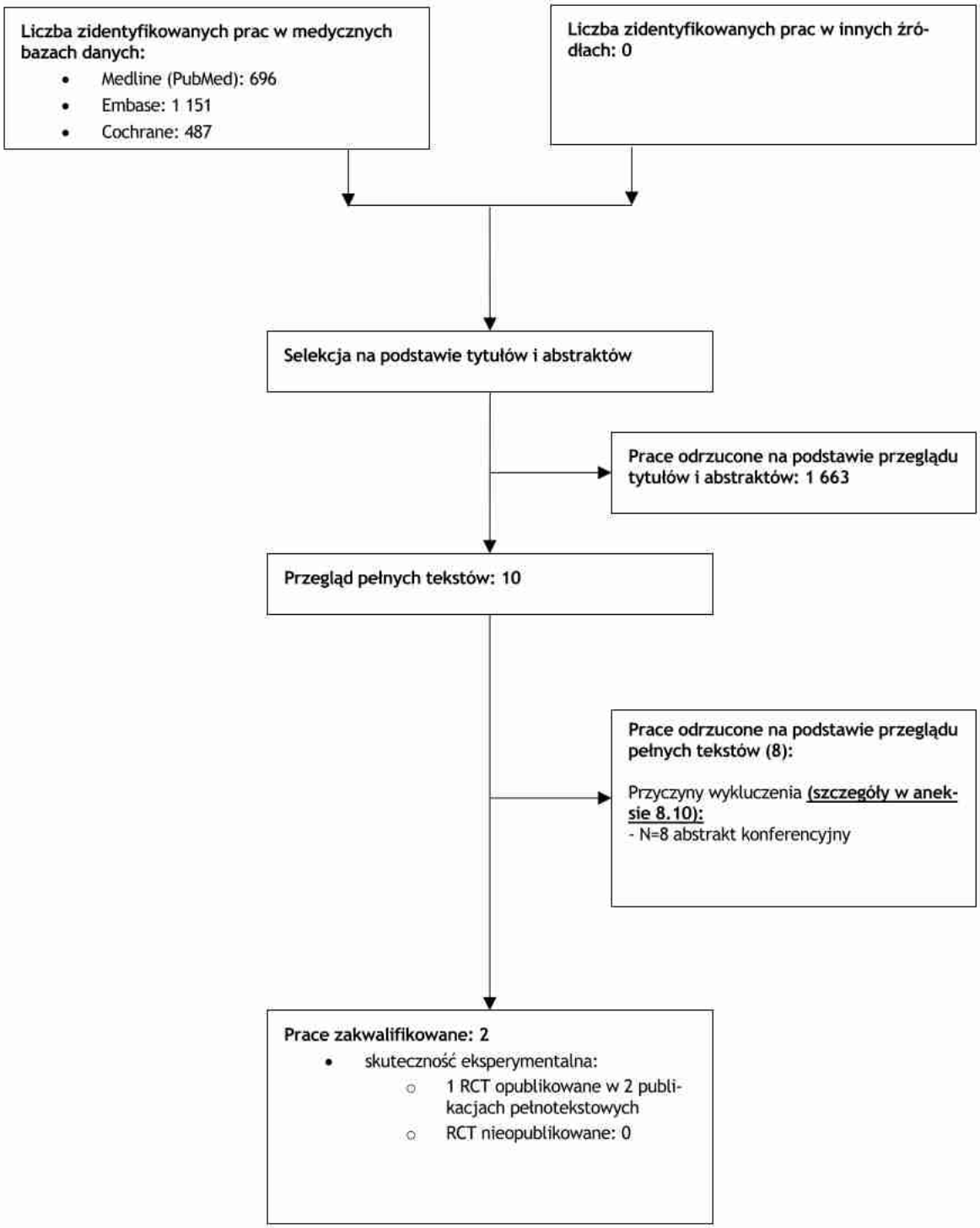
- 2 badania pembrolizumabu: KEYNOTE-024 (Reck 2016, Reck 2019, Reck 2021) I KEYNOTE-042 (Cho 2021, Mok 2019a, Mok 2019b, De Castro 2023),
- 1 badanie atezolizumabu: Impower110 (Herbst 2020, Jassem 2021),
- 1 badanie cemiplimabu: Empower-Lung 1 (Sezer 2021, Ozguroglu 2023).

Włączone badania monoimmunoterapii zestawiono w aneksie 8.9, natomiast odrzucone, wraz z przyczynami odrzucenia, w aneksie 8.10.

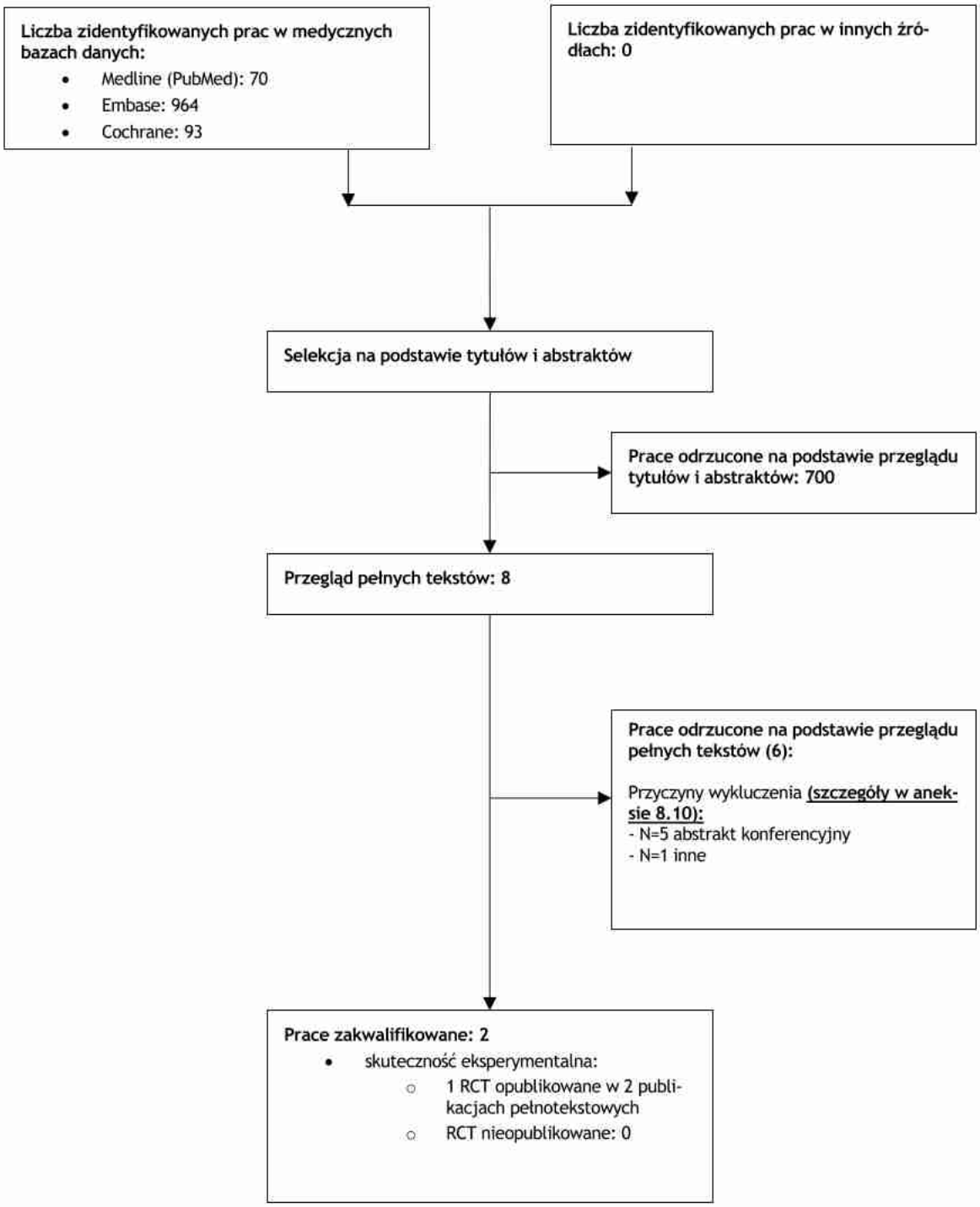
Ryc. 17. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych pembrolizumabu w monoterapii włączonych do opracowania (PRISMA) na dzień 27.05.2024r.



Ryc. 18. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych atezolizumabu w monoterapii włączonych do opracowania (PRISMA) na dzień 27.05.2024r.



Ryc. 19. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych cemiplimabu w monoterapii włączonych do opracowania (PRISMA) na dzień 27.05.2024.



8.12.2.1 Metodologia badań komparatorów włączonych do analizy

Do przeglądu badań komparatorów w monoterapii NDRP włączono: 2 badania pembrolizumabu: KEYNOTE-024 (Reck 2016, Reck 2019, Reck 2021) i KEYNOTE-042 (Cho 2021, Mok 2019a, Mok 2019b, De Castro 2023), 1 badanie atezolizumabu: Impower110 (Herbst 2020, Jassem 2021) oraz 1 badanie cemiplimabu: Empower-Lung 1 (Sezer 2021, Ozguroglu 2023).

8.12.2.1.1 Badania dotyczące leczenia pembrolizumabem w monoterapii

Badania pembrolizumabu w monoterapii: KEYNOTE-024 i KEYNOTE-042 stanowiły randomizowane, kontrolowane, otwarte badania kliniczne III fazy, w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu z chemioterapią opartą o związki platyny w I linii leczenia NDRP. Każde z badań było badaniem wieloośrodkowym. Łącznie w badaniach udział wzięło 1579 pacjentów z NDRP.

Charakterystykę badań pembrolizumabu w monoterapii w leczeniu NDRP przedstawiono w Tab. 88 i

Tab. 89.

Badanie KEYNOTE-024 dotyczyło pacjentów z zaawansowanym NDRP (IV stadium), u których poziom ekspresji PD-L1 wynosił ≥50%. Włączeni chorzy nie byli leczeni systemowo z powodu NDRP (N=305). Z kolei badanie KEYNOTE-042 dotyczyło pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP (III lub IV stadium), u których ekspresja PD-L1 wynosiła ≥1% (N=1 274). Do niniejszej analizy klinicznej, o ile było to możliwe, włączano dane dotyczące wyłącznie pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥50%, zgodnie ze wskazaniem, w zakresie którego wnioskowana interwencja porównywana jest z monoterapiami.

Zarówno w badaniu KEYNOTE-024, jak i KEYNOTE-042 porównano skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu w dawce 200 mg co 3 tyg. z chemioterapią dwulekową, opartą o związki platyny. W badaniu KEYNOTE-024 badacz miał do wyboru 5 różnych schematów chemioterapii (pemetreksed + cisplatyna, pemetreksed + karboplatyna, paklitaksel + karboplatyna, gemcytabina + cisplatyna lub gemcytabina + karboplatyna). W badaniu KEYNOTE-042 pembrolizumab porównano z chemioterapią dwulekową w schemacie karboplatyna + paklitaksel lub karboplatyna + pemetreksed z/bez terapii podtrzymującej pemetreksedem (Tab. 90). W każdym z badań schematy z zastosowaniem pemetreksedu stosowane były wyłącznie u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP.

W obu badaniach leczenie było kontynuowane do czasu wystąpienia progresji choroby potwierdzonej radiologicznie wg kryteriów RECIST 1.1, toksyczności leczenia, decyzji badacza o zaprzestaniu leczenia lub wycofania zgody przez pacjenta na udział w badaniu, jednak nie dłużej niż 35 cykli leczenia pembrolizumabem i 4-5 cykli leczenia chemioterapią. W badaniu KEYNOTE-024 u pacjentów leczonych chemioterapią, u których wystąpiła progresja potwierdzona radiologicznie, możliwe było przejście na leczenie pembrolizumabem (ang. *cross-over*), o ile zostały spełnione kryteria bezpieczeństwa stosowania leku. W badaniu KEYNOTE-042 nie było możliwe *cross-over* z grupy kontrolnej do ramienia pembrolizumabu.

Dostępne dane z badania KEYNOTE-024 dotyczą mediany okresu obserwacji wynoszącej: 11,2 mies. (zakres 6,3; 19,7) (Reck 2016), 25,2 mies. (20,4; 33,7) (Reck 2019) oraz 59,9 mies. (55,1; 68,4) (Reck 2021). Z kolei dostępne dane z badania KEYNOTE-042 dotyczyły mediany obserwacji wynoszącej: 12,8 mies. (IQR: 6,0; 20,0) (Mok 2019a), 14 mies. (Mok 2019b), 46,9 mies. (zakres: 35,8; 62,1)(Cho 2021) oraz 61,1 mies. (zakres: 50,0; 76,3) (De Castro 2023).

Tab. 88. Charakterystyka badań pierwotnych pembrolizumabu w monoterapii włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia NDRP.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
KEYNOTE-024	102 ośrodki w 16 krajach (Australia, Europa, Ameryka Pln., Azja)	305	Data odcięcia 9 maj 2016: mediana obserwacji: 11,2 miesięcy Data odcięcia 10 lipiec 2017: mediana obserwacji: 25,2 miesięcy (finalna analiza) Data odcięcia 1 lipiec 2020: mediana obserwacji: 59,9 miesięcy	Dorośli pacjenci z nieleczonym wcześniej NDRP o dowolnym typie histologicznym (płasko- i niepłaskonabłonkowym) w IV stopniu zaawansowania, z ekspresją PD-L1 ≥50%, bez mutacji w genach EGFR i ALK	Pembrolizumab 200 mg co 3 tyg. do 35 cykli leczenia (N=154)	Chemioterapia dwulekowa z zastosowaniem pochodnych platyny w 4-6 cyklach leczenia (szczegóły w Tab. 90) (N=151)	Dla mediany 11,3 mies.: 186 (61,0%) Dla mediany 59,9 mies.: 241 (79,0%)	RCT, otwarte, faza III
KEYNOTE-042	213 ośrodków w 30 krajach (Ameryka Płd., Ameryka Pln., Azja, Europa)	1274, w tym 599 (47%) z ekspresją PD-L1 ≥50%	Data odcięcia 26 luty 2018: mediana obserwacji 12, 8 miesięcy Data odcięcia 4 wrzesień 2018: mediana obserwacji: 14,0 miesięcy (finalna analiza) Data odcięcia 21 luty 2020: mediana obserwacji 46,9 Data odcięcia 28 kwiecień 2021: mediana obserwacji 61,1 miesięcy	Dorośli pacjenci z nieleczonym wcześniej NDRP o dowolnym typie histologicznym (płasko- i niepłaskonabłonkowym) w III lub IV stopniu zaawansowania, z ekspresją PD-L1 ≥1%, bez mutacji w genach EGFR i ALK	Pembrolizumab 200 mg co 3 tyg. do 35 cykli leczenia	Chemioterapia dwulekowa z zastosowaniem pochodnych platyny w 4-6 cyklach leczenia (szczegóły w Tab. 90)	Wśród pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥50%: 526 (71,1%)	RCT, otwarte, faza III

Tab. 89. Charakterystyka badań pierwotnych pembrolizumabu w monoterapii włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia NDRP - cd.

Badanie	Podtyp badania*	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
KEYNOTE-024	II A	Opisane	Tak	*superiority*	ITT oraz w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisanego leku	Merck Sharp & Dohme.
KEYNOTE-042	II A	Opisane	Tak	*superiority*	ITT oraz w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisanego leku	Merck Sharp & Dohme.

* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych z 2016 r. (Tab. 3)

Tab. 90. Schematy chemioterapii dwulekowej stosowane w badaniach pembrolizumabu zakwalifikowanych do analizy.

Chemioterapia dwulekowa	Terapia podtrzymująca	Schamat podawnia	Badanie
Pemetreksed 500 mg/m^2 + cisplatyna 75 mg/m^2*	Opcjonalnie - pemetreksed 500 mg/m^2 IV co 21 dni*	Co 21 dni przez 4-6 cykli	KEYNOTE-024
Pemetreksed 500 mg/m^2 + karboplatyna AUC od 5 do 6 mg/ml/min*		Co 21 dni przez 4-6 cykli	KEYNOTE-024, KEYNOTE-042
Paklitaksel 200 mg/m^2 + karboplatyna AUC od 5 do 6 mg/ml/min	-	Co 21 dni przez 4-6 cykli	KEYNOTE-024, KEYNOTE-042
Gemcytabina 1250 mg/m^2 + cisplatyna 75 mg/m^2	-	Dzień 1 i 8 (tylko gemcytabina) co 21 dni przez 4-6 cykli	KEYNOTE-024
Gemcytabina 1250 mg/m^2 + karboplatyna AUC od 5 do 6 mg/ml/min	-	Dzień 1 i 8 (tylko gemcytabina) co 21 dni przez 4-6 cykli	KEYNOTE-024

* dozwolony wyłącznie u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP

8.12.2.1.2Badania dotyczące leczenia atezolizumabem z monoterapii

Badanie atezolizumabu w monoterapii stanowiło otwarte, randomizowane badanie kliniczne III fazy: IMpower110. Badanie było wieloośrodkowe i miało międzynarodowy charakter.

Charakterystykę badania IMpower110 przedstawiono w Tab. 91 i Tab. 92.

Badanie IMpower110 obejmowało dorosłych pacjentów z potwierdzonym niepłaskonabłonkowym lub płaskonabłonkowym nieleczonym wcześniej NDRP w IV stopniu zaawansowania. Do badania włączano pacjentów z ≥1% ekspresją PD-L1 na komórkach guza lub ≥1% na komórkach immunologicznych naciekających guz. Początkowo do badania kwalifikowano pacjentów z mutacją EGFR lub translokacją ALK, pod warunkiem, że otrzymali wcześniej terapię celowaną. Protokół został jednak zmieniony w celu wykluczenia tej grupy pacjentów z analizy (18 pacjentów), ponieważ pojawiające się dane sugerowały, że zastosowane leczenie może nie przynieść im korzyści. Pacjentów tych wykluczono z populacji objętej pierwotną analizą, jednak włączono ich do analizy bezpieczeństwa. Do niniejszej analizy klinicznej, o ile było to możliwe, włączano dane dotyczące wyłącznie pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥ 50%, zgodnie ze wskazaniem w zakresie którego wnioskowana interwencja porównywana jest z monoterapiami.

W ramach badania IMpower110 pacjenci w wyniku randomizacji (w stosunku 1:1) zostali przydzieleni do leczenia atezolizumabem w monoterapii i chemioterapią opartą na związkach platyny. Atezolizumab podawano w stałej dawce 1200 mg co 3 tygodnie do czasu utraty korzyści klinicznej według oceny badacza lub do wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. Schematy chemioterapii przedstawiono w Tab. 93.

Dostępne dane z badania IMpower110 dotyczą mediany okresu obserwacji wynoszącej 15,7 mies.(zakres: 0; 35) (Herbst 2020) oraz 31,3 mies. (0; 52) (Jassem 2021).

Tab. 91. Charakterystyka badania pierwotnego atezolizumabu w monoterapii włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia NDRP.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
IMpower110	144 ośrodki w 19 krajach Europy, w tym w Polsce, Azji, Ameryki Płn. i Pd.	572, w tym 554 bez mutacji w genach EGFR i ALK*, z ekspresją PD-L1 ≥50%: 205 pacjentów (35,8%)	Data odcięcia 10 wrzesień 2018: mediana obserwacji: 15,7; 15,2 i 13,4 miesięcy odpowiednio u pacjentów z wysoką, wysoką lub umiarkowaną i jakąkolwiek ekspresją PD-L1 Data odcięcia 4 luty 2020: mediana obserwacji: 31,3; 31,0 i 30,0 miesięcy odpowiednio u pacjentów z wysoką, wysoką lub umiarkowaną i jakąkolwiek ekspresją PD-L1	Dorośli pacjenci z nieleczonym wcześniej NDRP o dowolnym typie histologicznym (płasko- i niepłaskonabłonkowym) w IV stopniu zaawansowania, z ≥1% ekspresją PD-L1 na komórkach guza lub ≥1% na komórkach immunologicznych naciekających guz, bez mutacji w genach EGFR i ALK*	Atezolizumab 1200 mg co 3 tyg. (N=285, w tym n=277 bez mutacji w genach EGFR lub ALK*)	Chemioterapia oparta na związkach platyny co 3 tyg. (N=287 w tym n=277 bez mutacji w genach EGFR lub ALK*) (szczegóły w Tab. 90)	279 (48,8)	RCT, otwarte, faza III

* do badania włączono ogółem 18 pacjentów z mutacją EGFR lub translokacją ALK, których wykluczono z populacji objętej pierwotną analizą, ale włączono ich do analizy bezpieczeństwa

Tab. 92. Charakterystyka badania pierwotnego atezolizumabu w monoterapii włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia NDRP - cd.

Badanie	Podtyp badania*	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
IMpower110	IIA	Opisane	Tak	*superiority*	ITT oraz w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisanego leku	Hoffmann-La Roche

* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych z 2016 r. (Tab. 3)

Tab. 93. Schematy chemioterapii dwulekowej stosowane w badaniu atezolizumabu w monoterapii IMpower 110 zakwalifikowanym do analizy.

Schemat leczenia	Leczenie indukcyjne (cztery lub sześć cykli 21-dniowych)	Leczenie podtrzymujące (cykle 21-dniowe)
B (Niepłaskonabłonkowy)	Cisplatynaa (75 mg/m^2) + pemetreksed* (500 mg/m^2) LUB karboplatyna* (AUC 6) + pemetreksed* (500 mg/m^2)	Pemetreksed†¶
B (Płaskonabłonkowy)	Cisplatyna* (75 mg/m^2) + gemcytabina*‡ (1250 mg/m^2) LUB karboplatyna* (AUC 5) + gemcytabina*‡ (1000 mg/m^2)	Najlepsza opieka wspomagająca¶

* Cisplatyna, karboplatyna, pemetreksed i gemcytabina podawane do czasu zakończenia 4 lub 6 cykli lub progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności
† Pemetreksed podawany w schemacie leczenia podtrzymującego co 21 dni do czasu progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności
‡ Gemcytabina podawana w dniach 1. i 8. każdego cyklu
¶ Nie zezwolono na przejście z ramienia kontrolnego (chemioterapia oparta na platynie) do ramienia atezolizumabu (ramię A)

8.12.2.1.3 Badania dotyczące leczenia cemiplimabem w monoterapii

Badanie EMPOWER-Lung 1 było wieloośrodkowym randomizowanym, otwartym badaniem klinicznym, w którym porównano skuteczność monoterapii cemiplimabem z dwulekową chemioterapią opartą o związki platyny u wcześniej nieleczonych pacjentów z NDRP w IIIB/C (lokalnie zaawansowany) lub IV (przerzutowy) stopniu zaawansowania. Badanie przeprowadzono w ośrodkach w Europie Wschodniej (w tym w Polsce) i Południowej, Ameryce Południowej, Azji i Australii.

Do badania EMPOWER-Lung 1 włączano pacjentów z ekspresją ligandu programowanej śmierci 1 (ang. *Programmed Death Ligand*-1, PD-L1) w komórkach nowotworowych ≥50%. W badaniu porównano skuteczność cemiplimabu w dawce 350 mg co 3 tyg. (N=356) z chemioterapią dwulekową opartą o związki platyny (N=354). Cemiplimab podawano dożylnie w dawce 350 mg co 3 tyg. przez okres do 108 tyg., tj. do 36 cykli leczenia. Zmiana dawkowania cemiplimabu nie była możliwa. W przypadku progresji choroby pacjenci mogli pozostać na leczeniu cemiplimabem uzupełnionym o cztery cykle chemioterapii specyficznej dla danego typu histologicznego. W grupie kontrolnej chemioterapia była wybierana przez badacza przed randomizacją pacjentów do badania, spośród schematów wymienionych w Tab. 96. Zmiana dawkowania chemioterapii była możliwa zgodnie z lokalnymi wytycznymi. Leczenie chemioterapią kontynuowano przez 4 do 6 cykli. W przypadku progresji choroby podczas leczenia chemioterapią pacjenci mogli przejść na leczenie cemiplimabem. Progresję choroby określano zgodnie z kryteriami odpowiedzi w nowotworach litych, wersja 1.1 (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*; RECIST 1.1) (RECIST 2009).

Mediana okresu obserwacji w populacji pacjentów z potwierdzoną ekspresją PD-L1 ≥50% wyniosła około 10,8 mies. w grupie cemiplimabu i 10,9 mies. w grupie chemioterapii, natomiast w populacji ITT 13,1 mies. Dostępne dane dla dłuższego okresu obserwacji u pacjentów z potwierdzoną ekspresją PD-L1 ≥50% obejmowały medianę 34,9 mies. w grupie cemiplimabu i 35,0 mies. w grupie z chemioterapią, z kolei w populacji ITT dane dla mediany 37,1 mies. w grupie cemiplimabu i w grupie z samą chemioterapią. Do niniejszej analizy klinicznej, o ile było to możliwe, włączano dane dotyczące wyłącznie pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥50%, zgodnie ze wskazaniem w zakresie którego wnioskowana interwencja porównywana jest z monoterapiami.

Tab. 94. Charakterystyka badania pierwotnego cemiplimabu w monoterapii włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia NDRP.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia, n (%)	Metoda badania
EMPOWER-Lung 1	188 ośrodków w 24 krajach (Australia, Europa w tym Polska, Ameryka Płd., Azja)	710 z czego 563* pacjentów z potwierdzoną ekspresją PD-L1 ≥ 50%	Mediana okresu obserwacji: - w populacji z potwierdzoną ekspresją PD-L1 ≥ 50%: 10,8 mies. (IQR: 7,6; 15,8) i 34,9 mies. (IQR: 31,6; 39,9) w gr. cemiplimabu i 10,9 mies. (IQR: 7,8; 15,6) i 35,0 mies. (IQR: 31,9; 39,7) i w grupie chemioterapii; - w populacji ITT 13,1 mies. (IQR: 8,6; 20,2) i 37,1 (IQR: 32,6; 44,3) w grupie cemiplimabu i 13,1 mies. (IQR: 8,7; 20,1) i 37,1 mies. (IQR: 32,7; 44,2) w grupie chemioterapii	Pacjenci z nie leczonym wcześniej NDRP i ekspresją PD-L1 ≥ 50% w IIIB/C lub IV stopniu zaawansowania.	Cemiplimab 350 mg co 3 tyg. do 36 cykli leczenia (N=356)	Chemioterapia dwulekowa z zastosowaniem pochodnych platyny w 4-6 cyklach leczenia (N=354)	Cemiplimab: 210 (59,0) Chemioterapia: 207 (41,8)	Randomizowane, kontrolowane, otwarte badanie kliniczne.

* pozostali pacjenci włączeni do badania: 56 pacjentów z ekspresją PD-L1 w komórkach nowotworowych < 50% oraz 91 pacjentów, u których nie udało się ustalić poziomu ekspresji PD-L1; IQR - rozstęp międzykwartylowy (ang. *interquartile range*)

Tab. 95. Charakterystyka badania pierwotnego cemiplimabu w monoterapii włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia NDRP - cd.

Badanie	Podtyp badania*	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
EMPOWER-Lung 1	II A	Opisane	Tak	*superiority*	ITT oraz w predefiniowanej podgrupie pacjentów	Regeneron Pharmaceuticals and Sanofi

* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych z 2016 r. (Tab. 3)

Tab. 96. Schematy chemioterapii dwulekowych stosowane w ramieniu kontrolnym w badaniu EMPOWER-Lung 1.

Chemioterapia dwulekowa	Terapia podtrzymująca	Schamat podawnia
Pemetreksed 500 mg/m^2 + cisplatyna 75 mg/m^2*	Opcjonalnie - pemetreksed 500 mg/m^2 IV co 21 dni*	Co 21 dni przez 4-6 cykli
Pemetreksed 500 mg/m^2 + karboplatyna AUC od 5 do 6 mg/ml/min*		Co 21 dni przez 4-6 cykli
Paklitaksel 200 mg/m^2 + cisplatyna 75 mg/m^2	-	Co 21 dni przez 4-6 cykli
Paklitaksel 200 mg/m^2 + karboplatyna AUC od 5 do 6 mg/ml/min	-	Co 21 dni przez 4-6 cykli
Gemcytabina 1250 mg/m^2 + cisplatyna 100 mg/m^2	-	Dzień 1 i 8 (tylko gemcytabina) co 21 dni przez 4-6 cykli
Gemcytabina 1250 mg/m^2 + karboplatyna AUC od 5 do 6 mg/ml/min	-	Dzień 1 i 8 (tylko gemcytabina) co 21 dni przez 4-6 cykli

* schematy zalecane wyłącznie u pacjentów z niepłaskonabłonkowym rakiem płuca

8.12.2.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

Ocenę wiarygodności badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 roku, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w *Cochrane Handbook*. W analizie brano pod uwagę następujące typy błędów: błąd selekcji, błąd związany z odmiennym traktowaniem pacjentów (błąd wykonania), błąd detekcji, błąd utraty, błąd raportowania.

Wszystkie badania dotyczące stosowania pembrolizumabu, atezolizumabu i cemiplimabu w monoterapii w I linii leczenia NDRP zakwalifikowane do analizy klinicznej były poprawnie zaprojektowanymi, kontrolowanymi próbami klinicznymi z randomizacją.

Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego i jej podsumowanie dla badań komparatorów cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią przedstawione zostały odpowiednio w Tab. 97 i Tab. 98.

