

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu okołooperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1*

Analiza kliniczna

Warszawa, 2024

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wkład pracy

[REDACTED] koncepcja raportu, wyszukiwanie, selekcja i krytyczna ocena badań, ekstrakcja danych, kontrola ekstrakcji danych, synteza jakościowa i ilościowa, kontrola syntezy jakościowej i ilościowej, formułowanie wniosków;

[REDACTED]: koncepcja raportu, wyszukiwanie, selekcja i krytyczna ocena badań, kontrola ekstrakcji danych, kontrola syntezy jakościowej i ilościowej, formułowanie wniosków;

[REDACTED]: koncepcja raportu, kontrola wszystkich etapów, formułowanie wniosków.

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę MSD Polska. 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

MSD Polska Sp. z o.o.
ul. Chłodna 51
00-867 Warszawa
Polska

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	6
1 Analiza problemu decyzyjnego.....	11
2 Cel analizy.....	12
3 Metodyka	13
3.1 Strategia wyszukiwania badań	13
3.2 Kryteria kwalifikacji badań	14
3.3 Strategia ekstrakcji danych.....	15
3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań.....	15
3.5 Metody syntezy danych.....	17
4 Wyniki.....	19
4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych.....	19
4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych.....	21
4.2.1 Charakterystyka badania włączonego do analizy	22
4.2.1.1 Metodologia badania włączonego do analizy	22
4.2.1.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań	26
4.2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów	28
4.2.1.4 Opis populacji	31
4.2.1.5 Opis punktów końcowych	36
4.3 Analiza skuteczności	38
4.3.1 Przeżycie wolne od zdarzenia (EFS).....	39
4.3.1.1 Pierwsza analiza okresowa (IA1)	39
4.3.1.2 Druga analiza okresowa (IA2).....	42
4.3.2 Przeżycie całkowite (OS).....	45
4.3.2.1 Pierwsza analiza okresowa (IA1)	45
4.3.2.2 Druga analiza okresowa (IA2).....	46
4.3.3 Główna odpowiedź patologiczna (MPR).....	49
4.3.4 Całkowita odpowiedź patologiczna (pCR)	51
4.3.5 Jakość życia zależna od stanu zdrowia (HRQoL)	53
4.3.6 Wpływ resekcji chirurgicznej na przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)	62
4.4 Analiza bezpieczeństwa	67
4.4.1 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	67
4.4.1.1 Pierwsza analiza okresowa (IA1)	67
4.4.1.2 Druga analiza okresowa (IA2).....	68
4.4.2 Częste zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	70
4.4.2.1 Pierwsza analiza okresowa (IA1)	70

4.4.2.2	Druga analiza okresowa (IA2).....	72
4.4.3	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem z podziałem na fazy leczenia	73
4.4.4	Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym	81
4.4.4.1	Pierwsza analiza okresowa (IA1)	81
4.4.4.2	Druga analiza okresowa (IA2).....	84
4.4.5	Wpływ resekcji chirurgicznej na profil bezpieczeństwa.....	85
4.5	Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych EMA, FDA, URPL.....	86
5	Ograniczenia.....	101
5.1	Badania wtórne	101
5.2	Badania pierwotne	101
6	Dyskusja	103
6.1	Dostępne dane i zastosowane metody	103
6.2	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych.....	104
7	Wnioski.....	108
8	Aneks.....	109
8.1	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych	109
8.2	Kryteria Cook'a	112
8.3	Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.....	113
8.4	Zestawienie odrzuconych badań wtórnych, spełniających predefiniowane kryteria włączenia 115	
8.5	Zestawienie pozostałych odrzuconych badań wtórnych	117
8.6	Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych.....	122
8.7	Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych.....	123
8.8	Skale i kwestionariusze zastosowane w badaniach włączonych do analizy	128
8.8.1	Skala TNM.....	128
8.8.2	Skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)	129
8.8.3	Kryteria RECIST 1.1	129
8.8.4	Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 oraz QLQ-LC13.....	130
8.9	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej.....	132
	Spis rycin	133
	Spis tabel	135
	Bibliografia	139

Wykaz skrótów i akronimów

AE	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>Adverse Event</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ALT	Aminotransferaza alaninowa
b.d.	Brak danych
CCT	Kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>Clinical controlled trial</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ChT	Chemioterapia
CF	Pamięć i koncentracja (ang. <i>cognitive functioning</i>)
CI	Przedział ufności (ang. <i>Confidence interval</i>)
CR	Całkowita odpowiedź (ang. <i>complete response</i>)
DRP	Drobnokomórkowy rak płuca (ang. <i>Small Cell Lung Cancer, SCLC</i>)
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EFS	Przeżycie wolne od zdarzenia (ang. <i>Event-free survival</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EORTC	ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
EPAR	Europejskie publiczne sprawozdanie oceniające (ang. <i>European public assessment report</i>)
FAERS	System zgłaszania zdarzeń niepożądanych (ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
GHS	Ogólny stan zdrowia (ang. <i>global health status</i>)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>Human immunodeficiency virus</i>)
HR	Iloraz ryzyka (ang. <i>Hazard ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia zależna od stanu zdrowia (ang. <i>health-related quality of life</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IA1	Pierwsza analiza okresowa (ang. <i>first interim analysis</i>)
IA2	Druga analiza okresowa (ang. <i>second interim analysis</i>)
ITT	Typ analizy populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>Intention-to-treat</i>)
LSM	Średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów (ang. <i>least squares mean</i>)
MD	Średnia różnica (ang. <i>Mean Difference</i>)
MPR	Główna odpowiedź patologiczna (ang. <i>Major pathological response</i>)
n.d.	Nie dotyczy
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. <i>Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC</i>)
NNH	Liczba pacjentów wymagających leczenia, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. <i>Number needed to harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów wymagających leczenia, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. <i>Number needed to treat</i>)
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>Overall survival</i>)
pCR	Całkowita odpowiedź patologiczna (ang. <i>Pathological complete response</i>)
PD	Progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i>)

PD-L1	Ligand programowanej śmierci 1 (ang. <i>Programmed death-ligand 1</i>)
PF	Funkcjonowanie fizyczne (ang. <i>physical functioning</i>)
PICO(S)	Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study</i>)
PR	Częściowa odpowiedź (ang. <i>partial response</i>)
pRCT	Pramatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>Pragmatic randomized controlled trial</i>)
PRO	Punkty końcowe zgłaszane przez pacjentów (ang. <i>patient-reported outcome</i>)
RCT	Badanie randomizowane (ang. <i>Randomised controlled trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (ang. <i>Risk difference</i>)
RECIST v1.1	Kryteria odpowiedzi w nowotworach litych, wersja 1.1 (ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1</i>)
RF	Pełnienie ról społecznych (ang. <i>role functioning</i>)
RR	Ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
SD	Stabilizacja choroby (ang. <i>stable disease</i>)
SF	Funkcjonowanie społeczne (ang. <i>social functioning</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Streszczenie

Tło kliniczne

Rak płuca (ICD-10: C34) to termin obejmujący łącznie raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i mięszu płucnego pęcherzyków płucnych. To nowotwór złośliwy wywodzący się z komórek wyściełających drogi oddechowe a miejscem powstawania nowotworu są oskrzela główne, mniejsze oskrzela prowadzące do segmentów płuca lub drobne oskrzeliki prowadzące do pęcherzyków płucnych. Pierwotne nowotwory płuca ze względu na postać morfologiczną i cechy histologiczne dzieli się na: niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), rozpoznawanego u 80-85% pacjentów oraz drobnokomórkowego raka płuca (DRP), rozpoznawanego u 15% pacjentów. Najczęstszą przyczyną powstania raka płuc jest palenie tytoniu, który według szacunków, odpowiada za 90% przypadków zachorowań. Rak płuca stanowi najczęściej diagnozowany nowotwór złośliwy oraz najczęstszą przyczynę zgonu wśród wszystkich chorób nowotworowych w Polsce. Rak płuca uznawany jest za jeden z najgorszych rokujących wśród najczęściej występujących nowotworów złośliwych. Około 14,5% chorych na raka płuca w Polsce przeżywa 5 lat od rozpoznania. Odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętnej resekcji mięszu płucnego w I, II i IIIA stopniu zaawansowania wynosi kolejno 60-80%, 40-50% i 15-25% a u chorych w stopniu IIIB ok. 10%.

Wśród sposobów leczenia chorych na raka płuca można wyróżnić: leczenie o założeniu radykalnym dające szansę na całkowite wyleczenie, leczenie o założeniu paliatywnym mające na celu wydłużenie przeżycia, bez szansy na wyleczenie oraz leczenie objawowe, którego głównym celem jest poprawa jakości życia chorego. Sposób leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca zależy od stopnia zaawansowania nowotworu, wydolności poszczególnych narządów oraz stanu ogólnego pacjenta. Wśród metod leczenia zaleca się: leczenie operacyjne, radioterapię, chemioterapię, leczenie ukierunkowane molekularnie, immunoterapię.

Pembrolizumab (Keytruda®) jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Pembrolizumab wzmacnia odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodowisku guza.

Immunoterapia w leczeniu neoadjuwantowym stanowi przełom w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego wczesnego raka płuca, bowiem przelamuje paradygmat rozpoczynania leczenia od zastosowania jedynie chemioterapii przed operacją. Do tej pory nie jest zarejestrowana w leczeniu neoadjuwantowym wczesnego resekcyjnego raka płuca żadna terapia celowana oprócz immunoterapii. Jednocześnie pembrolizumab w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania jest jedyną terapią stosowaną okołoperacyjnie, która wykazała istotny statystycznie i klinicznie wpływ na wydłużenie przeżycia całkowitego.

Cel opracowania

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu okołoperacyjnym pacjentów z resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z wysokim ryzykiem nawrotu w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania klinicznego, niezależnie od ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych, bez mutacji w genie *EGFR* i bez rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1*.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego, niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1*. Przeszukano bazę danych 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*. Badania wtórne oceniono za pomocą skali AMSTAR.

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT z 2016 r. oraz wymaganiami do analiz zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku. 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 zidentyfikowano i włączono do analizy:

- 1 randomizowane badanie kliniczne fazy III dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa okołoperacyjnego pembrolizumabu, stosowanego w fazie neoadjuwantowej w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo, oba w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny, a następnie w fazie adjuwantowej w monoterapii uzupełniająco po resekcji chirurgicznej: KEYNOTE-671 (MK-3475-671, NCT03425643).

Wyniki przeglądu badań wtórnych

Wstępnie zidentyfikowano 12 badań wtórnych będących przeglądami systematycznymi z metaanalizą lub bez metaanalizy, spełniających predefiniowane kryteria kwalifikacji (patrz podrozdział 3.2), które uwzględniały wyniki badania KEYNOTE-671. Zdecydowano o niewłączeniu ich treści do analizy z uwagi na to, że dane przedstawione w badaniach wtórnych Szeto 2021, Grant 2023, Shinohara 2023 i Christopoulos 2024 cytują jedynie metodologię lub wyniki badania KEYNOTE-671 i nie dostarczają nowych informacji. Z kolei zidentyfikowane przeglądy systematyczne Marinelli 2023, Nuccio 2023, Pasqualotto 2023, Takada 2023, Ponvilawan 2024, Yu 2024, Zhang 2024 i Sorin 2024 przedstawiają wyniki łącznie dla leczenia inhibitorami punktów kontrolnych, bez wyodrębnienia danych dla pembrolizumabu.

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano i zakwalifikowano do analizy jedno randomizowane badanie kliniczne fazy III dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca we wczesnym stadium - KEYNOTE-671. Badanie KEYNOTE-671 przeprowadzono wykorzystując metodę podwójnego zaślepienia, podczas której kwalifikujący się pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej neoadjuwantowy pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny raz na 3 tygodnie lub do grupy otrzymującej placebo i neoadjuwantową chemioterapię, a następnie przeszli zabieg chirurgiczny i stosowali leczenie uzupełniające pembrolizumabem w monoterapii raz na 3 tygodnie lub otrzymywali placebo. Badanie było poprawnie zaprojektowaną próbą kliniczną. Włączone do przeglądu randomizowane badanie kliniczne charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego wg Cochrane.

Badanie przeprowadzono w populacji pacjentów z wcześniej nieleczonym, resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z wysokim ryzykiem nawrotu w stadium II, IIIA i resekcyjnym IIIB, niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1 oraz niezależnie od obecności mutacji *EGFR* lub rearanżacji *ALK* i *ROS1*. Pacjenci włączeni do badania KEYNOTE-671 otrzymywali 4 cykle pembrolizumabu w dawce 200 mg lub

placebo, oba w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny, rozpoczynające się w 1. dniu cyklu, raz na 3 tygodnie w fazie przedoperacyjnej, a następnie do 13. cykli w fazie pooperacyjnej leczenia (łącznie max 17. cykli). W ramach chemioterapii pacjenci przyjmowali cisplatynę (75 mg/m² we wlewie dożylnym, podawanym w 1. dniu cyklu) oraz w zależności od podtypu histologicznego raka płuca, gemcytabinę (1000 mg/m² we wlewie dożylnym, podawanym w 1. i 8. dniu cyklu tylko u pacjentów z płaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca) lub pemetreksed (500 mg/m² we wlewie dożylnym, podawanym w 1. i 8. dniu cyklu, tylko u pacjentów z niepłaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca). Następnie pacjenci przechodzili zabieg chirurgiczny, który miał być przeprowadzony zgodnie z lokalnymi standardami nie później niż 20 tygodni po otrzymaniu pierwszej dawki neoadjuwantowego pembrolizumabu lub placebo w skojarzeniu z chemioterapią. Faza adjuwantowa rozpoczynała się nie wcześniej niż 4 tygodnie i nie później niż 12 tygodni po resekcji chirurgicznej i obejmowała podawanie pembrolizumabu w dawce 200 mg lub placebo dożylnie raz na 3 tygodnie przez maksymalnie 13 cykli.

W ramach analizy skuteczności badania KEYNOTE-671 oceniano przeżycie wolne od zdarzenia (ang. *Event-free survival*, EFS) oceniane przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1. oraz przeżycie całkowite (ang. *Overall Survival*, OS). Drugorzędowymi punktami końcowymi były: główna odpowiedź patologiczna (ang. *Major pathological response*, MPR) oraz całkowita odpowiedź patologiczna (ang. *Pathological complete response*, pCR). Ponadto, w ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniono jakość życia zależną od stanu zdrowia oraz profil bezpieczeństwa. Zdarzenia niepożądane i nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych oceniano regularnie na wszystkich etapach leczenia oraz przez 30 dni po zakończeniu leczenia (do 90 dni w przypadku ciężkich zdarzeń w przypadku braku nowej terapii przeciwnowotworowej) i oceniano je zgodnie z *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, wersja 4.03, Narodowego Instytutu Raka. Wyniki skuteczności analizowano w populacji zgodnej z zamiarem leczenia (ang. *Intention-to-treat*, ITT) obejmującej wszystkich uczestników, którzy przeszli randomizację.

Dla ułatwienia, grupę pacjentów stosujących neoadjuwantowy pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny nazywano „grupą pacjentów stosujących pembrolizumab”, natomiast grupę pacjentów stosujących w fazie neoadjuwantowej placebo w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny nazywano „grupą pacjentów stosujących placebo”, „grupą placebo” lub „grupą kontrolną”. W fazie adjuwantowej, w ramach leczenia uzupełniającego po resekcji chirurgicznej, pacjenci otrzymywali odpowiednio pembrolizumab w monoterapii lub placebo.

Wyniki okołoperacyjnego leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny w fazie neoadjuwantowej a następnie w monoterapii, jako leczenie uzupełniające po resekcji chirurgicznej (grupa pembrolizumabu) w porównaniu z chemioterapią neoadjuwantową i resekcją chirurgiczną (grupa placebo) na podstawie randomizowanego badania klinicznego KEYNOTE-671 wykazały, że:

- odsetek pacjentów, którzy przeżyli bez zdarzenia podczas pierwszej analizy okresowej (mediana czasu obserwacji: 25,2 miesiąca) wyniósł 62,4% (95% CI: 56,8; 67,5) w grupie pacjentów stosujących pembrolizumab i 40,6% (95% CI: 34,8; 46,3) w grupie pacjentów przyjmujących placebo. Mediana przeżycia wolnego od zdarzenia podczas pierwszej analizy okresowej nie została osiągnięta w grupie pacjentów stosujących pembrolizumab (95% CI: 34,1; nieosiągnięta) a w grupie przyjmującej placebo wyniosła 17,0 miesiący (95% CI: 14,3; 22,0) (HR=0,58; 95% CI: 0,46; 0,72; p<0,001);
- mediana przeżycia wolnego od zdarzenia podczas drugiej analizy okresowej (mediana czasu obserwacji: 36,6 miesiąca) wynosiła 47,2 miesiąca (95% CI: 32,9; nieosiągnięta) w grupie pacjentów stosujących pembrolizumab i 18,3 (95% CI: 14,8; 22,1) miesiąca w grupie przyjmującej placebo (HR=0,59; 95% CI: 0,48; 0,72);

- **przeżycie całkowite uległo znaczącej poprawie** w ramieniu leczonym pembrolizumabem (**HR=0,72; 95% CI: 0,56; 0,93; p=0,00517**) podczas drugiej analizy okresowej. Mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w grupie pacjentów leczonych pembrolizumabem, w grupie pacjentów przyjmujących placebo wynosiła 52,4 miesiąca (95% CI: 45,7; nieosiągnięta). Odpowiednio, **wskaźnik 36-miesięcznego przeżycia całkowitego wyniósł 71,3%** w grupie pacjentów przyjmujących pembrolizumab porównaniu z 64,0% w grupie pacjentów przyjmujących placebo;
- główna odpowiedź patologiczna wystąpiła u **120 pacjentów (30,2%; 95% CI: 25,7; 35,0)** w grupie przyjmującej pembrolizumab i u 44 pacjentów (11,0%; 95% CI: 8,1; 14,5) w grupie przyjmującej placebo podczas pierwszej analizy okresowej (**MD=19,2%; 95% CI: 13,9; 24,7; p<0,0001; próg, p=0,0001**);
- całkowita odpowiedź patologiczna wystąpiła u **72 pacjentów (18,1%; 95% CI: 14,5; 22,3)** w grupie stosującej pembrolizumab i u 16 pacjentów (4,0%; 95% CI: 2,3; 6,4) w grupie przyjmującej placebo podczas pierwszej analizy okresowej (**MD=14,2%; 95% CI: 10,1; 18,7; p<0,0001; próg, p=0,0001**);
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem podczas pierwszej analizy okresowej wystąpiły u **96,7% pacjentów w grupie leczonej pembrolizumabem i u 95,0% pacjentów w grupie stosującej placebo**. Podczas drugiej analizy okresowej, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o **≥3 stopniu nasilenia występowały u 45,2% pacjentów w grupie otrzymującej pembrolizumab oraz u 37,8% pacjentów w grupie placebo**;
- okołoperacyjny pembrolizumab nie obniżał jakości życia związanej ze stanem zdrowia (HRQoL) w porównaniu z samą chemioterapią neoadjuwantową. Jakość życia związana ze stanem zdrowia spadła w fazie leczenia neoadjuwantowego i powróciła do poziomu przybliżonego poziomowi wyjściowemu w fazie leczenia adjuwantowego w obu grupach terapeutycznych. Nie zidentyfikowano istotnych statycznie różnic pomiędzy wartością wyjściową a 11. tygodniem leczenia w fazie neoadjuwantowej lub 10. tygodniem leczenia w fazie adjuwantowej dla żadnego wyniku zgłaszanego przez pacjentów w zakresie jakości życia;
- najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem w obu grupach badawczych były nudności, zmniejszenie liczby neutrofilów i niedokrwistość. Najczęstszymi zdarzeniami związanymi z leczeniem o 3. lub 4. stopniu nasilenia było zmniejszenie liczby neutrofilów, niedokrwistość, zmniejszenie liczby białych krwinek i zmniejszenie liczby płytek krwi;
- zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym i reakcje na wlew podczas pierwszej analizy okresowej wystąpiły u **25,3% pacjentów stosujących pembrolizumab i u 10,5% pacjentów otrzymujących placebo**. Zdarzenia te miały 3. lub wyższy stopień nasilenia u 5,8% pacjentów w grupie pembrolizumabu i u 1,5% pacjentów w grupie placebo. Podczas drugiej analizy okresowej, najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym o podłożu immunologicznym była **niedoczynność tarczycy** (u 10,9% pacjentów w grupie pembrolizumabu i 1,5% pacjentów w grupie placebo), zapalenie płuc (6,1% vs 1,8%) i nadczynność tarczycy (5,1% vs 2,0%).

Wnioski

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym wykazano, że dodanie pembrolizumabu do neoadjuwantowej chemioterapii opartej na związkach platyny, a następnie włączenie uzupełniającego leczenia pembrolizumabem po resekcji chirurgicznej, doprowadziło do znaczącej poprawy przeżycia wolnego od zdarzeń, przeżycia całkowitego, głównej odpowiedzi patologicznej i całkowitej odpowiedzi patologicznej, przy braku długoterminowego obniżenia jakości życia zależnej od stanu zdrowia i

brak nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa wśród pacjentów z resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium II, IIIA lub IIIB (z cechą N2) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi samą chemioterapię neoadjuwantową i resekcję chirurgiczną.

Przeprowadzona analiza wyników randomizowanego, kontrolowanego placebo badania fazy III o akronimie KEYNOTE-671 wykazała znaczną poprawę przeżycia wolnego od zdarzeń. Wyniki dotyczące 24-miesięcznego i 36-miesięcznego przeżycia wolnego od zdarzeń były istotnie większe w grupie pacjentów stosujących pembrolizumab niż w grupie placebo. Korzyść w zakresie całkowitego przeżycia nie była istotna w pierwszej analizie okresowej po 24. miesiącach, jednak przeżycie całkowite uległo znacznej poprawie po 36. miesiącach obserwacji i różnica osiągnęła próg istotności statystycznej. Tym samym pembrolizumab w leczeniu okołoperacyjnym jest jedyną zarejestrowaną terapią z istotnym statystycznie wpływem na przeżycie całkowite (OS) w leczeniu wczesnego raka płuca. Odsetek pacjentów z główną odpowiedzią patologiczną był prawie trzykrotnie wyższy, a odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią patologiczną - czterokrotnie wyższy w grupie otrzymującej pembrolizumab niż w grupie pacjentów przyjmujących placebo. Neoadjuwantowy pembrolizumab nie wpływał na wybór metody chirurgicznej, nie zmniejszał możliwości poddania się zabiegowi chirurgicznemu ani nie zwiększał częstości występowania powikłań chirurgicznych.

Schemat leczenia oparty na okołoperacyjnym pembrolizumabie nie obniżał jakości życia zależnej od stanu zdrowia (HRQoL) w porównaniu z samą chemioterapią neoadjuwantową. Jakość życia zależna od stanu zdrowia spadła w fazie neoadjuwantowej i powróciła do poziomu przybliżonemu wartości wyjściowej w fazie adjuwantowej w obu grupach terapeutycznych,

Profil bezpieczeństwa neoadjuwantowego leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie adjuwantowego pembrolizumabu podawanego po zabiegu chirurgicznym w monoterapii był zgodny z profilami bezpieczeństwa poszczególnych leków wchodzących w skład schematu terapeutycznego i nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

Analiza eksploracyjna wykazała korzyści w zakresie przeżycia wolnego od zdarzeń w ramieniu pembrolizumabu wśród pacjentów z i bez głównej oraz całkowitej odpowiedzi patologicznej, co sugeruje, że uzupełniający składnik schematu leczenia może przynieść korzyści wykraczające czasowo poza samą terapię neoadjuwantową i zabieg chirurgiczny. Co wiąże się z tym, że okołoperacyjne leczenie pembrolizumabem może być odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby pacjentów i stanowić nowy standard opieki nad resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca we wczesnym stadium.

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 pembrolizumabu (Keytruda®) w leczeniu okołooperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1*. Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis celu analizy przedstawiony wg schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*).

Tabela 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z wysokim ryzykiem nawrotu w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie <i>EGFR</i> i rearanżacji w genach <i>ALK</i> i <i>ROS1</i> .
Interwencja (I)	Produkt leczniczy Keytruda® w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne platyny jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe, jest wskazany do stosowania w leczeniu resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuc z wysokim ryzykiem nawrotu u osób dorosłych. Keytruda® (pembrolizumab) w leczeniu okołooperacyjnym, stosowana zgodnie z zapisami ChPL
Komparator (C)	Chemioterapia neoadjuwantowa
Efekty zdrowotne (O)	<u>Ocena skuteczności:</u> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od zdarzenia, • przeżycie całkowite, • główna odpowiedź patologiczna, • całkowita odpowiedź patologiczna. <u>Ocena bezpieczeństwa:</u> <ul style="list-style-type: none"> • raportowane w badaniu zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	<u>Podstawowe źródła:</u> <ul style="list-style-type: none"> • randomizowane badania kliniczne, • w ocenie skuteczności praktycznej: badania nierandomizowane, interwencyjne i obserwacyjne, jeśli istnieją. <u>Drugorzędne źródła:</u> <ul style="list-style-type: none"> • przeglądy systematyczne i metaanalizy.

3 Metodyka

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych oraz wtórnych dotyczących pembrolizumabu w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1*, przeprowadzone zgodnie ze schematem PICOS.

3.1 Strategia wyszukiwania badań

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem badań pierwotnych oraz wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz) dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania, przeprowadzone zgodnie ze schematem PICOS.

- Medline (PubMed): do 06.06.2024,
- EMBASE (Embase.com): do 06.06.2024,
- Cochrane Library: do 06.06.2024.

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 [REDAKTOR] a następnie sprawdzona przez drugiego [REDAKTOR] 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 [REDAKTOR] 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 [REDAKTOR]

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 (spełniające co najmniej 3 spośród 5 kryteriów Cook'a: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badania (aneks 8.2), a także pod warunkiem, iż miały zdefiniowane źródła danych oraz strategię wyszukiwania w co najmniej 2 bazach danych), w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo pembrolizumabu w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania.

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania kwalifikowano kontrolowane badania kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych.

Tabela 2. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Dorośli pacjenci z resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z wysokim ryzykiem nawrotu w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1.	Niespełnienie kryteriów włączenia.
Interwencja	Keytruda® (pembrolizumab) w leczeniu okołoperacyjnym, stosowana zgodnie z zapisami ChPL	Niespełnienie kryteriów włączenia.
Komparator	Chemioterapia neoadjuwantowa.	Niespełnienie kryteriów włączenia.
Punkty końcowe	<p><u>Ocena skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od zdarzenia (EFS), • przeżycie całkowite (OS), • główna odpowiedź patologiczna (MPR), • całkowita odpowiedź patologiczna (pCR). <p><u>Ocena bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • raportowane w badaniu zdarzenia niepożądane. 	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia.
Typ badań	<p><u>Opracowania pierwotne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, • badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, • badania obserwacyjne, • jakiegokolwiek opracowania oceniające efektywność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, • analizy <i>post hoc</i> i doniesienia konferencyjne, jeśli wnoszą nowe i istotne informacje. <p><u>Opracowania wtórne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria przeglądu systematycznego. 	<ul style="list-style-type: none"> • badania <i>in vitro</i>, • badania na zwierzętach, • opisy przypadków, • serie przypadków dotyczące <10 pacjentów, • artykuły przeglądowe i poglądowe.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Stan publikacji	Badania opublikowane w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne dostarczające nowe i dodatkowe dane do publikacji pełnotekstowych.	<ul style="list-style-type: none"> 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 [REDAKOWANE] a następnie wrywkowo sprawdzane niezależnie przez drugiego badacza [REDAKOWANE] pod kątem dokładności. Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- zdarzenia/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 (AOT-MiT 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. 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 8.3) opisanej w podręczniku *Cochrane* (Cochrane Handbook).