Tab. 97. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędów
Pembrolizumab w monoterapii							
KEYNOTE-024	Randomizacja centralna w stosunku 1:1, przeprowadzona przez system IVRS/IWRS ze stratyfikacją według regionu pochodzenia, statusu ECOG oraz typu histologicznego NDRP	Poprawne: randomizacja centralna przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi.	Badanie otwarte. Ze względu na charakter komparatora (chemioterapia dwulekowa podawana dożylnie wybierana przez badacza), niemożliwe było zastosowanie zaślepienia wobec pacjentów i badaczy.	Opisane i właściwe: ocena efektów leczenia oceniania przez zaślepiony zespół.	Niskie: Dla każdej z grup przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nieukończenia badania z liczbą osób, których one dotyczyły. Wartości przedstawiono w rozdziale opisującym populację.	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.	Nie zidentyfikowano
KEYNOTE-042	Randomizacja centralna w stosunku 1:1, przeprowadzona przez system IVRS/IWRS ze stratyfikacją według regionu pochodzenia, statusu ECOG oraz typu histologicznego NDRP oraz poziomu ekspresji PD-L1	Poprawne: randomizacja centralna przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi.	Badanie otwarte. Ze względu na charakter komparatora (chemioterapia dwulekowa podawana dożylnie wybierana przez badacza), niemożliwe było zastosowanie zaślepienia wobec pacjentów i badaczy.	Opisane i właściwe: ocena efektów leczenia oceniania przez zaślepiony zespół.	Niskie: Dla każdej z grup przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nieukończenia badania z liczbą osób, których one dotyczyły.	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.	Nie zidentyfikowano
Atezolizumab w monoterapii							
IMpower110	Randomizację przeprowadzono przy użyciu zintegrowanego interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych (IVRS)/internetowego systemu zapowiedzi głosowych (IWRS) w	Badanie otwarte. Brak dodatkowych informacji.	Badanie otwarte. Brak dodatkowych informacji.	Badanie otwarte. Brak dodatkowych informacji.	Dla każdej z grup przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nieukończenia badania z liczbą osób, których one dotyczyły.	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.	Nie zidentyfikowano

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędów
	stosunku 1:1 ze stratyfikacją według płci (mężczyźni vs. kobiety), statusu sprawności wg ECOG (0 vs. 1), typu histologicznego raka (płaskonabłonkowy vs. niepłaskonabłonkowy) i statusu PD-L1 (≥1% ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych i dowolny poziom ekspresji PD-L1 na komórkach odpornościowych naciekających nowotwór vs. <1% poziom ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych i ≥1% ekspresji PD-L1 na komórkach układu odpornościowego naciekającego nowotwór komórki).				Wartości przedstawiono w rozdziale opisującym populację.		
Cemiplimab w monoterapii							
EMPOWER-Lung 1	Randomizacja centralna w stosunku 1:1, przeprowadzona przez system IVRS/IWRS ze stratyfikacją według histologicznego rodzaju nowotworu oraz regionu geograficznego.	Poprawne: randomizacja centralna przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi.	Badanie otwarte. Ze względu na charakter komparatora (chemioterapia dwulekowa podawana dożylnie wybierana przez badacza), niemożliwe było zastosowanie zaślepienia wobec pacjentów i badaczy.	Opisane i właściwe: ocena efektów leczenia oceniania przez zaślepiony zespół.	Niskie: dla każdej z grup przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nieukończenia badania z liczbą osób, których one dotyczyły.	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.	Nie zidentyfikowano

Tab. 98. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
KEYNOTE-024	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	Niskie ryzyko błędu systematycznego
KEYNOTE-042	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	Niskie ryzyko błędu systematycznego
IMpower110	niskie	nieznane	nieznane	nieznane	niskie	niskie	Niskie ryzyko błędu systematycznego w 3 z 5 domen
EMPOWER-Lung 1	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	Niskie ryzyko błędu systematycznego

8.12.2.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach

Do wszystkich badań kwalifikowano dorosłych (≥18 r.ż.) pacjentów z rozpoznanym NDRP w IV stadium zaawansowania. Dodatkowo, badanie pembrolizumabu KEYNOTE-042 obejmowało pacjentów w miejscowo zaawansowanym NDRP, a badanie cemiplimabu EMPOWER-Lung 1 IIIB i IIIC stadium zaawansowania. Wszystkie badania komparatorów obejmowały pacjentów zarówno z płasko-, jak i niepłaskonabłonkowym rakiem płuca.

Odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 ≥1% stanowił kryterium włączenia do jednego z badań pembrolizumabu w monoterapii - KEYNOTE-042 oraz do badania atezolizumabu IMpower 110, przy czym do badania atezolizumabu była możliwość zakwalifikowania pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥1% na komórkach immunologicznych naciekających guz. Do pozostałych badań komparatorów tj. do jednego z badań pembrolizumabu KEYNOTE-024 i do badania cemiplimabu EMPOWER-Lung 1 włączano pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach nowotworowych ≥50%.

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia z badań przedstawiono w Tab. 99.

Tab. 99. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z poszczególnych badań pierwotnych zakwalifikowanych do analizy.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Pembrolizumab w monoterapii		
KEYNOTE-024	- wiek ≥ 18 lat, - NDRP stopnia IV bez mutacji uwrażliwiającej EGFR lub translokacji ALK, - brak wcześniejszego leczenia systemowego choroby przerzutowej, - ocena stanu sprawności 0 lub 1 wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), - co najmniej jedna mierzalna zmiana zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST), wersja 1.1, - przewidywana długość życia 3 miesiące lub dłużej, - odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 ≥ 50%.	- mutacja uwrażliwiająca EGFR lub translokacja ALK, - wcześniejsze leczenie systemowe zaawansowanego NDRP, - systemowe leczenie glikokortykosteroidami (z wyłączeniem codziennej terapii zastępczej glikokortykosteroidami w takich stanach, jak niewydolność nadnerczy lub przysadki) lub inne leczenie immunosupresyjne, - ogólnoustrojowa steroidoterapia < 3 dni przed pierwszą dawką leczenia lub jakakolwiek inna forma leczenia immunosupresyjnego, - nieleczone przerzuty do mózgu, - czynna chorobę autoimmunologiczna, z powodu której przyjmowano leczenie systemowe w ciągu ostatnich 2 lat, - aktywna śródmiąższowa choroba płuc lub historia zapalenia płuc, z powodu którego przyjmowano leczenie glikokortykosteroidami, - aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu B, C lub aktywna gruźlica, zakażenie wirusem HIV, - allogeniczny przeszczep tkanki/organu.
KEYNOTE-042	- wiek ≥ 18 lat, - miejscowo zaawansowany lub przerzutowy niedrobnokomórkowy rak płuca bez mutacji uwrażliwiającej EGFR lub translokacji ALK, - odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 ≥ 1%, - co najmniej jedna mierzalna zmiana zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST), wersja 1.1,	- mutacja uwrażliwiająca EGFR lub translokacja ALK, - niestabilne lub nieleczone przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego, nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, - w wywiadzie niezakaźne zapalenie płuc, wymagające ogólnoustrojowych glikokortykosteroidów,

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	- brak wcześniejszego leczenia z powodu miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej choroby. Wcześniejsze leczenie chemioterapią i/lub radioterapią jako część terapii neoadjuwantowej/adjuwantowej jest dozwolone, o ile terapia została zakończona co najmniej 6 mies. przed rozpoznaniem choroby zaawansowanej lub przerzutowej, - ocena stanu sprawności 0 lub 1 wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), - przewidywana długość życia 3 miesiące lub dłużej.	- czynna choroba autoimmunologiczna, ogólnoustrojowe leczenie immunosupresyjne lub znane aktywne zapalenie wątroby typu B lub zakażenie wirusem C, - ogólnoustrojowa steroidoterapia < 3 dni przed pierwszą dawką leczenia lub jakakolwiek inna forma leczenia immunosupresyjnego, - leczenie karboplatyną w połączeniu z paklitakselem w leczeniu uzupełniającym (adjuwantowym) u osób z histologią płaskonabłonkową, - możliwość wyleczenia za pomocą resekcji chirurgicznej i/lub radiochemioterapii, - konieczność jakiejkolwiek innej ogólnoustrojowej lub zlokalizowanej terapii przeciwnowotworowej (w tym leczenia podtrzymującego innym lekiem na NDRP, radioterapii i/lub resekcji chirurgicznej), - śródmiąższowa choroba płuc lub zapalenie płuc w wywiadzie, które wymagało podania doustnego lub dożylnego sterydów, - allogeniczny przeszczep tkanki/organu.
Atezolizumab w monoterapii		
IMpower110	- wiek ≥ 18 lat, - potwierdzony histologicznie lub cytologicznie płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy NDRP w IV stadium zaawansowania, - co najmniej jedna mierzalna zmiana wg kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST), wersja 1.1., - ocena stanu sprawności 0 lub 1 wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), - brak wcześniejszego leczenia chemioterapią (u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię neoadjuwantową, uzupełniającą lub chemioradioterapię z powodu choroby bez przerzutów, od ostatniego cyklu chemioterapii lub chemioradioterapii musi upłynąć co najmniej 6-miesięczna przerwa w leczeniu), - ≥1% ekspresja PD-L1 na komórkach guza lub ≥1% na komórkach immunologicznych naciekających guz, na podstawie oznaczenia testem VENTANA PD-L1 (SP142), - prawidłowe funkcjonowanie narządów.	- choroba autoimmunologiczna w wywiadzie, - przyjęcie żywej, atenuowanej szczepionki w ciągu 28 dni przed randomizacją, - przyjmowanie systemowych leków immunostymulujących w ciągu 4 tygodni lub systemowych leków immunosupresyjnych w ciągu 2 tygodni przed randomizacją, - stwierdzone aktywne lub nieleczone przerzuty do OUN, - ucisk rdzenia kręgowego nieleczony chirurgicznie i/lub radioterapią lub wcześniej zdiagnozowany i leczony ucisk rdzenia kręgowego bez dowodów na to, że choroba była stabilna klinicznie przez >2 tygodnie przed randomizacją, - zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, - niekontrolowana lub objawowa hiperkalcemia, - aktywne zakażenie wirusem wątroby typu B lub C lub HIV, - ciąża lub karmienie piersią.
Cemiplimab w monoterapii		
EMPOWER-Lung 1	- wiek ≥ 18 lat, - płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy NDRP stopnia IIIB, IIIC lub IV, - odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 ≥ 50%, - pacjenci z histologicznie lub cytologicznie udokumentowanym płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP w stadium IIIB lub IIIC, którzy nie kwalifikują się do leczenia jednoczasową chemioradioterapią lub pacjenci z chorobą w stadium IV, którzy	- chorzy, którzy nigdy nie palili tytoniu, tj. wypalili ≤ 100 papierosów w ciągu życia, - aktywne lub nieleczone przerzuty do mózgu, - nowotwory pozytywne pod względem mutacji EGFR, translokacji ALK lub fuzji ROS, - aktywna rozpoznana lub podejrzewana choroba autoimmunologiczna wymagająca leczenia ogólnoustrojowego w ciągu ostatnich dwóch lat, - niekontrolowane zakażenie wirusem wątroby typu B lub C lub HIV,

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	nie byli wcześniej leczeni systemowo z powodu nawrotowego lub przerzutowego NDRP. Do badania kwalifikowano pacjentów, którzy otrzymali adjuwantową lub neoadjuwantową chemioterapię pochodnymi platyny (po zabiegu chirurgicznym i/lub radioterapii), u których doszło do nawrotu lub przerzutów ponad 6 miesięcy po zakończeniu leczenia, - ocena stanu sprawności 0 lub 1 wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), - przewidywana długość życia co najmniej 3 mies., - prawidłowe funkcjonowanie narządów i szpiku kostnego, - co najmniej jedna mierzalna zmiana wg kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST), wersja 1.1.	- do badania dopuszczono pacjentów z odpowiednio leczonymi, klinicznie stabilnymi przerzutami do OUN, kontrolowanym zapaleniem wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C lub HIV.

8.12.2.4 Opis populacji

8.12.2.4.1 Badania dotyczące leczenia pembrolizumabem w monoterapii

Populację badań pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią stanowili dorośli pacjenci z nieleczonym wcześniej NDRP. Mediana wieku pacjentów włączonych do badań była zbliżona i wyniosła od 63 lat w grupie pembrolizumabu w badaniu KEYNOTE-042 do 66 lat w grupie chemioterapii w badaniu KEYNOTE-042. Odsetek mężczyzn był wyższy w badaniu KEYNOTE-042 i wyniósł 70% w porównaniu do około 61% w badaniu KEYNOTE-024. W badaniu KEYNOTE-042 najwięcej (31%) pacjentów pochodziło z Azji Wschodniej, a około 23% pacjentów z Europy. Pozostali pacjenci w badaniu KEYNOTE-42 pochodzili z innych regionów (27%) i Ameryki Południowej (19%). W badaniu KEYNOTE-024 około 87% pacjentów pochodziło z Europy i Stanów Zjednoczonych, pozostali pacjenci (13%) z Azji Wschodniej.

Populację badań pembrolizumabu stanowili pacjenci z NDRP o typie płasko- i niepłaskonabłonkowym. W badaniu KEYNOTE-024 około 65% włączonych pacjentów miało stopień sprawności ECOG 1, natomiast w badaniu KEYNOTE-042 – 69%. Odsetek włączonych chorych, którzy w przeszłości w ogóle nie palili tytoniu wyniósł 21% w badaniu KEYNOTE-042 i około 8% w badaniu KEYNOTE-024. Jednocześnie w badaniu KEYNOTE-024 odsetek niepalących był większy w grupie otrzymującej chemioterapię (12%) względem pacjentów włączonych do grupy otrzymującej pembrolizumab (3%). Odsetek pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP był większy w badaniu KEYNOTE-024 (około 81%) w porównaniu z pacjentami włączonymi do badania KEYNOTE-042 (63%). W badaniu KEYNOTE-024 wszyscy włączeni pacjenci mieli zaawansowany NDRP, natomiast w badaniu KEYNOTE-042 około 90%. Badanie KEYNOTE-024 obejmowało wyłącznie pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥50%. Z kolei do badania KEYNOTE-042 włączano pacjentów z ekspresją PD-L1 zarówno powyżej, jak i poniżej 50%, przy czym 47% stanowili pacjenci z PD-L1 ≥50%. We wszystkich badaniach (co najmniej w zakresie analizy skuteczności) prezentowano oddzielne wyniki dla pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥50%, które wykorzystane zostały w niniejszej analizie klinicznej.

W badaniu KEYNOTE-024 w grupie kontrolnej najwięcej pacjentów otrzymywało pemetreksed + karboplatynę bez terapii podtrzymującej pemetreksedem (25%), natomiast w badaniu KEYNOTE-042 paklitaksel + karboplatynę bez terapii podtrzymującej pemetreksedem (46%). Szczegółowe dane dotyczące schematów chemioterapii stosowanych w grupie kontrolnej w badaniach KEYNOTE-024 i KEYNOTE-041 przedstawiono w Tab. 101.

Porównanie charakterystyki pacjentów włączonych do badań pembrolizumabu w monoterapii przedstawiono w Tab. 100. Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie w badaniu przedstawiono odpowiednio w Tab. 102.

Tab. 100. Charakterystyka populacji włączonej do badań pembrolizumabu w monoterapii, zakwalifikowanych do przeglądu.

Analizowana cecha	KEYNOTE-024		KEYNOTE-042	
	Pembrolizumab (N=154)	Chemioterapia (N=151)	Pembrolizumab (N=299)	Chemioterapia (N=300)
Wiek				
lata, mediana (IQR)	64,5 (33-90)*	66,0 (38–85)*	63 (56–68)	64 (57–69)
≥ 65 lat, n (%)	-	-	132 (44)	139 (46)
Płeć męska, n (%)	92 (59,7)	95 (62,9)	205 (69)	285 (70)
Pochodzenie, n (%)				
Europa	-	-	71 (24)	66 (22)
Azja Wschodnia	21 (13,6)**	19 (12,6)**	92 (31)	94 (31)
Ameryka Płd.			53 (18)	63 (21)
Inne	133 (86,4)†	132 (87,4)†	83 (28)	77 (26)
Stan sprawności, n (%)				
ECOG 0	54 (35,1)	53 (35,1)	96 (32)	91 (30)
ECOG 1	99 (64,3)	98 (64,9)	203 (68)	209 (70)
Palenie tytoniu, n (%)				
Aktyny palacz	34 (22,1)	31 (20,5)	57 (19)	59 (20)
Były palacz	115 (74,7)	101 (66,9)	178 (60)	174 (58)
Nigdy nie palący	5 (3,2)	19 (12,6)	64 (21)	67 (22)
Typ histologiczny nowotworu				
Płaskonabłonkowy, n (%)	29 (18,8)	27 (17,9)	107 (36)	114 (38)
Niepłaskonabłonkowy, n (%)	125 (81,2)	124 (82,1)	192 (64)	186 (62)
Przerzuty do mózgu, n (%)	18 (11,7)	10 (6,6)	19 (6)	15 (5)
Stopień zaawansowania, n (%)				
Miejscowo zaawansowany	0	0	27 (9)	35 (12)
Przerzutowy	154 (100)	151 (100)	272 (91)	265 (88)
Wcześniejsze systemowe leczenie neoadjuwantowe, n (%)	3 (1,9)	1 (0,7)	1 (<1)	5 (2)
Wcześniejsze systemowe leczenie adjuwantowe, n (%)	6 (3,9)	3 (2,0)	8 (3)	4 (1)

Radioterapia, n (%)	-	-	40 (13)	39 (13)

ECOG - skala sprawności *Eastern Cooperative Oncology Group*; IQR - rozstęp międzykwartylowy

* zakres

** Azja Wschodniej

† regiony inne niż Azja Wschodnia, w tym Europa

Tab. 101. Schematy chemioterapii, które otrzymali pacjenci leczeni w badaniach pembrolizumabu zakwalifikowanych do opracowania.

Schemat chemioterapii	Pacjenci, którzy otrzymali leczenie w grupie kontrolnej			
	KEYNOTE-024 (N=150)		KEYNOTE-042 (N=615)*	
	n	%	n	%
Paklitaksel + karoplatyna	17	11,3	-	-
Paklitaksel + karboplatyna z terapią podtrzymującą pemetreksedem	-	-	20	3,3
Paklitaksel + karboplatyna bez terapii podtrzymującej pemetreksedem	-	-	283	46,0
Pemetreksed + karboplatyną z terapią podtrzymującą pemetreksedem	28	18,7	178	28,9
Pemetreksed + karboplatyną bez terapii podtrzymującej pemetreksedem	38	25,3	134	21,8
Pemetreksed + cisplatyna z terapią podtrzymującą pemetreksedem	18	12,0	-	-
Pemetreksed + cisplatyna bez terapii podtrzymującej pemetreksedem	18	12,0	-	-
Gemcytabina + karboplatyna	20	13,3	-	-
Gemcytabina + cisplatyna	11	7,3	-	-

* dotyczy całej populacji włączonej do badania, tj. populacja chorych z ekspresją PD-L1 ≥1%

Tab. 102. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia, wraz z przyczynami przerwania leczenia, w badaniach pembrolizumabu zakwalifikowanych do analizy.

Parametr	KEYNOTE-024 Mediana obserwacji 11,3 mies. (Reck 2016a)		KEYNOTE-024 Mediana obserwacji 59,9 mies. (Reck 2021)		KEYNOTE-042 Mediana obserwacji 12,8 mies. (Mok 2019)	
	Pembrolizumab (N=154)	Chemioterapia (N=151)	Pembrolizumab (N=154)	Chemioterapia (N=151)	Pembrolizumab (N=299)	Chemioterapia (N=300)
Pacjenci, którzy nie ukończyli leczenia, n (%)	80 (51,9)	106 (70,2)	120 (77,9)	121 (80,1)	218 (72,9)*	208** (69,3)

Parametr	KEYNOTE-024 Mediana obserwacji 11,3 mies. (Reck 2016a)		KEYNOTE-024 Mediana obserwacji 59,9 mies. (Reck 2021)		KEYNOTE-042 Mediana obserwacji 12,8 mies. (Mok 2019)	
	Pembrolizumab (N=154)	Chemioterapia (N=151)	Pembrolizumab (N=154)	Chemioterapia (N=151)	Pembrolizumab (N=299)	Chemioterapia (N=300)
Przyczyny przerwania leczenia w badaniu, n (%)						
zgon	6 (3,9)	9 (6)	6 (3,9)	9 (6,0)	0 (0)	2 (0,7)
Zdarzenia niepożądane	17 (11)	16 (10,6)	31 (20,1)	18 (11,9)	61 (20,4)	63 (21)
Decyzja lekarza	1 (0,6)	7 (4,6)	1 (0,6)	11 (7,3)	2 (0,7)	5 (1,7)
Progresja choroby	51 (33,1)	69 (45,7)	72 (46,8)	77 (51,0)	143 (47,8)	133 (44,3)
Wycofanie zgody na udział w badaniu	4 (2,6)	5 (3,3)	7 (4,5)	6 (4,0)	5 (1,7)	21 (7)
Całkowita odpowiedź na leczenie	1 (0,6)	-	2 (1,3)	0 (0)	-	-
Inne	-	-	-	-	1 (0,3)	1 (0,3)

* w tym 1 pacjent, który nie otrzymał przypisanego leczenia; ** w tym 14 pacjentów, którzy nie otrzymali przypisanego leczenia

8.12.2.4.2 Badania dotyczące leczenia atezolizumabem z monoterapii

Populację badania IMpower110 stanowili dorośli pacjenci z medianą wieku wynoszącą 64 i 65 lat, odpowiednio w grupie leczonej atezolizumabem i chemioterapią. Większość pacjentów stanowiła płeć męska (70%).

Populację badania atezolizumabu stanowili pacjenci z NDRP w IV stadium zaawansowania o typie płasko- i niepłaskonabłonkowym, przy czym płaskonabłonkowy typ histologiczny raka płuca dotyczył większości pacjentów (69,5%). Wysoki lub umiarkowany poziom ekspresji PD-L1, zdefiniowany jako występujący na ≥5% komórkach guza lub komórkach immunologicznych naciekających guz, dotyczył 59% populacji badania. Z kolei wysoki poziom ekspresji PD-L1, określony jako występujący na ≥50% komórkach guza lub ≥10% na komórkach immunologicznych naciekających guz, stwierdzono u 37%.

Znaczna większość pacjentów była aktywnymi bądź byłymi palaczami tytoniu (odpowiednio 28% i 59%). Status sprawności w 5-stopniowej skali sprawności wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) równy 0 (ECOG 0) lub 1 (ECOG 1) miało odpowiednio 35,9% i 64,0% populacji.

Porównanie charakterystyki pacjentów włączonych do badania atezolizumabu w monoterapii przedstawiono w Tab. 103. Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie w badaniu przedstawiono odpowiednio w Tab. 104.

Tab. 103. Porównanie charakterystyki pacjentów włączonych do badania IMpower 110.

Parametr	IMpower110*	
	Atezolizumab (N=277)	ChT (N=277)
Wiek, lata		
mediana (zakres)	64 (30-81)	65 (30-87)
Płeć, męska, n (%)	196 (70,8)	193 (69,7)
Rasa		
biała, n (%)	227 (81,9)	240 (86,6)
azjatycka, n (%)	45 (16,2)	30 (10,8)
czarna, n (%)	2 (0,7)	2 (0,7)
nieznana, n (%)	2 (0,7)	5 (1,8)
Stan sprawności, n (%)		
ECOG 0	97 (35,0)	102 (36,8)
ECOG 1	180 (65,0)	175 (63,2)
Palenie tytoniu, n (%)		
Nigdy niepalący	37 (13,4)	35 (12,6)
Obecnie palący	74 (26,7)	81 (29,2)
Wcześniej palący	166 (59,9)	161 (58,1)
Typ histologiczny guza, n (%)		
Płaskonabłonkowy	192 (69,3)	193 (69,7)
Niepłaskonabłonkowy	85 (30,7)	84 (30,3)
Poziom ekspresji PD-L1, n (%)		
jakikolwiek tj. ≥1% na komórkach guza lub komórkach immunologicznych naciekających guz	277 (100,0)	277 (100,0)

Parametr	IMpower110*	
	Atezolizumab (N=277)	ChT (N=277)
wysoki lub umiarkowany tj. ≥5% na komórkach guza lub komórkach immunologicznych naciekających guz	166 (59,9)	162 (58,5)
wysoki tj. ≥50% na komórkach guza lub ≥10% na komórkach immunologicznych naciekających guz	107 (38,6)	98 (35,4)

* nie uwzględniono pacjentów z mutacją EGFR lub translokacją ALK (do badania włączono ogółem 18 pacjentów z mutacją EGFR lub translokacją ALK, których wykluczono z populacji objętej pierwotną analizą)

Tab. 104. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia* w badaniach klinicznych zakwalifikowanych do analizy.

Parametr	IMpower110	
	Atezolizumab (N=285)†	ChT (N=287)†
Przerwanie leczenia, n (%)	131 (46,0)	148 (51,6)*
Przyczyna przerwania leczenia, n (%)		
Wycofanie zgody/na własną prośbę	13 (9,9)	24 (16,2)
Zgon	118 (90,1)	124 (83,8)

* dotyczy pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę przydzielonego leczenia
** obejmuje 18 pacjentów, którzy nie otrzymali leczenia
† obejmuje wszystkich pacjentów badania, w tym pacjentów z mutacją EGFR lub translokacją ALK

8.12.2.4.3 Badania dotyczące leczenia cemiplimabem w monoterapii

Populację badania EMPOWER-Lung 1 stanowili dorośli pacjenci z medianą wieku wynoszącą 63 i 64 lata, odpowiednio w grupie otrzymującej cemiplimab i chemioterapię. Około 86% pacjentów włączonych stanowili mężczyźni; 77% pacjentów pochodziło z Europy.

Pacjenci z badania cemiplimabu stanowili populację z NDRP o typie płasko- i niepłaskonabłonkowym, przy czym niepłaskonabłonkowy typ histologiczny raka płuca dotyczył ponad połowy pacjentów (57%). NDRP w IV stopniu zaawansowania klinicznego (chorobę przerzutową) miało średnio 85%, natomiast u 12% włączonych pacjentów występowały przerzuty do mózgu. U wszystkich pacjentów badania EMPOWER-Lung 1 potwierdzono ekspresję PD-L1 ≥50%.

Wszyscy pacjenci z badania cemiplimabu byli aktywnymi bądź byłymi palaczami tytoniu (odpowiednio 35% i 65%). Status sprawności ECOG 0 i ECOG 1 miało odpowiednio 27% i 73%.

W Tab. 106 zestawiono schematy chemioterapii, do których zostali przypisani pacjenci w ramieniu kontrolnym oraz, które ostatecznie otrzymali podczas badania EMPOWER-Lung 1. Najwięcej pacjentów przypisano do leczenia schematem paklitaksel + karboplatyna (36%) oraz pemetreksed + karboplatyna (29%). Ostatecznie podczas badania schematy te otrzymało odpowiednio 37% i 29%. Najmniej pacjentów zostało przypisanych do leczenia paklitakselem + cisplatyną (3%).

Porównanie charakterystyki pacjentów włączonych do badania cemiplimabu w monoterapii przedstawiono w Tab. 105. Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie w badaniu przedstawiono odpowiednio w Tab. 107.

Tab. 105. Porównanie charakterystyki pacjentów włączonych do badania EMPOWER-Lung 1.

Analizowa cecha	EMPOWER-Lung 1	
	Cemiplimab (N=283)	Chemioterapia (N=280)
Wiek		
lata, mediana (IQR)	63 (58-69)	64 (58-70)
≥ 65 lat, n (%)	126 (45)	133 (48
Płeć męska, n (%)	248 (88)	231 (83)
Pochodzenie, n (%)		
Europa	215 (76)	216 (77)
Azja	31 (11)	29 (10)
Inne	37 (13)	35 (13)
Stan sprawności, n (%)		
ECOG 0	77 (27)	75 (27)
ECOG 1	206 (73)	205 (73)
Palenie tytoniu, n (%)		
Aktywny palacz	105 (37)	92 (33)
Były palacz	178 (63)	188 (67)
Typ histologiczny nowotworu, n (%)		
płaskonabłonkowy	122 (43)	121 (43)
niepłaskonabłonkowy	161 (57)	159 (57)
Przerzuty do mózgu, n (%)	34 (12)	34 (12)
Stopień zaawansowania, n (%)		
miejscowo zaawansowany	45 (16)	42 (15)
przerzutowy	238 (84)	238 (85)
Wcześniejsze systemowe leczenie neoadjuwantowe, n (%)	3 (1)	4 (1)
Wcześniejsze systemowe leczenie adjuwantowe, n (%)	5 (2)	12 (4)

Tab. 106. Chemioterapia, do której zostali przypisani pacjenci w ramieniu kontrolnym w badaniu EMPOWER-Lung 1.

Schemat chemioterapii	Pacjenci leczeni w ramieniu kontrolnym N=342*	
	n	%
Paklitaksel + karoplatyna	127	37,1
Pemetreksed + karboplatyna	98	28,7
Pemetreksed + cisplatyna	35	10,2
Gemcytabina + karboplatyna	40	11,7
Gemcytabina + cisplatyna	26	7,6
Pakliatksel + cisplatyna	9	2,6
Inny	7	2,0

* populacja ITT

Tab. 107. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu EMPOWER-Lung 1.

Parametr	Cemiplimab (N=356)*	Chemioterapia (N=354)*
Pacjenci, którzy nie ukończyli leczenia, n (%)	210 (59,0)	148 (41,8)
Przyczyny przerwania leczenia w badaniu, n (%)		
Progresja choroby	133 (37,4)	84 (23,7)

Parametr	Cemiplimab (N=356)*	Chemioterapia (N=354)*
Zgon	29 (8,1)	25 (7,1)
Zdarzenia niepożądane	23 (6,4)	14 (4,0)
Decyzja pacjenta	9 (2,5)	7 (2,0)
Wycofanie zgody na udział w badaniu	8 (2,2)	9 (2,5)
Decyzja lekarza	5 (1,4)	5 (1,4)
Utrata z obserwacji	3 (0,8)	4 (1,1)

* populacja ITT

8.12.2.5 Opis punktów końcowych

Ocenianymi punktami końcowymi w badaniach komparatorów stosowanych w monoterapii włączonych do przeglądu były:

- przeżycie całkowite (OS),
- czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS),
- odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR),
- czas trwania odpowiedzi na leczenie,
- bezpieczeństwo.

Zestawienie pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniach monoterapii pembrolizumabu, atezolizumabu i cemiplimabu włączonych do przeglądu przedstawiono w Tab. 108.

Tab. 108. Zestawienie punktów końcowych badań klinicznych włączonych do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
Pembrolizumab w monoterapii		
KEYNOTE-024	- przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS), zdefiniowane jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu z jakiejkolwiek przyczyny	- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) zdefiniowane jako czas od randomizacji do zgonu z jakiejkolwiek przyczyny, - obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. *objective response rate*, ORR), zdefiniowana jako odsetek pacjentów z całkowitą (ang. *complete response*, CR) lub częściową (ang. *partial response*, PR) odpowiedzią na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1, - bezpieczeństwo leczenia. W ramach eksploracyjnych PK: - PFS2 zdefiniowany jako czas do kolejnej progresji choroby lub zgonu z jakiejkolwiek przyczyny po inicjacji nowego leczenia przeciwnowotworowego, - czas trwania odpowiedzi na leczenie, - czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, - wskaźnik kontroli choroby, - jakość życia oceniana za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 i wizualnej skali analogowej (ang. *visual analog scale*, EQ VAS), - ocena skuteczności leczenia w populacji pacjentów, którzy przeszli na leczenie pembrolizumabem z grupy kontrolnej w zakresie: czas trwania odpowiedzi na leczenie, wskaźnik kontroli choroby, PFS i OS.
KEYNOTE-042	- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) zdefiniowane jako czas od randomizacji do zgonu z jakiejkolwiek przyczyny, u pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥ 50%, ≥ 20% i ≥1%	- przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS), zdefiniowane jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu z jakiejkolwiek przyczyny, u pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥ 50%, ≥ 20% i ≥1%, - wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate*,

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
		ORR), zdefiniowana jako odsetek pacjentów z całkowitą (ang. *complete response*, CR) lub częściową (ang. *partial response*, PR) odpowiedzią na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1, u pacjentów z PD-L1 ≥ 50%, ≥ 20% i ≥1%, - bezpieczeństwo leczenia. W ramach eksploracyjnych PK: - czas trwania odpowiedzi na leczenie.
Atezolizumab w monoterapii		
IMpower110	- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS)	- czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS), oceniany przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1, w określonych wcześniej podgrupach w odniesieniu do ekspresji PD-L1 (zdefiniowanej za pomocą testu immunohistochemicznego SP263) i obciążenia mutacjami nowotworu we krwi, - obiektywna odpowiedź na leczenie w ocenie badacza (ang. *objective response rate*, ORR), zdefiniowana jako odsetek pacjentów z całkowitą (ang. *complete response*, CR) lub częściową (ang. *partial response*, PR) odpowiedzią na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1, - czas trwania odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1, - bezpieczeństwo. Ponadto, w ramach eksploracyjnych PK: - czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS), oceniany przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1, w określonych wcześniej podgrupach w odniesieniu do ekspresji PD-L1 określonej za pomocą testu immunohistochemicznego 22C3.
Cemiplimab w monoterapii		
EMPOWER-Lung 1	- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) zdefiniowane jako czas od randomizacji do zgonu z jakiejkolwiek przyczyny, - przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS), zdefiniowane jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu z jakiejkolwiek przyczyny	- obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. *objective response rate*, ORR), zdefiniowana jako odsetek pacjentów z całkowitą (ang. *complete response*, CR) lub częściową (ang. *partial response*, PR) odpowiedzią na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1, - czas trwania odpowiedzi na leczenie, - jakość życia mierzona za pomocą kwestionariusza *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC QLQ-C30) oraz EORTC QLQ-LC13, - bezpieczeństwo leczenia.