Prace oceniano także pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,

- czasu obserwacji,
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania,
- populacji, w której analizowane były wyniki badania (ITT, ACA, PP),
- udziału sponsora,
- hipotezy zerowej (*superiority, non-inferiority, equivalent*).

Badania kwalifikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTMiT z 2016 roku (Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.).

Tabela 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. <i>Randomized controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>Pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>Clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną 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 doliczono 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 przypadku zmiennych ciągłych średnią różnicę (ang. *Mean difference, MD*) obliczano na podstawie dostępnych danych.

Badanie KEYNOTE-671 przeprowadzone było w schemacie podwójnego zaślepienia. Autorzy badania zaplanowali, że około 786 pacjentów zostanie poddanych randomizacji. Wielkość próby oszacowano w taki sposób, że 416 zdarzeń progresji choroby, nawrotu choroby lub zgonu zapewniłoby badaniu 90% mocy do wykrycia współczynnika ryzyka wynoszącego 0,7 przy jednostronnym alfa równym 0,01. Poziom błąd typu I wynoszący 0,025 (jednostronny) był ściśle kontrolowany w hipotezach przeżycia wolnego od zdarzeń, przeżycia całkowitego, dużej odpowiedzi patologicznej i patologicznej odpowiedzi całkowitej oraz w analizach okresowych i końcowych z wykorzystaniem metody graficznej Maurera i Bretza. Funkcja wydatkowania Lana-DeMetsa, O'Brien-Fleminga służyły do kontrolowania błędu typu I dla analiz przeżycia wolnego od zdarzeń i przeżycia całkowitego w analizach śródk okresowych i końcowych. Zakładano, że badanie zostanie uznane za pozytywne, jeśli co najmniej jeden z pierwszorzędowych punktów końcowych ulegnie znaczącej poprawie.

Skuteczność w badaniu KEYNOTE-671 oceniano w populacji zgodnej z zamiarem leczenia (w tym wszystkich pacjentów, którzy przeszli randomizację) a bezpieczeństwo w populacji leczonej, która obejmowała wszystkich zrandomizowanych pacjentów otrzymujących co najmniej jedną dawkę pembrolizumabu lub placebo w skojarzeniu z chemioterapią. Przeżycie wolne od zdarzeń i przeżycie całkowite oszacowano za pomocą metody Kaplana-Meiera. Wielkość różnic w leczeniu (tj. współczynniki ryzyka i związane z nimi 95% przedziały ufności) obliczono przy użyciu warstwowego modelu regresji Coxa z grupą badaną jako współzmienną. Różnice między obiema grupami oceniano za pomocą warstwowego testu log-rank. Jeżeli założenie dotyczące proporcjonalnego ryzyka nie było ważne, w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono metodę ograniczonego średniego czasu przeżycia. Porównania między grupami odsetka pacjentów z główną i z patologiczną odpowiedzią całkowitą przeprowadzono przy użyciu warstwowej metody Miettinen i Nurminen z ważeniem warstw w zależności od wielkości próby. Współczynniki stratyfikacji w randomizacji zastosowano do wszystkich analiz warstwowych.

Dane przedstawione w głównej publikacji do badania KEYNOTE-671 (Wakelee 2023) pochodzą z pierwszej analizy okresowej (data graniczna danych: 29 lipca 2022 r.), która miała zostać

przeprowadzona około 5 miesięcy po randomizacji ostatniego pacjenta i po tym, jak u około 326 pacjentów wystąpiła progresja lub nawrót choroby lub zgon. Na podstawie zaobserwowanej liczby zdarzeń, skorygowane pod kątem wielokrotnego testowania, jednostronne poziomy alfa wynosiły 0,00462 dla przeżycia wolnego od zdarzeń, 0,0001 dla głównej odpowiedzi patologicznej i 0,0001 dla patologicznej odpowiedzi całkowitej.

Do analizy wykorzystywano program RevMan wersja 5.4 oraz Microsoft Excel 2016.

4 Wyniki

4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania badań pembrolizumabu w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania, oceniono pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wykluczano publikacje napisane w językach innych niż polski i angielski.

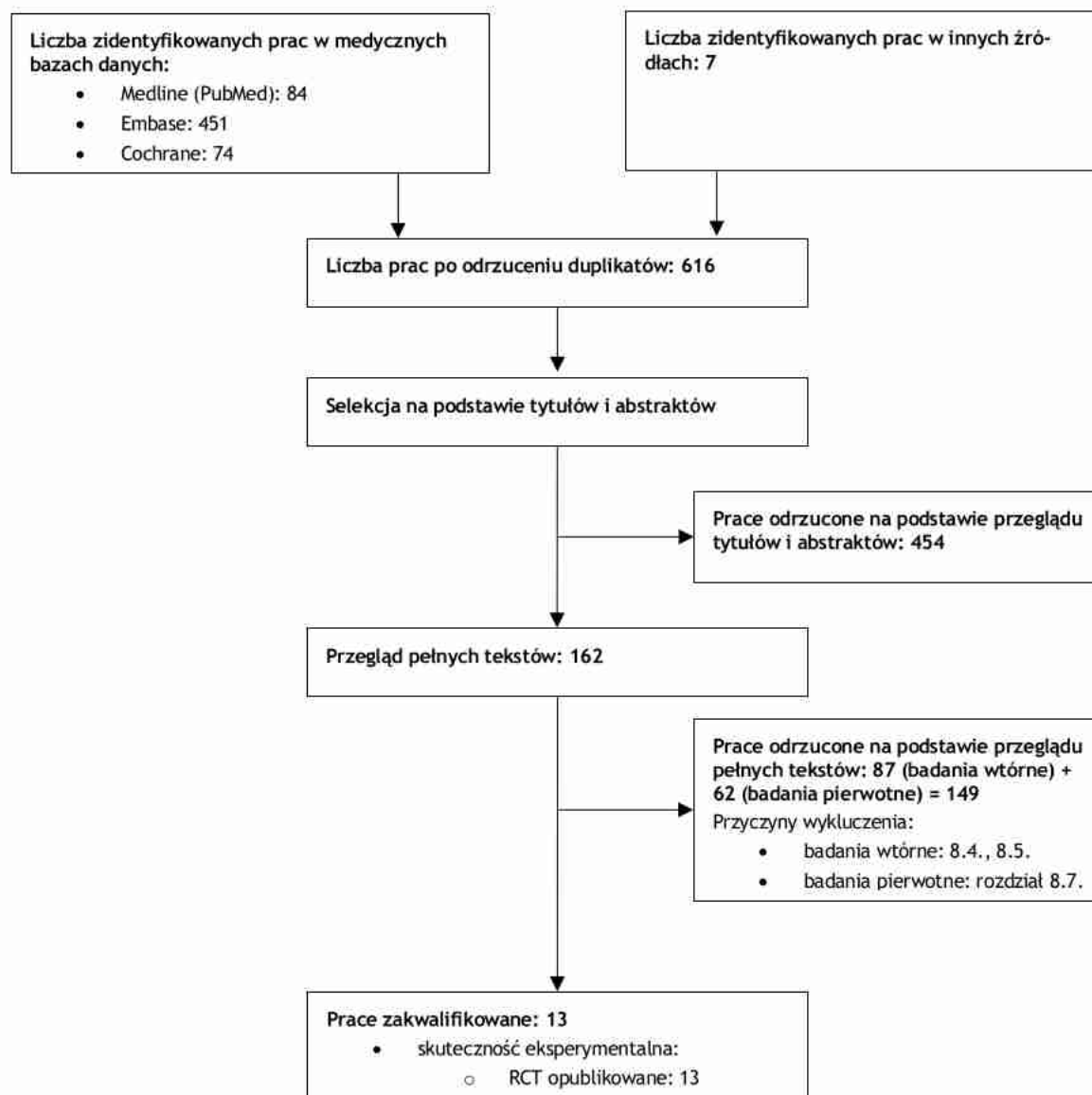
Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby [REDAKTOWANE]. W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów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

Schemat kolejnych etapów wyszukiwania badań wtórnych i pierwotnych przedstawiono na Rycinie 1.

W wyniku systematycznego wyszukiwania opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania wstępnie zidentyfikowano 12 badań wtórnych będących przeglądami systematycznymi z metaanalizą lub bez metaanalizy, spełniających predefiniowane kryteria kwalifikacji (patrz podrozdział 3.2). Zidentyfikowane badania wtórne uwzględniały wyniki badania KEYNOTE-671, będącego głównym badaniem zasadniczej części niniejszej analizy. Zdecydowano o niewłączaniu ich treści do analizy z uwagi na to, że dane przedstawione w Szeto 2021, Grant 2023, Shinohara 2023 i Christopoulos 2024 cytują jedynie metodologię lub wyniki badania KEYNOTE-671 i nie dostarczają nowych informacji. Z kolei zidentyfikowane przeglądy systematyczne Marinelli 2023, Nuccio 2023, Pasqualotto 2023, Takada 2023, Ponvilawan 2024, Yu 2024, Zhang 2024 i Sorin 2024 przedstawiają wyniki łącznie dla leczenia chemioterapią lub inhibitorami punktów kontrolnych, bez wyodrębnienia danych dla pembrolizumabu.

Badania wtórne wykluczone z analizy wraz z powodem odrzucenia zestawiono w aneksie 8.4. i 8.5.

Rycina 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych włączonych do opracowania (PRISMA).



4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania badań dla pembrolizumabu w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* 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 [REDAKTOWANO]. 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 [REDAKTOWANO].

Schemat kolejnych etapów wyszukiwania badań pierwotnych przedstawiono na Rycinie 1.

Do dnia 06.06.2024 r. zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 1 randomizowane badanie kliniczne fazy III dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa okołoperacyjnego pembrolizumabu, stosowanego w fazie neoadjuwantowej w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo, oba w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny, a następnie w fazie adjuwantowej uzupełniająco w monoterapii: KEYNOTE-671 (MK-3475-671, NCT03425643).

Badanie KEYNOTE-671 zostało opisane w pełnotekstowej publikacji głównej (Wakelee 2023) wraz z suplementem (Wakelee 2023 suplement), abstraktach konferencyjnych (Fernando 2018, Tsuboi 2020, Spicer 2023, Wakelee 2023a, Garassino 2024), prezentacjach przedstawionych na konferencji ESMO (Spicer 2023a), *Society of Thoracic Surgeons* (Spicer 2024) i ASCO (Garassino 2024a), dwóch dodatkowych referencjach (Deboever 2023, Ruck 2024) oraz w rejestrze badań klinicznych [clinicaltrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov) (<https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03425643>).

Badanie pierwotne zakwalifikowane do analizy zestawiono w aneksie 8.6., natomiast badania wykluczone wraz z powodem odrzucenia w aneksie 8.4. i 8.5.

4.2.1 Charakterystyka badania włączonego do analizy

4.2.1.1 Metodologia badania włączonego do analizy

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu okołoperacyjnym w fazie neoadjuwantowej w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania włączono 1 randomizowane badanie kliniczne III fazy, spełniające predefiniowane kryteria kwalifikacji: KEYNOTE-671.

Charakterystykę badania KEYNOTE-671 przedstawiono w Tabeli 5 i Tabeli 6.

Badanie KEYNOTE-671 to randomizowane, kontrolowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy, w którym oceniano okołoperacyjne leczenie pembrolizumabem w populacji dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym, potwierdzonym patologicznie II, IIIA lub IIIB stopniem zaawansowania resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.

W wyniku randomizacji kwalifikujący się pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do jednej z dwóch grup terapeutycznych. W fazie neoadjuwantowej pacjenci otrzymali 4 cykle pembrolizumabu w dawce 200 mg lub placebo podawane dożylnie raz na 3 tygodnie oraz chemioterapię dwulekową złożoną z cisplatyny i gemcytabiny (u pacjentów z płaskonabłonkowymi cechami histologicznymi) lub cisplatyny i pemetreksedu (u pacjentów z innymi niż płaskonabłonkowe cechy histologiczne). Operację należało wykonać zgodnie z lokalnymi standardami nie później niż 20 tygodni od otrzymania pierwszej dawki neoadjuwantowego pembrolizumabu lub placebo w skojarzeniu z chemioterapią. W wybranych przypadkach stosowano radioterapię, przy czym nie mogła być ona zastosowana w okresie krótszym niż 2 tygodnie przed włączeniem do leczenia w fazie neoadjuwantowej. Fazę adjuwantową rozpoczynano nie wcześniej niż 4 tygodnie i nie później niż 12 tygodni po operacji. Podczas leczenia uzupełniającego pacjenci otrzymywali pembrolizumab w dawce 200 mg lub placebo podawane dożylnie raz na 3 tygodnie przez maksymalnie 13 cykli.

Do badania włączono 797 pacjentów, z czego 397 pacjentów przeszło leczenie neoadjuwantowe pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie zabieg chirurgiczny i adjuwantowe leczenie pembrolizumabem (grupa pembrolizumabu) a 400 pacjentów otrzymywało neoadjuwantowe placebo w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie po przebytej operacji, uzupełniające placebo (grupa placebo, kontrolna).

Leczenie kontynuowano do momentu osiągnięcia maksymalnej liczby podań lub do wystąpienia progresji lub nawrotu choroby, wystąpienia niedopuszczalnych skutków toksycznych, podjęcia przez badacza decyzji o zaprzestaniu podawania, odstawienia leku, wycofania zgody na udział w badaniu lub z innych powodów, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.

Badanie KEYNOTE-671 zostało opisane w pełnotekstowej publikacji głównej (Wakelee 2024) wraz z suplementem (Wakelee 2023 suplement), abstraktach konferencyjnych (Fernando 2018, Tsuboi 2020, Spicer 2023, Wakelee 2023a, Garassino 2024), prezentacjach przedstawionych na konferencji ESMO (Spicer 2023a), *Society of Thoracic Surgeons* (Spicer 2024) i ASCO (Garassino 2024a), dwóch dodatkowych referencjach (Deboever 2023, Ruck 2024) oraz w rejestrze badań klinicznych [clinicaltrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03425643) (<https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03425643>). Abstrakty konferencyjne Fernando 2018 i Tsuboi 2020 zawierały opis metodyki badania, opublikowane przed datą publikacji pełnotekstowej, nie wносиły nowych danych i nie zostały opisane w niniejszej analizie.

Dane zawarte w publikacji głównej Wakelee 2023 pochodzą z pierwszej analizy okresowej (data graniczna zbierania danych: 29 lipca 2022 r.; mediana czasu obserwacji: 25,2 miesiąca), która miała zostać przeprowadzona około 5 miesięcy po randomizacji ostatniego uczestnika i po progresji lub nawrocie choroby lub zgonu u około 326 pacjentów. Dane zaprezentowane w abstrakcie konferencyjnym Spicer 2023 i Garassino 2024 oraz prezentacjach Spicer 2023a, Spicer 2024 i Garassino 2024a przedstawiają wyniki drugiej analizy okresowej określonej w protokole badania (data graniczna zbierania danych: 10 lipca 2023 r.; mediana czasu obserwacji: 36,6 miesiąca). Co warto zaznaczyć, do chwili obecnej (stan na lipiec 2024 rok), badanie KEYNOTE-671 wciąż trwa. Zgodnie z informacją umieszczoną w publikacji głównej, około 10% pacjentów z grupy otrzymującej pembrolizumab nadal bierze udział w badaniu w porównaniu z 11,3% pacjentów w grupie stosującej placebo (Wakelee 2023).

Dla ułatwienia, grupę pacjentów stosujących neoadjuwantowy pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny nazywano „grupą pacjentów stosujących pembrolizumab”, natomiast grupę pacjentów stosujących w fazie neoadjuwantowej placebo w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny nazywano „grupą pacjentów stosujących placebo”, „grupą placebo” lub „grupą kontrolną”.

Tabela 4. Charakterystyka referencji uwzględniających wyniki badania KEYNOTE-671.

Referencja	Miejsce opublikowania	Data odcięcia danych	Populacja pacjentów/punkty końcowe
Wakelee 2023	<i>New England Journal of Medicine</i> , 2022	29 lipca 2022 rok (pierwsza analiza okresowa, IA1)	Populacja zgodna z zamiarem leczenia (ITT) <ul style="list-style-type: none"> EFS w populacji ogólnej i w subpopulacjach, EFS według pCR, OS w populacji ogólnej, MPR, pCR.
Spicer 2023a	<i>ESMO conference presentation</i> , 2023	10 lipca 2023 (druga analiza okresowa, IA2)	Populacja zgodna z zamiarem leczenia (ITT) <ul style="list-style-type: none"> EFS w populacji ogólnej i w subpopulacjach, OS w populacji ogólnej i w subpopulacjach.
Spicer 2023	<i>Annals of Oncology</i> , 2023	10 lipca 2023 (druga analiza okresowa, IA2)	Populacja zgodna z zamiarem leczenia (ITT) <ul style="list-style-type: none"> EFS w populacji ogólnej, OS w populacji ogólnej,
Spicer 2024	<i>Society of Thoracic Surgeons (STS) presentation</i> , 2024	10 lipca 2023 (druga analiza okresowa, IA2)	Populacja zgodna z zamiarem leczenia (ITT) oraz populacja operacyjna, wszyscy pacjenci, którzy przeszli operację w trakcie badania.
Garassino 2024	<i>ASCO Annual Meeting</i> , 2024	10 lipca 2023 (druga analiza okresowa, IA2)	Populacja zgodna z zamiarem leczenia (ITT) <ul style="list-style-type: none"> Jakość życia związana ze stanem zdrowia (HRQoL).
Garassino 2024a	<i>ASCO presentation</i> , 2024	10 lipca 2023 (druga analiza okresowa, IA2)	Populacja zgodna z zamiarem leczenia (ITT) <ul style="list-style-type: none"> Jakość życia związana ze stanem zdrowia (HRQoL).

EFS - przeżycie wolne od zdarzenia (ang. *event-free survival*); MPR - główna odpowiedź patologiczna (ang. *major pathological response*); OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); pCR - całkowita odpowiedź patologiczna (ang. *pathological complete response*); ITT - typ analizy w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *Intention-to-treat*); HRQoL - jakość życia zależna od stanu zdrowia (ang. *health-related quality of life*).

Tabela 5. Charakterystyka badania pierwotnego włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu okołoperacyjnym niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania.

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-671	Badanie wieloośrodkowe (ośrodki w Stanach Zjednoczonych, Argentynie, Australii, Belgii, Brazylii, Kanadzie, Chinach, Estonii, Francji, Niemczech, Irlandii, Włoszech, Japonii, Republice Korei, Łotwie, Litwie, Malezji, Polsce, Rumunii, Rosji, Afryce Południowej, Hiszpanii, Tajwanie, Ukrainie, Wielkiej Brytanii).	797, w tym 397 pacjentów w grupie otrzymującej pembrolizumab i 400 pacjentów w grupie otrzymującej placebo.	<u>Pierwsza analiza okresowa:</u> data odcięcia danych 29 lipca 2022 roku. Mediana czasu obserwacji wyniosła 25,2 miesiąca (zakres od 7,5 do 50,6). <u>Druga analiza okresowa:</u> data odcięcia danych 10 lipca 2023 roku. Mediana czasu obserwacji wyniosła 36,6 miesiąca (zakres od 18,8 do 62,0).	Pacjenci w wieku co najmniej 18 lat z wcześniej nieleczonym, potwierdzonym histologicznie II, IIIA lub IIIB stopniem zaawansowania niedrobnokomórkowego raka płuca.	<u>W fazie neoadjuwantowej (do 4 cykli o długości 3 tygodnie):</u> Pembrolizumab w dawce 200 mg, podawany dożylnie w 1. dniu cyklu (n=397) + chemioterapia dwulekowa składająca się z cisplatyny w dawce 75 mg/m ² , podawanej dożylnie w 1. dniu cyklu albo gemcytabiny w dawce 1000 mg/m ² , podawanej dożylnie w 1. i 8. dniu cyklu lub pemetreksedu w dawce 500 mg/m ² , podanego dożylnie w 1. dniu cyklu. <u>W fazie adjuwantowej (13 cykli o długości 3 tygodnie):</u> Pembrolizumab w dawce 200 mg, podawany dożylnie w 1. dniu cyklu.	<u>W fazie neoadjuwantowej (do 4 cykli o długości 3 tygodnie):</u> Placebo, podawane dożylnie w 1. dniu cyklu (n=400) + chemioterapia dwulekowa składająca się z cisplatyny w dawce 75 mg/m ² , podawanej dożylnie w 1. dniu cyklu i albo gemcytabiny w dawce 1000 mg/m ² , podawanej dożylnie w 1. i 8. dniu cyklu lub pemetreksedu w dawce 500 mg/m ² , podanego dożylnie w 1. dniu cyklu. <u>W fazie adjuwantowej (13 cykli o długości 3 tygodnie):</u>	177 pacjentów (22,2%) zmarło	RCT, podwójnie zaslepione, kontrolowane, z grupą równoległą, III faza

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* – analiza kliniczna

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n(%)	Metoda badania
						Placebo, podawane dożylnie w 1. dniu cyklu.		

Tabela 6. Charakterystyka badania pierwotnego włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu okołoperacyjnym niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania – cd.

Badanie	Podtyp badania*	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
KEYNOTE-671	IIA	Opisanie	Tak	<i>superiority</i>	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: <i>as treated</i> [^]	Merck Sharp and Dohme

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

[^] wszyscy pacjenci poddani randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę pembrolizumabu lub placebo w skojarzeniu z chemioterapią.

4.2.1.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

Ocenę wiarygodności badania klinicznego włączonego 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.

Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego i jej podsumowanie dla randomizowanego badania klinicznego KEYNOTE-671 przedstawione zostały odpowiednio w Tabeli 7. i Tabeli 8. Badanie KEYNOTE-671 było poprawnie zaprojektowaną próbą kliniczną z randomizacją i charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego we wszystkich domenach.

Tabela 7. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanego badania klinicznego KEYNOTE-671 włączonego do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędów
KEYNOTE-671	Randomizację przeprowadzono centralnie przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi w stosunku 1:1. Randomizację stratyfikowano według stopnia zaawansowania choroby (II vs. III), wyniku odsetka ekspresji PD-L1 w tkance guza (<50% vs. ≥50%), cechy histologicznej (płaskonabłonkowy vs. niepłaskonabłonkowy) i regionu geograficznego (Azja Wschodnia vs. Inne).	Badanie podwójnie zaślepienie z zaślepieniem wewnętrznym. Pembrolizumab i placebo były przygotowywane i/lub wydawane pod taką samą postacią, wyglądające identycznie.	Uczestnik, badacz i personel lub delegaci zaangażowani w podawanie badanego leku nie byli świadomi przydzielonych im zadań grupowych.	Uczestnik, badacz i personel lub delegaci zaangażowani w ocenę kliniczną uczestników nie byli świadomi przydzielonych im zadań grupowych. Zewnętrzny, niezależny komitet monitorujący dane i bezpieczeństwo nadzorował badanie, regularnie oceniając bezpieczeństwo i skuteczność w ramach wcześniej określonych analiz okresowych.	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.

Tabela 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
KEYNOTE-671	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie ryzyko błędu systematycznego

4.2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów

Do badania KEYNOTE-671 kwalifikowano pacjentów w wieku co najmniej 18 lat z wcześniej nieleczonym, potwierdzonym patologicznie stopniem II, IIIA lub IIIB (z zajęciem ≥ 1 ipsilateralnego węzła chłonnego śródpiersia lub podostrowego węzła chłonnego - stadium węzła N2) niedrobnokomórkowym rakiem płuca, ocenianym według 8. edycji klasyfikacji *American Joint Committee on Cancer staging system*, uznanym za możliwy do resekcji po konsultacji chirurgicznej i ocenie badacza. Chorzy musieli wykazać stopień sprawności wynoszący 0 lub 1 w 5-stopniowej skali sprawności wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG, aneks 8.8.2) w ciągu 10. dni przed randomizacją. Do kryteriów włączenia należała również konieczność dostarczenia próbki tkanki nowotworowej w celu określenia statusu PD-L1 w laboratorium centralnym oraz odpowiednia funkcja narządów.

Do kryteriów wykluczenia pacjentów z badania KEYNOTE-671 należały między innymi: obecność niedrobnokomórkowego raka płuca obejmującego górny otwór klatki piersiowej (guz Pancoasta), wielkokomórkowy rak neuroendokryny lub guz sarkomatoidalny, występowanie w przeszłości lub w chwili włączania do badania niezakaźnego zapalenia płuc lub śródmiąższowej choroby płuc wymagającej stosowania sterydów, ciężka nadwrażliwość na pembrolizumab lub jego substancję czynną i którąkolwiek substancję pomocniczą, aktywna choroba autoimmunologiczna wymagająca leczenia ogólnoustrojowego w ciągu ostatnich 2. lat, otrzymane wcześniej leczenie oparte na anty-PD-L1, anty-PD-L1 lub innym środku skierowanym na hamujący receptor komórek T czy historia otrzymanej wcześniej terapii przeciwnowotworowej lub radioterapii w ciągu 2. tygodni od rozpoczęcia leczenia próbnego.

Szczegółowe kryteria włączenia i wyłączenia z badania zakwalifikowanego do analizy zostały przedstawione w Tabeli 9. W Tabeli 10 umieszczono porównanie kryteriów włączenia do badania KEYNOTE-671 oraz do programu lekowego B.6.