8.12.3 Skuteczność monoterapii w populacji pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 ≥50%

Poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności komparatorów w monoterapii w porównaniu z chemioterapią, przeprowadzonej na podstawie danych z badań pembrolizumabu (KEYNOTE-024, KEYNOTE-042), atezolizumabu (IMpower110) i cemiplimabu (EMPOWER-Lung 1). Do przeglądu włączono dane, które objęły populację z NDRP o jakimkolwiek typie histologicznym (płasko- i niepłaskonabłonkowy) i ekspresją PD-L1 w komórkach nowotworowych ≥ 50% będącą w zaawansowanym miejscowo (9,7%) lub przerzutowym rakiem płuca.

8.12.3.1 Przeżycie ogólne

Pembrolizumab w monoterapii

Wyniki w zakresie przeżycia ogólnego z badania KEYNOTE-024 przedstawiono na podstawie 3 publikacji: Reck 2016, Reck 2019 (finalna analiza wyników) i Reck 2021, odpowiednio dla mediany wynoszącej 11,2 mies., 25,2 mies. i 59,9 mies. obserwacji. [redacted] Wyniki w zakresie przeżycia ogólnego z badania KEYNOTE-042 przedstawiono na podstawie 4 publikacji: Mok 2019a, Mok 2019b (finalna analiza wyników), Cho 2021, De Castro 2022, odpowiednio dla mediany wynoszącej 12,8 mies., 14,0 mies., 46,9 mies. i 61,1 mies. obserwacji.

W obu analizowanych badaniach po medianie obserwacji wynoszącej od 11,2 do 59,9 mies. oraz od 12,8 do 61,1 mies., odpowiednio w przypadku badania KEYNOTE-024 i KEYNOTE-042, wykazano przewagę pembrolizumabu względem chemioterapii w zakresie przeżycia ogólnego (Tab. 109).

Metaanaliza wyników badań KEYNOTE-024 i KEYNOTE-042 dla mediany odpowiednio 11,2 i 12,8 mies., [redacted] i 46,9 mies. oraz 59,9 i 61,1 mies. obserwacji wykazała istotną statystycznie przewagę pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią w zakresie OS (odpowiednio HR=0,67; 95%CI: 0,56; 0,85; p<0,0001; Ryc. 20; [redacted] i HR=0,66; 95%CI: 0,57; 0,76; p<0,001; Ryc. 22) (Tab. 110).

Tab. 109. Porównanie skuteczności pembrolizumabu w monoterapii z chemioterapią w populacji pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 ≥ 50%: przeżycie ogólne (OS).

Badanie	Mediana obserwacji (zakres), m-ce	Pembrolizumab		Chemioterapia		HR (95%CI), p-value
		zgony, n/N (%)	mediana OS (95%CI), m-ce	zgony, n/N (%)	mediana OS (95%CI), m-ce	
KEYNOTE-024	11,2 (6,3; 19,7)	bd/154*	NR	bd/151*	NR	0,60 (0,41; 0,89), p=0,005
	[redacted]					
	25,2 (20,4; 33,7)	73/154 (47,4)	30,0 (18,3, NR)	96/151 (63,6)	14,2 (9,8, 19,0)	0,63 (0,47; 0,86), p=0,002
	[redacted]					
	59,9 (55,1; 68,4)	103/154 (66,9)	26,3 (18,3; 40,4)	123/151 (81,5)	13,4 (9,4; 18,3)	0,62 (0,48; 0,81), p=bd

KEYNOTE-042	12,8 (6,0; 20,0)†	bd/299**	20,0 (15,4; 24,9)	bd/300**	12,2 (10,4; 14,2)	0,69 (0,56; 0,85) p=0,0003
	14,0 (bd)	bd/299	20,0 (15,9; 24,2)	bd/300	12,2 (10,4; 14,6)	0,70 (0,58; 0,86), p=bd
	46,9 (35,8; 62,1)	bd/299	20,0 (15,9; 24,2)	bd/300	12,2 (10,4; 14,6)	0,68 (0,57; 0,82), p=bd
	61,1 (50,0; 76,3)	bd/299	20,0 (15,9; 24,2)	bd/299	12,2 (10,4; 14,6)	0,68 (0,57; 0,81), p=bd

NR – nie osiągnięto

* w badaniu KEYNOTE-024 (N=305) odnotowano ogółem 108 zgonów

** w badaniu KEYNOTE-042 (N=537) odnotowano ogółem 356 zgonów

† odstęp międzykwartylowy (IQR)

[redacted]

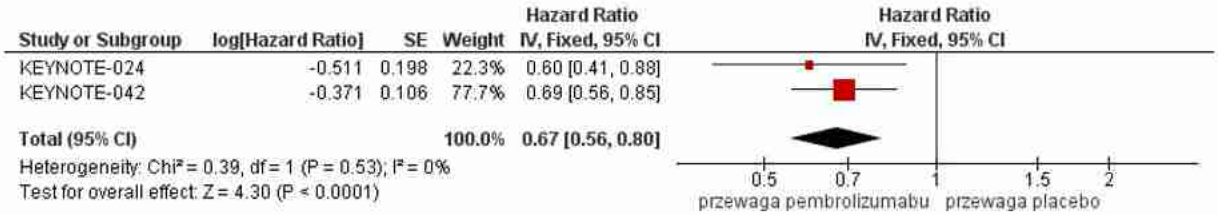
Tab. 110. Metaanaliza skuteczności pembrolizumabu w monoterapii w porównaniu z chemioterapią w populacji pacjentów z NDRP i z ekspresją PD-L1 ≥ 50%: przeżycie ogólne (OS); miara wyniku - iloraz ryzyka (HR).

Badanie	Mediana obserwacji (zakres), m-ce	Pembrolizumab vs chemioterapia HR (95%CI), p -value	Metaanaliza HR (95%CI)
KEYNOTE-024	11,2 (6,3; 19,7)	0,60 (0,41; 0,89) p=0,005	**0,67 (0,56; 0,85) p<0,0001 I^2=0%**
KEYNOTE-042	12,8 (6,0; 20,0)†	0,69 (0,56; 0,85) p=0,0003	
KEYNOTE-024	[redacted]	[redacted]	[redacted]
KEYNOTE-042	46,9 (35,8; 62,1)	0,68 (0,57; 0,82) p=bd	
KEYNOTE-024	59,9 (55,1; 68,4)	0,62 (0,48; 0,81) p=bd	**0,66 (0,57; 0,76) p<0,0001 I^2=0%**
KEYNOTE-042	61,1 (50,0; 76,3)	0,68 (0,57; 0,81) p=bd	

† odstęp międzykwartylowy (IQR)

[redacted]

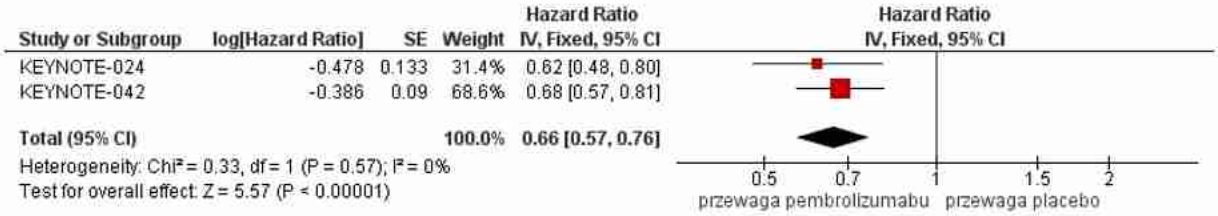
Ryc. 20. Metaanaliza skuteczności pembrolizumabu w monoterapii w porównaniu z chemioterapią w populacji pacjentów z NDRP i ekspresją PD-L1 ≥ 50% na podstawie badań KEYNOTE-024 i KEYNOTE-042 dla mediany odpowiednio 11,2 i 12,8 miesięcy obserwacji: przeżycie ogólne (OS); miara wyniku - iloraz ryzyka (HR).



Ryc. 21. Metaanaliza skuteczności pembrolizumabu w monoterapii w porównaniu z chemioterapią w populacji pacjentów z NDRP i ekspresją PD-L1 ≥ 50% na podstawie badań KEYNOTE-024 i KEYNOTE-042 [redacted]

[redacted]

Ryc. 22. Metaanaliza skuteczności pembrolizumabu w monoterapii w porównaniu z chemioterapią w populacji pacjentów z NDRP i ekspresją PD-L1 ≥ 50% na podstawie badań KEYNOTE-024 i KEYNOTE-042 dla mediany odpowiednio 59,9 i 61,1 miesięcy obserwacji: przeżycie ogólne (OS); miara wyniku - iloraz ryzyka (HR).



Atezolizumab w monoterapii

W badaniu IMpower 110 w ramach analizy pośredniej wyników po medianie obserwacji wynoszącej 15,7 mies. (Herbst 2020) w populacji pacjentów z NDRP o typie płasko- i niepłaskonabłonkowym i ekspresją PD-L1 ≥ 50% wykazano przewagę atezolizumabu względem chemioterapii w zakresie przeżycia ogólnego (HR=0,59; 95%CI: 0,40; 0,89; p=0,01). Wyniki finalnej analizy badania po medianie obserwacji wynoszącej 31,3 mies. (Jassem 2021) wykazały jednak brak istotnie statystycznej różnicy między atezolizumabem a chemioterapią w zakresie przeżycia ogólnego (HR=0,76; 95%CI: 0,54; 1,09; p=bd). Wyniki przedstawiono w Tab. 111.

Tab. 111. Porównanie skuteczności atezolizumabu w monoterapii z chemioterapią w populacji pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 ≥ 50%: przeżycie ogólne (OS).

Badanie	Mediana obserwacji (zakres), m-ce	Atezolizumab		Chemioterapia		HR (95%CI), p-value
		zgony, n/N (%)	mediana OS (95%CI), m-ce	zgony, n/N (%)	mediana OS (95%CI), m-ce	
IMpower110	15,7 (0; 35)	bd/107*	20,2 (16,5; NR)	bd/98*	13,1 (7,4; 16,5)	0,59 (0,40; 0,89), p=0,01
	31,3 (0; 52)	bd/107†	20,2 (17,2; 27,9)	bd/98†	14,7 (7,4; 17,7)	0,76 (0,54; 1,09), p=bd

NR - nie osiągnięto

* w badaniu IMpower110 (N=205) odnotowano ogółem 101 zgonów

† w badaniu IMpower110 (N=205) odnotowano ogółem 128 zgonów

Cemiplimab w monoterapii

W badaniu EMPOWER-Lung 1 zarówno dla mediany 10,8 miesięcy (analiza pośrednia, Sezer 2021), jak i 37,1 miesięcy obserwacji (finalna analiza wyników, Ozguroglu 2023) w populacji pacjentów z NDRP o typie płasko- i niepłaskonabłonkowym i ekspresją PD-L1 ≥50% wykazano przewagę cemiplimabu względem chemioterapii w zakresie przeżycia ogólnego (odpowiednio: HR=0,57; 95%CI: 0,42; 0,77; p=0,0002 i HR=0,570; 95%CI: 0,46; 0,71; p=bd). Wyniki przedstawiono w Tab. 112.

Tab. 112. Porównanie skuteczności cemiplimabu w monoterapii z chemioterapią w populacji pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 ≥ 50%: przeżycie ogólne (OS).

Badanie	Mediana obserwacji (zakres), m-ce	Cemiplimab		Chemioterapia		HR (95%CI), p-value
		zgony, n/N (%)	mediana OS (95%CI), m-ce	zgony, n/N (%)	mediana OS (95%CI), m-ce	
EMPOWER-Lung 1	10,8 (7,6; 15,8) †**	bd/283*	NR (17,9; NR)	bd/280*	14,2 (11,2; 17,5)	0,57 (0,42; 0,77), p=0,0002

	37,1 (24,0; 56,5)	bd/284	26,1 (22,1, 31,8)	bd/281	13,3 (10,5; 16,2)	0,570 (0,46; 0,71), p=bd

NR – nie osiągnięto

* w badaniu EMPOWER-Lung 1 (N=563) odnotowano ogółem 175 zgonów

** dla grupy z cemiplimabem, mediana obserwacji dla grupy przyjmującej chemioterapię wyniosła 10,9 mies. (IQR: 7,8; 15,6)

† odstęp międzykwartylowy (IQR)

8.12.3.2 Przeżycie wolne od progresji choroby

Pembrolizumab w monoterapii

Wyniki w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby z badania KEYNOTE-024 przedstawiono na podstawie 2 publikacji: Reck 2016 i Reck 2021, odpowiednio dla mediany wynoszącej 11,2 mies. i 59,9 mies. obserwacji. Wyniki w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby z badania KEYNOTE-042 przedstawiono na podstawie 4 publikacji: Mok 2019a, Mok 2019b (finalna analiza wyników), Cho 2021, De Castro 2022, odpowiednio dla mediany wynoszącej 12,8 mies., 14,0 mies., 46,9 mies. i 61,1 mies. obserwacji.

W badaniu KEYNOTE-024 w populacji pacjentów z NDRP o typie płasko- i niepłaskonabłonkowym i ekspresją PD-L1 ≥50% zarówno dla mediany 11,2, jak i 59,9 miesięcy obserwacji wykazano istotną statystycznie przewagę pembrolizumabu względem chemioterapii dla PFS (odpowiednio HR=0,50; 95%CI: 0,37; 0,68; p<0,001 i HR=0,50; 95%CI: 0,39; 0,65; p=bd). W badaniu KEYNOTE-042 dla mediany 12,8 i 14,0 miesięcy obserwacji także wykazano istotną statystycznie przewagę pembrolizumabu względem chemioterapii w zakresie PFS (odpowiednio HR=0,81; 95%CI: 0,67; 0,99; p=0,0170 i HR=0,83; 95%CI: 0,69; 1,00; p=0,0260). Z kolei w badaniu KEYNOTE-042 dla mediany 46,9 i 61,1 mies. obserwacji nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między pembrolizumabem a chemioterapią w zakresie PFS. Wyniki przedstawiono w Tab. 113.

Metaanaliza wyników badań KEYNOTE-024 i KEYNOTE-042 dla mediany odpowiednio 11,2 i 12,8 mies., 44,4 i 46,9 mies. oraz 59,9 i 61,1 mies. obserwacji nie wykazała istotnej statystycznie różnicy między pembrolizumabem a chemioterapią w zakresie PFS (odpowiednio HR=0,65; 95%CI: 0,40; 1,03); p=0,07; Ryc. 23 i HR=0,66; 95%CI: 0,39; 1,12; p=0,13;Ryc. 24) (Tab. 114).

Tab. 113. Porównanie skuteczności pembrolizumabu w monoterapii z chemioterapią w populacji pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 ≥ 50%: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).

Badanie	Mediana obserwacji (zakres), m-ce	Pembrolizumab		Chemioterapia		HR (95%CI), p-value
		progresja choroby lub zgon, n/N (%)	mediana PFS (95%CI), m-ce	progresja choroby lub zgon, n/N (%)	mediana PFS (95%CI), m-ce	
KEYNOTE-024	11,2 (6,3; 19,7)	bd/154*	10,3 (6,7; NR)	bd/151*	6,0 (4,2; 6,2)	0,50 (0,37; 0,68), p<0,001
	59,9 (55,1; 68,4)	126/154 (81,8)	7,7 (6,1; 10,2	141/151 (93,4)	5,5 (4,2; 6,2	0,50 (0,39; 0,65), p=bd
KEYNOTE-042	12,8 (6,0; 20,0)†	bd/299**	7,1 (5,9; 9,0)	bd/300**	6,4 (6,1; 6,9)	0,81 (0,67; 0,99), p=0,0170
	14,0 (bd)	bd/299	6,5 (5,9; 8,5)	bd/300	6,4 (6,2; 7,2)	0,83 (0,69; 1,00), p=0,0260

	46,9 (35,8; 62,1)	bd/299	6,5 (5,9; 8,6)	bd/300	6,5 (6,2; 7,6)	0,85 (0,72; 1,02), p=bd
	61,1 (50,0; 76,3)	bd/299	6,5 (5,9; 8,6)	bd/300	6,5 (6,2; 7,6)	0,86 (0,72; 1,02), p=bd

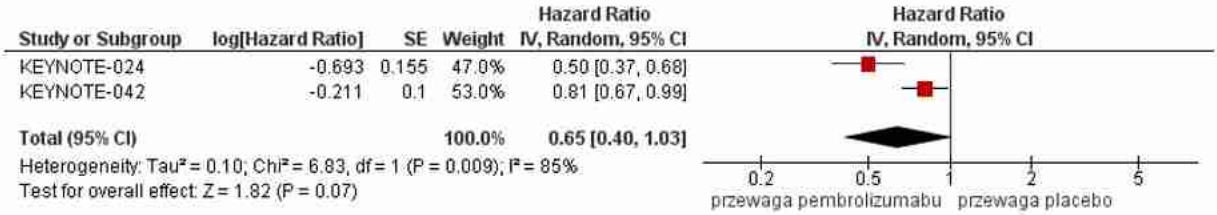
NR - nie osiągnięto
* w badaniu KEYNOTE-024 (N=305) odnotowano ogółem 189 progresji choroby lub zgonów
** w badaniu KEYNOTE-042 (N=537) odnotowano ogółem 454 progresji choroby lub zgonów
† odstęp międzykwartylowy (IQR)

Tab. 114. Metaanaliza skuteczności pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią w populacji pacjentów z NDRP i z ekspresją PD-L1 ≥ 50%: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); miara wyniku - iloraz ryzyka (HR).

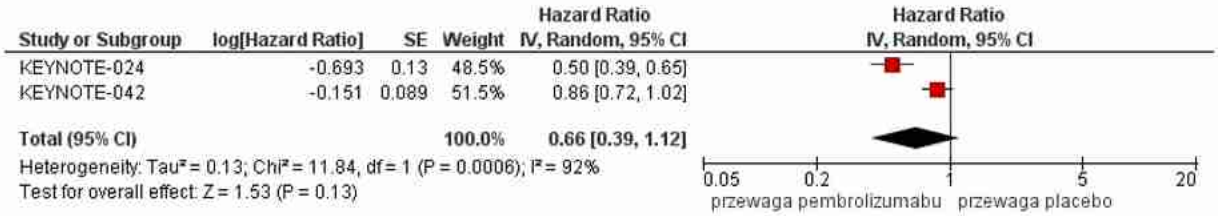
Badanie	Mediana obserwacji (zakres), m-ce	Pembrolizumab vs chemioterapia HR (95%CI), p -value	Metaanaliza HR (95%CI)
KEYNOTE-024	11,2 (6,3; 19,7)	0,50 (0,37; 0,68), p<0,001	**0,65 (0,40; 1,03) p=0,07 I^2=85%**
KEYNOTE-042	12,8 (6,0; 20,0)†	0,81 (0,67; 0,99), p=0,0170	
KEYNOTE-024	59,9 (55,1; 68,4)	0,50 (0,39; 0,65), p=bd	**0,66 (0,39; 1,12) p=0,13 I^2=92%**
KEYNOTE-042	61,1 (50,0; 76,3)	0,86 (0,72; 1,02), p=bd	

† odstęp międzykwartylowy (IQR)

Ryc. 23. Metaanaliza skuteczności pembrolizumabu w monoterapii w porównaniu z chemioterapią w populacji pacjentów z NDRP i ekspresją PD-L1 ≥ 50% na podstawie badań KEYNOTE-024 i KEYNOTE-042 dla mediany odpowiednio 11,2 i 12,8 miesięcy obserwacji: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); miara wyniku - iloraz ryzyka (HR).



Ryc. 24. Metaanaliza skuteczności pembrolizumabu w monoterapii w porównaniu z chemioterapią w populacji pacjentów z NDRP i ekspresją PD-L1 ≥ 50% na podstawie badań KEYNOTE-024 i KEYNOTE-042 dla mediany odpowiednio 59,9 i 61,1 miesięcy obserwacji: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); miara wyniku - iloraz ryzyka (HR).



Atezolizumab w monoterapii

W badaniu IMpower 110 zarówno dla mediany 15,7 mies. (analiza pośrednia, Herbst 2020), jak i 31,3 mies. obserwacji (finalna analiza wyników, Jassem 2021) w populacji pacjentów z NDRP o typie płasko- i niepłaskonabłonkowym i ekspresją PD-L1 ≥50% wykazano przewagę atezolizumabu względem chemioterapii w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (odpowiednio: HR=0,63; 95%CI: 0,45; 0,88; p=bd i HR=0,59; 95%CI: 0,43; 0,81; p=bd). Wyniki przedstawiono w Tab. 115.

Tab. 115. Porównanie skuteczności atezolizumabu w monoterapii z chemioterapią w populacji pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 ≥ 50%: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).

Badanie	Mediana obserwacji (zakres), m-ce	Atezolizumab		Chemioterapia		HR (95%CI), p-value
		progresja choroby lub zgon, n/N (%)	mediana PFS (95%CI), m-ce	progresja choroby lub zgon, n/N (%)	mediana PFS (95%CI), m-ce	
IMpower110	15,7 (0; 35)	bd/107*	8,1 (6,8; 11,0)	bd/98*	5,0 (4,2; 5,7)	0,63 (0,45; 0,88), p=bd
	31,3 (0; 52)	bd/107	8,2 (6,8; 11,4)	bd/98	5,0 (4,2; 5,7)	0,59 (0,43; 0,81), p=bd

NR – nie osiągnięto

* w badaniu IMpower110 (N=205) odnotowano ogółem 146 progresji choroby lub zgonów

Cemiplimab w monoterapii

W badaniu EMPOWER-Lung 1 zarówno dla mediany 10,8 miesięcy (analiza pośrednia, Sezer 2021), jak i 37,1 miesięcy obserwacji (finalna analiza wyników, Ozguroglu 2023) w populacji pacjentów z NDRP o typie płasko- i niepłaskonabłonkowym i ekspresją PD-L1 ≥50% wykazano przewagę cemiplimabu względem chemioterapii w zakresie przeżycia ogólnego (odpowiednio: HR=0,54; 95%CI: 0,43; 0,68; p<0,0001 i HR=0,51; 95%CI: 0,42; 0,62; p=bd). Wyniki przedstawiono w Tab. 116.

Tab. 116. Porównanie skuteczności cemiplimabu w monoterapii z chemioterapią w populacji pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 ≥ 50%: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).

Badanie	Mediana obserwacji (zakres), m-ce	Cemiplimab		Chemioterapia		HR (95%CI), p-value
		progresja choroby lub zgon, n/N (%)	mediana PFS (95%CI), m-ce	progresja choroby lub zgon, n/N (%)	mediana PFS (95%CI), m-ce	
EMPOWER-Lung 1	10,8 (7,6; 15,8) †**	bd/283*	8,2 (6,1; 8,8)	bd/280*	5,7 (4,5; 6,2)	0,54 (0,43; 0,68), p<0,0001
	37,1 (24,0; 56,5)	bd/283	8,1 (6,2; 8,8)	bd/280	5,3 (4,3; 6,1)	0,51 (0,42; 0,62), p=bd

NR – nie osiągnięto

* w badaniu EMPOWER-Lung 1 (N=563) odnotowano ogółem 344 progresji choroby lub zgonów

** dla grupy z cemiplimabem, mediana obserwacji dla grupy przyjmującej chemioterapię wyniosła 10,9 mies. (IQR: 7,8; 15,6)

† odstęp międzykwartylowy (IQR)

8.12.3.3 Obiektywna odpowiedź na leczenie

Pembrolizumab w monoterapii

W badaniu KEYNOTE-024 w populacji pacjentów z NDRP o typie płasko- i niepłaskonabłonkowym i ekspresją PD-L1 ≥50% zarówno dla mediany 11,2 (analiza pośrednia, Reck 2016), 25,2 (finalna analiza wyników, Reck 2019), jak i 59,9 miesięcy obserwacji (przedłużona obserwacja, Reck 2021) wykazano istotną statystycznie przewagę pembrolizumabu względem chemioterapii dla obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) wg kryteriów RECIST 1.1 (odpowiednio RR=1,61; 95%CI: 1,18; 2,20; p=0,003; RR=1,53; 95%CI: 1,13; 2,06; p=0,006 i RR=1,48;

95%CI: 1,11; 1,98; p=0,008). Z kolei w badaniu KEYNOTE-042 dla mediany 12,8 (analiza pośrednia, Mok 2019a), 14,0 (finalna analiza wyników, Mok 2019b), 46,9 (przedłużona obserwacja, Cho 2021) i 61,1 miesięcy obserwacji (przedłużona obserwacja, De Castro 2022) odsetek pacjentów, u których wystąpiła ORR wg kryteriów RECIST 1.1 był większy podczas leczenia pembrolizumabem w porównaniu z leczeniem chemioterapią, jednak nie wykazano statystycznie istotnej różnicy pomiędzy grupami. Wyniki przedstawiono w Tab. 117.

Metaanaliza wyników badań KEYNOTE-024 i KEYNOTE-042 dla mediany odpowiednio 11,2 i 12,8 oraz 59,9 i 61,1 miesięcy obserwacji wykazała istotną statystycznie przewagę pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią w zakresie ORR (odpowiednio RR=1,35; 95%CI: 1,13; 1,61); p<0,001; Ryc. 25 i RR=1,30; 95%CI: 1,09; 1,55; p=0,003; Ryc. 26) (Tab. 110).

Tab. 117. Porównanie skuteczności pembrolizumabu monoterapii w porównaniu z chemioterapią w populacji pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 ≥ 50%: obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) wg kryteriów RECIST 1.1.

Badanie	Mediana obserwacji (zakres), m-ce	Pembrolizumab			Chemioterapia			RR (95%CI), p-value	RD (95%CI), p-value
		n	N	%	n	N	%		
KEYNOTE-024	11,2 (6,3; 19,7)	69	154	44,8	42	151	27,8	1,61 (1,18; 2,20) p=0,003	0,17 (0,06; 0,28) p=0,002
	25,2 (20,4; 33,7)*	70	154	45,5	45	151	29,8	1,53 (1,13; 2,06) p=0,006	0,16 (0,05; 0,26) p=0,004
	59,9 (55,1; 68,4)	71	154	46,1	47	151	31,1	1,48 (1,11; 1,98) p=0,008	0,15 (0,04; 0,26) p=0,007
KEYNOTE-042	12,8 (6,0; 20,0)†	118	299	39,0	96	300	32,0	1,23 (0,99; 1,53) p=0,058	0,07 (0,00; 0,15) p=0,056
	14,0 (bd)	117	299	39,1	96	300	32,0	1,22 (0,98; 1,52) p=0,070	0,07 (-0,01; 0,15) p=0,068
	46,9 (35,8; 62,1)	117	299	39,1	97	300	32,3	1,21 (0,97; 1,50) p=0,084	0,07 (-0,01; 0,14) p=0,082
	61,1 (50,0; 76,3)	117	299	39,1	97	300	32,3	1,21 (0,97; 1,50) p=0,084	0,07 (-0,01; 0,14) p=0,082

† odstęp międzykwartylowy (IQR)

[redacted]

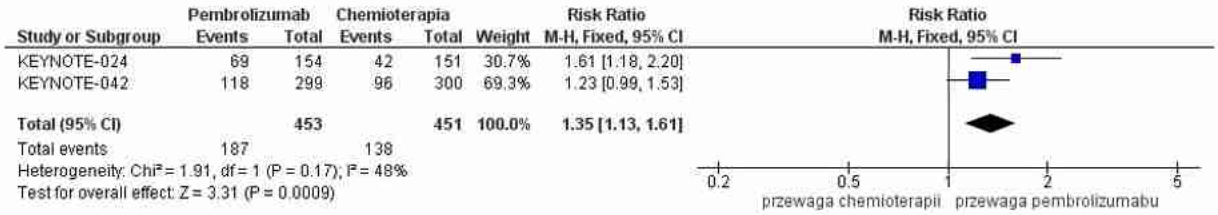
Tab. 118. Metaanaliza skuteczności pembrolizumabu w monoterapii w porównaniu z chemioterapią w populacji pacjentów z NDRP i z ekspresją PD-L1 ≥ 50%: obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR).

Badanie	Mediana obserwacji (zakres), m-ce	Pembrolizumab		Chemioterapia		Metaanaliza (model fixed)	
		n	N	n	N	RR (95%CI), p-*value*	RD (95%CI), p-*value*
KEYNOTE-024	11,2 (6,3; 19,7)	69	154	42	151	**1,35 (1,13; 1,61); p<0,001; I^2=48%;**	**0,11 (0,04; 0,17); p=0,0007; I^2=52%**
KEYNOTE-042	12,8 (6,0; 20,0)†	118	299	96	300		
KEYNOTE-024	59,9 (55,1; 68,4)	71	154	47	151	**1,30 (1,09; 1,55); p=0,003; I^2=16%**	**0,10 (0,03; 0,16); p=0,003; I^2=32%**
KEYNOTE-042	61,1 (50,0; 76,3)	117	299	97	300		

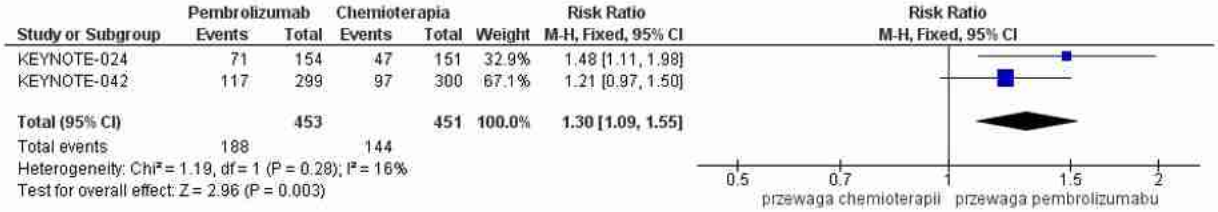
† odstęp międzykwartylowy (IQR)

[redacted]

Ryc. 25. Metaanaliza skuteczności pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią w populacji pacjentów z NDRP i ekspresją PD-L1 ≥ 50% na podstawie badań KEYNOTE-024 i KEYNOTE-042 dla mediany odpowiednio 11,2 i 12,8 miesięcy obserwacji: obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR); miara wyniku - ryzyko względne (RR).