Tabela 9. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z badania pierwotnego KEYNOTE-671, zakwalifikowanego do analizy.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
KEYNOTE-671	<ul style="list-style-type: none"> wiek powyżej 18 lat, nieleczony wcześniej i patologicznie potwierdzony resekcyjny niedrobnokomórkowy rak płuca w II, IIIA lub IIIB (N2) stopniu zaawansowania, w przypadku mężczyzn, konieczna zgoda na stosowanie antykoncepcji lub zachowanie abstynencji, a także powstrzymanie się od oddawania nasienia w okresie leczenia i przez czas niezbędny do wyeliminowania każdej interwencji badawczej po ostatniej dawce badanej interwencji, w przypadku kobiet, konieczne potwierdzenie, że kobieta nie jest w ciąży lub nie karmi piersią i nie jest kobietą w wieku rozrodczym lub jest kobietą w wieku rozrodczym ale zgadza się przestrzegać wskazówek dotyczących antykoncepcji w okresie leczenia i przez czas niezbędny do wyeliminowania każdej interwencji badawczej po ostatniej dawce badanej interwencji i zgadza się nie oddawać komórek jajowych (komórek jajowych, oocytów) innym osobom 	<ul style="list-style-type: none"> jedna z następujących lokalizacji/typów nowotworu: <ol style="list-style-type: none"> niedrobnokomórkowy rak płuca obejmujący górny otwór klatki piersiowej (guz Pancoasta), wielkokomórkowy rak neuroendokryny, guz sarkomatoidalny, historia wystąpienia (niezakaźnego) zapalenia płuc/śródmiąższowej choroby płuc wymagających stosowania sterydów lub występowanie zapalenia płuc/śródmiąższowej choroby płuc wymagających stosowania sterydów w momencie włączania do badania, aktywna infekcja wymagająca leczenia ogólnoustrojowego, historia allogenicznego przeszczepu tkanki/narządu, ciężka nadwrażliwość (\geq stopnia 3) na pembrolizumab, jego substancję czynną i (lub) którąkolwiek substancję pomocniczą, stwierdzona ciężka nadwrażliwość (\geq stopnia 3) na którykolwiek z badanych

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* – analiza kliniczna

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>ani zamrażać/przechowywać do na własny użytek w celu reprodukcji w tym okresie,</p> <ul style="list-style-type: none"> • dostępność próbek tkanki nowotworowej utrwalonej w formalinie i zatopionej w parafinie. Jeśli bloczki nie były dostępne, należało przygotować niewybarwione szkiełka w celu przesłania ich do centralnego badania na ligand programowanej śmierci 1 (PD-L1), • status sprawności wg <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> od 0 do 1 w ciągu 10 dni od randomizacji, • odpowiednia funkcja narządów. 	<p>środków chemioterapeutycznych i (lub) na którąkolwiek substancję pomocniczą,</p> <ul style="list-style-type: none"> • aktywna choroba autoimmunologiczna, która wymagała leczenia ogólnoustrojowego w ciągu ostatnich 2 lat, • znana historia zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), • znana historia zapalenia wątroby typu B lub zapalenia wątroby typu C, • znana historia aktywnej gruźlicy, • historia lub aktualne dowody na jakiegokolwiek stan, terapię lub nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, które mogłyby zakłócić wyniki badania, przeszkodzić w uczestnictwie przez cały czas trwania badania lub nie leżą w najlepszym interesie uczestnika, • zaburzenia psychiczne lub związane z nadużywaniem substancji psychoaktywnych, które mogłyby zakłócać współpracę w ramach wymagań badania. • otrzymywanie wcześniej leczenia środkiem anti-PD-1 lub anti-PD-L2 albo środkiem skierowanym na inny współhamujący receptor komórek T, • otrzymywanie wcześniej ogólnoustrojowej terapii przeciwnowotworowej, w tym badanymi lekami, przeciwko obecnemu nowotworowi złośliwemu przed randomizacją/przydziałem, • otrzymywanie wcześniej radioterapii w ciągu 2. tygodni od rozpoczęcia leczenia, • otrzymywanie żywej szczepionki w ciągu 30. dni przed pierwszą dawką badanego leku, • aktywne uczestniczenie w badaniu leku badanego lub stosowanie badanego leku w ciągu 4. tygodni przed pierwszą dawką leczenia próbnego, • zdiagnozowany niedobór odporności lub otrzymywanie ogólnoustrojowej terapii steroidowej lub jakiegokolwiek innej formy terapii immunosupresyjnej w ciągu 7. dni przed pierwszą dawką badanego leku, • znany dodatkowy nowotwór złośliwy, który postępuje lub wymaga aktywnego leczenia w ciągu ostatnich 5 lat.

Tabela 10. Porównanie kryteriów włączenia do badania KEYNOTE-671, zakwalifikowanego do analizy z kryteriami włączenia do programu lekowego B.6.

	Badanie KEYNOTE-671	Program lekowy B.6.
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • wiek powyżej 18 lat, • nieleczony wcześniej i patologicznie potwierdzony resekcyjny niedrobnokomórkowy rak płuca w II, IIIA lub IIIB (N2) stopniu zaawansowania, • w przypadku mężczyzn, konieczna zgoda na stosowanie antykoncepcji lub zachowanie abstynencji, a także powstrzymanie się od oddawania nasienia w okresie leczenia i przez czas niezbędny do wyeliminowania każdej interwencji badawczej po ostatniej dawce badanej interwencji, • w przypadku kobiet, konieczne potwierdzenie, że kobieta nie jest w ciąży lub nie karmi piersią i nie jest kobietą w wieku rozrodczym lub jest kobietą w wieku rozrodczym ale zgadza się przestrzegać wskazówek dotyczących antykoncepcji w okresie leczenia i przez czas niezbędny do wyeliminowania każdej interwencji badawczej po ostatniej dawce badanej interwencji i zgadza się nie oddawać komórek jajowych (komórek jajowych, oocytów) innym osobom ani zamrażać/przechowywać do na własny użytek w celu reprodukcji w tym okresie, • dostępność próbek tkanki nowotworowej utrwalonej w formalinie i zatopionej w parafinie. Jeśli bloczki nie były dostępne, należało przygotować niewybarwione szkiełka w celu przesłania ich do centralnego badania na ligand programowanej śmierci 1 (PD-L1), • status sprawności wg <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> od 0 do 1 w ciągu 10 dni od randomizacji, • odpowiednia funkcja narządów. 	<ul style="list-style-type: none"> • wiek powyżej 18 roku życia; • przedoperacyjny stopień zaawansowania klinicznego: II, IIIA lub IIIB (N2) wg 8. wersji klasyfikacji TNM, pod warunkiem potwierdzenia możliwości doszczętnego leczenia chirurgicznego; • rozpoznanie histologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca (wszystkie typy); • nieobecność mutacji w genie <i>EGFR</i> i rearanżacji w genach <i>ALK</i> i <i>ROS1</i> w przypadku raków innych niż płaskonabłonkowy, potwierdzona na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu; • chorzy wcześniej nieleczeni systemowo i nie poddawani radioterapii niedrobnokomórkowego raka płuca; • stwierdzenie możliwości przeprowadzenia doszczętnego leczenia chirurgicznego niedrobnokomórkowego raka płuca przez chirurga klatki piersiowej; • stopień sprawności 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; • czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z ChPL; • czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL; • nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących; • nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych, z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa; • nieobecność przeciwwskazań do stosowania pembrolizumabu i chemioterapii określonych w ChPL; • wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.

Powyższe porównanie pokazuje, że zapisy proponowanego programu lekowego zawężają kryteria włączenia do populacji pacjentów w II, IIIA lub IIIB (z cechą N2) stopniu zaawansowania (wg 8. wersji klasyfikacji TNM), pod warunkiem potwierdzenia możliwości doszczętnego leczenia chirurgicznego (co jest wymogiem bardziej konserwatywnym w stosunku do kryteriów włączenia do badania), wcześniej nieleczonych systemowo i nie poddawanych radioterapii z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca. Kryteria wymagają nieobecności mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1*, potwierdzonej na podstawie zwalidowanego testu (co jest ograniczeniem względem kryteriów włączenia do badania). Co istotne, kryteria programu lekowego kwalifikują do leczenia pacjentów niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, co było zgodne z kryteriami włączenia do badania.

4.2.1.4 Opis populacji

Populację badania KEYNOTE-671 stanowili dorośli pacjenci z medianą wieku wynoszącą 63 i 64 lata, odpowiednio w grupie otrzymującej pembrolizumab i placebo. Większość pacjentów stanowili mężczyźni (70,3% w grupie otrzymującej pembrolizumab i 71% w grupie otrzymującej placebo) a wśród wszystkich ras i grup etnicznych, większość pacjentów stanowiła rasa biała (63% pacjentów w grupie otrzymującej pembrolizumab i 59,8% pacjentów w grupie otrzymującej placebo).

Spośród 397 pacjentów włączonych do badania do grupy otrzymującej pembrolizumab, u 118 (29,7%) zdiagnozowano II stopień zaawansowania, a u 279 (70,3%) - III stopień zaawansowania niedrobnokomórkowego raka płuc. W grupie przyjmującej placebo, 121 (30,2%) pacjentów miało zdiagnozowany II stopień zaawansowania a 279 (69,8%) - III stopień zaawansowania nowotworu na początku badania. U odpowiednio 265 (66,8%) i 132 (33,2%) pacjentów w grupie otrzymującej pembrolizumab i 266 (66,5%) i 134 (33,5%) w grupie otrzymującej placebo, wykazano ekspresję PD-L1 <50% i ≥50% (poziom ekspresji nie był kryterium umożliwiającym włączenie do badania, natomiast warunkiem była dostępność próbki tkanki do badania PD-L1). Status sprawności w 5-stopniowej skali sprawności wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) równy 0 (ECOG 0) lub 1 (ECOG 1) miało odpowiednio 63,7% i 36,3% pacjentów w grupie otrzymującej pembrolizumab i 61,5% i 38,5% pacjentów w grupie otrzymującej placebo. Ponad połowa pacjentów (56,9% i 56,8% pacjentów, odpowiednio w grupie otrzymującej pembrolizumab i placebo) miało niepełskłonablonkowy typ histologiczny niedrobnokomórkowego raka płuca.

Charakterystyka demograficzna i chorobowa pacjentów na początku badania była zrównoważona między obiema grupami terapeutycznymi (Tabela 11) i była ogólnie reprezentatywna dla szerszej populacji pacjentów z rakiem płuc. Porównanie charakterystyki pacjentów włączonych do badania KEYNOTE-671 przedstawiono w Tabeli 11.

Tabela 11. Charakterystyka pacjentów z badania KEYNOTE-671 (populacja ITT)[^] (Wakelee 2023, Spicer 2023a).

Analizowana cecha	Pembrolizumab + ChT*, N=397	Placebo + ChT*, N=400
Wiek		
Mediana (zakres), lata	63 (26-83)	64 (35-81)
≥65 lat, n (%)	176 (44,3%)	186 (46,5%)
Płeć męska		
n (%)	279 (70,3%)	284 (71,0%)
Rasa i grupy etniczne, n (%)**		
Azjaci	124 (31,2%)	125 (31,2%)
Czarnoskórzy lub Afroamerykanie	6 (1,5%)	10 (2,5%)
Wielorasowi	3 (0,8%)	10 (2,5%)
Biali	250 (63,0%)	239 (59,8%)
Brak danych	13 (3,3%)	16 (4,0%)
Region geograficzny, n (%)		
Wschodnia Azja	123 (31,0%)	121 (30,2%)
Inny	274 (69,0%)	279 (69,8%)

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* – analiza kliniczna

Analizowana cecha	Pembrolizumab + ChT*, N=397	Placebo + ChT*, N=400
Stan sprawności według ECOG, n (%) †		
0	253 (63,7%)	246 (61,5%)
1	144 (36,3%)	154 (38,5%)
Status palacza, n (%)		
Obecnie palący	96 (24,2%)	103 (25,8%)
Były palacz	247 (62,2%)	250 (62,5%)
Nigdy niepalący	54 (13,6%)	47 (11,8%)
Stadium zaawansowania choroby na początku badania, n (%)		
II	118 (29,7%)	121 (30,2%)
III	279 (70,3%)	279 (69,8%)
IIIA	217 (54,7%)	224 (56,0%)
IIIB	62 (15,6%)	55 (13,8%)
Stadium guza, n (%)		
T1	55 (13,9%)	61 (15,2%)
T2	106 (26,7%)	126 (31,5%)
T3	121 (30,5%)	109 (27,2%)
T4	115 (29,0%)	104 (26,0%)
Stadium węzłów chłonnych, n (%)		
N0	148 (37,3%)	142 (35,5%)
N1	81 (20,4%)	71 (17,8%)
N2	168 (42,3%)	187 (46,8%)
Typ histologiczny, n (%)		
Niepłatkonabłonkowy	226 (56,9%)	227 (56,8%)
Płatkonabłonkowy	171 (43,1%)	173 (43,2%)
Stopień ekspresji PD-L1 w nowotworze, n (%)		
≥50%	132 (33,2%)	134 (33,5%)
<50%	265 (66,8%)	266 (66,5%)
1-49%	127 (32,0%)	115 (28,8%)
<1%	138 (34,8%)	151 (37,8%)
Status mutacji <i>EGFR</i>, n (%)		
Nieobecna	111 (28,0%)	127 (31,8%)
Obecna	14 (3,5%)	19 (4,8%)
Nieznany	272 (68,5%)	254 (63,5%)
Status mutacji <i>ALK</i>, n (%)		
Nieobecna	104 (26,2%)	133 (33,2%)
Obecna	12 (3,0%)	9 (2,2%)
Nieznany	281 (70,8%)	258 (64,5%)

ITT - typ analizy w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *Intention-to-treat*); ECOG - skala sprawności *Eastern Cooperative Oncology Group*; PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci 1; ChT - chemioterapia.

* cisplatylna z gemcytabiną lub cisplatylna z pemetreksedem.

^ populacja zgodna z zamiarem leczenia, obejmowała wszystkich uczestników, którzy przeszli randomizację. Procenty nie mogą sumować się do 100 ze względu na zaokrąglenia.

** pacjent podał rasę i grupę etniczną.

^ wyniki stanu sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) wahają się od 0 do 5, przy czym wyższe wyniki wskazują na większą niepełnosprawność.

Mediana czasu od randomizacji do daty granicznej pierwszej analizy okresowej wyniosła 25,2 miesiąca (zakres od 7,5 do 50,6). Do grupy pembrolizumabu zrandomizowano 397 pacjentów:

- 396 pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę neoadjuwantowego pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią:
 - 70 (17,7%) pacjentów przerwało leczenie neoadjuwantowe, ale w trakcie badania przeszło operację i/lub radioterapię,
 - 31 (7,8%) pacjentów przerwało terapię neoadjuwantową bez zamiaru poddania się w trakcie badania zabiegowi chirurgicznemu lub radioterapii,
 - 295 (74,5%) pacjentów ukończyło leczenie neoadjuwantowe, z czego 23 (5,8%) pacjentów ukończyło leczenie neoadjuwantowe, ale nie zostało poddanych w trakcie badania zabiegowi chirurgicznemu ani radioterapii,
- 342 (86,4%) pacjentów przeszło operację i/lub radioterapię w trakcie badania, z czego 45 (11,4%) pacjentów nie otrzymało uzupełniającej terapii po przebytej operacji a 7 (1,8%) pacjentów po przebytej radioterapii,
- 290 (73,2%) pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę uzupełniającej terapii pembrolizumabem:
 - 160 (40,0%) pacjentów ukończyło leczenie uzupełniające,
 - 88 (22,2%) pacjentów przerwało leczenie uzupełniające,
 - 42 (10,6%) pozostało na terapii.

Do grupy placebo zrandomizowano 400 pacjentów:

- 399 pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę neoadjuwantowego placebo w skojarzeniu z chemioterapią:
 - 66 (16,5%) pacjentów przerwało leczenie neoadjuwantowe, ale w trakcie badania przeszło operację i/lub radioterapię,
 - 36 (9,0%) pacjentów przerwało terapię neoadjuwantową bez zamiaru poddania się w trakcie badania zabiegowi chirurgicznemu lub radioterapii,
 - 297 (74,4%) pacjentów ukończyło leczenie neoadjuwantowe, z czego 28 (7,0%) pacjentów ukończyło leczenie neoadjuwantowe, ale nie zostało poddanych w trakcie badania zabiegowi chirurgicznemu ani radioterapii,
- 335 (84,0%) pacjentów przeszło operację i/lub radioterapię w trakcie badania, z czego 60 (15,0%) pacjentów nie otrzymało uzupełniającej terapii po przebytej operacji a 8 (2,0%) pacjentów po przebytej radioterapii,
- 267 (66,9%) pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę uzupełniającego placebo:
 - 141 (35,3%) pacjentów ukończyło leczenie uzupełniające,
 - 81 (20,3%) pacjentów przerwało leczenie uzupełniające,
 - 45 (11,3%) pacjentów pozostało na terapii.

Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie neoadjuwantowe lub adjuwantowe w badaniu KEYNOTE-671 przedstawiono w Tabeli 12.

Tabela 12. Odsetek pacjentów, którzy przegrali leczenie neoadjuwantowe lub adjuwantowe w badaniu KEYNOTE-671 zakwalifikowanym do analizy (Wakelee 2023 suplement).

Parametr	KEYNOTE-671 (N=797)	
	Pembrolizumab*, (N=397)	Placebo*, (N=400)
Faza neoadjuwantowa		
Przerwanie terapii neoadjuwantowej, ale przejście w trakcie badania operację i/lub radioterapię	70 (17,7%)	66 (16,5%)
Zdarzenia niepożądane	20 (5,1%)	22 (5,5%)
Decyzja lekarza	49 (12,4%)	43 (10,8%)
Postęp choroby	1 (0,3%)	-
Wycofanie zgody na udział w badaniu	-	1 (0,3%)
Przerwanie terapii neoadjuwantowej bez zamiaru poddania się w trakcie badania zabiegowi chirurgicznemu lub radioterapii	31 (7,8%)	36 (9,0%)
Zdarzenia niepożądane	16 (4,0%)	13 (3,3%)
Decyzja lekarza	2 (0,5%)	4 (1,0%)
Pogorszenie stanu klinicznego	1 (0,3%)	1 (0,3%)
Postęp choroby	6 (1,5%)	14 (3,5%)
Wycofanie zgody na udział w badaniu	6 (1,5%)	2 (0,5%)
Miejscowa progresja uniemożliwiająca operację	-	1 (0,3%)
Niebadana terapia przeciwnowotworowa	-	1 (0,3%)
Ukończenie terapii neoadjuwantowej, ale brak przejścia w trakcie badania operacji ani radioterapii	23 (5,8%)	28 (7,0%)
Zdarzenia niepożądane	8 (2,0%)	1 (0,3%)
Decyzja lekarza	1 (0,3%)	5 (1,3%)
Postęp choroby	10 (2,5%)	4 (1,0%)
Wycofanie zgody na udział w badaniu	4 (1,0%)	6 (1,5%)
Miejscowa progresja uniemożliwiająca operację	-	12 (3,0%)
Faza adjuwantowa		
Nieotrzymanie leczenia uzupełniającego po operacji w trakcie badania	45 (11,4%)	60 (15,0%)
Zdarzenia niepożądane	19 (4,8%)	10 (2,5%)
Niebadana terapia przeciwnowotworowa	2 (0,5%)	6 (1,5%)
Decyzja lekarza	7 (1,8%)	5 (1,3%)
Postęp choroby	6 (1,5%)	10 (2,5%)
Naruszenie protokołu badania	1 (0,3%)	1 (0,3%)
Guz nieresekcyjny	5 (1,3%)	15 (3,8%)
Wycofanie zgody na udział w badaniu	5 (1,3%)	12 (3,0%)
Pogorszenie stanu klinicznego	-	1 (0,3%)

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* – analiza kliniczna

Parametr	KEYNOTE-671 (N=797)	
	Pembrolizumab*, (N=397)	Placebo*, (N=400)
Nieotrzymanie leczenia uzupełniającego po radioterapii w trakcie badania	7 (1,8%)	8 (2,0%)
Zdarzenia niepożądane	3 (0,8%)	-
Postępująca choroba	3 (0,8%)	5 (1,3%)
Wycofanie zgody na udział w badaniu	1 (0,3%)	2 (0,5%)
Decyzja lekarza	-	1 (0,3%)
Przerwanie leczenia uzupełniającego	88 (22,2%)	81 (20,3%)
Zdarzenia niepożądane	37 (9,3%)	13 (3,3%)
Pogorszenie stanu klinicznego	1 (0,3%)	1 (0,3%)
Decyzja lekarza	7 (1,8%)	2 (0,5%)
Postęp choroby	35 (8,8%)	57 (14,3%)
Wycofanie zgody na udział w badaniu	8 (2,0%)	8 (2,0%)

ChT - chemioterapia.

* w fazie neoadjuwantowej zarówno pembrolizumab, jak i placebo, były stosowane w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny. W ramach chemioterapii podawano cisplatinę z gemcytabiną lub cisplatinę z pemetrekselem.

Tabela 13 podsumowuje powody, dla których pacjenci nie przeszli operacji w trakcie badania.

Tabela 13. Powody dla których pacjentów nie przeszli operacji w trakcie badania (Wakelee 2023 suplement).

	KEYNOTE-671 (N=797)	
	Pembrolizumab*, (N=397)	Placebo*, (N=400)
Brak operacji w trakcie badania, n (%)		
Ogólnie	71 (17,9%)	82 (20,5%)
Zdarzenia niepożądane	25 (6,3%)	17 (4,2%)
Pogorszenie stanu klinicznego *	1 (0,3%)	1 (0,2%)
Miejscowa progresja uniemożliwiająca operację	0 (0%)	6 (1,5%)
Niebadana terapia przeciwnowotworowa	0 (0%)	1 (0,2%)
Wycofanie zgody na udział w badaniu	4 (1,0%)	3 (0,8%)
Decyzja lekarza	16 (4,0%)	20 (5,0%)
Postęp choroby^	15 (3,8%)	26 (6,5%)
Naruszenie protokołu badania	10 (2,5%)	8 (2,0%)

* pogorszenie stanu klinicznego uznano za związane z postępem choroby w przypadku braku radiograficznych dowodów postępu choroby; ^ progresja choroby radiograficznej.

Najczęstszym zabiegiem chirurgicznym była lobektomia. Wśród pacjentów, którzy przeszli operację w trakcie badania, 92,0% osób w grupie pembrolizumabu i 84,2% osób w grupie placebo miało całkowitą resekcję (R0), 5,2% i 9,8% miało niepełną (R1) resekcję, 1,2% i 1,3% miało niepełną (R2) resekcję a odpowiednio 1,5% i 4,7% miało nieoperacyjne guzy. Mediana

czasu pobytu w szpitalu w celu przeprowadzenia operacji wynosiła 8 dni (zakres: od 1 do 50) w grupie otrzymującej pembrolizumab i 7,5 dnia (zakres od 1 do 65) w grupie placebo. W populacji zgodnej z zamiarem leczenia 17,1% pacjentów w grupie pembrolizumabu i 37,2% osób w grupie placebo otrzymało co najmniej jedną kolejną ogólnoustrojową terapię przeciwnowotworową, w tym odpowiednio 5,0% i 21,2%, którzy otrzymali kolejną immunoterapię.

4.2.1.5 Opis punktów końcowych

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi w badaniu KEYNOTE-671 były:

- przeżycie wolne od zdarzenia (ang. *Event-free survival*, EFS), zdefiniowane jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia progresji miejscowej wykluczającej planowaną operację, guza nieresekcyjnego, progresji lub nawrotu zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w guzach litych, RECIST wersja 1.1 (aneks 8.8.3), w ocenie badacza lub śmierć z dowolnej przyczyny,
- przeżycie całkowite (ang. *Overall Survival*, OS), zdefiniowane jako czas od randomizacji do śmierci z dowolnej przyczyny.

Drugorzędowymi punktami końcowymi były:

- główna odpowiedź na leczenie (ang. *Major pathological response*, MPR), inaczej zwana dużą odpowiedzią patologiczną, którą zdefiniowano jako $\leq 10\%$ resztkowych żywotnych komórek nowotworowych w wyciętym guzie pierwotnym i węzłach chłonnych,
- całkowita odpowiedź patologiczna (ang. *Pathological complete response*, pCR), zdefiniowana jako brak resztkowych żywotnych komórek nowotworowych w wyciętym guzie pierwotnym i węzłach chłonnych,
- jakość życia zależna od stanu zdrowia (ang. *health-related quality of life*, HRQoL), zgłaszana przez pacjentów (ang. *patient-reported outcome*, PRO), mierzona na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i QLQ-LC13.

Odpowiedź patologiczną po terapii neoadjuwantowej oceniano poprzez badanie preparatów barwionych hematoksyliną i eozyną wyciętych tkanek płuc i węzłów chłonnych. Materiał do pierwotnej resekcji przekazany miejscowemu patologowi powinien obejmować całą wyciętą chirurgicznie zmianę i wszystkie wycięte węzły chłonne. W badaniu patologicznym marginesy określano jako ujemne (R0), jeżeli:

- brak resztkowych żywotnych komórek nowotworowych na brzegu oskrzeli lub w tkance miękkiej otaczającej oskrzela,
- brak resztkowych żywotnych komórek nowotworowych na brzegach tętnicy płucnej lub żył płucnych lub w otaczających tkankach miękkich,
- brak resztkowych żywotnych komórek nowotworowych na przyśrodkowym, bocznym, górnym i dolnym marginesie resekcji ściany klatki piersiowej,
- brak minimalnej odległości marginesu,
- dysplazja oskrzeli jest uważana za margines ujemny.

Margines definiuje się jako dodatni, jeśli:

- mikroskopowy, inwazyjny rak oskrzeli, żył płucnych, brzegów tętnic płucnych lub otaczających tkanek miękkich (R1),
- rak in situ na brzegu oskrzeli (R1),
- całkowita choroba resztkowa (R2).

Ponadto, w ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniono profil bezpieczeństwa. Zdarzenia niepożądane i nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych oceniano regularnie na wszystkich etapach leczenia oraz przez 30 dni po zakończeniu leczenia (do 90. dni w przypadku ciężkich zdarzeń w przypadku braku nowej terapii przeciwnowotworowej) i oceniano je zgodnie z *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, wersja 4.03, Narodowego Instytutu Raka.

Kontaktowano się z pacjentami co 12 tygodni, aby określić status przeżycia. Zdarzenia niepożądane i nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych oceniano regularnie na wszystkich etapach leczenia oraz przez 30 dni po zakończeniu leczenia (do 90 dni przy ciężkich zdarzeniach w przypadku braku nowej terapii przeciwnowotworowej).

Zestawienie punktów końcowych ocenianych w badaniu KEYNOTE-671 zamieszczono w Tabeli 14.

Tabela 14. Zestawienie punktów końcowych badania KEYNOTE-671, włączonego do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
KEYNOTE-671	<ul style="list-style-type: none"> - przeżycie wolne od zdarzenia (EFS), oceniane przez badacza poprzez kontaktowanie się z pacjentami co 12 tygodni, zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1., - przeżycie całkowite (OS). 	<ul style="list-style-type: none"> - główna odpowiedź patologiczna (MPR), - całkowita odpowiedź patologiczna (pCR), - jakość życia zależna od stanu zdrowia (HRQoL), - profil bezpieczeństwa.

EFS - przeżycie wolne od zdarzenia (ang. *Event-free survival*); OS - przeżycie całkowite (ang. *Overall survival*); MPR - główna odpowiedź patologiczna (ang. *Major pathological response*); pCR - całkowita odpowiedź patologiczna (ang. *Pathological complete response*); HRQoL - jakość życia zależna od stanu zdrowia (ang. *health-related quality of life*).

4.3 Analiza skuteczności

Skuteczność leczenia pembrolizumabem w podejściu okołoperacyjnym niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* oceniano na podstawie randomizowanego badania klinicznego KEYNOTE-671.

W ramach analizy skuteczności analizowano przeżycie wolne od zdarzenia (ang. *Event-free survival*, EFS), oceniane przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1. oraz przeżycie całkowite (ang. *Overall Survival*, OS). Drugorzędowymi punktami końcowymi były: główna odpowiedź patologiczna (ang. *Major pathological response*, MPR), którą zdefiniowano jako $\leq 10\%$ resztkowych żywotnych komórek nowotworowych w wyciętym guzie pierwotnym i węzłach chłonnych oraz całkowita odpowiedź patologiczna (ang. *Pathological complete response*, pCR), zdefiniowana jako brak resztkowych żywotnych komórek nowotworowych w wyciętym guzie pierwotnym i węzłach chłonnych. W ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniono także profil bezpieczeństwa oraz jakość życia zależną od stanu zdrowia (ang. *health-related quality of life*, HRQoL) zgłaszaną przez pacjentów i mierzoną za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz QLQ-LC13. Zdarzenia niepożądane i nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych oceniano regularnie na wszystkich etapach leczenia oraz przez 30 dni po zakończeniu leczenia (do 90 dni w przypadku ciężkich zdarzeń w przypadku braku nowej terapii przeciwnowotworowej) i oceniano je zgodnie z *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, wersja 4.03, Narodowego Instytutu Raka. Wyniki analizowano w populacji zgodnej z zamiarem leczenia (ang. *Intention-to-treat*, ITT) obejmującej wszystkich uczestników, którzy przeszli randomizację.