Ryc. 26. Metaanaliza skuteczności pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią w populacji pacjentów z NDRP i ekspresją PD-L1 ≥ 50% na podstawie badań KEYNOTE-024 i KEYNOTE-042 dla mediany odpowiednio 59,9 i 61,1 miesięcy obserwacji: obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR); miara wyniku – ryzyko względne (RR).



Atezolizumab w monoterapii

W badaniu IMpower 110 zarówno dla mediany 15,7 mies. (analiza pośrednia, Herbst 2020), jak i 31,3 mies. obserwacji (finalna analiza wyników, Jassem 2021) w populacji pacjentów z NDRP o typie płasko- i niepłaskonabłonkowym i ekspresją PD-L1 ≥50% wykazano brak istotnej statystycznie różnicy między atezolizumabem a chemioterapią w zakresie obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) wg kryteriów RECIST 1.1 (odpowiednio: RR=1,34; 95%CI: 0,90; 1,99; p=0,145 i RR=1,41; 95%CI: 0,95; 2,08; p=0,086). Wyniki przedstawiono w Tab. 119.

Tab. 119. Porównanie skuteczności atezolizumabu monoterapii w porównaniu z chemioterapią w populacji pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 ≥ 50%: obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) wg kryteriów RECIST 1.1.

Badanie	Mediana obserwacji (zakres), m-ce	Pembrolizumab			Chemioterapia			RR (95%CI), p-value	RD (95%CI), p-value
		n	N	%	n	N	%		
IMpower110	15,7 (0; 35)	41	107	38,3	28	98	28,6	1,34 (0,90; 1,99) p=0,145	0,10 (-0,03; 0,23) p=0,137
	31,3 (0; 52)	43	107	40,2	28	98	28,6	1,41 (0,95; 2,08) p=0,086	0,12 (-0,01; 0,25) p=0,077

† odstęp międzykwartylowy (IQR)

Cemiplimab w monoterapii

W badaniu EMPOWER-Lung 1 zarówno dla mediany 10,8 miesięcy (analiza pośrednia, Sezer 2021), jak i 37,1 miesięcy obserwacji (finalna analiza wyników, Ozguroglu 2023) w populacji pacjentów z NDRP o typie płasko- i niepłaskonabłonkowym i ekspresją PD-L1 ≥50% wykazano przewagę cemiplimabu względem chemioterapii w zakresie obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) wg kryteriów RECIST 1.1 (odpowiednio: RR=1,93; 95%CI: 1,47; 2,53; p<0,001 i RR=2,21; 95%CI: 1,71; 2,87; p<0,001). Wyniki przedstawiono w Tab. 120.

Tab. 120. Porównanie skuteczności cemiplimabu monoterapii w porównaniu z chemioterapią w populacji pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 ≥ 50%: obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) wg kryteriów RECIST 1.1.

Badanie	Mediana obserwacji (zakres), m-ce	Pembrolizumab			Chemioterapia			RR (95%CI), p-value	RD (95%CI), p-value
		n	N	%	n	N	%		
EMPOWER-Lung 1	10,8 (7,6; 15,8) †**	111	283	39,2	57	280	20,4	1,93 (1,47; 2,53) p<0,001	0,19 (0,11; 0,26) p<0,001
	37,1 (24,0; 56,5)	132	283	46,5	59	280	21,0	2,21 (1,71; 2,87) p<0,001	0,26 (0,18; 0,33) p<0,001

† odstęp międzykwartylowy (IQR)
** dla grupy z cemiplimabem, mediana obserwacji dla grupy przyjmującej chemioterapię wyniosła 10,9 mies. (IQR: 7,8; 1 5,6)

8.12.4 Bezpieczeństwo monoterapii

Poniżej zestawiono wyniki analizy bezpieczeństwa komparatorów w monoterapii w porównaniu z chemioterapią, przeprowadzonej na podstawie danych z badań pembrolizumabu (KEYNOTE-024, KEYNOTE-042), atezolizumabu (IMpower110) i cemiplimabu (EMPOWER-Lung 1). Wyniki analizy bezpieczeństwa w poszczególnych badaniach komparatorów były przedstawiane dla całej populacji badania, bez uwzględnienia pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 ≥50% (zgodnie ze wskazaniem refundacyjnym dla porównania z monoterapiami). Wyłącznie jedno badanie pembrolizumabu KEYNOTE-024 obejmowało wyniki pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥50%, w przypadku pozostałych badań dane bezpieczeństwa przedstawiono niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1 (badania obejmowały pacjentów z ekspresją zarówno powyżej, jak i poniżej 50%). W niniejszym podrozdziale w celach poglądowych zdecydowano się jednak przedstawić dostępne dane dla każdego z włączonych badań komparatorów.

W zakresie analizy bezpieczeństwa oceniano zdarzenia niepożądane 3.-5. stopnia nasilenia, zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym 3.-5. stopnia nasilenia oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

Wyniki badań wskazały, że leczenie pembrolizumabem, atezolizumabem czy cemiplimabem w monoterapii w porównaniu z chemioterapią wiązało się z **istotnie większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym 3.-5. stopnia nasilenia** w każdym analizowanym punkcie czasowym poszczególnych badań. Ponadto, leczenie pembrolizumabem, atezolizumabem czy cemiplimabem w monoterapii w porównaniu do chemioterapii wiązało się z **istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych 3.-5. stopnia nasilenia** dla mediany obserwacji odpowiednio 11,2 mies., 13,4 mies., 13,1 mies (w przypadku dłuższej mediany obserwacji w badaniu cemiplimabu nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dla tego punktu końcowego). W badaniu atezolizumabu stwierdzono także **istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia** w grupie z immunoterapią w porównaniu do chemioterapii. Wyniki przedstawiono w Tab. 121.

Tab. 121. Porównanie bezpieczeństwa komparatorów w monoterapii z chemioterapią: zdarzenia niepożądane 3.-5. stopnia nasilenia, zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym 3.-5. stopnia nasilenia oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

Badanie	Populacja	Zdarzenie niepożądane	Mediana obserwacji (zakres), m-ce	Immunoterapia			Chemioterapia			RR (95%CI), p-value	RD (95%CI), p-value
				n	N	%	n	N	%		
Pembrolizumab w monoterapii vs. chemioterapia											
KEYNOTE-024	Płasko- lub niepłaskonabłonkowy NDRP z PD-L1 **≥50%**	AE 3.-5. stopnia nasilenia	11,2 (6,3; 19,7)	82	154	53,2	109	150	72,7	0,73 (0,61; 0,88) p=0,001	-0,19 (-0,30; -0,09) p<0,001
		irAE 3.-5. stopnia nasilenia	11,2 (6,3; 19,7)	15	154	9,7	1	150	0,7	14,61 (1,95; 109,23) p=0,009	0,09 (0,04; 0,14) p<0,001
			25,2 (20,4; 33,7)	20	154	13,2	1	150	0,7	19,48 (2,65; 143,34) p=0,004	0,12 (0,07; 0,18) p<0,001
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			59,9 (55,1; 68,4)	21	154	13,6	1	150	0,7	20,45 (2,79; 150,16) p=0,003	0,13 (0,07; 0,19) p<0,001
		AE prowadzące do przerwania leczenia	11,2 (6,3; 19,7)	17	154	11,0	16	150	10,7	1,03 (0,54; 1,97) p=0,917	0,00 (-0,07; 0,07) p=0,917
			25,2 (20,4; 33,7)	30	154	19,5	19	150	12,7	1,54 (0,91; 2,61) p=0,111	0,07 (-0,01; 0,15) p=0,104
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			59,9 (55,1; 68,4)	31	154	20,1	18	150	12,0	1,68 (0,98; 2,87) p=0,058	0,08 (0,00; 0,16) p=0,052
KEYNOTE-042	Płasko- lub niepłaskonabłonkowy NDRP z PD-L1 **≥1%**	AE 3.-5. stopnia nasilenia	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		irAE 3.-5. stopnia nasilenia	12,8 (6,0; 20,0)†	51	636	8,0	9	615	1,5	5,48 (2,72; 11,03) p<0,001	0,07 (0,04; 0,09) p<0,001
			46,9 (35,8; 62,1)	52	636	8,2	9	615	1,5	5,59 (2,78; 11,24) p<0,001	0,07 (0,04; 0,09) p<0,001
			61,1 (50,0; 76,3)	52	636	8,2	9	615	1,5	5,59 (2,78; 11,24) p<0,001	0,07 (0,04; 0,09) p<0,001
		AE prowadzące do przerwania leczenia	12,8 (6,0; 20,0)†	127	636	20,0	92	615	15,0	1,33 (1,05; 1,70) p=0,021	0,05 (0,01; 0,09) p=0,019
Atezolizumab w monoterapii vs. chemioterapia											

IMpower110	Płasko- lub niepłaskonabłonkowy NDRP z PD-L1 ≥1%	AE 3.-5. stopnia nasilenia	13,4 (0-35)	97	286	33,9	149	263	56,7	0,60 (0,49; 0,73) p<0,001	-0,23 (-0,31; -0,15) p<0,001
		irAE 3.-5. stopnia nasilenia	13,4 (0-35)	19	286	6,6	4	263	1,5	4,37 (1,51; 12,67) p=0,007	0,05 (0,02; 0,08) p=0,002
		AE prowadzące do przerwania leczenia	13,4 (0-35)	18	286	6,3	43	263	16,3	0,38 (0,23; 0,65) p<0,001	-0,10 (-0,15; -0,05) p<0,001
Cemiplimab w monoterapii vs. chemioterapia											
EMPOWER-Lung 1	Płasko- lub niepłaskonabłonkowy NDRP z jakimkolwiek poziomem ekspresji PD-L1	AE 3.-5. stopnia nasilenia	13,1 (8,6l 20,2)†	132	355	37,2	166	342	48,5	0,77 (0,64; 0,91) p=0,003	-0,11 (-0,19; -0,04) p=0,002
			37,1 (24,0; 56,5)	163	356	45,8	177	343	51,6	0,89 (0,76; 1,03) p=0,124	-0,06 (-0,13; 0,02) p=0,123
		irAE 3.-5. stopnia nasilenia	13,1 (8,6l 20,2)†	13	355	3,7	1	342	0,3	12,52 (1,65; 95,22) p=0,015	0,03 (0,01; 0,05) p=0,001
			37,1 (24,0; 56,5)	17	356	4,8	1	343	0,3	16,38 (2,19; 122,41) p=0,006	0,04 (0,02; 0,07) p=0,000
		AE prowadzące do przerwania leczenia	13,1 (8,6l 20,2)†	23	355	6,5	14	342	4,1	1,58 (0,83; 3,02) p=0,165	0,02 (-0,01; 0,06) p=0,158
			37,1 (24,0; 56,5)	32	356	9,0	17	343	5,0	1,81 (1,03; 3,20) p=0,040	0,04 (0,00; 0,08) p=0,035

AE - zdarzenia niepożądane, irAE - zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym

[redacted]

† odstęp międzykwartylowy (IQR)

8.13 Przegląd systematyczny badań klinicznych komparatorów w leczeniu skojarzonym NDRP

8.13.1 Metodyka

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem badań pierwotnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią oraz niwolumabu z ipilimumabem w skojarzeniu z chemioterapią:

- MEDLINE (PubMed): do 27.05.2024r.
- EMBASE (EMBASE.com): do 27.05.2024r.
- Cochrane Library: do 27.05.2024r.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu), w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych,
- wyszukiwarek internetowych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza ([redacted]), a następnie sprawdzona przez drugiego ([redacted]). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (aneks 8.2). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwie osoby ([redacted]).

Kryteria kwalifikacji badań, strategia ekstrakcji danych, metody oceny wiarygodności i użyteczności badań, metody syntezy danych oraz metody porównania pośredniego są zgodne z opisanymi w rozdziale 3.

8.13.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania badań pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią oraz niwolumabu z ipilimumabem w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym NDRP oceniono pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wykluczano publikacje napisane w językach innych niż polski i angielski.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby ([redacted]). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwie osoby ([redacted]).

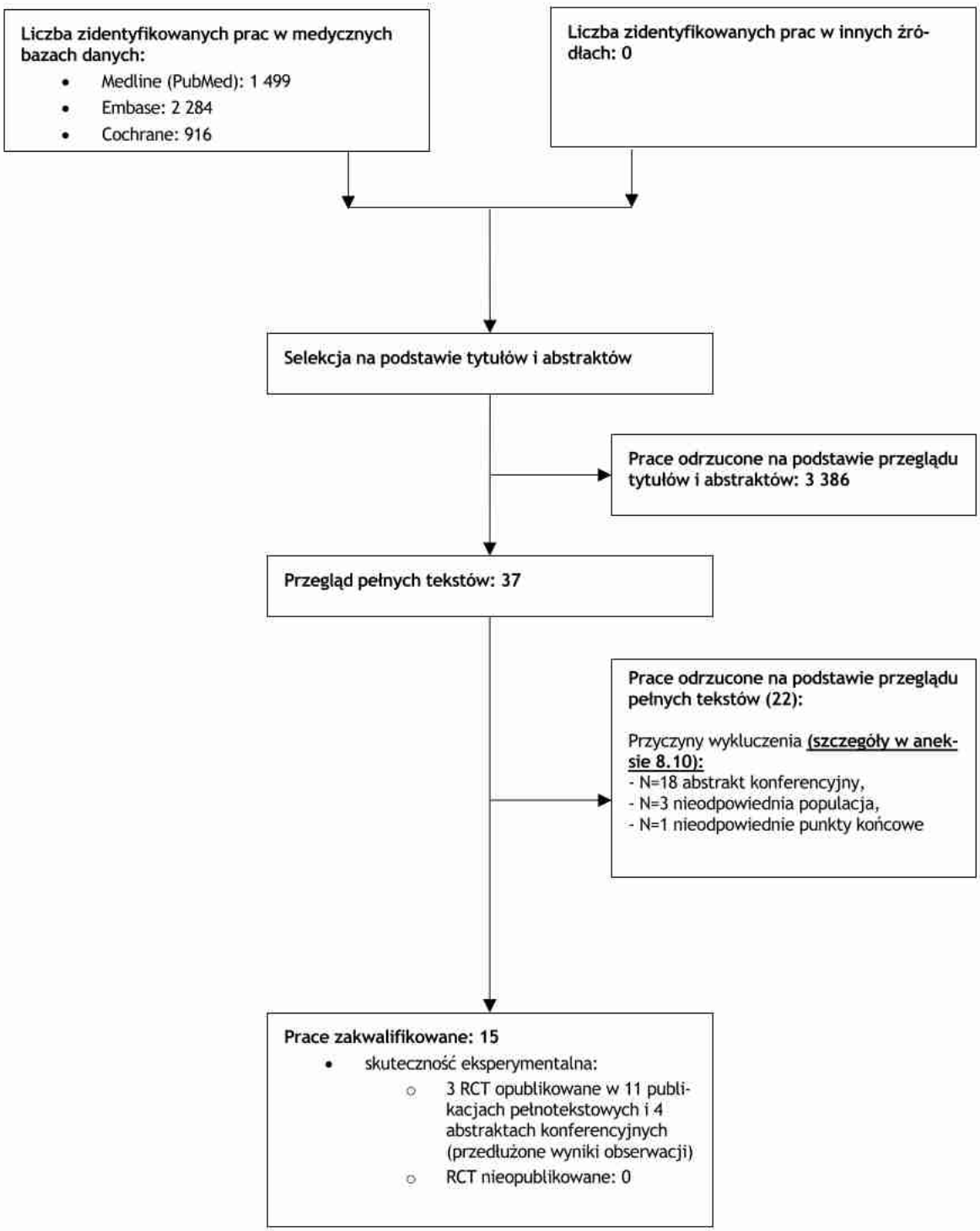
Schemat kolejnych etapów wyszukiwania badań pierwotnych dotyczących pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią oraz niwolumabu z ipilimumabem w skojarzeniu z chemioterapią przedstawiono odpowiednio na Ryc. 27 i Ryc. 28.

Do dnia 27.05.2024r. zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 4 badania kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa immunoterapii skojarzonej z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią w I linii leczenia zaawansowanego NDRP, w tym:

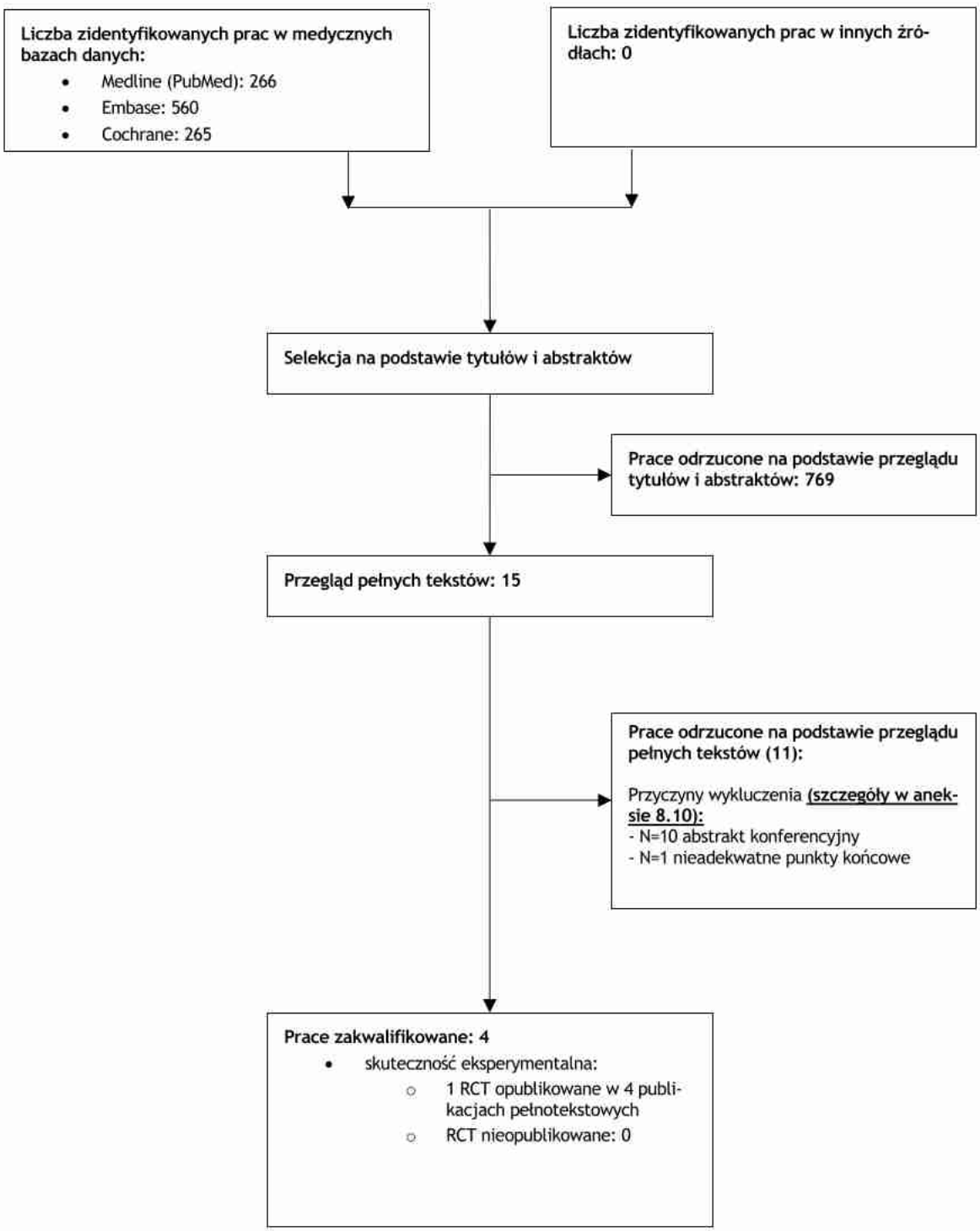
- 3 badania pembrolizumabu skojarzonego z chemioterapią: KEYNOTE-021G (Langer 2016, Borghaei 2017 (dwie publikacje odnoszące się do tego samego abstraktu konf.), Borghaei 2018, Awad 2021), KEYNOTE-189 (Gandh 2018, Gadgeel 2020, Garassino 2020, Gray 2021, Rodriguez-Abreu 2021, Garassino 2023) i KEYNOTE-407 (Paz-Ares 2018, Paz-Ares 2020, Novello 2023),
- 1 badanie niwolumabu skojarzonego z ipilimumabem i chemioterapią: CheckMate 9LA (Paz Ares 2021, Reck 2021, Paz-Ares 2023. Carbone 2024).

Włączone badania komparatorów stosowanych w skojarzeniu z chemioterapią zestawiono w aneksie 8.9, natomiast odrzucone, wraz z przyczynami odrzucenia, w aneksie 8.10.

Ryc. 27. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych pembrolizumabu w leczeniu skojarzonym z chemioterapią włączonych do opracowania (PRISMA) na dzień 27.05.2024r.



Ryc. 28. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych niwolumabu skojarzonego z ipilimumabem i chemioterapią włączonych do opracowania (PRISMA) na dzień 27.05.2024r.



8.13.2.1 Metodologia badań komparatorów włączonych do analizy

Do przeglądu systematycznego włączono 3 badania pembrolizumabu skojarzonego z chemioterapią: KEYNOTE-021G (Langer 2016, Borghaei 2017 (dwie publikacje odnoszące się do tego samego abstraktu konf.), Borghaei 2018, Awad 2021), KEYNOTE-189 (Gandhi 2018, Gadgeel 2020, Garassino 2020, Gray 2021, Garassino 2023) i KEYNOTE-407 (Paz-Ares 2018, Paz-Ares 2020, Novello 2023) oraz 1 badanie niwolumabu skojarzonego z ipilimumabem i chemioterapią: CheckMate 9LA (Paz Ares 2021, Reck 2021, Paz-Ares 2023, Carbone 2024).

8.13.2.1.1 Badania dotyczące leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią

Badania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią: KEYNOTE-021G oraz KEYNOTE-189 i KEYNOTE-407 stanowiły randomizowane badania kliniczne odpowiednio II i III fazy. Badania KEYNOTE-189 i KEYNOTE-407 były podwójnie zaślepione, z kolei badanie KEYNOTE-021G miało otwarty charakter. Wszystkie włączone badania były wieloośrodkowe i miały charakter międzynarodowy. Łącznie w badaniach udział wzięło 1298 pacjentów z NDRP.

Charakterystykę badań pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu NDRP przedstawiono w Tab. 122 i Tab. 123.

Włączone do analizy badania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią zostały przeprowadzone w populacji dorosłych pacjentów z NDRP w IV stadium zaawansowania, a w badaniu KEYNOTE-021G również wśród pacjentów w stadium IIIB. Żaden z pacjentów nie przyjmował uprzednio leczenia systemowego z powodu NDRP. Badania KEYNOTE-021G i KEYNOTE-189 obejmowały pacjentów z NDRP o typie niepłaskonabłonkowym, z kolei do badania KEYNOTE-407 kwalifikowano pacjentów z NDRP o typie płaskonabłonkowym. Do badań pembrolizumabu kwalifikowano pacjentów z dowolną ekspresją PD-L1. Mutacja w genach EGFR i AKL stanowiła kryterium wykluczenia pacjentów z badań KEYNOTE-021G i KEYNOTE-189.

We wszystkich badaniach oceniano skuteczność pembrolizumabu w dawce 200 mg co trzy tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią. Komparator stanowiło przyjmowanie samej chemioterapii.

W ramach badania KEYNOTE-021G pacjenci zostali przydzieleni do jednej z dwóch grup przyjmujących pembrolizumab 200 mg co 3 tyg. z chemioterapią lub samą chemioterapię. Wszyscy pacjenci w ramach chemioterapii przyjmowali pemetreksed w dawce 500 mg/m^2 pc. i karboplatynę AUC 5 mg/ml/min co 3 tyg. Pacjenci w grupie otrzymującej samą karboplatynę i pemetreksed, u których wystąpiła radiologiczna progresja choroby, mogli przejść na leczenie pembrolizumabem w monoterapii po 21-dniowym okresie wypłukania (jeśli spełnione były kryteria bezpieczeństwa określone w protokole). Leczenie kontynuowano przez maksymalną dozwoloną liczbę cykli lub do progresji choroby, nietolerowanej toksyczności, decyzji lekarza lub wycofania zgody przez pacjenta. Pacjenci stabilni klinicznie, których badacz uznał za uzyskujących korzyści kliniczne pomimo radiologicznych dowodów na progresję choroby, mogli kontynuować leczenie do czasu potwierdzenia progresji w badaniu obrazowym wykonanym co najmniej 4 tygodnie później.

W badaniu KEYNOTE-189 pembrolizumab stosowano w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny (zależnie od wyboru badacza - cisplatyna lub karboplatyna). Cisplatynę w dawce 75 mg/m^2 pc. lub karboplatynę w dawce AUC 5 mg/ml/min podawano dożylnie co 3 tygodnie w 4 cyklach leczenia, a następnie pembrolizumab 200 mg i pemetreksed 500 mg/m^2 pc. podawane dożylnie co 3 tygodnie do 35. cykli. Grupa kontrolna

przyjmowała placebo z pemetreksedem 500 mg/m^2 pc. oraz (zależnie od wyboru badacza) cisplatynę w dawce 75 mg/m^2 pc. lub karboplatynę w dawce AUC 5 mg/ml/min podawane dożylnie co 3 tygodnie w 4 cyklach leczenia, a następnie placebo i pemetreksed 500 mg/m^2 pc. podawane dożylnie co 3 tygodnie. Leczenie pembrolizumabem prowadzono, dopóki nie stwierdzono progresji choroby na podstawie oceny badacza zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1 oraz dopóki nie wystąpiły niemożliwe do zaakceptowania objawy toksyczności lub maksymalnie przez 24 miesiące. U pacjentów, którzy ukończyli 24 miesiące leczenia lub u których uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie, leczenie pembrolizumabem można było wznowić w przypadku stwierdzenia progresji choroby i prowadzić maksymalnie przez 1 dodatkowy rok. Pacjentom otrzymującym placebo łącznie z chemioterapią, u których nastąpiła progresja choroby potwierdzona w sposób niezależny, zaproponowano stosowanie pembrolizumabu w monoterapii.

W ramach badania KEYNOTE-407 pacjenci w wyniku randomizacji zostali przydzieleni do jednej z dwóch grup przyjmujących pembrolizumab w dawce 200 mg lub placebo, co 3 tygodnie do 35 cykli. Ponadto, wszyscy pacjenci otrzymywali karboplatynę w dawce AUC 6 mg/ml/min w dniu 1. każdego 21-dniowego cyklu przez 4 cykle oraz paklitaksel w dawce 200 mg/m^2 w dniu 1. każdego 21-dniowego cyklu przez 4 cykle lub nab-paklitaksel w dawce 100 mg/m^2 w dniach 1., 8. i 15. każdego 21-dniowego cyklu przez 4 cykle. Leczenie pembrolizumabem lub placebo prowadzono dopóki nie stwierdzono progresji choroby na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1 oraz dopóki nie wystąpiły niemożliwe do zaakceptowania objawy toksyczności lub maksymalnie przez 24 miesiące. Podawanie pembrolizumabu było dozwolone po wykazaniu progresji choroby zgodnie z kryteriami RECIST, jeśli stan kliniczny pacjenta był stabilny i badacz ustalił, że pacjent odnosi korzyści kliniczne.

Dostępne dane z badania KEYNOTE-021G dotyczyły mediany okresu obserwacji wynoszącej: 10,6 mies. (IQR: 8,2; 13,3) (Langer 2016), 18,7 mies. (Borghaei 2017), 23,9 mies. (zakres: 0,8; 35,1) (Borghaei 2018) oraz 49,6 mies. (Awad 2021). Dane z badania KEYNOTE-189 dotyczyły okresu obserwacji stanowiącego medianę: 10,5 mies. (zakres: 0,2; 20,4) (Gandhi 2018), 23,1 mies. (18,6; 30,9) (Gadgeel 2020), 31,0 mies. (26,5; 38,8) (Rodriguez-Abreu 2021), 46,3 mies. (41,8; 54,1) (Gray 2021), 64,6 mies. (60,1; 72,4) (Garassino 2023). Z kolei dostępne dane z badania KEYNOTE-407 dotyczyły mediany obserwacji: 7,8 mies. (zakres: 0,1; 19,1) (Paz-Ares 2018), 14,3 mies. (0,1; 31,3) (Paz-Ares 2020) i 56,9 mies. (49,9; 66,2) (Novello 2023).

Do niniejszej analizy klinicznej, o ile było to możliwe, włączano dane dotyczące wyłącznie pacjentów z ekspresją PD-L1 1-49%, zgodnie ze wskazaniem w zakresie którego wnioskowana interwencja porównywana jest z leczeniem skojarzonym.

Tab. 122. Charakterystyka badań pierwotnych pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia NDRP.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
KEYNOTE-021G	26 ośrodków w 2 krajach (USA, Tajwan)	123	Data odcięcia 8 sierpień 2016: mediana obserwacji: 10,6 miesięcy Data odcięcia 31 grudzień 2016: mediana obserwacji: 14,5 miesięcy** Data odcięcia 31 maj 2017: mediana obserwacji: 18,7 miesięcy Data odcięcia 1 grudzień 2017: mediana obserwacji: 23,9 miesięcy Data odcięcia 19 kwiecień 2019: mediana obserwacji: 49,4 miesięcy	Dorośli pacjenci z nieleczonym wcześniej NDRP o typie niepłaskonabłonkowym w IIIB/IV stopniu zaawansowania, z dowolną ekspresją PD-L1, bez mutacji w genach EGFR i ALK	Pembrolizumab 200 mg co 3 tyg. + pemetreksed 500 mg/m^2 pc co 3 tyg. + karboplatyna AUC 5 mg/ml/min co 3 tyg. (N=59)	Pemetreksed 500 mg/m^2 pc. + karboplatyna AUC 5 mg/ml/min co 3 tyg. (N=62)	76 (61,8)	RCT, otwarte, faza II
KEYNOTE-189	126 ośrodków w 16 krajach Europy, Ameryki Płn., Azji, Australii	616	Data odcięcia 8 listopad 2017: mediana 10,5 miesięcy Data odcięcia 21 wrzesień 2018: mediana obserwacji 23,1 miesiące Data odcięcia 20 maj 2019 (finalna analiza):	Dorośli pacjenci z nieleczonym wcześniej NDRP o typie niepłaskonabłonkowym w IV stopniu zaawansowania, z dowolną ekspresją PD-L1, bez mutacji w genach EGFR i ALK	Pembrolizumab 200 mg co 3 tyg. do 35 cykli + cisplatyna 75 mg/m^2 pc. lub karboplatyna* AUC 5 mg/ml/min podawane co 3 tyg. w 4 cyklach + pemetreksed 500	Cisplatyna 75 mg/m^2 pc. lub karboplatyna* AUC 5 mg/ml/min podawane co 3 tyg. w 4 cyklach + pemetreksed 500 mg/m^2 pc. co 3 tyg. (N=206)	443 (71,9)	RCT, DB, faza III

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
			mediana obserwacji: 31 miesięcy Data odcięcia 28 kwiecień 2020: mediana obserwacji: 4 lata Data odcięcia 8 marca 2022: mediana obserwacji: 5 lat		mg/m^2 pc. co 3 tyg. (N=410)			
KEYNOTE-407	137 ośrodków w 17 krajach Ameryki Płn., Azji, Australii, Europy, w tym w Polsce	559	Data odcięcia 3 kwiecień 2018: mediana obserwacji 7,8 miesięcy Data odcięcia 9 maj 2019 (finalna analiza): mediana obserwacji: 14,3 miesięcy Data odcięcia 23 luty 2022: mediana obserwacji: 5 lat	Dorośli pacjenci z nieleczonym wcześniej NDRP o typie płaskonabłonkowym w IV stopniu zaawansowania, z dowolną ekspresją PD-L1	Pembrolizumab 200 mg co 3 tyg. do 35 cykli + karboplatyna AUC 6 mg/ml/min co 3 tyg. + paklitaksel 200 mg/m^2 lub nab-paklitaksel 100 mg/m^2* podawane co 3 tyg. (N=278)	Karboplatyna AUC 6 mg/ml/min co 3 tyg. + paklitaksel 200 mg/m^2 lub nab-paklitaksel 100 mg/m^2* podawane co 3 tyg. (N=281)	366 (65,5)	RCT, otwarte, faza III

* wg wyboru badacza
**na podstawie danych udostępnionych przez badacza

Tab. 123. Charakterystyka badań pierwotnych pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia NDRP - cd.

Badanie	Podtyp badania*	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
KEYNOTE-021G	IIA	Opisane	Tak	*superiority*	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: *as treated*†	Merck & Co.
KEYNOTE-189	IIA	Opisane	Tak	*superiority*	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: *as treated*†	Merck Sharp and Dohme

Badanie	Podtyp badania*	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
KEYNOTE-407	IIA	Opisane	Tak	*superiority*	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: *as treated*†	Merck Sharp and Dohme

* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych z 2016 r. (Tab. 3)
† wszyscy pacjenci poddani randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leczenia skojarzonego

8.13.2.1.2 Badania dotyczące leczenia niwolumabem z ipilimumabem w skojarzeniu z chemioterapią

Badanie niwolumabu z ipilimumabem w skojarzeniu z chemioterapią stanowiło otwarte, randomizowane badanie kliniczne III fazy: CheckMate 9LA. Badanie było wieloośrodkowe i miało międzynarodowy charakter.

Charakterystykę badania CheckMate 9LA przedstawiono w Tab. 124 i Tab. 125.

Badanie CheckMate 9LA obejmowało dorosłych pacjentów z potwierdzonym histologicznie niepłaskonabłonkowym lub płaskonabłonkowym NDRP w stopniu zaawansowania IV lub nawrotowym (klasyfikacja 7. Międzynarodowego Towarzystwa do Badań nad Rakiem Płuca), którzy nie przeszli wcześniej terapii przeciwnowotworowej. Pacjentów włączano do badania niezależnie od statusu ekspresji PD-L1 na komórkach guza. Mutacja w genach EGFR i AKL stanowiła kryterium wykluczenia pacjentów z badania.

W ramach badania CheckMate 9LA pacjenci w wyniku randomizacji (w stosunku 1:1) zostali przydzieleni do leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny lub samą chemioterapią opartą na pochodnych platyny. Niwolumab podawano w dawce 360 mg co 3 tyg. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. co 6 tyg. oraz chemioterapią opartą na pochodnych platyny podawaną co 3 tygodnie przez 2 cykle. Pacjentom z grupy chemioterapii podawano chemioterapię opartą na pochodnych platyny co 3 tygodnie przez 4 cykle; pacjenci z niepłaskonabłonkowym NDRP mieli ponadto możliwość leczenia podtrzymującego z zastosowaniem pemetreksedu. Chemioterapia oparta na pochodnych platyny obejmowała karboplatynę (AUC 5 lub 6) i pemetreksed 500 mg/m^2 pc. lub cisplatynę 75 mg/m^2 pc. i pemetreksed 500 mg/m^2 pc. u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP, albo karboplatynę (AUC 6) i paklitaksel 200 mg/m^2 pc. w przypadku płaskonabłonkowego NDRP. Leczenie prowadzono do progresji choroby, niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 24 miesięcy. Leczenie mogło być kontynuowane po wystąpieniu progresji, jeśli pacjent był stabilny klinicznie i zdaniem badacza odnosił korzyści kliniczne z leczenia. Pacjenci, którzy przerwali leczenie skojarzone z powodu działania niepożądanego przypisanego ipilimumabowi mogli kontynuować monoterapię niwolumabem.

Dostępne dane z badania CheckMate 9LA dotyczą mediany okresu obserwacji wynoszącej: 13,2 mies. (IQR: 6,4; 17,0) (Paz Ares 2021), 30,7 mies. (zakres: 23,3; bd) (Reck 2021), 42,6 mies. (zakres: 36,1; bd) (Paz-Ares 2023) oraz 54,5 mies. (zakres: 49,1; 64,4) (Carbone 2024).

Do niniejszej analizy klinicznej, o ile było to możliwe, włączano dane dotyczące wyłącznie pacjentów z ekspresją PD-L1 1-49%, zgodnie ze wskazaniem w zakresie którego wnioskowana interwencja porównywana jest z leczeniem skojarzonym.

Tab. 124. Charakterystyka badań pierwotnych niwolumabu z ipilimumabem w skojarzeniu z chemioterapią włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia NDRP.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
CheckMate 9LA	103 w 19 krajach w Europie, w tym w Polsce, Azji, Ameryce Płn. i Pd., Australii	719	[redacted]¶ Data odcięcia 9 marca 2020: mediana obserwacji: 13,2 miesięcy Data odcięcia 18 luty 2021: mediana obserwacji: 30,7 miesięcy (finalna analiza) Data odcięcia: 15 luty 2022: mediana 42,6 miesiące Data odcięcia: 13 luty 2023: mediana 54,5 miesiące	Dorośli pacjenci z nieleczonym wcześniej NDRP o typie płasko- lub niepłaskonabłonkowym w stopniu zaawansowania IV lub nawrotowym*, z dowolną ekspresją PD-L1, bez mutacji w genie EGFR i translokacji w genie ALK	Niwolumab 360 mg co 3 tyg. + ipilimumab 1 mg/kg mc. co 6 tyg. + chemioterapia oparta na pochodnych platyny (karboplatyna AUC 5 lub 6 lub cisplatyna 75 mg/m^2 pc.) co 3 tyg. przez 2 cykle (N=361)	Chemioterapia oparta na pochodnych platyny (karboplatyna AUC 5 lub 6 lub cisplatyna 75 mg/m^2 pc.) co 3 tyg. przez 4 cykle** (N=358)	514 (71,5)	RCT, otwarte, faza III

* klasyfikacja 7. Międzynarodowego Towarzystwa do Badań nad Rakiem Płuca

** pacjenci z niepłaskonabłonkowym NDRP mieli ponadto możliwość leczenia podtrzymującego z zastosowaniem pemetreksedu w dawce 500 mg/m^2 pc.

[redacted]

Tab. 125. Charakterystyka badań pierwotnych niwolumabu z ipilimumabem w skojarzeniu z chemioterapią włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia NDRP - cd.

Badanie	Podtyp badania*	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
CheckMate 9LA	IIA	Opisane	Tak	*superiority*	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: *as treated*†	Bristol-Myers Squibb

Badanie	Podtyp badania*	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora

* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych z 2016 r. (Tab. 3)
† wszyscy pacjenci poddani randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leczenia skojarzonego

8.13.2.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

Ocenę wiarygodności badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych AOTMiT z 2016 roku, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w *Cochrane Handbook*. W analizie brano pod uwagę następujące typy błędów: błąd selekcji, błąd związany z odmiennym traktowaniem pacjentów (błąd wykonania), błąd detekcji, błąd utraty, błąd raportowania.

Wszystkie badania dotyczące stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią oraz badanie niwolumabu z ipilimumabem w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia NDRP zakwalifikowane do analizy klinicznej były poprawnie zaprojektowanymi, kontrolowanymi próbami klinicznymi z randomizacją.

Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego i jej podsumowanie dla badań komparatorów cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią przedstawione zostały odpowiednio w Tab. 126 i Tab. 127.

Tab. 126. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędów
Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią							
KEYNOTE-021G	Randomizację przeprowadzono przy użyciu zintegrowanego interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych (IVRS)/internetowego systemu zapowiedzi głosowych (IWRS) w stosunku 1:1 ze stratyfikacją według statusu ekspresji PD-L1 (<1%vs. ≥1%).	Badanie otwarte. Sponsor, badacz i pacjenci byli świadomi przydzielonego leczenia. Wyniki poziomu ekspresji PD-L1 były zaślepione w bazie danych i widoczne wyłącznie dla badacza.	Badanie otwarte. Pacjenci, lekarze prowadzący i przedstawiciele sponsora badania nie byli zaślepieni na przydzielone leczenie, ale byli zaślepieni pod kątem poziomu ekspresji PD-L1. W trakcie badania podmiot finansujący był zaślepiony w celu agregowania danych według grup terapeutycznych.	Pacjenci, lekarze prowadzący i przedstawiciele sponsora badania nie byli zaślepieni na przydzielone leczenie, ale byli zaślepieni pod kątem poziomu ekspresji PD-L1. W trakcie badania podmiot finansujący był zaślepiony w celu agregowania danych według grup terapeutycznych. Dane obrazowe do analizy pierwotnej zostały poddane niezależnej analizie centralnej radiologów, którzy nie mieli wiedzy na temat przydzielonego leczenia pacjenta.	Dla każdej z grup przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nieukończenia badania z liczbą osób, których one dotyczyły. Wartości przedstawiono w rozdziale opisującym populację.	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.	Nie zidentyfikowano
KEYNOTE-189	Randomizację przeprowadzono przy użyciu zintegrowanego interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych (IVRS)/internetowego systemu zapowiedzi głosowych (IWRS) w sto-	Badanie podwójnie zaślepione. Sponsor, badacz i pacjenci nie byli świadomi, czy zastosowane leczenie zawiera pembrolizumab, czy placebo w postaci soli fizjologicznej. Niezaślepiony farmaceuta	Pacjenci, lekarze i personel ośrodka lub delegaci, którzy byli zaangażowani w podawanie leku nie byli świadomi przydziału do grup terapeutycznych.	Pacjenci, lekarze i personel ośrodka lub delegaci, którzy byli zaangażowali w podawanie leku lub ocenę kliniczną pacjentów nie byli świadomi	Dla każdej z grup przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nieukończenia badania z liczbą osób, których one	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.	Nie zidentyfikowano

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędów
	sunku 2:1, ze stratyfikacją według statusu ekspresji PD-L1 (≥1% vs. <1%), wyboru leczenia opartego na pochodnych platyny (cisplatyna vs. Karboplatyna) i historii palenia tytoniu (nigdy vs. Palenie w przeszłości vs. Obecne palenie).	dostarczał personelowi prowadzącemu badanie gotowe do użycia zaślepione roztwory do infuzji pembrolizumabu/soli fizjologicznej, opakowane identycznie w celu utrzymania zaślepienia, do podawania podczas zaplanowanych wizyt. Podawanie leków w ramach chemioterapii miało otwarty charakter.		przydziału do grup terapeutycznych.	dotyczyły. Wartości przedstawiono w rozdziale opisującym populację.		
KEYNOTE-407	Randomizację przeprowadzono przy użyciu zintegrowanego interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych (IVRS)/internetowego systemu zapowiedzi głosowych (IWRS) w stosunku 1:1, ze stratyfikacją według statusu ekspresji PD-L1 (≥1% vs. <1%), wyboru taksanu (paklitaksel vs. nab-paklitaksel) i rejonu geograficznego (Azja Wsch. vs. reszta Świata).	Badanie podwójnie zaślepione. Sponsor, badacz i pacjenci nie byli świadomi, czy zastosowane leczenie zawiera pembrolizumab, czy placebo w postaci soli fizjologicznej. Niezaślepiony farmaceuta dostarczał personelowi prowadzącemu badanie gotowe do użycia zaślepione roztwory do infuzji pembrolizumabu/soli fizjologicznej, opakowane identycznie w celu utrzymania zaślepienia, do podawania podczas zaplanowanych wizyt. Podawanie leków w	Pacjenci, badacz i personel sponsora lub delegaci, którzy byli zaangażowani w podawanie leku nie byli świadomi przydziału do grup terapeutycznych.	Pacjenci, badacz i personel sponsora lub delegaci, którzy byli zaangażowani w podawanie leku lub ocenę kliniczną pacjentów nie byli świadomi przydziału do grup terapeutycznych.	Dla każdej z grup przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nieukończenia badania z liczbą osób, których one dotyczyły. Wartości przedstawiono w rozdziale opisującym populację.	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.	Nie zidentyfikowano

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędów
		ramach chemioterapii miało otwarty charakter.					
Niwolumab z ipilimumabem w skojarzeniu z chemioterapią							
CheckMate 9LA	Randomizację przeprowadzono z użyciem interaktywnego systemu odpowiedzi internetowych w stosunku 1:1, ze stratyfikacją względem typu histologicznego guza (płaskonabłonkowy vs. Niepłaskonabłonkowy), płci (męska vs. żeńska) i poziomu ekspresji PD-L1 na komórkach guza (<1% vs. ≥1%)	Badanie otwarte. Brak dodatkowych informacji.	Badanie otwarte. Brak dodatkowych informacji.	Zaślepieni, niezależni radiolodzy dokonali przeglądu wszystkich dostępnych ocen nowotworu u danego pacjenta i ustalili, czy spełnione zostały kryteria progresji wg RECIST 1.1.	Dla każdej z grup przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nieukończenia badania z liczbą osób, których one dotyczyły. Wartości przedstawiono w rozdziale opisującym populację.	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.	Nie zidentyfikowano

Tab. 127. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
KEYNOTE-021G	niskie	nieznane	nieznane	niskie	niskie	niskie	niskie ryzyko błędu systematycznego w 4 z 6 domen
KEYNOTE-189	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie ryzyko błędu systematycznego
KEYNOTE-407	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie ryzyko błędu systematycznego
CheckMate 9LA	niskie	nieznane	nieznane	niskie	niskie	niskie	niskie ryzyko błędu systematycznego w 4 z 6 domen

8.13.2.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach

Do wszystkich badań kwalifikowano dorosłych (≥18 r.ż.) pacjentów z rozpoznanym NDRP w IV stadium zaawansowania. Dodatkowo, badanie pembrolizumabu KEYNOTE-021G obejmowało pacjentów w IIIB stadium zaawansowania, a badanie CheckMate 9LA pacjentów z nawrotowym NDRP (zgodnie z klasyfikacją 7 *International Association for the Study of Lung Cancer*). Do dwóch badań pembrolizumabu KEYNOTE-021G i KEYNOTE-189 włączano pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP, z kolei kolejne badanie pembrolizumabu KEYNOTE-407 obejmowało wyłącznie pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP. Kryterium kwalifikacji do badania niwolumabu z ipilimumabem CheckMate 9LA był zarówno płasko-, jak i niepłaskonabłonkowy typ histologiczny raka płuca.

Głównymi kryteriami włączenia do badań były: brak wcześniejszego leczenia systemowego NDRP, brak ukierunkowanych mutacji EGFR lub translokacji ALK, stopień sprawności 0 lub 1 w 5-stopniowej skali sprawności wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), co najmniej jedna mierzalna zmiana wg kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST wersja 1.1.), przewidywana długość życia co najmniej 3 miesiące, dostarczanie próbki tkanki guza w celu oznaczenia statusu PD-L1 (pacjentów włączano do badań niezależnie od statusu PD-L1) oraz prawidłowe funkcjonowanie narządów.

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia z badań przedstawiono w Tab. 128.

Tab. 128. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z poszczególnych badań pierwotnych zakwalifikowanych do analizy.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią		
KEYNOTE-021G	- wiek ≥18 lat, - rozpoznany (histologicznie lub cytologicznie) niepłaskonabłonkowy NDRP w IIIB lub IV stadium zaawansowania, - brak wcześniejszego leczenia systemowego NDRP, - brak ukierunkowanych mutacji EGFR lub translokacji ALK, - ocena stanu sprawności 0 lub 1 wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), - co najmniej jedna mierzalna zmiana wg kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST), wersja 1.1., - przewidywana długość życia co najmniej 3 mies., - dostarczanie próbki tkanki guza w celu oznaczenia statusu PD-L1, - prawidłowe funkcjonowanie narządów.	- zastosowanie radioterapii klatki piersiowej dawką przekraczającą 30 Gy w okresie poprzednich 6 miesięcy, - ciągłe przyjmowanie systemowych kortykosteroidów lub innego leczenia immunosupresyjnego, - choroba autoimmunologiczna wymagająca leczenia układowego w ciągu 2 lat stosowania leczenia, - nieleczone przerzuty do mózgu (stabilne, leczone przerzuty są dozwolone), - czynna śródmiąższowa choroba płuc lub zapalenie płuc wymagające dożylnego podawania glikokortykosteroidów w wywiadzie, - ciąża lub karmienie piersią.
KEYNOTE-189	- wiek ≥18 lat, - rozpoznany (histologicznie lub cytologicznie) niepłaskonabłonkowy NDRP z przerzutami w IV stadium zaawansowania, - brak wcześniejszego leczenia układowego z powodu NDRP z przerzutami, - brak aberracji genomowych EGFR lub ALK w tkance nowotworowej, - ocena stanu sprawności 0 lub 1 wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG),	- obecność objawowych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego, - niezakaźne zapalenie płuc wymagające stosowania glukokortykoidów, - choroba autoimmunologiczna wymagająca leczenia układowego w ciągu 2 lat stosowania leczenia, - choroba wymagająca leczenia immunosupresyjnego, - zastosowanie radioterapii klatki piersiowej dawką przekraczającą 30 Gy w okresie poprzednich 26 tygodni,

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	- co najmniej jedna mierzalna zmiana wg kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST), wersja 1.1., - dostarczanie próbki tkanki guza w celu oznaczenia statusu PD-L1, - przewidywana długość życia co najmniej 3 mies., - prawidłowe funkcjonowanie narządów.	- przewlekłe leczenie ogólnoustrojowymi sterydami, - ciąża lub karmienie piersią.
KEYNOTE-407	- wiek ≥18 lat, - rozpoznany (histologicznie lub cytologicznie) płaskonabłonkowy NDRP z przerzutami w IV stadium zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, - brak wcześniejszego leczenia układowego choroby z przerzutami, - ocena stanu sprawności 0 lub 1 wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), - co najmniej jedna mierzalna zmiana wg kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST), wersja 1.1., - dostarczanie próbki tkanki guza w celu oznaczenia statusu PD-L1, - przewidywana długość życia co najmniej 3 mies., - prawidłowe funkcjonowanie narządów.	- obecność objawowych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego, - niezakaźne zapalenie płuc wymagające stosowania glukokortykoidów, - choroba wymagająca leczenia immunosupresyjnego, - choroba autoimmunologiczna wymagająca leczenia układowego w ciągu 2 lat stosowania leczenia, - zastosowanie radioterapii klatki piersiowej dawką przekraczającą 30 Gy w okresie poprzednich 26 tygodni, - przewlekłe leczenie ogólnoustrojowymi sterydami, - ciąża lub karmienie piersią.
Niwolumab z ipilimumabem w skojarzeniu z chemioterapią		
CheckMate 9LA	- wiek ≥18 lat, - potwierdzony histologicznie płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy NDRP w stadium IV lub nawrotowym (zgodnie z klasyfikacją 7 *International Association for the Study of Lung Cancer*), - brak otrzymywania wcześniej ogólnoustrojowej terapii przeciwnowotworowej jako podstawowego leczenia choroby zaawansowanej lub przerzutowej, - ocena stanu sprawności 0 lub 1 wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), - przewidywana długość życia co najmniej 3 mies., - obecność mierzalnej choroby zgodnie z kryteriami *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) (wersja 1.1), - dostępność próbki tkanki nowotworowej w celu oceny poziomu ekspresji PD-L1, - prawidłowe funkcjonowanie narządów, - ujemne wyniki badań w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B i C w ciągu 28 dni przed randomizacją.	- przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (z wyjątkiem sytuacji, gdy pacjenci byli odpowiednio leczeni i uzyskali powrót do stanu początkowego w zakresie zaburzeń neurologicznych co najmniej 2 tyg. przed rozpoczęciem badanego leczenia), - przyjmowanie ogólnoustrojowej kortykosteroidoterapii lub podawanie leków immunosupresyjnych w ciągu 14 dni od podania pierwszej dawki badanego leczenia, - zdiagnozowane mutacje w genie EGFR i translokacje w genie ALK wrażliwe na terapię ukierunkowaną molekularnie, - nieznany lub nieokreślony status genu EGFR u pacjentów z niepłaskonabłonkowym typem guza, - rozpoznanie choroby autoimmunologicznej, - nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, - objawowa śródmiąższowa choroba płuc, - wcześniejsze stosowanie leków kostymulujących limfocyty T lub ukierunkowanych na szlaki związane z immunologicznymi punktami kontrolnymi, - ciąża lub karmienie piersią.

8.13.2.4 Opis populacji

8.13.2.4.1 Badania dotyczące leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią

Populację badań pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią stanowili dorośli pacjenci z nieleczonym wcześniej NDRP. Mediana wieku pacjentów wynosiła od 62,5 do 65 lat w poszczególnych grupach badań. Przewagę stanowiła płeć męska (66,7%). Wyjątkiem było badanie KEYNOTE-021G, w którym przeważały kobiety (61,0%).

Populację badań pembrolizumabu stanowili pacjenci z NDRP o typie niepłaskonabłonkowym w przypadku badań KEYNOTE-021G i KEYNOTE-189 oraz o typie płaskonabłonkowym w przypadku badania KEYNOTE-407. Ekspresję PD-L1 w zakresie 1-49% wykazano u 34,1%, 30,2% i 37,0% pacjentów odpowiednio w badaniach KEYNOTE-021G, KEYNOTE-189 i KEYNOTE-407. Z kolei ekspresja PD-L1 ≥50% dotyczyła odpowiednio 30,1%, 32,8% i 25,8% populacji. Ekspresję PD-L1 <1% wykazano u 33% populacji.

Znaczna większość pacjentów była aktywnymi bądź byłymi palaczami tytoniu (89,4%). Status sprawności w 5-stopniowej skali sprawności wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) równy 0 (ECOG 0) lub 1 (ECOG 1) miało odpowiednio 37,1% i 62,5% populacji.

Porównanie charakterystyki pacjentów włączonych do badań pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią przedstawiono w Tab. 129. Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie w badaniu przedstawiono odpowiednio w Tab. 130.

Tab. 129. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań klinicznych dotyczących pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią, włączonych do przeglądu.

Analizowana cecha	KEYNOTE-021G		KEYNOTE-189		KEYNOTE-407	
	Pembrolizumab + ChT (N=60)	Placebo + ChT (N=63)	Pembrolizumab + ChT (N=410)	Placebo + ChT (N=206)	Pembrolizumab + ChT (N=278)	Placebo + ChT (N=281)
Wiek						
Mediana (zakres), lata	62,5 (54-70)	63,2 (58-70)	65,0 (34,0-84,0)	63,5 (34,0-84,0)	65 (29-87)	65 (36-88)
<65 lat, n (%)	-	-	197 (48,0)	115 (55,8)	127 (45,7)	127 (45,2)
Płeć męska, n (%)	22 (36,7)	26 (41,3)	254 (62,0)	109 (52,9)	220 (79,1)	235 (83,6)
Pochodzenie						
Azja Wsch., n (%)	-	-	4 (1,0)	6 (2,9)	54 (19,4)	52 (18,5)
Europa, n (%)	-	-	243 (59,3)	131 (63,6)	224 (80,6)	229 (81,5)
Ameryka Płn., n (%)	-	-	111 (27,1)	46 (22,3)		
Inne, n (%)	-	-	52 (12,7)	23 (11,2)		
Stan sprawności, n (%)						
ECOG 0	24 (40,0)	29 (46,0)	186 (45,4)	80 (38,8)	73 (26,3)	90 (32,0)
ECOG 1	35 (58,3)	34 (54,0)	221 (53,9)	125 (60,7)	205 (73,7)	191 (68,0)
ECOG 2	1† (1,7)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Palenie tytoniu, n (%)						
Aktywny palacz lub były palacz	45 (75,0)	54 (85,7)	362 (88,3)	181 (87,9)	256 (92,1)	262 (93,2)
Nigdy	15 (25,0)	9 (14,3)	48 (11,7)	25 (12,1)	22 (7,9)	19 (6,8)
Typ histologiczny, n (%)						
Płaskonabłonkowy	-	-	-	-	272 (97,8)	274 (97,5)
Adenopłaskonabłonkowy	-	-	-	2 (1,0)	6 (2,2)	7 (2,5)
Gruczolakorak	-	-	394 (96,1)	198 (96,1)	-	-
NDRP nie określony inaczej	-	-	10 (2,4)	2 (1,0)	-	-
Inny	-	-	6 (1,5)	4 (1,9)	-	-
Przerzuty do mózgu, n (%)	9 (15,0)	6 (9,5)	73 (17,8)	35 (17,0)	20 (7,2)	24 (8,5)
Status ekspresji PD-L1, n (%)						

<1%	21 (35,0)	23 (36,5)	127 (31,0)	63 (30,6)	95 (34,2)	99 (35,2)
≥1%	39 (65,0)	40 (63,5)	260 (63,4)	128 (62,1)	176 (63,3)	177 (63,0)
1-49%	19 (31,7)	23 (36,5)	128 (31,2)	58 (28,2)	103 (37,1)	104 (37,0)
≥50%	20 (33,3)	17 (27,0)	132 (32,2)	70 (34,0)	73 (26,3)	73 (26,0)
Nie można było ocenić	-	-	23 (5,6)	15 (7,3)	7 (2,5)	5 (1,8)
Wcześniejsze leczenie choroby bez przerzutów, n (%)						
Radioterapia klatki piersiowej	-	-	28 (6,8)	20 (9,7)	17 (6,1)	22 (7,8)
Terapia neoadjuwantowa	4 (6,7)	5 (7,9)	5 (1,2)	6 (2,9)	5 (1,8)*	8 (2,8)*
Terapia uzupełniająca	-	-	25 (6,1)	14 (6,8)	-	-

* terapia neodajuwantowa lub adjuwantowa
† pacjent ten nie otrzymał leczenia objętego badaniem

Tab. 130. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia* w badaniach klinicznych zakwalifikowanych do analizy.

Parametr	KEYNOTE-021G		KEYNOTE-189		KEYNOTE-407	
	Pembrolizumab + ChT (N=59)	Placebo + ChT (N=62)	Pembrolizumab + ChT (N=405)	Placebo + ChT (N=202)	Pembrolizumab + ChT (N=278)	Placebo + ChT (N=280)
Przerwanie leczenia, n (%)	31 (52,5)	43 (69,4)	268 (66,2)	166 (82,2)	157 (56,5)	208 (74,3)
Przyczyna przerwania leczenia, n (%)						
Progresja choroby	17 (54,8)	31 (72,1)	161 (60,1)	132 (79,5)	99 (63,1)	166 (79,8)
Działania niepożądane	6 (19,4)	6 (14,0)	78 (29,1)	21 (12,7)	48 (30,6)	25 (12,0)
Utrata z obserwacji	-	-	-	-	0 (0,0)	2 (1,0)
Wycofanie zgody	4 (12,9)	3 (7,0)	16 (6,0)	8 (4,8)	5 (3,2)	9 (4,3)
Decyzja lekarza	3 (9,7)	2 (4,7)	9 (3,4)	3 (1,8)	5 (3,2)	6 (2,9)
Inne	1 (3,2)	1 (2,3)	4 (1,5)	2 (1,2)	-	-

* dotyczy pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę przydzielonego leczenia

8.13.2.4.2 Badania dotyczące leczenia niwolumabem z ipilimumabem w skojarzeniu z chemioterapią

Populację badania CheckMate 9LA stanowili dorośli pacjenci z medianą wieku wynoszącą 65 lat. Większość pacjentów stanowiła płeć męska (70%).

Populację badań niwolumabu z ipilimumabem stanowili pacjenci z NDRP o typie płasko- i niepłaskonabłonkowym. Ekspresję PD-L1 w zakresie 1-49% wykazano u 32,4% pacjentów. Z kolei ekspresja PD-L1 ≥50% dotyczyła 24,2%. Ekspresję PD-L1 <1% wykazano u 36,7% populacji.

Znaczna większość pacjentów była aktywnymi bądź byłymi palaczami tytoniu (86,4%). Status sprawności w 5-stopniowej skali sprawności wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) równy 0 (ECOG 0) lub 1 (ECOG 1) miało odpowiednio 31,3% i 68,4% populacji.

Porównanie charakterystyki pacjentów włączonych do badań niwolumabu z ipilimumabem w skojarzeniu z chemioterapią przedstawiono w Tab. 131Tab. 129. Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie w badaniu przedstawiono odpowiednio w Tab. 132.

Tab. 131. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań klinicznych włączonych do opracowania.

Parametr	CheckMate 9LA	
	Niwolumab + ipilimumab + ChT (N=361)	ChT (N=358)
Wiek, lata		
mediana (IQR)	65,0 (59,0-70,0)	65,0 (58,0-70,0)
<65 lat	176 (49)	178 (50)
≥65 do <75	148 (41)	147 (41)
≥75	37 (10)	33 (9)
Płeć, męska, n (%)	252 (70)	252 (70)
Region		
Ameryka Płn., n (%)	36 (10)	28 (8)
Europa, n (%)	212 (59)	213 (60)
Azja, n (%)	28 (8)	30 (8)
Reszta świata*, n (%)	85 (24)	87 (24)
Stan sprawności, n (%)		
ECOG 0	113 (31)	112 (31)
ECOG 1	247 (68)	245 (68)
Palenie tytoniu, n (%)		
Nigdy niepalący	46 (13)	52 (14)
Obecnie lub wcześniej palący	315 (87)	306 (86)
Typ histologiczny guza, n (%)		
Płaskonabłonkowy	113 (31)	111 (31)
Niepłaskonabłonkowy	248 (69)	247 (69)
Przerzuty w wątrobie, n (%)	68 (19)	86 (24)
Przerzuty w kościach, n (%)	97 (27)	110 (31)
Przerzuty w OUN, n (%)	64 (18)	58 (16)
Poziom ekspresji PD-L1, n (%)		
możliwy do zmierzenia	338 (94)	333 (93)
<1%	135 (40)	129 (39)
≥1%	203 (60)	204 (61)

Parametr	CheckMate 9LA	
	Niwolumab + ipilimumab + ChT (N=361)	ChT (N=358)
1-49%	127 (38)	106 (32)
≥50%	76 (22)	98 (29)

* obejmuje Argentyne, Australie, Brazylie i Chile

Tab. 132. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia* w badaniach klinicznych zakwalifikowanych do analizy.