Dane pochodzące w publikacji głównej Wakelee 2023 pochodzą z pierwszej analizy okresowej (data graniczna zbierania danych: 29 lipca 2022 r.; mediana czasu obserwacji: 25,2 miesiąca), która miała zostać przeprowadzona około 5 miesięcy po randomizacji ostatniego uczestnika i po progresji lub nawrocie choroby lub śmierci u około 326 uczestników. Dane zaprezentowane w abstrakcie konferencyjnym Spicer 2023 i Garassino 2024 oraz prezentacjach Spicer 2023a, Spicer 2024 i Garassino 2024a przedstawiają wyniki drugiej analizy okresowej określonej w protokole badania (data graniczna zbierania danych: 10 lipca 2023 r.; mediana czasu obserwacji: 36,6 miesiąca).

Dla ułatwienia, grupę pacjentów stosujących neoadjuwantowy pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny nazywano „grupą pacjentów stosujących pembrolizumab”, natomiast grupę pacjentów stosujących w fazie neoadjuwantowej placebo w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny nazywano „grupą pacjentów stosujących placebo”, „grupą placebo” lub „grupą kontrolną”.

4.3.1 Przeżycie wolne od zdarzenia (EFS)

Przeżycie wolne od zdarzenia (ang. *Event-free survival*, EFS) było pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu KEYNOTE-671. Przeżycie wolne od zdarzenia definiowano jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia progresji miejscowej wykluczającej planowaną operację, guza nieresekcyjnego, progresji lub nawrotu choroby zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w guzach litych, wersja 1.1. w ocenie badacza lub śmierć z dowolnej przyczyny.

4.3.1.1 Pierwsza analiza okresowa (IA1)

Do czasu przeprowadzenia pierwszej analizy okresowej (IA1; data graniczna zbierania danych: 29 lipca 2022 roku; mediana czasu obserwacji: 25,2 miesiąca), łącznie 344 pacjentów (43,2%) doświadczyło zdarzenia lub zmarło, z czego większość zdarzeń stanowiła progresja lub nawrót choroby (Wakelee 2023).

Tabela 15. Skuteczność okołoperacyjnego leczenia pembrolizumabem w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: kategoryzacja zdarzeń, które przyczyniły się do przeżycia wolnego od zdarzenia (EFS) podczas pierwszej analizy okresowej (Wakelee 2023 suplement).

Badanie	Pembrolizumab + ChT*, N=397	Placebo + ChT*, N=400	RR [95% CI] p value	RD [95% CI] p value	NNH/NTT [95% CI]
Zdarzenie, n (%)	139 (35,0%)	205 (51,2%)	0,68 [0,58; 0,81] p=0,000	-0,16 [-0,23; -0,09] p=0,000	6,16 NNH (4,34; 10,58) NNH
Progresja lub nawrót choroby	94 (23,7%)	155 (38,85)	0,61 [0,49; 0,76] p=0,000	-0,15 [-0,21; -0,09] p=0,000	6,63 NNH (4,67; 11,46) NNH
Miejscowy nawrót choroby uniemożliwiający operację	0 (0%)	6 (1,5%)	0,08 [0,00; 1,37] p=0,081	-0,02 [-0,03; 0,00] p=0,0022	66,67 NNH (35,92; 463,09) NNH
Brak możliwości wycięcia guza	5 (1,3%)	15 (3,8%)	0,34 [0,12; 0,92] p=0,033	-0,02 [-0,05; 0,00] p=0,024	40,15 NNH (21,50; 303,42) NNH
Śmierć	40 (10,1%)	29 (7,2%)	1,39 [0,88; 2,20] p=0,158	0,03 [-0,01; 0,07] p=0,156	-

* cisplatylna z gemcytabiną lub cisplatylna z pemetrekse dem. ChT - chemioterapia.

Odsetek pacjentów, którzy przeżyli bez zdarzenia podczas pierwszej analizy okresowej wyniósł 62,4% (95% CI: 56,8; 67,5) w grupie pacjentów stosujących pembrolizumab i 40,6% (95% CI: 34,8; 46,3) w grupie pacjentów przyjmujących placebo. Mediana przeżycia wolnego od zdarzenia nie została osiągnięta w grupie pacjentów stosujących pembrolizumab (95% CI: 34,1; nieosiągnięta) a w grupie przyjmującej placebo wyniosła 17,0 miesięcy (95% CI: 14,3; 22,0) (współczynnik ryzyka dla progresji choroby, nawrotu lub zgonu =0,58; 95% CI: 0,46; 0,72; p<0,001). Przeżycie wolne od zdarzenia uległo znaczącej poprawie w przypadku pacjentów leczonych pembrolizumabem, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo podczas 24. miesięcy obserwacji (Wakelee 2023, Wakelee 2023a, Deboever 2023, Ruck 2024).

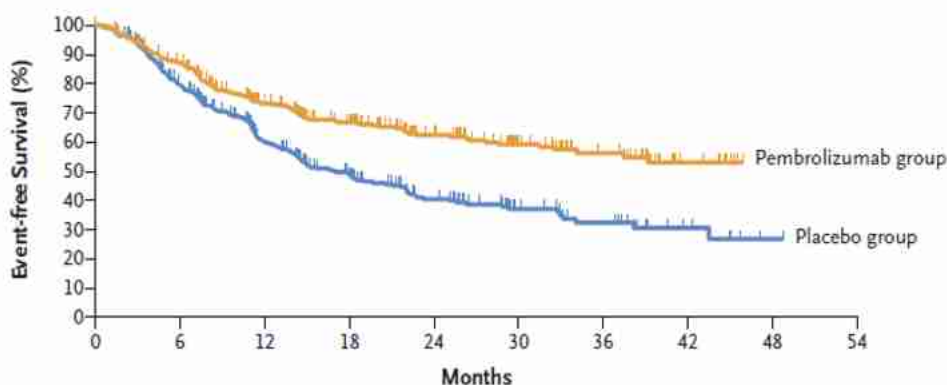
W Tabeli 16 przedstawiono wyniki przeżycia wolnego od zdarzenia (EFS) podczas pierwszej analizy okresowej w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z badania KEYNOTE-671.

Tabela 16. Skuteczność okołoperacyjnego leczenia pembrolizumabem w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: przeżycie wolne od zdarzenia (EFS) podczas pierwszej analizy okresowej (Wakelee 2023, Wakelee 2023a, Ruck 2024).

	Pembrolizumab + ChT*, N=397	Placebo + ChT*, N=400
Odsetek pacjentów, którzy przeżyli bez zdarzenia podczas pierwszej analizy okresowej, % [95% CI]	62,4% [56,8; 67,5]	40,6% [34,8; 46,3]
Mediana EFS, miesiące [95% CI]	- [34,1; nieosiągnięta]	17,0 [14,3; 22,0]
HR [95% CI]	0,58 [0,46; 0,72]	
P value	p<0,001	

* cisplatylna z gemcytabiną lub cisplatylna z pemetreksedem. ChT - chemioterapia; EFS - przeżycie wolne od zdarzenia (ang. *event-free survival*).

Rycina 2. Krzywe Kaplana-Meiera w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: przeżycie wolne od zdarzenia (EFS) podczas pierwszej analizy okresowej (Wakelee 2023).

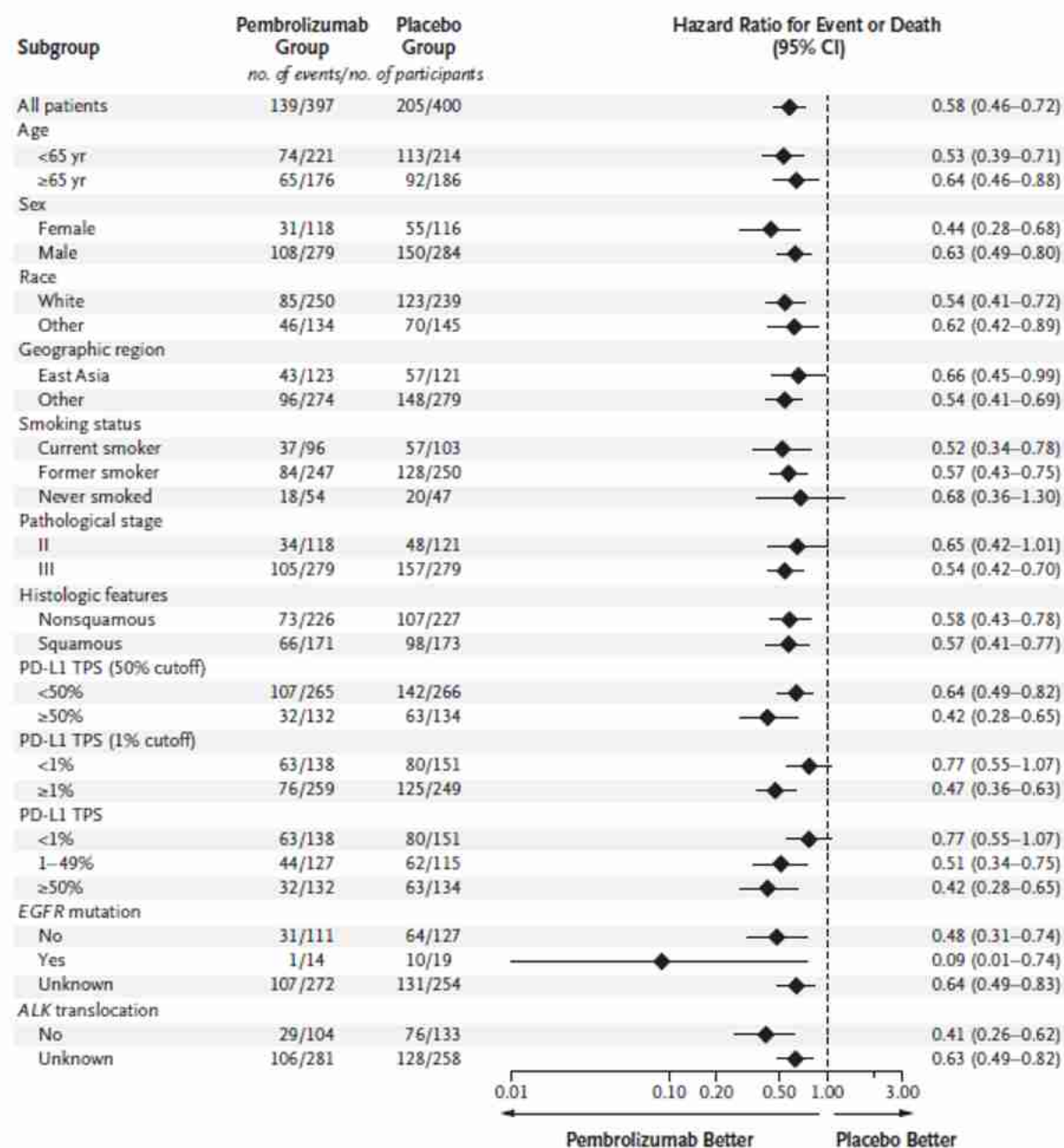


No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Pembrolizumab group	397	330	236	172	117	72	42	11	0	0
Placebo group	400	294	183	124	74	38	24	9	1	0

Randomizację stratyfikowano według stopnia zaawansowania choroby (II vs. III), ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej (<50% vs. ≥50%), cech histologicznych (płatkonabłonkowy vs. niepłatkonabłonkowy) i regionu geograficznego (Azja Wschodnia vs. inne). Krzywe przeżycia wolnego od zdarzeń rozdzieliły się na korzyść grupy otrzymującej neoadjuwantowy pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny a następnie pembrolizumab w monoterapii w ramach leczenia uzupełniającego po resekcji chirurgicznej. Z uwagi na niewielką liczebność niektórych z podgrup oraz zbyt małą liczbę zdarzeń doświadczanych przez pacjentów, aby móc wykazać istnienie istotnej statystycznie różnicy między podgrupami, przedstawione analizy służą jedynie potwierdzeniu uzyskanego wyniku oraz wpływu interwencji wnioskowanej.

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* – analiza kliniczna

Rycina 3. Analiza skuteczności okołoperacyjnego leczenia pembrolizumabem w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: przeżycie wolne od zdarzenia (EFS) - analiza subpopulacji w badaniu KEYNOTE-671 podczas pierwszej analizy okresowej (Wakelee 2023).



Korzyści w zakresie przeżycia wolnego od zdarzenia w przypadku leczenia były zasadniczo spójne we wszystkich badanych podgrupach, wyjątek na granicy istotności statystycznej stanowili pacjenci nigdy nie palący papierosów i pacjenci z ekspresją PD-L1 <1% w tkance nowotworowej. Jednak należy podkreślić, że stratyfikowano jedynie pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej na poziomie <50% względem ≥50%. Pacjenci z ekspresją PD-L1 poniżej 1% (włącznie do populacji wnioskowanej) zostali poddani zatem analizie *post hoc* więc nie jest możliwa ocena istotności statystycznej widocznych korzyści z leczenia. Chociaż pacjenci z chorobą w stadium II wydawali się odnosić mniejsze korzyści ze stosowania

pembrolizumabu niż pacjenci z chorobą w stadium III, w podgrupach tych odnotowano małą liczebność i niski odsetek pacjentów ze zdarzeniami, co prowadziło do szerokich i nakładających się na siebie przedziałów ufności. Korzyści z leczenia pembrolizumabem okazały się podobne u pacjentów z płaskonabłonkowymi i z niepłaskonabłonkowymi cechami histologicznymi guza. Większość pacjentów włączonych do badania miała nieznaną status mutacji *EGFR* i rearanżacji *ALK*, jednak nawet pacjenci, u których status mutacji był znany, odnosili istotne korzyści z okołoperacyjnego leczenia pembrolizumabem.

4.3.1.2 Druga analiza okresowa (IA2)

Do czasu przeprowadzenia drugiej analizy okresowej (data graniczna zbierania danych: 10 lipca 2023 r.; mediana czasu obserwacji: 36,6 miesiąca), wskaźnik EFS nadal ulegał poprawie w ramieniu leczonym pembrolizumabem. Mediana przeżycia wolnego od zdarzenia wynosiła 47,2 (95% CI: 32,9; nieosiągnięta) miesiąca w grupie pacjentów stosujących pembrolizumab i 18,3 (95% CI: 14,8; 22,1) miesiąca w grupie przyjmującej placebo (współczynnik ryzyka dla progresji choroby, nawrotu lub zgonu =0,59; 95% CI: 0,48; 0,72) (Spicer 2023, Spicer 2023a).