Parametr	CheckMate 9LA	
	Niwolumab + ipilimumab + ChT (N=358)	Niwolumab + ipilimumab + ChT (N=349)
Przerwanie leczenia, n (%)	281 (78,5)	221 (63,3)
Przyczyna przerwania leczenia, n (%)		
Progresja choroby	175 (62,3)	160 (72,4)
Działania niepożądane	65 (23,1)	21 (9,5)
Zdarzenia niepożądane niezwiązane z leczenie	27 (9,6)	24 (10,9)
Utrata z obserwacji	0 (0,0)	1 (0,5)
Wycofanie zgody/na własną prośbę	6 (2,1)	5 (2,3)
Zgon	3 (1,1)	1 (0,5)
Inne	5 (1,8)	3 (1,4)

* dotyczy pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę przydzielonego leczenia

8.13.2.5 Opis punktów końcowych

Ocenianymi punktami końcowymi w badaniach komparatorów stosowanych w skojarzeniu z chemioterapią włączonych do przeglądu były:

- przeżycie całkowite (OS),
- czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS),
- odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR),
- czas trwania odpowiedzi na leczenie,
- bezpieczeństwo.

Zestawienie pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniach pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią oraz niwolumabu z ipilimumabem w skojarzeniu z chemioterapią włączonych do przeglądu przedstawiono w Tab. 133.

Tab. 133. Zestawienie punktów końcowych badań klinicznych włączonych do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią		
KEYNOTE-021G	- odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR), zdefiniowany jako odsetek pacjentów z radiologicznie potwierdzoną całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie, ocenianą według niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1.	- czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS), oceniany na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1, - czas trwania odpowiedzi na leczenie, - przeżycie całkowite (OS), - bezpieczeństwo, - korelacja między poziomem ekspresji PD-L1 a aktywnością przeciwnowotworową.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
KEYNOTE-189	- przeżycie całkowite (OS) i czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS), oceniany na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1	- odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) tj. odsetek pacjentów z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie, - czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie, oceniany na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1, - bezpieczeństwo. Ponadto, w ramach eksploracyjnych PK: - wpływ ekspresji PD-L1 na wyniki skuteczności, - punkty końcowe raportowane przez pacjentów (PROs, ang. *patient-reported outcomes*).
KEYNOTE-407	- przeżycie całkowite (OS) oraz czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS), oceniany na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1.	- odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR), - czas trwania odpowiedzi na leczenie, oceniany na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1. - bezpieczeństwo. Ponadto, w ramach eksploracyjnych PK: - wpływ ekspresji PD-L1 na przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby i odpowiedź na leczenie.
Niwolumab z ipilimumabem w skojarzeniu z chemioterapią		
CheckMate 9LA	- przeżycie całkowite (OS)	- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), - odsetek obiektywnych odpowiedzi (radiograficzne oceny guza według kryteriów RECIST w wersji 1.1, w zaślepionej niezależnej ocenie centralnej), zdefiniowany jako odsetek pacjentów z najlepszą ogólną odpowiedzią w postaci odpowiedzi częściowej lub lepszej, - przeżycie całkowite, przeżycie bez progresji choroby i odsetek obiektywnych odpowiedzi w zależności od poziomu ekspresji PD-L1, - bezpieczeństwo.

8.13.3 Skuteczność leczenia skojarzonego w populacji pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 1-49%

Zgodnie z istniejącym programem lekowym B.6. pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny wskazany jest w leczeniu pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 <50%. Poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności leczenia skojarzonego pembrolizumabem z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią na podstawie danych z badań KEYNOTE-021G i KEYNOTE-189. Do analizy włączono dane, które objęły populację z niepłaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 w komórkach nowotworowych w zakresie 1-49% (zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym dla wnioskowanego cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią), będącą w zaawansowanym miejscowo (0,5%) lub przerzutowym rakiem płuca.

8.13.3.1 Przeżycie ogólne

Dane dotyczące przeżycia ogólnego w populacji pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 1-49% były dostępne wyłącznie w badaniu KEYNOTE-189. Wyniki przedstawiono na podstawie 5 publikacji: Gandhi 2018, Gadgeel 2020, Rodriguez-Abreu 2021 (finalna analiza wyników), Gray 2021 i Garassino 2023, odpowiednio dla mediany obserwacji wynoszącej 10,5 mies., 23,1 mies., 31,0 mies., 46,3 mies. i 64,6 mies. obserwacji.

Wyniki badania KEYNOTE-189 wskazują, że zarówno po medianie obserwacji wynoszącej 10,5 mies., 23,1 mies., 31,0 mies., 46,3 mies., jak i 64,6 mies. wykazano istotną statystycznie przewagę pembrolizumabu skojarzonego z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią w zakresie OS (odpowiednio HR=0,55; 95%CI 0,34; 0,90; p=bd; HR=0,62; 95%CI: 0,42; 0,92; p=bd; HR=0,66; 95%CI: 0,46; 0,96; p=bd; HR=0,66; 95%CI: 0,47; 0,93; p=bd i HR=0,65; 95%CI: 0,46; 0,90; p=bd). Wyniki przedstawiono w Tab. 134.

Tab. 134. Porównanie skuteczności pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią w populacji pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 1-49%: przeżycie ogólne (OS).

Badanie	Mediana obserwacji (zakres), m-ce	Pembrolizumab + ChT		Chemioterapia		HR (95%CI), p-value
		zgony, n/N (%)	mediana OS (95%CI), m-ce	zgony, n/N (%)	mediana OS (95%CI), m-ce	
KEYNOTE-189	10,5 (0,2; 20,4)	bd/128*	bd	bd/58*	bd	0,55 (0,34; 0,90), p=bd
	23,1 (18,6; 30,9)	67/128 (52,3)	21,8 (17,7; 25,9)	40/58 (69,0)	12,1 (8,7; 19,4)	0,62 (0,42; 0,92), p=bd
	31,0 (26,5; 38,8)	86/128 (67,2)	21,8 (17,7; 25,6)	46/58 (79,3)	12,1 (8,7; 19,4)	0,66 (0,46; 0,96), p=bd
	46,3 (41,8; 54,1)	bd/128	bd	bd/58	bd	0,66 (0,47; 0,93), p=bd
	64,6 (60,1; 72,4)	104/128 (81,3)	21,8 (17,7; 25,6)	54/58 (93,1)	12,1 (8,7; 19,4)	0,65 (0,46; 0,90), p=bd

* w badaniu KEYNOTE-189 odsetek 12-mies. OS wyniósł 71,5% vs. 50,9%, odpowiednio dla pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią i samej chemioterapii

8.13.3.2 Przeżycie wolne od progresji choroby

Dane dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 1-49% były dostępne wyłącznie w badaniu KEYNOTE-189. Wyniki przedstawiono na podstawie 5 publikacji: Gandhi 2018, Gadgeel 2020, Rodriguez-Abreu 2021 (finalna analiza wyników), Gray 2021 i Garassino 2023, odpowiednio dla mediany obserwacji wynoszącej 10,5 mies., 23,1 mies., 31,0 mies., 46,3 mies. i 64,6 mies. obserwacji.

Wyniki badania KEYNOTE-189 wskazują, że zarówno po medianie obserwacji wynoszącej 10,5 mies., 23,1 mies., 31,0 mies., 46,3 mies., jak i 64,6 mies. wykazano istotną statystycznie przewagę pembrolizumabu skojarzonego z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią w zakresie PFS (odpowiednio HR=0,55; 95%CI 0,37; 0,81; p=bd; HR=0,51; 95%CI: 0,36; 0,73; p=bd; HR=0,53; 95%CI: 0,38; 0,74; p=bd; HR=0,54; 95%CI: 0,39; 0,76; p=bd i HR=0,57; 95%CI: 0,41; 0,80; p=bd). Wyniki przedstawiono w Tab. 135.

Tab. 135. Porównanie skuteczności pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią w populacji pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 1-49%: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).

Badanie	Mediana obserwacji (zakres), m-ce	Pembrolizumab + ChT		Chemioterapia		HR (95%CI), p-value
		progresja choroby lub zgon, n/N (%)	mediana PFS (95%CI), m-ce	progresja choroby lub zgon, n/N (%)	mediana PFS (95%CI), m-ce	
KEYNOTE-189	10,5 (0,2; 20,4)	bd/128*	bd	bd/128*	bd	0,55 (0,37; 0,81), p=bd
	23,1 (18,6; 30,9)	95/128 (74,2)	9,2 (7,8; 13,1)	52/58 (89,7)	4,9 (4,7; 6,9)	0,51 (0,36; 0,73), p=bd
	31,0 (26,5; 38,8)	107/128 (83,6)	9,4 (8,1; 13,8)	55/58 (94,8)	4,9 (4,7; 8,6)	0,53 (0,38; 0,74), p=bd
	46,3 (41,8; 54,1)	bd/128	bd	bd/128	bd	0,54 (0,39; 0,76), p=bd
	64,6 (60,1; 72,4)	118/128 (92,2)	9,4 (8,1; 13,8)	57/58 (98,3)	4,9 (4,7; 8,6)	0,57 (0,41; 0,80), p=bd

* w badaniu KEYNOTE-189 (N=186) odnotowano ogółem 114 progresji choroby lub zgonów

8.13.3.3 Obiektywna odpowiedź na leczenie

Dane dotyczące obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) wg kryteriów RECIST 1.1 w populacji pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 1-49% były dostępne w badaniach KEYNOTE-021G i KEYNOTE-189. Wyniki z badania KEYNOTE-021G przedstawiono na podstawie 3 publikacji: Langer 2016, Borghaei 2017 i Borghaei 2018, odpowiednio dla mediany obserwacji wynoszącej 10,6 mies., 14,5 mies. i 23,9 mies. obserwacji. Wyniki badania KEYNOTE-189 przedstawiono na postawie 5 publikacji: Gandhi 2018, Gadgeel 2020, Rodriguez-Abreu 2021 (finalna analiza wyników), Gray 2021 i Garassino 2023, odpowiednio dla mediany obserwacji wynoszącej 10,5 mies., 23,1 mies., 31,0 mies., 46,3 mies. i 64,6 mies. obserwacji.

Wyniki badania KEYNOTE-189 wskazują, że zarówno po medianie obserwacji wynoszącej 10,5 mies., 23,1 mies., 31,0 mies., 46,3 mies., jak i 64,6 mies. wykazano istotną statystycznie przewagę pembrolizumabu skojarzonego z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią w zakresie ORR (odpowiednio RR=2,34; 95%CI: 1,37; 4,00; p=0,002; RR=2,78; 95%CI: 1,61; 4,80; p<0,001; RR=2,42; 95%CI: 1,42; 4,12; p=0,001; RR=2,42; 95%CI: 1,42; 4,12; p=0,001

i RR=2,42; 95%CI: 1,42; 4,12; p=0,001). Z kolei wyniki badania KEYNOTE-021G dla mediany 10,6 mies., 14,5 mies. i 23,9 mies. obserwacji nie wykazały istotnych statystycznie różnic między pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią a samą chemioterapią w zakresie ORR. Należy jednak zwrócić uwagę na stosunkową małą liczebność omawianej subpopulacji badania KEYNOTE-021G (19 i 23 pacjentów odpowiednio w grupie z pembrolizumabem i chemioterapia oraz w grupie z samą chemioterapią).

Metaanaliza wyników badań KEYNOTE-021G i KEYNOTE-189 dla mediany odpowiednio 10,6 i 10,5 oraz 23,9 i 23,1 miesięcy obserwacji wskazała na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią a samą chemioterapią w zakresie ORR (odpowiednio RR=1,33; 95%CI: 0,39; 4,51; p=0,65; Ryc. 29 i RR=1,54; 95%CI: 0,43; 5,53; p=0,51; Ryc. 30) (Tab. 137).

Tab. 136. Porównanie skuteczności pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią w populacji pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 1-49%: obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) wg kryteriów RECIST 1.1.

Badanie	Mediana obserwacji (zakres), m-ce	Pembrolizumab + ChT			Chemioterapia			RR (95%CI), p-value	RD (95%CI), p-value
		n	N	%	n	N	%		
KEYNOTE-021G	10,6 (8,2; 13,3)†	5	19	26,0	9	23	39,0	0,67 (0,27; 1,67) p=0,392	-0,13 (-0,41; 0,15) p=0,371
	14,5 (0,8; 24,0)*	5	19	26,0	9	23	39,0	0,67 (0,27; 1,67) p=0,392	-0,13 (-0,41; 0,15) p=0,371
	23,9 (0,8; 35,1)*	5	19	26,0	8	23	35,0	0,76 (0,30; 1,93) p=0,560	-0,08 (-0,36; 0,19) p=0,550
KEYNOTE-189	10,5 (0,2; 20,4)	62	128	48,4	12	58	20,7	2,34 (1,37; 4,00) p=0,002	0,28 (0,14; 0,41) p<0,001
	23,1 (18,6; 30,9)	63	132	49,2	12	70	20,7	2,78 (1,61; 4,80) p<0,001	0,31 (0,18; 0,43) p<0,001
	31,0 (26,5; 38,8)	64	128	50,0	12	58	20,7	2,42 (1,42; 4,12) p=0,001	0,29 (0,16; 0,43) p<0,001
	46,3 (41,8; 54,1)	64	128	50,0	12	58	20,7	2,42 (1,42; 4,12) p=0,001	0,29 (0,16; 0,43) p<0,001
	64,6 (60,1; 72,4)	64	128	50,0	12	58	20,7	2,42 (1,42; 4,12) p=0,001	0,29 (0,16; 0,43) p<0,001

† odstęp międzykwartylowy (IQR)

[redacted]

Tab. 137. Metaanaliza skuteczności pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią w populacji pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP i z ekspresją PD-L1 1-49%: obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR).

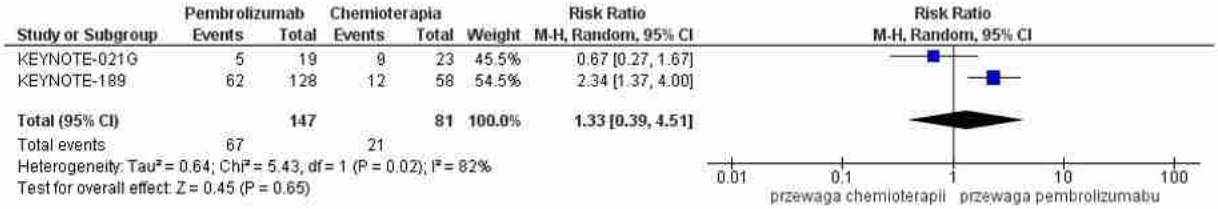
Badanie	Mediana obserwacji (zakres), m-ce	Pembrolizumab		Chemioterapia		Metaanaliza (model random)	
		n	N	n	N	RR (95%CI), p-*value*	RD (95%CI), p-*value*
KEYNOTE-021G	10,6 (8,2; 13,3)†	5	19	9	23	**1,33 (0,39; 4,51); p=0,65; I^2=82%**	**0,09 (-0,30; 0,49); p=0,64; I^2=85%**
KEYNOTE-189	10,5 (0,2; 20,4)	62	128	12	58		
KEYNOTE-021G	23,9 (0,8; 35,1)*	5	19	8	23	**1,54 (0,43; 5,53); p=0,51; I^2=82%**	**0,13 (-0,25; 0,51); p=0,50; I^2=48%**
KEYNOTE-189	23,1 (18,6; 30,9)	63	132	12	70		

† odstęp międzykwartylowy (IQR)

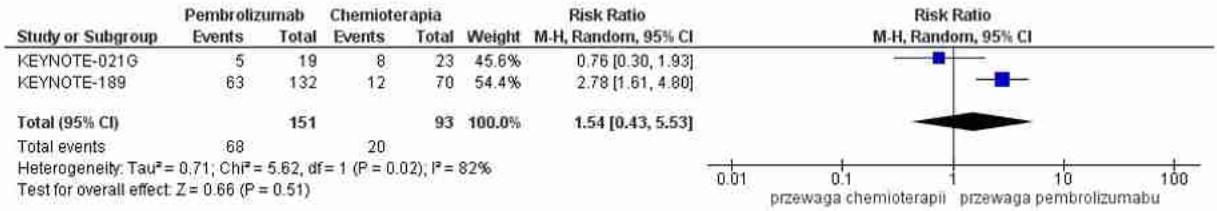
[redacted]

Ryc. 29. Metaanaliza skuteczności pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią w populacji pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-

L1 ≥1-49% na podstawie badań KEYNOTE-021G i KEYNOTE-189 dla mediany odpowiednio 10,6 i 10,5 miesięcy obserwacji: obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR); miara wyniku - ryzyko względne (RR).



Ryc. 30. Metaanaliza skuteczności pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią w populacji pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 ≥1-49% na podstawie badań KEYNOTE-021G i KEYNOTE-189 dla mediany odpowiednio 23,9 i 23,1 miesięcy obserwacji: obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR); miara wyniku - ryzyko względne (RR).



8.13.4 Skuteczność leczenia skojarzonego w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 1-49%

Według istniejącego programu lekowego B.6. pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatyną wskazany jest w leczeniu pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 <50%. Poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności leczenia skojarzonego pembrolizumabem z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią na podstawie danych z badania KEYNOTE-407. Do analizy włączono dane, które objęły populację z płaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 w komórkach nowotworowych w zakresie 1-49% (zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym dla wnioskowanego cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią), będącą w przerzutowym stadium raka płuca (badanie KEYNOTE-407 obejmowało pacjentów wyłącznie w IV stadium zaawansowania nowotworu).

8.13.4.1 Przeżycie ogólne

Wyniki w zakresie przeżycia ogólnego z badania KEYNOTE-407 przedstawiono na podstawie 3 publikacji: Paz-Ares 2018, Paz-Ares 2020 (finalna analiza wyników) i Novello 2023, odpowiednio dla mediany obserwacji wynoszącej 7,8 mies., 14,3 mies. I 56,9 mies. Obserwacji.

Wyniki badania KEYNOTE-407 wskazują, że zarówno po medianie obserwacji wynoszącej 7,8 mies., 14,3 mies., jak i 56,9 mies. wykazano istotną statystycznie przewagę pembrolizumabu skojarzonego z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią w zakresie OS (odpowiednio HR=0,57; 95%CI: 0,36; 0,90; p=bd; HR=0,59; 95%CI: 0,42; 0,84; p=bd i HR=0,61; 95%CI: 0,45; 0,83; p=bd). Wyniki przedstawiono w Tab. 138.

Tab. 138. Porównanie skuteczności pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 1-49%: przeżycie ogólne (OS).

Badanie	Mediana obserwacji (zakres), m-ce	Pembrolizumab + ChT		Chemioterapia		HR (95%CI), p-value
		zgony, n/N (%)	mediana OS (95%CI), m-ce	zgony, n/N (%)	mediana OS (95%CI), m-ce	
KEYNOTE-407	7,8 (0,1; 19,1)	31/103 (30,1)	14,0 (12,8; NR)	45/104 (43,3)	11,6 (8,9; 17,2)	0,57 (0,36; 0,90), p=bd
	14,3 (0,1; 31,3)	bd/103	bd	bd/104	bd	0,59 (0,42; 0,84), p=bd
	56,9 (49,9; 66,2)	82/103 (79,6)	18,0 (13,6; 22,8)	95/104 (91,3)	13,1 (9,1; 15,2)	0,61 (0,45; 0,83), p=bd

NR – nie osiągnięto

8.13.4.2 Przeżycie wolne od progresji choroby

Wyniki w zakresie przeżycia wolnego progresji choroby z badania KEYNOTE-407 przedstawiono na podstawie 2 publikacji: Paz-Ares 2018 i Novello 2023, odpowiednio dla mediany obserwacji wynoszącej 7,8 mies. i 56,9 mies. obserwacji.

Wyniki badania KEYNOTE-407 wskazują, że zarówno po medianie obserwacji wynoszącej 7,8 mies., jak i 56,9 mies. wykazano istotną statystycznie przewagę pembrolizumabu skojarzonego z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią w zakresie PFS (odpowiednio HR=0,56; 95%CI: 0,39; 0,80 i p=bd; HR=0,60; 95%CI: 0,45; 0,81; p=bd). Wyniki przedstawiono w Tab. 139.

Tab. 139. Porównanie skuteczności pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 1-49%: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).

Badanie	Mediana obserwacji (zakres), m-ce	Pembrolizumab + ChT		Chemioterapia		HR (95%CI), p-value
		progresja choroby lub zgon, n/N (%)	mediana PFS (95%CI), m-ce	progresja choroby lub zgon, n/N (%)	mediana PFS (95%CI), m-ce	
KEYNOTE-407	7,8 (0,1; 19,1)	54/103 (52,4)	7,2 (6,0; 11,4)	73/104 (70,2)	5,2 (4,2; 6,2)	0,56 (0,39; 0,80), p=bd
	56,9 (49,9; 66,2)	89/103 (86,4)	8,2 (6,2; 11,4)	101/104 (97,1)	6,0 (4,2; 6,2)	0,60 (0,45; 0,81), p=bd

8.13.4.3 Obiektywna odpowiedź na leczenie

Wyniki w zakresie obiektywnej odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1. z badania KEYNOTE-407 przedstawiono na podstawie 2 publikacji: Paz-Ares 2018 i Novello 2023, odpowiednio dla mediany obserwacji wynoszącej 7,8 mies. i 56,9 mies. obserwacji.

Wyniki badania KEYNOTE-407 wskazują, że zarówno po medianie obserwacji wynoszącej 7,8 mies., jak i 56,9 mies. wskazano na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy pembrolizumabem w skojarzaniu z chemioterapią a samą chemioterapia w zakresie ORR (odpowiednio RR=1,20; 95%CI: 0,89; 1,62 i p=0,240; RR=1,26; 95%CI: 0,95; 1,67; p=0,113). Wyniki przedstawiono w Tab. 140.

Tab. 140. Porównanie skuteczności pembrolizumabu monoterapii w porównaniu z chemioterapią w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 1-49%: obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) wg kryteriów RECIST 1.1.

Badanie	Mediana obserwacji (zakres), m-ce	Pembrolizumab + ChT			Chemioterapia			RR (95%CI), p-value	RD (95%CI), p-value
		n	N	%	n	N	%		
KEYNOTE-407	7,8 (0,1; 19,1)	51	103	49,5	43	104	41,3	1,20 (0,89; 1,62) p=0,240	0,08 (-0,05; 0,22) p=0,236
	56,9 (49,9; 66,2)	56	103	54,5	45	104	43,3	1,26 (0,95; 1,67) p=0,113	0,11 (-0,02; 0,25) p=0,108

8.13.5 Skuteczność leczenia skojarzonego w populacji pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 1-49%

Zgodnie z istniejącym programem lekowym B.6. niwolumab i ipilimumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą o pochodne platyny wskazany jest w leczeniu pacjentów z płasko- i niepłaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 <50%. Poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności leczenia skojarzonego niwolumabem z ipilimumabem i chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią na podstawie danych z badania CheckMate 9LA. Do analizy włączono dane, które objęły populację z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 w komórkach nowotworowych w zakresie 1-49% (zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym dla wnioskowanego cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią), będącą w IV i nawrotowym stadium raka płuca.

8.13.5.1 Przeżycie ogólne

Wyniki w zakresie przeżycia ogólnego z badania CheckMate 9LA przedstawiono na podstawie 3 publikacji: Paz-Ares 2021, Reck 2021 (finalna analiza wyników), Paz-Ares 2023, Carbone 2024, odpowiednio dla mediany obserwacji wynoszącej 13,2 mies., 30,7 mies., 42,6 mies i 54,5 mies. Obserwacji. [redacted]

Wyniki badania CheckMate 9LA wskazują, że zarówno po medianie obserwacji wynoszącej [redacted] 13,2 mies., 30,7 mies., 42,6 mies. jak i 54,5 mies. wykazano istotną statystycznie przewagę niwolumabu skojarzonego z ipilimumabem i chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią w zakresie OS (odpowiednio [redacted] HR=0,61; 95%CI: 0,44; 0,84; p=bd; HR=0,70; 95%CI: 0,52; 0,94; p=bd; HR=0,70; 95%CI: 0,53; 0,93; p=bd i HR=0,72; 95%CI: 0,51; 1,01; p=bd). Wyniki przedstawiono w Tab. 141.

Tab. 141. Porównanie skuteczności niwolumabu z ipilimumabem w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią w populacji pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 1-49%: przeżycie ogólne (OS).

Badanie	Mediana obserwacji (zakres), m-ce	Niwolumab + ipilimumab + ChT		Chemioterapia		HR (95%CI), p-value
		zgony, n/N (%)	mediana OS (95%CI), m-ce	zgony, n/N (%)	mediana OS (95%CI), m-ce	
CheckMate 9LA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

	13,2 (6,4; 17,0)†	68/127	15,4 (12.6; NR)	78/106	10,4 (8,7; 12,4)	0,61 (0,44; 0,84), p=bd
	30,7 (23,3; bd)	bd/128	15,2 (12,6; 21,2)	bd/106	10,4 (8,7; 12,4)	0,70 (0,52; 0,94), p=bd
	42,6 (36,1; bd)	bd/128	15,2 (12,6; 12,2)	bd/106	10,4 (8,7; 12,4)	0,70 (0,53; 0,93), p=bd
	54,5 (49,1; 64,4)	bd/128	15,2 (12,6; 12,2)	bd/106	10,4 (8,7; 12,4)	0,72 (0,51; 1,01), p=bd

NR – nie osiągnięto

† odstęp międzykwartylowy (IQR)

[redacted]

8.13.5.2 Przeżycie wolne od progresji choroby

Wyniki w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby z badania CheckMate 9LA przedstawiono na podstawie 2 publikacji: Paz-Ares 2021 i Carbone 2023, odpowiednio dla mediany obserwacji wynoszącej 13,2 mies. i 54,5 mies. [redacted]

Wyniki badania CheckMate 9LA wskazują, że zarówno po medianie obserwacji wynoszącej [redacted] 13,2 mies. jak i 54,5 mies. wykazano istotną statystycznie przewagę niwolumabu skojarzonego z ipilimumabem i chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią w zakresie PFS (odpowiednio [redacted] p=bd i HR=0,69; 95%CI: 0,51; 0,94; p=bd; HR=0,75; 95%CI: 0,56; 1,00; p=bd). Wyniki przedstawiono w Tab. 142.

Tab. 142. Porównanie skuteczności niwolumabu z ipilimumabem w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią w populacji pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 1-49%: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).

Badanie	Mediana obserwacji (zakres), m-ce	Niwolumab + ipilimumab + ChT		Chemioterapia		HR (95%CI), p-value
		progresja choroby lub zgon, n/N (%)	mediana PFS (95%CI), m-ce	progresja choroby lub zgon, n/N (%)	mediana PFS (95%CI), m-ce	
CheckMate 9LA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	13,2 (6,4; 17,0)†	bd/127	6,9 (5,6; 8,9)	bd/106	5,3 (4,2; 5,7)	0,69 (0,51; 0,94), p=bd
	54,5 (49,1; 64,4)	bd/128	6,7 (4,5; 8,5)	bd/106	5,3 (4,2; 5,7)	0,75 (0,56; 1,00), p=bd

[redacted]

¶ mediana odpowiednio dla grupy z niwolumabem skojarzonych z ipilimumabem i chemioterapią oraz dla grupy z samą chemioterapią

8.13.5.3 Obiektywna odpowiedź na leczenie

Wyniki w zakresie obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) wg kryteriów RECIST 1.1. z badania CheckMate 9LA przedstawiono na podstawie 2 publikacji: Paz-Ares 2021 i Carbone 2024, odpowiednio dla mediany obserwacji wynoszącej 13,2 mies. i 54,5 mies. [redacted]

[redacted]

Wyniki badania CheckMate 9LA wskazują, że zarówno po medianie obserwacji wynoszącej [redacted] 13,2 mies. jak i 54,5 mies. wykazano istotną statystycznie przewagę niwolumabu skojarzonego z ipilimumabem i chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią w zakresie ORR (odpowiednio [redacted] i RR=1,61; 95%CI: 1,08; 2,39; p=0,020; RR=1,62; 95%CI: 1,08; 2,44; p=0,020). Wyniki przedstawiono w Tab. 143.

Tab. 143. Porównanie skuteczności niwolumabu z ipilimumabem monoterapii w porównaniu z chemioterapią w populacji pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 1-49%: obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) wg kryteriów RECIST 1.1.

Badanie	Mediana obserwacji (zakres), m-ce	Niwolumab + ipilimumab + ChT			Chemioterapia			RR (95%CI), p-value	RD (95%CI), p-value
		n	N	%	n	N	%		
CheckMate 9LA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	13,2 (6,4; 17,0)†	50	127	39,4	26	106	24,5	1,61 (1,08; 2,39) p=0,020	0,15 (0,03; 0,27) p=0,014
	54,5 (49,1; 64,4)	49	128	38,3	25	106	23,6	1,62 (1,08; 2,44) p=0,020	0,15 (0,03; 0,26) p=0,014

[redacted]

8.13.6 Bezpieczeństwo leczenia skojarzonego z chemioterapią

Poniżej zestawiono wyniki analizy bezpieczeństwa komparatorów w leczeniu skojarzonym z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią, przeprowadzonej na podstawie danych z badań pembrolizumabu (KEYNOTE-021G, KEYNOTE-189, KEYNOTE-407) i niwolumabu z ipilimumabem (CheckMate 9LA). Wyniki analizy bezpieczeństwa w poszczególnych badaniach komparatorów były przedstawiane dla całej populacji badania, bez uwzględnienia pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP i poziomem ekspresji PD-L1 1-49% (zgodnie ze wskazaniem refundacyjnym dla porównania z leczeniem skojarzonym immunoterapii z chemioterapią). W żadnym z badań nie wyizolowano oddzielnie wyników dla poziomu ekspresji PD-L1 <50% (wszystkie badania obejmowały pacjentów z ekspresją powyżej jak i poniżej 50%). W niniejszym podrozdziale w celach poglądowych zdecydowano się jednak przedstawić dostępne dane dla każdego z włączonych badań komparatorów.

W zakresie analizy bezpieczeństwa oceniano zdarzenia niepożądane 3.-5. stopnia nasilenia, zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym 3.-5. stopnia nasilenia oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

Wyniki badań wskazały, że leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią wiązało się z **istotnie większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym 3.-5. stopnia nasilenia** w większości analizowanych punktów czasowych poszczególnych badań (wyjątek stanowiła mediana obserwacji 10,5 mies. w badaniu KEYNOTE-189, dla której nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w zakresie analizowanego punktu końcowego). Ponadto, na podstawie badań

KEYNOTE-189 i KEYNOTE-407 oraz CheckMate 9LA wykazano, że leczenie odpowiednio pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią oraz niwolumabem z imiplimumabem w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią wiąże się z istotnie **większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia** dla każdej mediany obserwacji, w zakresie której raportowano wyniki. Wyniki przedstawiono w Tab. 144.

Tab. 144. Porównanie bezpieczeństwa komparatorów w leczeniu skojarzonym z chemioterapią z samą chemioterapią: zdarzenia niepożądane 3.-5. stopnia nasilenia, zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym 3.-5. stopnia nasilenia oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

Badanie	Populacja	Zdarzenie niepożądane	Mediana obserwacji (zakres), m-ce	Immunoterapia + chemioterapia			Chemioterapia			RR (95%CI), p-value	RD (95%CI), p-value
				n	N	%	n	N	%		
Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs. chemioterapia											
KEYNOTE-021G	Niepłaskonabłonkowy NDRP z jakąkolwiek ekspresją PD-L1	AE 3.-5. stopnia nasilenia	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		irAE 3.-5. stopnia nasilenia	10,6 (8,2; 13,3)†	2	59	3,4	1	62	1,6	2,10 (0,20; 22,57) p=0,540	0,02 (-0,04; 0,07) p=0,533
			49,4 (43,5; 55,4)	2	59	3,4	0	62	0,0	5,25 (0,26; 107,12) p=0,281	0,03 (-0,02; 0,09) p=0,228
		AE prowadzące do przerwania leczenia	10,6 (8,2; 13,3)†	6	59	10,2	6	62	9,7	1,05 (0,36; 3,08) p=0,928	0,00 (-0,10; 0,11) p=0,928
KEYNOTE-189	Niepłaskonabłonkowy NDRP z jakąkolwiek ekspresją PD-L1	AE 3.-5. stopnia nasilenia	10,5 (0,2; 20,4)	272	405	67,2	133	202	65,8	1,02 (0,90; 1,15) p=0,747	0,01 (-0,07; 0,09) p=0,746
			23,1 (18,6; 30,9)	291	405	71,9	135	202	66,8	1,08 (0,96; 1,21) p=0,216	0,05 (-0,03; 0,13) p=0,209
			31,0 (26,5; 38,8)	292	405	72,1	135	202	66,8	1,08 (0,96; 1,21) p=0,194	0,05 (-0,03; 0,13) p=0,187
			46,3 (41,8; 54,1)	292	405	72,1	135	202	67,3	1,08 (0,96; 1,21) p=0,194	0,05 (-0,03; 0,13) p=0,187
			64,6 (60,1; 72,4)	295	405	72,8	136	202	67,3	1,08 (0,97; 1,21) p=0,172	0,06 (-0,02; 0,13) p=0,165
		irAE 3.-5. stopnia nasilenia	10,5 (0,2; 20,4)	36	405	8,9	9	202	4,5	2,00 (0,98; 4,06) p=0,057	0,04 (0,00; 0,08) p=0,029
			23,1 (18,6; 30,9)	44	405	10,9	9	202	4,5	2,44 (1,21; 4,90) p=0,012	0,06 (0,02; 0,11) p=0,003
			31,0 (26,5; 38,8)	49	405	12,1	9	202	4,5	2,72 (1,36; 5,42) p=0,005	0,08 (0,03; 0,12) p<0,001
			46,3 (41,8; 54,1)	51	405	12,6	9	202	4,5	2,83 (1,42; 5,62) p=0,003	0,08 (0,04; 0,12) p<0,001
			64,6 (60,1; 72,4)	52	405	12,8	9	202	4,5	2,88 (1,45; 5,73) p=0,003	0,08 (0,04; 0,13) p<0,001

		AE prowadzące do przerwania leczenia	10,5 (0,2; 20,4)	112	405	27,7	30	202	14,9	1,86 (1,29; 2,68) p=0,001	0,13 (0,06; 0,19) p<0,001
			23,1 (18,6; 30,9)	136	405	33,6	33	202	16,3	2,06 (1,46; 2,89) p<0,001	0,17 (0,10; 0,24) p<0,001
			31,0 (26,5; 38,8)	146	405	36,0	35	202	17,3	2,08 (1,50; 2,89) p<0,001	0,19 (0,12; 0,26) p<0,001
			64,6 (60,1; 72,4)	145	405	35,8	35	202	17,3	2,07 (1,49; 2,87) p<0,001	0,18 (0,11; 0,25) p<0,001
KEYNOTE-407	Płaskonabłonkowy NDRP z jakąkolwiek ekspresją PD-L1	AE 3.-5. stopnia nasilenia	7,8 (0,1; 19,1)	194	278	69,8	191	280	68,2	1,02 (0,92; 1,14) p=0,689	0,02 (-0,06; 0,09) p=0,688
			14,3 (0,1; 31,3)	206	278	74,1	195	280	69,6	1,06 (0,96; 1,18) p=0,242	0,04 (-0,03; 0,12) p=0,241
			40,1 (33,1; 49,4)	208	278	74,8	196	280	70,0	1,07 (0,96; 1,18) p=0,203	0,05 (-0,03; 0,12) p=0,202
			56,9 (49,9; 66,2)	208	278	74,8	196	280	70,0	1,07 (0,96; 1,18) p=0,203	0,05 (-0,03; 0,12) p=0,202
		irAE 3.-5. stopnia nasilenia	7,8 (0,1; 19,1)	30	278	10,8	9	280	3,2	3,36 (1,62; 6,94) p=0,001	0,08 (0,03; 0,12) p<0,001
			14,3 (0,1; 31,3)	37	278	13,3	9	280	3,2	4,14 (2,04; 8,42) p<0,001	0,10 (0,06; 0,15) p<0,001
			40,1 (33,1; 49,4)	36	278	12,9	9	280	3,2	4,03 (1,98; 8,21) p<0,001	0,10 (0,05; 0,14) p<0,001
			56,9 (49,9; 66,2)	37	278	13,3	9	280	3,2	4,14 (2,04; 8,42) p<0,001	0,10 (0,06; 0,15) p<0,001
		AE prowadzące do przerwania leczenia	7,8 (0,1; 19,1)	65	278	23,4	33	280	11,8	1,98 (1,35; 2,91) p<0,001	0,12 (0,05; 0,18) p<0,001
			14,3 (0,1; 31,3)	76	278	27,3	37	280	13,2	2,07 (1,45; 2,95) p<0,001	0,14 (0,08; 0,21) p<0,001
			40,1 (33,1; 49,4)	80	278	28,8	37	280	13,2	2,18 (1,53; 3,10) p<0,001	0,16 (0,09; 0,22) p<0,001
			56,9 (49,9; 66,2)	80	278	28,8	37	280	13,2	2,18 (1,53; 3,10) p<0,001	0,16 (0,09; 0,22) p<0,001
Niwolumab z ipilimumabem skojarzony z chemioterapią vs. chemioterapia											
CheckMate 9LA	Płasko- lub niepłaskonabłonkowy	AE 3.-5. stopnia nasilenia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

	NDRP z jakąkolwiek ekspresją PD-L1	irAE 3.-5. stopnia nasilenia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		AE prowadzące do przerwania leczenia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

AE - zdarzenia niepożądane, irAE - zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym

† odstęp międzykwartylowy (IQR)

[redacted]

8.14Skale i kwestionariusze zastosowane w badaniach włączonych do analizy

8.14.1 Kryteria odpowiedzi na leczenie guzów litych RECIST 1.1

Poniżej przedstawiono definicje zmian mierzalnych i niemierzalnych wg RECIST 1.1 (Tab. 145), kryteria odpowiedzi na leczenie guzów litych oraz definicje najlepszej ogólnej odpowiedzi na leczenie (Tab. 147).

Tab. 145. Zmiany mierzalne i niemierzalne wg kryteriów RECIST 1.1 (Eisenhauer 2009).

Parametr	Definicja
Zmiany mierzalne	- zmiany o wielkości ≥10 mm w badaniu tomografii komputerowej (przy grubości warstwy <5 mm), - pomiar suwmiarką ≥10 mm w badaniu klinicznym (zmiany, których nie można dokładnie zmierzyć suwmiarką, należy odnotować jako niemierzalne), - węzły chłonne ≥15 mm: zmiany mierzalne w osi krótkiej w badaniu tomografii komputerowej (przy grubości warstwy < 5 mm. Pomiar początkowy i podczas obserwacji dotyczy wyłącznie osi krótkiej.
Zmiany niemierzalne	- wszystkie inne zmiany, w tym małe zmiany (najdłuższa średnica < 10 mm lub patologiczne węzły chłonne z krótszą osią ≥ 10 mm ale < 15 mm), - zmiany kostne, zapalenie opon miękkich, wodobrzusze, wysięk opłucnowy/osierdziowy, zapalenie naczyń chłonnych skóry/płuc, zapalną chorobę piersi i guzy brzuszne (nie będące w obserwacji w badaniach CT, MRI lub PET).

Tab. 146. Kryteria odpowiedzi na leczenie guzów litych wg RECIST 1.1 (Eisenhauer 2009, Kruczała 2018).

Odpowiedź na leczenie	Zmiany docelowe	Zmiany niedocelowe
Całkowita odpowiedź (ang. *complete response*, CR)	- zniknięcie wszystkich zmian będących celem leczenia, - wszelkie patologiczne węzły chłonne, niezależnie od tego, czy są to zmiany docelowe, muszą mieć redukcję w osi krótkiej do <10 mm	- zanik wszystkich zmian niedocelowych i normalizacja poziomu markera nowotworowego, - wszystkie węzły chłonne muszą mieć niepatologiczną wielkość (<10 mm oś krótka)
Częściowa odpowiedź (ang. *partial response*, PR)	- ≥30% zmniejszenie sumy średnic docelowych zmian, przyjmując jako odniesienie sumaryczną sumę średnic	- nd
Brak całkowitej odpowiedzi i/lub brak progresji (ang. *non-CR/non-PD*)	- nd	- utrzymywanie się jednej lub więcej zmian niedocelowych i/lub utrzymanie poziomu markera nowotworowego powyżej normy
Progresja choroby (ang. *progressive disease*, PD)	- ≥20% wzrost sumy średnic docelowych zmian chorobowych, przyjmując jako odniesienie najmniejszą sumę w badaniu (obejmuje sumę wyjściową, jeśli jest najmniejsza w badaniu), - oprócz względnego wzrostu o ≥20%, bezwzględny wzrost musi wynosić ≥5 mm lub pojawienie się co najmniej jednej nowej zmiany albo	- pojawienie się jednej lub więcej nowych zmian i/lub jednoznaczne, - progresja istniejących zmian nie docelowych, Jednoznaczna progresja zwykle nie powinna przebijać statusu docelowej zmiany. Musi być reprezentatywna dla ogólnej zmiany stanu choroby, a nie dla pojedynczego wzrostu zmiany.

	jednoznaczna progresja zmian niedocelowych	
Stabilna choroba (ang. *stable disease*, SD)	- brak spełnienia kryteriów PR lub PD.	- nd

Tab. 147. Najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1 (Eisenhauer 2009).

Ocena odpowiedzi na leczenie zmiany docelowej	Ocena odpowiedzi na leczenie zmiany niedocelowej	Nowe zmiany	Ogólna odpowiedź*
CR	CR	Brak	**CR**
CR	Non-CR/non-PD	Brak	**PR**
CR	Nie oceniane	Brak	**PR**
PR	Non-CR/non-PD/nie oceniane	Brak	**PR**
SD	Non-CR/non-PD/nie oceniane	Brak	**SD**
PD	Jakakolwiek	Występują/brak	**PD**
Jakakolwiek	PD	Występują/brak	**PD**
Jakakolwiek	Jakakolwiek	Występują	**PD**

* w wyjątkowych okolicznościach jednoznaczna progresja w zmiana niebędących zmianami docelowymi może być uznana za progresję choroby

8.14.2 Skala sprawności ECOG

Stopień sprawności	Definicja
0	Sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności
1	Obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy
2	Zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, spędza w łóżku około połowy dnia
3	Ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, spędza w łóżku ponad połowę dnia
4	Konieczność opieki osoby drugiej, spędza w łóżku cały dzień
5	Zgon

8.14.3 Kwestionariusz EORTC QLQ-C30

Poniżej zamieszczono angielską wersję ogólną kwestionariusza jakości życia pacjentów z nowotworami *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30* EORTC QLQ-C30 (EORTC 1995).

AXSANA-Study

POLISH



Patient ID: PL - _ _ _ _ - _ _ _ _

EORTC QLQ-C30 (version 3.0.)

Date:

Jesteśmy zainteresowani niektórymi sprawami związanymi z Panem/ią i Pana/i zdrowiem. Prosimy o odpowiedź na wszystkie pytania, wybierając numeru, który najbardziej odpowiada Panu/i. Nie ma odpowiedzi „prawidłowych" lub „nieprawidłowych". Wszystkie udzielone informacje pozostaną ściśle poufne.

	Wcale	Trochę	Znacznie	Bardzo
1. Czy ma Pan/i kłopoty przy wykonywaniu męczących czynności, np. przy dźwiganiu ciężkiej torby z zakupami lub walizki?	1	2	3	4
2. Czy długi spacer męczy Pana/ią?	1	2	3	4
3. Czy krótki spacer poza domem sprawia Panu/i trudności?	1	2	3	4
4. Czy musi Pan/i leżeć w łóżku lub siedzieć w fotelu w ciągu dnia?	1	2	3	4
5. Czy potrzebuje Pan/i pomocy przy jedzeniu, ubieraniu się, myciu się lub korzystaniu z toalety?	1	2	3	4

Czy w ostatnim tygodniu:	Wcale	Trochę	Znacznie	Bardzo
6. Był/a Pan/i ograniczony/a w wykonywaniu pracy lub innych codziennych czynności?	1	2	3	4
7. Był/a Pan/i ograniczony/a w realizowaniu swoich hobby lub innych przyjemności?	1	2	3	4
8. Odczuwał/a Pan/i duszności?	1	2	3	4
9. Miał/a Pan/i bóle?	1	2	3	4
10. Potrzebował/a Pan/i odpoczynku?	1	2	3	4
11. Miał/a Pan/i trudności ze snem?	1	2	3	4
12. Odczuwał/a Pan/i osłabienie?	1	2	3	4
13. Odczuwał/a Pan/i brak apetytu?	1	2	3	4
14. Odczuwał/a Pan/i nudności?	1	2	3	4
15. Wymiotował/a Pan/i?	1	2	3	4
16. Miewał/a Pan/i zaparcia?	1	2	3	4

Proszę wypełnić następną stronę

POLISH

Czy w ostatnim tygodniu:	Wcale	Trochę	Znacznie	Bardzo
17. Miewał/a Pan/i biegunkę?	1	2	3	4
18. Był/a Pan/i zmęczony/a?	1	2	3	4
19. Ból przeszkadzał Panu/i w codziennych zajęciach?	1	2	3	4
20. Miał/a Pan/i trudności w skupianiu się np. przy czytaniu gazety lub oglądaniu telewizji?	1	2	3	4
21. Czuł/a się Pan/i spięty/a?	1	2	3	4
22. Martwił/a się Pan/i?	1	2	3	4
23. Czuł/a się Pan/i rozdrażniony/a?	1	2	3	4
24. Czuł/a się Pan/i przygnębiony/a?	1	2	3	4
25. Miał/a Pan/i trudności w zapamiętywaniu?	1	2	3	4
26. Stan Pana/i zdrowia lub leczenie zakłócały Pana/i życie rodzinne?	1	2	3	4
27. Stan Pana/i zdrowia lub leczenie przeszkadzały w Pana/i życiu towarzyskim?	1	2	3	4
28. Stan Pana/i zdrowia lub leczenie powodowały kłopoty finansowe?	1	2	3	4

Przy następnych pytaniach proszę zakreślić cyfrę od 1 do 7, która najbardziej Pana/i dotyczy

29. Jak ocenia Pan/i ogólny stan swojego zdrowia w ubiegłym tygodniu?

1	2	3	4	5	6	7
bardzo zły						doskonały

30. Jak ocenia Pan/i ogólną jakość swego życia w ubiegłym tygodniu?

1	2	3	4	5	6	7
bardzo zła						doskonała

© Copyright 1995 EORTC Study Group on Quality of Life. Wszystkie prawa zastrzeżone. Wersja 3.0

8.14.4 Kwestionariusz EORTC QLQ-LC13

Poniżej zamieszczono angielską wersję ogólną kwestionariusza jakości życia pacjentów z nowotworami *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13* EORTC QLQ-LC13 (EORTC 1995).

ENGLISH

EORTC QLQ - LC13

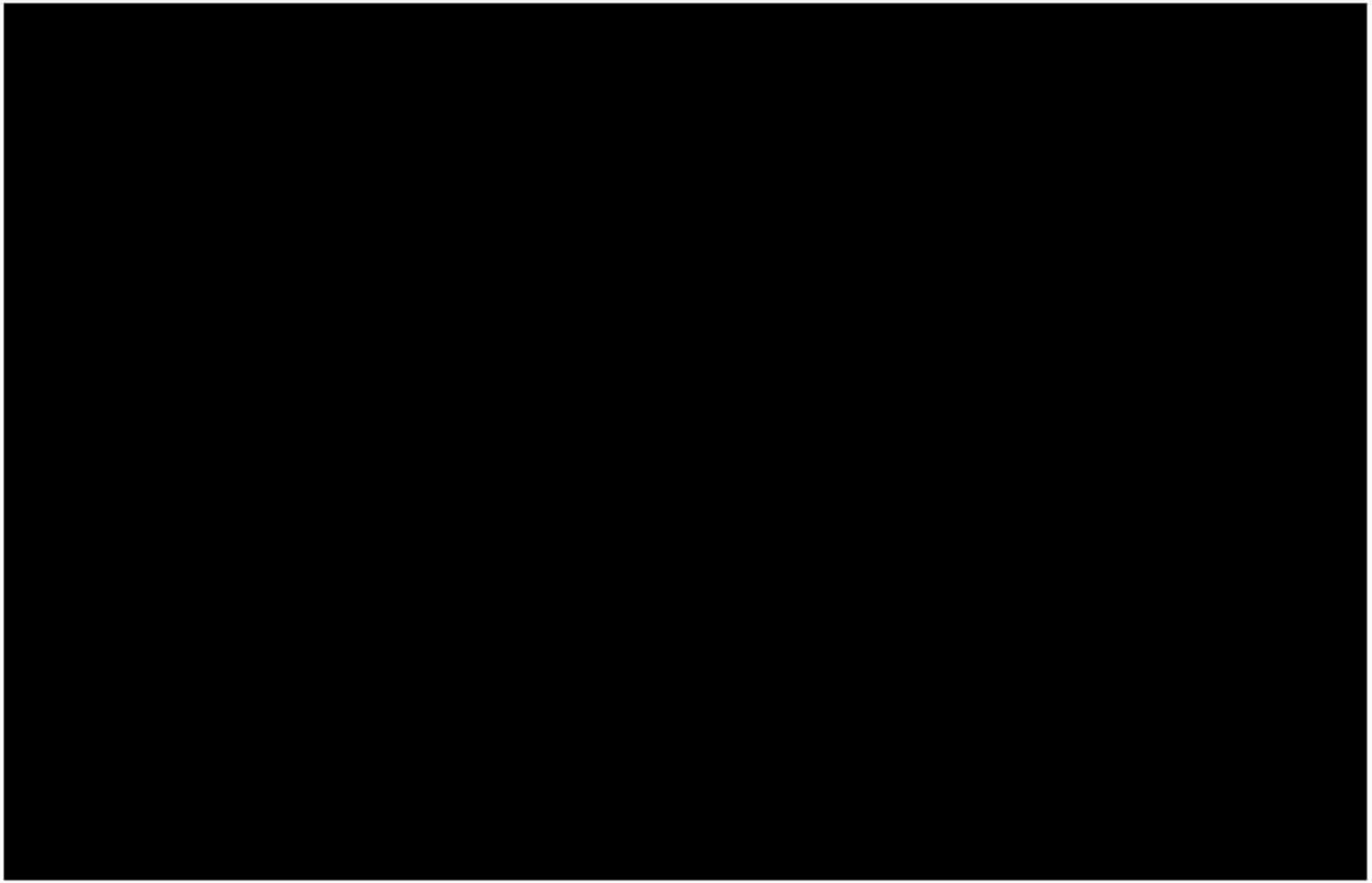
Patients sometimes report that they have the following symptoms or problems. Please indicate the extent to which you have experienced these symptoms or problems during the past week. Please answer by circling the number that best applies to you.

During the past week :		**Not at All**	**A Little**	**Quite a Bit**	**Very Much**
31.	How much did you cough?	1	2	3	4
32.	Did you cough up blood?	1	2	3	4
33.	Were you short of breath when you rested?	1	2	3	4
34.	Were you short of breath when you walked?	1	2	3	4
35.	Were you short of breath when you climbed stairs?	1	2	3	4
36.	Have you had a sore mouth or tongue?	1	2	3	4
37.	Have you had trouble swallowing?	1	2	3	4
38.	Have you had tingling hands or feet?	1	2	3	4
39.	Have you had hair loss?	1	2	3	4
40.	Have you had pain in your chest?	1	2	3	4
41.	Have you had pain in your arm or shoulder?	1	2	3	4
42.	Have you had pain in other parts of your body?	1	2	3	4
	If yes, where _____				
43.	Did you take any medicine for pain?				
	1 No 2 Yes				
	If yes, how much did it help?	1	2	3	4

SPECIMEN

© QLQ-C30-LC13 Copyright 1994 EORTC Quality of life Group. All rights reserved

[redacted]











[redacted]



[redacted]





[redacted]

[redacted]



[redacted]



8.18 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2. 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.	Data wyszukiwania publikacji pierwotnych: 27.05.2024 - wnioskowana interwencja, 27.05.2024 - komparatory
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
opis problemu zdrowotnego	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
opis technologii opcjonalnych	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdziały 4.2, 8.12, 8.13.2
kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdział 3.2
wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdział 4.1
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdziały 4.2.1, 4.2.1.4 Aneksy 8.12.2.1, 8.12.2.4, 8.13.2.1, 8.13.2.4
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdział 4.2.1.4 Aneksy 8.12.2.4, 8.13.2.4
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi	Dobór komparatorów opisany w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdział 8.7, 8.9, 8.10
opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks 8.1, 8.2
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdział 4.2 Aneksy 8.12.2, 8.13.2
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdział 4.2.1 Aneksy 8.12.2, 8.13.2
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	Rozdziały 4.4, 4.5 Aneksy 8.12.3, 0, 8.13.3, 8.13.4, 8.13.5, 8.13.6
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdział 4.7
§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	-

Spis rycin

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią włączonych do opracowania (PRISMA). 35

Ryc. 2. Analiza przeżycia ogólnego (OS) w populacji ITT pacjentów z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP oraz z ekspresją PD-L1≥1% w badaniu EMPOWER-Lung 3 (źródło: EMA Libtayo Assessment Report). 54

Ryc. 3. Analiza przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w populacji pacjentów z zaawansowanym NDRP z jakimkolwiek typem histologicznym i z ekspresją PD-L1 ≥1% w badaniu EMPOWER-Lung 3 (źródło: EMA Libtayo Assessment report). 58

Ryc. 4. Porównanie zmian ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (GHS/QoL) i funkcjonowania w grupach leczonych cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią (CEMI + ChT) oraz samą chemioterapią (PBO + ChT) u pacjentów z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP w odniesieniu do początku badania wg wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 GHS/QoL (Makharadze 2023b). 67

Ryc. 5. Szacunkowa ogólna zmiana wyniku w stosunku do wartości wyjściowych w grupach leczonych cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią (CEMI + ChT) oraz samą chemioterapią (PBO + ChT) u pacjentów z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP: EORTC: QLQ-C30 GHS/QoL plus skala funkcjonowania (Makharadze 2023b). 67

Ryc. 6. Klinicznie znaczące pogorszenie (TTD) w grupach leczonych cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią (CEMI + ChT) oraz samą chemioterapią (PBO + ChT) u pacjentów z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP: wyniki z kwestionariusza EORTC QLQ-C30 GHS/QoL (Makharadze 2023b). 68

Ryc. 7. Klinicznie znaczące pogorszenie (TTD) w grupach leczonych cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią (CEMI + ChT) oraz samą chemioterapią (PBO + ChT) u pacjentów z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP: wyniki z kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w zakresie funkcjonowania fizycznego (Makharadze 2023b). 69

Ryc. 8. Porównanie ogólnej skali zdrowia w grupach leczonych cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią (CEMI + ChT) oraz samą chemioterapią (PBO + ChT) u pacjentów z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP w odniesieniu do początku badania: skala objawów kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w zakresie skali objawów.(Makharadze 2023b). 70

Ryc. 9. Klinicznie znaczące pogorszenie (TTD) w grupach leczonych cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią (CEMI + ChT) oraz samą chemioterapią (PBO + ChT) u pacjentów z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP: wyniki z kwestionariusza EORTC QLQ-C30 GHS/QoL w zakresie bólu (Makharadze 2023b). 70

Ryc. 10. Kliniczne znaczące pogorszenie (TTD) w grupach leczonych cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią (CEMI + ChT) oraz samą chemioterapią (PBO + ChT) u pacjentów z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP: wyniki z kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w zakresie duszności (Makharadze 2023b). 71

Ryc. 11. Porównanie ogólnej skali zdrowia w grupach leczonych cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią (CEMI + ChT) oraz samą chemioterapią (PBO + ChT) u pacjentów z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP w odniesieniu do początku badania EORTC QLQ-LC13: skala objawów (Makharadze 2023b). 72

Ryc. 12. Szacunkowa ogólna zmiana wyniku skali objawów w stosunku do wartości wyjściowych w grupach leczonych cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią (CEMI + ChT) oraz samą chemioterapią (PBO + ChT) u pacjentów z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP: EORTC: QLQ-LC13 (Makharadze 2023b). 73

Ryc. 13. Porównanie ogólnej skali zdrowia w odniesieniu do początku badania u pacjentów z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 1-49%: wyniki kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz LC-13 (Makharadze 2023a). 74

Ryc. 14. Porównanie czasu do ostatecznego, istotnego klinicznie, pogorszenia z wyłączeniem śmierci w odniesieniu do początku badania u pacjentów z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 1-49%: kwestionariusz EORTC QLQ-C30 oraz LC-13 (Makharadze 2023a). 75

Ryc. 15.Porównanie ogólnej skali zdrowia w odniesieniu do początku badania u pacjentów z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 ≥50%: wyniki kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz LC-13 (Makharadze 2023a). 77

Ryc. 16. Działania niepożądane związane z leczeniem cemiplimabem odnotowane w systemie FAERS (FAERS data). 120

Ryc. 17. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych pembrolizumabu w monoterapii włączonych do opracowania (PRISMA) na dzień 27.05.2024r. 183

Ryc. 18. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych atezolizumabu w monoterapii włączonych do opracowania (PRISMA) na dzień 27.05.2024r. 184

Ryc. 19. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych cemiplimabu w monoterapii włączonych do opracowania (PRISMA) na dzień 27.05.2024. 185

Ryc. 20. Metaanaliza skuteczności pembrolizumabu w monoterapii w porównaniu z chemioterapią w populacji pacjentów z NDRP i ekspresją PD-L1 ≥ 50% na podstawie badań KEYNOTE-024 i KEYNOTE-042 dla mediany odpowiednio 11,2 i 12,8 miesięcy obserwacji: przeżycie ogólne (OS); miara wyniku – iloraz ryzyka (HR). 211

Ryc. 21. Metaanaliza skuteczności pembrolizumabu w monoterapii w porównaniu z chemioterapią w populacji pacjentów z NDRP i ekspresją PD-L1 ≥ 50% na podstawie badań KEYNOTE-024 i KEYNOTE-042 dla mediany odpowiednio 44,4 i 46,9 miesięcy obserwacji: przeżycie ogólne (OS); miara wyniku – iloraz ryzyka (HR). 211

Ryc. 22. Metaanaliza skuteczności pembrolizumabu w monoterapii w porównaniu z chemioterapią w populacji pacjentów z NDRP i ekspresją PD-L1 ≥ 50% na podstawie badań KEYNOTE-024 i KEYNOTE-042 dla mediany odpowiednio 59,9 i 61,1 miesięcy obserwacji: przeżycie ogólne (OS); miara wyniku – iloraz ryzyka (HR). 211

Ryc. 23. Metaanaliza skuteczności pembrolizumabu w monoterapii w porównaniu z chemioterapią w populacji pacjentów z NDRP i ekspresją PD-L1 ≥ 50% na podstawie badań KEYNOTE-024 i KEYNOTE-042 dla mediany odpowiednio 11,2 i 12,8 miesięcy obserwacji: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); miara wyniku – iloraz ryzyka (HR). 214

Ryc. 24. Metaanaliza skuteczności pembrolizumabu w monoterapii w porównaniu z chemioterapią w populacji pacjentów z NDRP i ekspresją PD-L1 ≥ 50% na podstawie badań KEYNOTE-024 i KEYNOTE-042 dla mediany odpowiednio 59,9 i 61,1 miesięcy obserwacji: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); miara wyniku – iloraz ryzyka (HR). 214

Ryc. 25. Metaanaliza skuteczności pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią w populacji pacjentów z NDRP i ekspresją PD-L1 ≥ 50% na podstawie badań KEYNOTE-024 i KEYNOTE-042 dla mediany odpowiednio 11,2 i 12,8 miesięcy obserwacji: obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR); miara wyniku – ryzyko względne (RR). 216

Ryc. 26. Metaanaliza skuteczności pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią w populacji pacjentów z NDRP i ekspresją PD-L1 ≥ 50% na podstawie badań KEYNOTE-024 i KEYNOTE-042 dla mediany odpowiednio 59,9 i 61,1 miesięcy obserwacji: obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR); miara wyniku – ryzyko względne (RR). 217

Ryc. 27. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych pembrolizumabu w leczeniu skojarzonym z chemioterapią włączonych do opracowania (PRISMA) na dzień 27.05.2024r. 223

Ryc. 28. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych niwolumabu skojarzonego z ipilimumabem i chemioterapią włączonych do opracowania (PRISMA) na dzień 27.05.2024r. 224

Ryc. 29. Metaanaliza skuteczności pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią w populacji pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 ≥1-49% na podstawie badań KEYNOTE-021G i KEYNOTE-189 dla mediany odpowiednio 10,6 i 10,5 miesięcy obserwacji: obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR); miara wyniku – ryzyko względne (RR). 248

Ryc. 30. Metaanaliza skuteczności pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią w populacji pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 ≥1-49% na podstawie badań KEYNOTE-021G i KEYNOTE-189 dla mediany odpowiednio 23,9 i 23,1 miesięcy obserwacji: obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR); miara wyniku – ryzyko względne (RR). 249

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO. 19

Tab. 2. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego. 22

Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg Wytycznych Przeprowadzenia Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016). 24

Tab. 4. Zestawienie charakterystyki, kluczowych wyników i wniosków z odnalezionego opracowania wtórnego dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca. 30

Tab. 5. Charakterystyka badania pierwotnego włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu (Libtayo®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą o związki platyny w leczeniu NDRP. 37

Tab. 6. Charakterystyka badania pierwotnego włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu (Libtayo®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą o związki platyny w leczeniu NDRP. 37

Tab. 7. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy. 39

Tab. 8. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy. 39

Tab. 9. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z badania pierwotnego zakwalifikowanego do analizy. 40

Tab. 10. Charakterystyka pacjentów z badania EMPOWER-Lung 3, niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1. 42

Tab. 11. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu klinicznym zakwalifikowanym do analizy. 42

Tab. 12. Charakterystyka pacjentów z badania EMPOWER-Lung 3, z wyłączeniem pacjentów z PD-L1 ≥1%. 43

Tab. 13. Zestawienie punktów końcowych badania klinicznego włączonego do analizy. 45

Tab. 14. Porównanie charakterystyki badań cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z komparatorami przyjętymi w populacji pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP i poziomem ekspresji ≥50%. 48

Tab. 15. Porównanie charakterystyki badań cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z komparatorami przyjętymi w populacji pacjentów z NDRP i poziomem ekspresji <50%. 51

Tab. 16. Porównanie skuteczności cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią w populacji pacjentów z NDRP, z ekspresją PD-L1≥1%: przeżycie ogólne (OS) (EMA Libtayo Assessment report). 54

Tab. 17. Porównanie skuteczności cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP oraz ekspresją PD-L1 ≥50% po medianie obserwacji wynoszącej 16,4 mies.: przeżycie ogólne (OS) (EMA Libtayo® Assessment Report). 55

Tab. 18. Porównanie skuteczności cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym lub

niepłaskonabłonkowym NDRP oraz ekspresją PD-L1 ≥50% po medianie obserwacji wynoszącej 28,4 mies.: przeżycie ogólne (OS) (EMA Libtayo® Assessment Report)..... 55

Tab. 19. Porównanie skuteczności cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią w populacji pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP oraz ekspresją PD-L1 1-49% po medianie obserwacji wynoszącej 28,4 mies.: przeżycie ogólne (OS) (Makharadze 2023a)..... 56

Tab. 20. Porównanie skuteczności cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP oraz ekspresją PD-L1 1-49% po medianie obserwacji wynoszącej 28,4 mies.: przeżycie ogólne (OS) (Makharadze 2023a)..... 56

Tab. 21. Porównanie skuteczności cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP oraz ekspresją PD-L1 1-49% po medianie obserwacji wynoszącej 16,4 mies.: przeżycie ogólne (OS) (EMA Libtayo® Assessment Report)..... 57

Tab. 22. Porównanie skuteczności cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP oraz ekspresją PD-L1 1-49% po medianie obserwacji wynoszącej 28,4 mies.: przeżycie ogólne (OS) (EMA Libtayo® Assessment Report)..... 57

Tab. 23. Porównanie skuteczności cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP, z potwierdzoną ekspresją PD-L1≥1%: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) (EMA Libtayo Assessment report)..... 58

Tab. 24. Porównanie skuteczności cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP oraz ekspresją PD-L1 ≥50% po medianie obserwacji wynoszącej 16,4 mies.: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) (EMA Libtayo® Assessment Report). 59

Tab. 25. . Porównanie skuteczności cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią z wyłącznie chemioterapią w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP oraz ekspresją PD-L1 ≥50% po medianie obserwacji wynoszącej 28,4 mies.: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) (EMA Libtayo® Assessment Report). 60

Tab. 26. Porównanie skuteczności cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią w populacji pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP oraz ekspresją PD-L1 1-49% po medianie obserwacji wynoszącej 28,4 mies.: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) (Makharadze 2023a). 60

Tab. 27. Porównanie skuteczności cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP oraz ekspresją PD-L1 1-49% po medianie obserwacji wynoszącej 28,4 mies.: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) (Makharadze 2023a). 61

Tab. 28. Porównanie skuteczności cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP oraz ekspresją PD-L1 1-49% po medianie obserwacji wynoszącej 16,4 mies.: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) (EMA Libtayo® Assessment Report). 61

Tab. 29. Porównanie skuteczności cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP oraz ekspresją PD-L1 1-49% po medianie obserwacji

wynoszącej 28,4 mies.: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) (EMA Libtayo® Assessment Report). 61

Tab. 30. Porównanie skuteczności cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią w populacji ITT po medianie obserwacji wynoszącej 16,4 miesiąca: odpowiedź na leczenie (ORR) wg kryteriów RECIST (ChPL Libtayo®). 62

Tab. 31. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie w populacji pacjentów z jakimkolwiek typem histologicznym NDRP i ekspresją PD-L1 ≥1% (ChPL Libtayo®)..... 63

Tab. 32. Porównanie skuteczności cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP oraz ekspresją PD-L1 ≥50% po medianie obserwacji wynoszącej 16,4 mies.: odpowiedź na leczenie (ORR) (EMA Libtayo® Assessment Report)..... 63

Tab. 33. Porównanie skuteczności cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP oraz ekspresją PD-L1 ≥50% po medianie obserwacji wynoszącej 28,4 mies.: odpowiedź na leczenie (ORR) (EMA Libtayo® Assessment Report)..... 63

Tab. 34. Porównanie skuteczności cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią w populacji pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP oraz ekspresją PD-L1 1-49% po medianie obserwacji wynoszącej 28,4 mies.: odpowiedź na leczenie (ORR) (Makharadze 2023a)..... 64

Tab. 35. Porównanie skuteczności cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP oraz ekspresją PD-L1 1-49% po medianie obserwacji wynoszącej 28,4 mies.: odpowiedź na leczenie (ORR) (Makharadze 2023a)..... 64

Tab. 36. Porównanie skuteczności cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP oraz ekspresją PD-L1 1-49% po medianie obserwacji wynoszącej 16,4 mies.: odpowiedź na leczenie (ORR) (EMA Libtayo® Assessment Report)..... 65

Tab. 37. Porównanie skuteczności cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP oraz ekspresją PD-L1 1-49% po medianie obserwacji wynoszącej 28,4 mies.: odpowiedź na leczenie (ORR) (EMA Libtayo® Assessment Report)..... 65

Tab. 38. Wyniki jakości życia pacjentów z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP w grupach leczonych cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią oraz samą chemioterapią zarejestrowane na początku badania: średnia zmiana ogólnego stanu zdrowia/jakości życia oceniana według kwestionariusza QLQ-C30 (Makharadze 2023b). 66

Tab. 39. Wyniki jakości życia pacjentów z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP w grupach leczonych cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią oraz samą chemioterapią z początku badania: średnia zmiana ogólnego stanu zdrowia/jakości życia oceniana według kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 (Makharadze 2023b). 72

Tab. 40. Porównanie pośrednie skuteczności cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z pembrolizumabem w monoterapii w populacji pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 ≥50%: przeżycie ogólne (OS)..... 79

Tab. 41. Porównanie pośrednie skuteczności cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z pembrolizumabem w monoterapii w populacji pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 ≥50%: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)..... 81

Tab. 42. Porównanie pośrednie skuteczności cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z pembrolizumabem w monoterapii w populacji pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 ≥50%: obiektywna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1..... 82

Tab. 43. Porównanie pośrednie skuteczności cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z atezolizumabem w monoterapii w populacji pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 ≥50%: przeżycie ogólne (OS)..... 83

Tab. 44. Porównanie pośrednie skuteczności cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z atezolizumabem w monoterapii w populacji pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 ≥50%: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)..... 83

Tab. 45. Porównanie pośrednie skuteczności cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z atezolizumabem w monoterapii w populacji pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 ≥50%: obiektywna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1..... 84

Tab. 46. Porównanie pośrednie skuteczności cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z cemiplimabem w monoterapii w populacji pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 ≥50%: przeżycie ogólne (OS)..... 85

Tab. 47. Porównanie pośrednie skuteczności cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z cemiplimabem w monoterapii w populacji pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 ≥50%: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)..... 85

Tab. 48. Porównanie pośrednie skuteczności cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z cemiplimabem w monoterapii w populacji pacjentów z płasko- i niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 ≥50%: obiektywna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1..... 86

Tab. 49. Porównanie pośrednie skuteczności cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią w populacji pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 1-49%: przeżycie ogólne (OS)..... 87

Tab. 50. Porównanie pośrednie skuteczności cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią w populacji pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 1-49%: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)..... 87

Tab. 51. Porównanie pośrednie skuteczności cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią w populacji pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 1-49%: obiektywna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1. 88

Tab. 52. Porównanie pośrednie skuteczności cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 1-49%: przeżycie ogólne (OS)..... 89

Tab. 53. Porównanie pośrednie skuteczności cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią w populacji

pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 1-49%: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)..... 89

Tab. 54. Porównanie pośrednie skuteczności cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 1-49%: obiektywna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1. 90

Tab. 55. Porównanie pośrednie skuteczności cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z niwolumabem i ipilimumabem skojarzonymi z chemioterapią w populacji pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 1-49%: przeżycie ogólne (OS). 91

Tab. 56. Porównanie pośrednie skuteczności cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z niwolumabem i ipilimumabem skojarzonymi z chemioterapią w populacji pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 1-49%: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). 91

Tab. 57. Porównanie pośrednie skuteczności cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z niwolumabem i ipilimumabem skojarzonymi z chemioterapią w populacji pacjentów z płasko- i niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 1-49%: obiektywna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1. 92

Tab. 58. Porównanie bezpieczeństwa cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią w populacji pacjentów z płasko- i niepłaskonabłonkowym NDRP w badaniu EMPOWER-Lung 3: ogólne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) według oceny badacza..... 94

Tab. 59. Porównanie bezpieczeństwa cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią w populacji pacjentów z płasko- i niepłaskonabłonkowym NDRP w badaniu EMPOWER-Lung 3: szczegółowe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) według oceny badacza..... 95

Tab. 60. Ogólne zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (irAE) związane z leczeniem cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią w populacji pacjentów z płasko- i niepłaskonabłonkowym NDRP. 98

Tab. 61. Szczegółowe zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (irAE) związane z leczeniem cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią w populacji pacjentów z płasko- i niepłaskonabłonkowym NDRP. 98

Tab. 62. Porównanie bezpieczeństwa cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią w populacji pacjentów z płasko- i niepłaskonabłonkowym NDRP w badaniu EMPOWER-Lung 3: zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE)..... 100

Tab. 63. Długoterminowe bezpieczeństwo cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) zaistniałe u ≥5% pacjentów z płasko- i niepłaskonabłonkowym NDRP biorących udział w przedłużonej fazie badania EMPOWER-Lung 3. 102

Tab. 64. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z pembrolizumabem w monoterapii..... 105

Tab. 65. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z atezolizumabem w monoterapii. 107

Tab. 66. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z cemiplimabem w monoterapii..... 108

Tab. 67. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią..... 109

Tab. 68. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią z niwolumabem i ipilimumabem skojarzonymi z chemioterapią. 113

[redacted] 117

[redacted] 118

[redacted] 119

Tab. 72. Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianej interwencji raportowanych przez WHO (stan na maj 2024, VigiAccess 2024). 121

Tab. 73. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu w leczeniu NDRP w bazie Medline (PubMed) na dzień 27.05.2024r. 142

Tab. 74. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu w leczeniu NDRP w bazie Embase na dzień 27.05.2024r. 142

Tab. 75. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu w leczeniu NDRP w bazie Cochrane na dzień 27.05.2024r. 142

Tab. 76. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w monoterapii i w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu NDRP w bazie Medline (PubMed) na dzień 27.05.2024r. 143

Tab. 77. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w monoterapii i w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu NDRP w bazie Embase na dzień 27.05.2024r. 144

Tab. 78. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w monoterapii i w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu NDRP w bazie Cochrane na dzień 27.05.2024r. 145

Tab. 79. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu z ipilimumabem w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu NDRP w bazie Medline (PubMed) na 27.05.2024r. 145

Tab. 80. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu z ipilimumabem w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu NDRP w bazie Embase na dzień 27.05.2024r. 146

Tab. 81. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu z ipilimumabem w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu NDRP w bazie Cochrane na dzień 27.05.2024r. 147

Tab. 82. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa atezolizumabu w monoterapii w leczeniu NDRP w bazie Medline (PubMed) na dzień 27.05.2024r. 148

Tab. 83. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa atezolizumabu w leczeniu NDRP w bazie Embase na dzień 27.05.2024r. 149

Tab. 84. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa atezolizumabu w leczeniu NDRP w bazie Medline (PubMed) na dzień 27.05.2024r. 150

Tab. 85. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR (AMSTAR). 150

Tab. 86. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane. 152

Tab. 87 Porównanie bezpieczeństwa cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią w badaniu EMPOWER-Lung 3: szczegółowe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) występujące u mniej niż 5% pacjentów z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP, w którejkolwiek z badanych grup według oceny badacza. 166

Tab. 88. Charakterystyka badań pierwotnych pembrolizumabu w monoterapii włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia NDRP. 187

Tab. 89. Charakterystyka badań pierwotnych pembrolizumabu w monoterapii włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia NDRP - cd. 188

Tab. 90. Schematy chemioterapii dwulekowej stosowane w badaniach pembrolizumabu zakwalifikowanych do analizy. 189

Tab. 91. Charakterystyka badania pierwotnego atezolizumabu w monoterapii włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia NDRP. 190

Tab. 92. Charakterystyka badania pierwotnego atezolizumabu w monoterapii włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia NDRP - cd. 190

Tab. 93. Schematy chemioterapii dwulekowej stosowane w badaniu atezolizumabu w monoterapii IMpower 110 zakwalifikowanym do analizy. 191

Tab. 94. Charakterystyka badania pierwotnego cemiplimabu w monoterapii włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia NDRP. 192

Tab. 95. Charakterystyka badania pierwotnego cemiplimabu w monoterapii włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia NDRP - cd. 192

Tab. 96. Schematy chemioterapii dwulekowych stosowane w ramieniu kontrolnym w badaniu EMPOWER-Lung 1. 193

Tab. 97. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy. 194

Tab. 98. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy. 196

Tab. 99. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z poszczególnych badań pierwotnych zakwalifikowanych do analizy. 197

Tab. 100. Charakterystyka populacji włączonej do badań pembrolizumabu w monoterapii, zakwalifikowanych do przeglądu. 201

Tab. 101. Schematy chemioterapii, które otrzymali pacjenci leczeni w badaniach pembrolizumabu zakwalifikowanych do opracowania. 202

Tab. 102. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia, wraz z przyczynami przerwania leczenia, w badaniach pembrolizumabu zakwalifikowanych do analizy. 202

Tab. 103. Porównanie charakterystyki pacjentów włączonych do badania IMpower 110. 204

Tab. 104. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia* w badaniach klinicznych zakwalifikowanych do analizy. 205

Tab. 105. Porównanie charakterystyki pacjentów włączonych do badania EMPOWER-Lung 1. 206

Tab. 106. Chemioterapia, do której zostali przypisani pacjenci w ramieniu kontrolnym w badaniu EMPOWER-Lung 1. 206

Tab. 107. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu EMPOWER-Lung 1. 206

Tab. 108. Zestawienie punktów końcowych badań klinicznych włączonych do analizy. 208

Tab. 109. Porównanie skuteczności pembrolizumabu w monoterapii z chemioterapią w populacji pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 ≥ 50%: przeżycie ogólne (OS)..... 210

Tab. 110. Metaanaliza skuteczności pembrolizumabu w monoterapii w porównaniu z chemioterapią w populacji pacjentów z NDRP i z ekspresją PD-L1 ≥ 50%: przeżycie ogólne (OS); miara wyniku – iloraz ryzyka (HR). 211

Tab. 111. Porównanie skuteczności atezolizumabu w monoterapii z chemioterapią w populacji pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 ≥ 50%: przeżycie ogólne (OS). 212

Tab. 112. Porównanie skuteczności cemiplimabu w monoterapii z chemioterapią w populacji pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 ≥ 50%: przeżycie ogólne (OS). 212

Tab. 113. Porównanie skuteczności pembrolizumabu w monoterapii z chemioterapią w populacji pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 ≥ 50%: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)..... 213

Tab. 114. Metaanaliza skuteczności pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią w populacji pacjentów z NDRP i z ekspresją PD-L1 ≥ 50%: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); miara wyniku – iloraz ryzyka (HR). 214

Tab. 115. Porównanie skuteczności atezolizumabu w monoterapii z chemioterapią w populacji pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 ≥ 50%: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)..... 215

Tab. 116. Porównanie skuteczności cemiplimabu w monoterapii z chemioterapią w populacji pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 ≥ 50%: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)..... 215

Tab. 117. Porównanie skuteczności pembrolizumabu monoterapii w porównaniu z chemioterapią w populacji pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 ≥ 50%: obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) wg kryteriów RECIST 1.1..... 216

Tab. 118. Metaanaliza skuteczności pembrolizumabu w monoterapii w porównaniu z chemioterapią w populacji pacjentów z NDRP i z ekspresją PD-L1 ≥ 50%: obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR). 216

Tab. 119. Porównanie skuteczności atezolizumabu monoterapii w porównaniu z chemioterapią w populacji pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 ≥ 50%: obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) wg kryteriów RECIST 1.1..... 217

Tab. 120. Porównanie skuteczności cemiplimabu monoterapii w porównaniu z chemioterapią w populacji pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 ≥ 50%: obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) wg kryteriów RECIST 1.1..... 217

Tab. 121. Porównanie bezpieczeństwa komparatorów w monoterapii z chemioterapią: zdarzenia niepożądane 3.-5. stopnia nasilenia, zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym 3.-5. stopnia nasilenia oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia. 219

Tab. 122. Charakterystyka badań pierwotnych pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia NDRP. 227

Tab. 123. Charakterystyka badań pierwotnych pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia NDRP - cd. 228

Tab. 124. Charakterystyka badań pierwotnych niwolumabu z ipilimumabem w skojarzeniu z chemioterapią włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia NDRP. 231

Tab. 125. Charakterystyka badań pierwotnych niwolumabu z ipilimumabem w skojarzeniu z chemioterapią włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia NDRP - cd. 231

Tab. 126. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy. 234

Tab. 127. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy. 236

Tab. 128. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z poszczególnych badań pierwotnych zakwalifikowanych do analizy. 238

Tab. 129. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań klinicznych dotyczących pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią, włączonych do przeglądu. 241

Tab. 130. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia* w badaniach klinicznych zakwalifikowanych do analizy. 242

Tab. 131. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań klinicznych włączonych do opracowania. 243

Tab. 132. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia* w badaniach klinicznych zakwalifikowanych do analizy. 244

Tab. 133. Zestawienie punktów końcowych badań klinicznych włączonych do analizy. 244

Tab. 134. Porównanie skuteczności pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią w populacji pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 1-49%: przeżycie ogólne (OS). 246

Tab. 135. Porównanie skuteczności pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią w populacji pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 1-49%: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). 247

Tab. 136. Porównanie skuteczności pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią w populacji pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 1-49%: obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) wg kryteriów RECIST 1.1. 248

Tab. 137. Metaanaliza skuteczności pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią w populacji pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP i z ekspresją PD-L1 1-49%: obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR). 248

Tab. 138. Porównanie skuteczności pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 1-49%: przeżycie ogólne (OS). 250

Tab. 139. Porównanie skuteczności pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 1-49%: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). 250

Tab. 140. Porównanie skuteczności pembrolizumabu monoterapii w porównaniu z chemioterapią w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 1-49%: obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) wg kryteriów RECIST 1.1. 251

Tab. 141. Porównanie skuteczności niwolumabu z ipilimumabem w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią w populacji pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 1-49%: przeżycie ogólne (OS). 251

Tab. 142. Porównanie skuteczności niwolumabu z ipilimumabem w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią w populacji pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 1-49%: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). 252

Tab. 143. Porównanie skuteczności niwolumabu z ipilimumabem monoterapii w porównaniu z chemioterapią w populacji pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 1-49%: obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) wg kryteriów RECIST 1.1. 253

Tab. 144. Porównanie bezpieczeństwa komparatorów w leczeniu skojarzonym z chemioterapią z samą chemioterapią: zdarzenia niepożądane 3.-5. stopnia nasilenia, zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym 3.-5. stopnia nasilenia oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia. 255

Tab. 145. Zmiany mierzalne i niemierzalne wg kryteriów RECIST 1.1 (Eisenhauer 2009). 258

Tab. 146. Kryteria odpowiedzi na leczenie guzów litych wg RECIST 1.1 (Eisenhauer 2009, Kruczała 2018). 258

Tab. 147. Najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1 (Eisenhauer 2009). 259

[redacted] 263

[redacted] 269

[redacted] 271

[redacted] 275

[redacted] 278

Bibliografia

AMSTAR http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php; dostęp: 28.05.2024.

AOTMiT 2016 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, Warszawa. sierpień 2016

APD [redacted] Cemiplimab (Libtayo®) w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca. Analiza problemu decyzyjnego, Warszawa, 2024.

Awad 2021 Awad MM, Gadgeel SM, Borghaei H et al. Long-Term Overall Survival From KEYNOTE-021 Cohort G: Pemetrexed and Carboplatin With or Without Pembrolizumab as First-Line Therapy for Advanced Nonsquamous NSCLC. J Thorac Oncol. 2021 Jan;16(1):162-168.

Borghaei 2017 Borghaei H, Langer CJ, Gadgeel S et al. Updated results from KEYNOTE-021 cohort G: A randomized, phase 2 study of pemetrexed and carboplatin (PC) with or without pembrolizumab (pembro) as first-line therapy for advanced nonsquamous NSCLC. Annals of oncology 2017 Vol. 28 Pages v636-v637. Borghaei H, Langer CJ, Gadgeel S et al. Pemetrexed-Carboplatin Plus Pembrolizumab as First-Line Therapy for Advanced Nonsquamous NSCLC: KEYNOTE-021 Cohort G Update. Journal of thoracic oncology 2017 Vol. 12 Issue 11 Pages S1791.

Borghaei 2018 Borghaei H, Langer CJ, Gadgeel S et al. 24-Month Overall Survival from KEYNOTE-021 Cohort G: Pemetrexed and Carboplatin with or without Pembrolizumab as First-Line Therapy for Advanced Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer. Journal of Thoracic Oncology 2018;14(1).

Bucher 1997 Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J. Clin. Epidemiol. 1997;50:683-91

Carbone 2024 Carbone DP, Ciuleanu TE, Schenker M et al. Four-year clinical update and treatment switching-adjusted outcomes with first-line nivolumab plus ipilimumab with chemotherapy for metastatic non-small cell lung cancer in the CheckMate 9LA randomized trial. Journal for ImmunoTherapy of Cancer 2024;12:e008189.

Cho 2021 Cho BC, Wu Y, Lopes G et al. KEYNOTE-042 3-Year Survival Update: 1L Pembrolizumab vs Platinum-Based Chemotherapy for PD-L1+ Locally Advanced/Metastatic NSCLC. Journal of thoracic oncology 2021 Vol. 16 Issue 3 Pages S225-S226.

ChPL Libtayo® Charakterystyka Produktu Leczniczego Libtayo. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 28.05.2024].

Cochrane Handbook Narzędzie Cochrane Collaboration służące do oceny ryzyka błędu systematycznego. Podręcznik Cochrane http://handbook.cochrane.org/ , rozdział 8.5, dostęp: 06.10.2017

De Castro 2022 De Castro G Jr, Kudaba I, Wu YL et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy as First-Line Therapy in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer and Programmed Death Ligand-1 Tumor Proportion Score ≥ 1% in the KEYNOTE-042 Study. J Clin Oncol 2022; 10;41(11):1986-1991.

Eisenhauer 2009 Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer* 45(2):228–247.

EMA 2023 European Medicines Agency. Commitee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/libtayo-h-c-004844-ii-0028-epar-assessment-report-variation_en.pdf [dostęp: 28.05.2024].

EORTC 1995 European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaires https://qol.eortc.org/questionnaires/ [dostęp: 28.05.2024].

EORTC 2009 EORTC. Course on Quality of Life, Symptom Research and Patient Reported Outcomes in Cancer Clinical Trials. 25-27 November 2009. Brussels, Belgium.

FAERS data Potential Signals of Serious Risks-New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis [dostęp: 28.05.2024]

Gadgeel 2020 Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G et al. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2020;38:1505-1517.

Gandhi 2018 Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2018;378;22.

Garassino 2020 Garassino MC, Gadgeel S, Esteban E et al. Patient-reported outcomes following pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum in patients with previously untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-189): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. The lancet. Oncology 2020;21(3):387-397.

Garassino 2023 Garassino MC, Gadgeel S, Speranza G et al. Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum in Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase 3 KEYNOTE-189 Study. J Clin Oncol 2023;41:1992-1998.

Gogishvilli 2022 Gogishvilli M, Melkadze T, Makharadze T, et al. Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small cell lung cancer: a randomized, controlled, double-blind phase 3 trial. Nature Medicine 2022 Nov 28 (2374-2380)

Gray 2021 Gray J, Rodríguez-Abreu D, Powell SF et al. Pembrolizumab + Pemetrexed-Platinum vs Pemetrexed-Platinum for Metastatic NSCLC: 4-Year Follow-up From KEYNOTE-189. Journal of thoracic oncology 2021 Vol. 16 Issue 3 Pages S224.

Herbst 2020 Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. N Engl J Med. 2020;383(14):1328-1339.

Jassem 2021 Jassem J, de Marinis F, Giaccone G et al. Updated Overall Survival Analysis From IMpower110: Atezolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy in Treatment-Naive Programmed Death-Ligand 1-Selected NSCLC. J Thorac Oncol. 2021;16(11):1872-1882.

Kruczała 2018 Kruczała M. Radiologiczne kryteria oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych – od RECIST 1.0 do iRECIST. Medycyna Praktyczna, 2018. https://www.mp.pl/onkologia/artykuly/przegladowe/179729,radiologiczne-kryteria-oceny-odpowiedzi-na-leczenie-w-guzach-litych-od-recist-10-do-irecist [dostęp: 28.05.2024].

Kubczak 2016 Kubczak M, Rogalińska M. Ewolucja przeciwciał monoklonalnych w leczeniu chorób nowotworowych. Tom 62 Nr 4 (2016).

Langer 2016 Langer CJ .Gadgeel SM, Borghaei H et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. The lancet Oncology 2016 Vol. 17 Issue 11 Pages 1497-1508.

Liu 2023 Liu T, Wu S, Fang W et al. Identifying optimal first-line immune checkpoint inhibitors based regiments for advanced non-small cell lung cancer without

oncogenic driver mutations: A systematic review and network meta-analysis 2023 PLOS ONE

Makharadze 2023a Makharadze T, Gogishvilli M, Melkadze T, et al. Cemiplimab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Advanced NSCLC: 2-Year Follow-Up From the Phase 3 EMPOWER-Lung 3 Part 2 Trial. Journal of Thoracic Oncology. 2023 March 18;6(755-768).

Makharadze 2023b Makharadze T, Quek R, Melkadze T, et al. Quality of life with cemiplimab plus chemotherapy for first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: Patient-reported outcomes from phase 3 EMPOWER-Lung 3. Cancer. 2023; 129 (2256-2265).

Mok 2019a Mok TSK, Wu YL, Kudaba I et al. 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. Lancet. 2019 May 4;393(10183):1819-1830.

Mok 2019b Mok TSK, Wy YL, Kaduba I et al. Final 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. Annals of Oncology 2019 Vol. 30 Pages i38.

[redacted]

Novello 2023 Novello S, Kowalski DM, Luft A et al. Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Update of the Phase III KEYNOTE-407 Study. J Clin Oncol 2023;41:1999-2006.

Osoba 1994 Osoba D, Zee B, Pater J et al. Psychometric properties and responsiveness of the EORTC quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) in patients with breast, ovarian and lung cancer. 1994 Oct;3(5):353-64.

Ozguroglu 2023 Ozguroglu M, Kilickap S, Sezer A et al. First-line cemiplimab monotherapy and continued cemiplimab beyond progression plus chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 50% or more (EMPOWER-Lung 1): 35-month follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2023; 24: 989–1001.

Paz-Ares 2018 Paz-Ares L, Luft A, Vicente D et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2018;379:2040-51.

Paz-Ares 2020 Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol- Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. Journal of Thoracic Oncology 2020;15 No. 10: 1657–69.

Paz-Ares 2021 Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021;22(2):198-211.

Paz-Ares 2023 Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M et al. First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab With Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone for Metastatic NSCLC in CheckMate 9LA: 3-Year Clinical Update and Outcomes in Patients With Brain Metastases or Select Somatic Mutations. Journal of Thoracic Oncology 2023;18(2).

PRISMA Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. PLoS Med. 2009 Jul 21;6(7):e1000100.

Reck 2016 Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2016 Nov 10;375(19):1823-1833.

Reck 2019	Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG et al. 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.
Reck 2021a	Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score ≥ 50. J Clin Oncol. 2021 Jul 20;39(21):2339-2349.
Reck 2021b	Reck M, Ciuleanu TE, Cobo M et al. First-line nivolumab plus ipilimumab with two cycles of chemotherapy versus chemotherapy alone (four cycles) in advanced non-small-cell lung cancer: CheckMate 9LA 2-year update. ESMO Open. 2021;6(5):100273.
Rodriguez-Abreu 2021	Rodriguez-Abreu D, Powell SF, Hochmair MJ et al. Pemetrexed plus platinum with or without pembrolizumab in patients with previously untreated metastatic nonsquamous NSCLC: protocol-specified final analysis from KEYNOTE-189. Annals of oncology 2021; 32(7).
Rozporządzenie MZ 2021	Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 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.
Sezer 2021	Sezer A, Kilickap S, Gümüş M, Bondarenko I, Özgüroğlu M, Gogishvili M, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. The Lancet. 2021;397(10274):592-604
Song 2003	Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. BMJ 2003; 325: 472-475
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
VigiAccess 2024	https://www.vigiaccess.org/ [dostęp 28.05.2024]
Zawisza 2010	Zawisza K, Tobiasz-Adamczyk B, Nowak W et al. Trafność i rzetelność kwestionariusza oceny jakości życia EORTC QLQ C30 oraz jego modułu dotyczącego pacjentek z nowotworami piersi (EORTC QLQ BR23). Ginekol Pol. 2010, 81, 262-267.