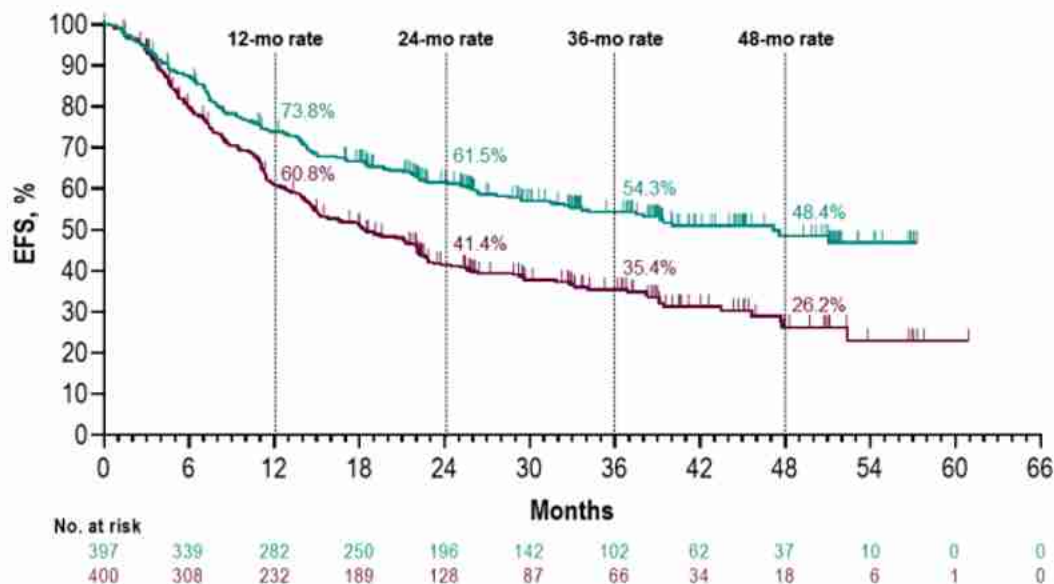
W Tabeli 17 przedstawiono wyniki przeżycia wolnego od zdarzenia (EFS podczas drugiej analizy okresowej w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z badania KEY-NOTE-671.

Tabela 17. Skuteczność okołoperacyjnego leczenia pembrolizumabem w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: przeżycie wolne od zdarzenia (EFS) podczas drugiej analizy okresowej (Spicer 2023a).

	Pembrolizumab + ChT*, N=397	Placebo + ChT*, N=400
Odsetek pacjentów, którzy przeżyli bez zdarzenia podczas drugiej analizy okresowej, % [95% CI]	54,3%	35,4%
Mediana EFS, miesiące [95% CI]	47,2 [32,9; nieosiągnięta]	18,3 [14,8; 22,1]
HR [95% CI]	0,59 [0,48; 0,72]	
P value	p<0,001	

* cisplatyna z gemcytabiną lub cisplatyna z pemetreksedem. ChT - chemioterapia; EFS - przeżycie wolne od zdarzenia (ang. *event-free survival*).

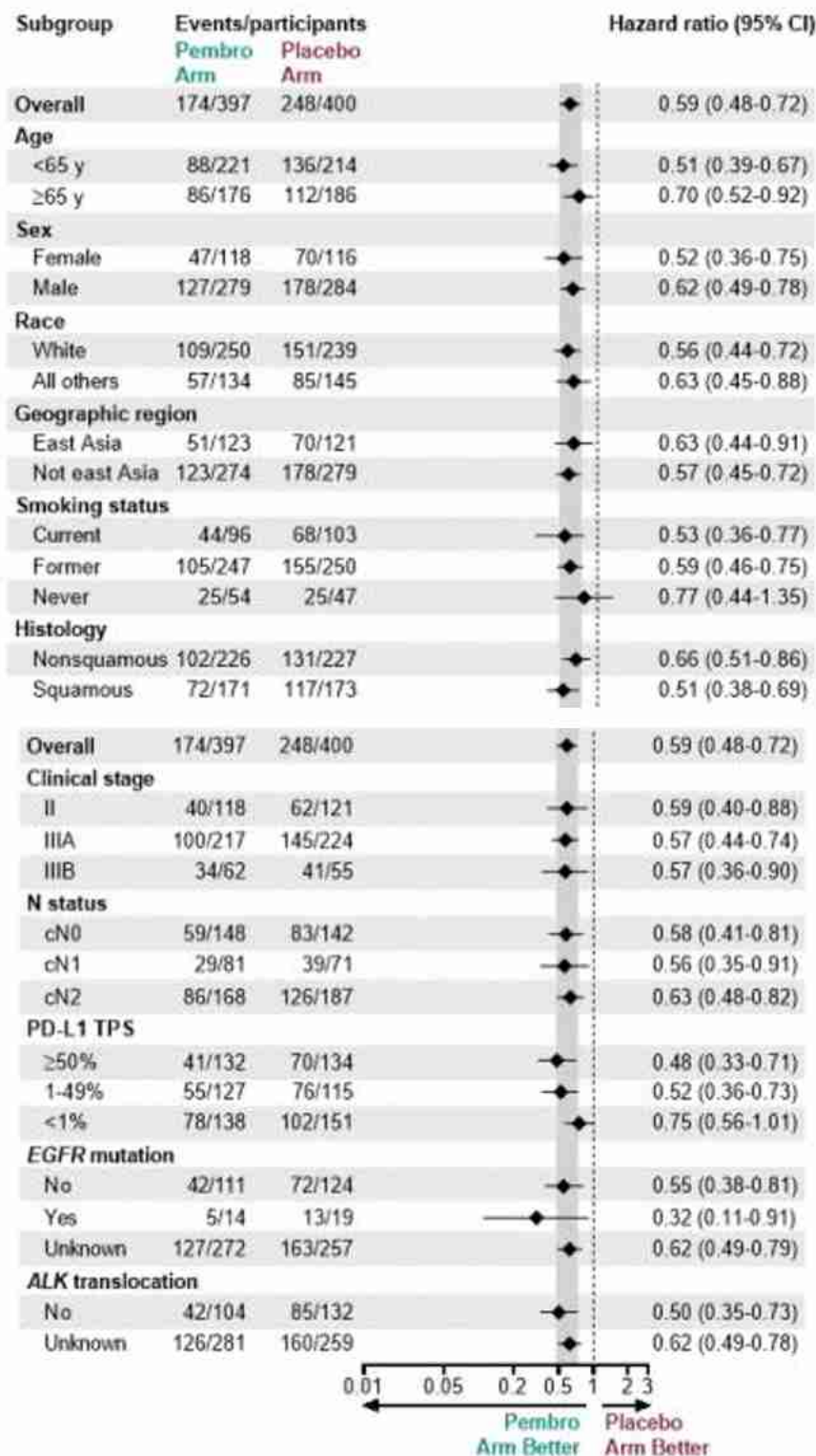
Rycina 4. Krzywe Kaplana-Meiera w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: przeżycie wolne od zdarzenia (EFS) podczas drugiej analizy okresowej (Spicer 2023a).



Wskaźnik przeżycia wolnego od zdarzenia nadal ulegał poprawie w ramieniu leczonym pembrolizumabem podczas drugiej analizy okresowej. Korzyści w zakresie przeżycia wolnego od zdarzenia w przypadku obserwacji były zasadniczo spójne we wszystkich podgrupach i wykazywały podobny trend co podczas pierwszej analizy okresowej.

W porównaniu do obserwacji podczas pierwszej analizy okresowej, pacjenci z chorobą w stadium II nie wydawali się odnosić mniejszych korzyści ze stosowania pembrolizumabu względem pacjentów z chorobą w stadium IIIA i IIIB, jednak zarówno populację IIIA i IIIB oceniano *post hoc* więc nie była możliwa ocena istotności statystycznej widocznych korzyści z leczenia. Podobnie interpretować można wyniki dla populacji pacjentów w zależności od statusu pN (cN0, cN1, cN2) oraz z ekspresją PD-L1 poniżej 1% (włączeni do badania jednak nie stratyfikowani - prezentowana analiza jest analizą *post hoc*, a wynik należy interpretować z ostrożnością). Korzyści z leczenia pembrolizumabem wydają się być większe u pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem płuca względem raka niepłaskonabłonkowego. Większość pacjentów miała nieznaną status mutacji *EGFR* i rearanżacji *ALK*, jednak niezależnie od tego czy status mutacji był znany czy nie, wszyscy pacjenci odnosili istotne korzyści z okołoperacyjnego leczenia pembrolizumabem podczas drugiej analizy okresowej.

Rycina 5. Analiza skuteczności okołooperacyjnego leczenia pembrolizumabem w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: przeżycie wolne od zdarzenia (EFS) - analiza subpopulacji w badaniu KEYNOTE-671 podczas drugiej analizy okresowej (Spicer 2023a).



4.3.2 Przeżycie całkowite (OS)

Przeżycie całkowite (ang. *Overall survival*, OS) było kolejnym pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu KEYNOTE-671, ocenianym przez kontakt badacza z pacjentami co 12 tygodni. Przeżycie całkowite (OS) definiowano jako czas od randomizacji do śmierci z dowolnej przyczyny.

4.3.2.1 Pierwsza analiza okresowa (IA1)

Do czasu przeprowadzenia pierwszej analizy okresowej (IA1; data graniczna zbierania danych: 29 lipca 2022 r.; mediana czasu obserwacji: 25,2 miesiąca), **ogółem zmarło 177 pacjentów (22,2%)**. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 24 miesiące wyniósł **80,9% (95% CI: 76,2; 84,7) w grupie stosującej pembrolizumab i 77,6% (95% CI: 72,5; 81,9) w grupie pacjentów przyjmujących placebo** (Wakelee 2023, Deboever 2023, Ruck 2024). Przy zaledwie 177 zdarzeniach granica istotności przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w pierwszej analizie okresowej (HR=0,73; 95% CI: 0,54; 0,99; p=0,02124) (Wakelee 2023a).

W grupie pacjentów przyjmujących pembrolizumab nie osiągnięto mediany całkowitego przeżycia ani granic 95% przedziału ufności. **Mediana całkowitego przeżycia w grupie placebo po 24. miesiącach obserwacji wyniosła 45,5 miesiąca (95% CI: 42,0; nieosiągnięta; p=0,02)**. Ograniczony średni czas przeżycia po 48. miesiącach leczenia wyniósł 39,7 miesiąca w grupie pacjentów stosujących pembrolizumab i 36,6 miesiąca w grupie stosującej placebo (MD=3,1 miesiąca; 95% CI: 0,6; 5,6) (Wakelee 2023).

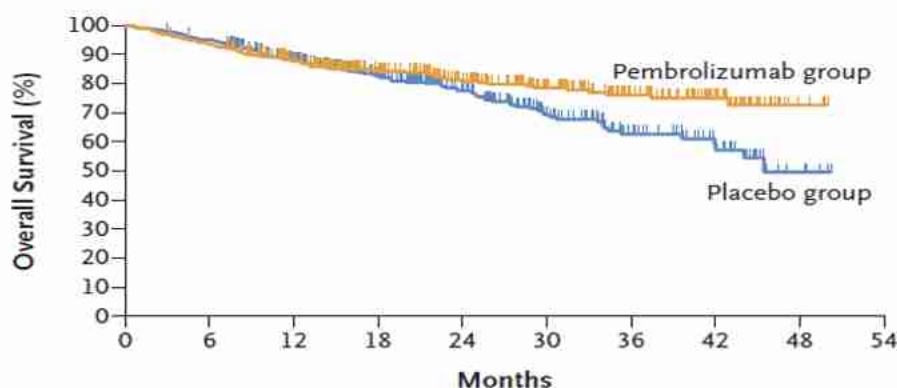
W Tabeli 18 przedstawiono wyniki analizy przeżycia całkowitego (OS) podczas pierwszej analizy okresowej w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z badania KEYNOTE-671.

Tabela 18. Skuteczność okołoperacyjnego leczenia pembrolizumabem w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: przeżycie całkowite (OS) podczas pierwszej analizy okresowej (Wakelee 2023, Wakelee 2023a, Ruck 2024).

Badanie	Pembrolizumab + ChT*, N=397	Placebo + ChT*, N=400
Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 24. miesiące, % [95% CI]	80,9% [76,2; 84,7]	77,6% [72,5; 81,9]
Mediana OS, miesiące [95% CI]	Nie osiągnięto	45,5 [42,0; nieosiągnięta]
HR [95% CI]	0,73 [0,54; 0,99]	
P value	p=0,02124	

* cisplatyna z gemcytabiną lub cisplatyna z pemetreksedem; ChT - chemioterapia; OS - przeżycie całkowite (ang. *Overall survival*).

Rycina 6. Krzywe Kaplana-Meiera w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: przeżycie całkowite (OS) podczas pierwszej analizy okresowej (Wakelee 2023).



No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Pembrolizumab group	397	370	313	232	170	118	76	41	5	0
Placebo group	400	379	316	225	153	91	54	30	6	0

4.3.2.2 Druga analiza okresowa (IA2)

Do czasu przeprowadzenia drugiej analizy okresowej (IA2; data graniczna zbierania danych: 10 lipca 2023 r.; mediana czasu obserwacji: 36,6 miesiąca), przy 254 (31,9%) zgonach, **przeżycie całkowite uległo istotnej statystycznie poprawie w ramieniu leczonym pembrolizumabem (HR=0,72; 95% CI: 0,56; 0,93; p=0,00517)**. Mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w grupie pacjentów leczonych pembrolizumabem, w grupie pacjentów przyjmujących placebo wynosiła 52,4 mies. (95% CI: 45,7; nieosiągnięta). **Wskaźnik 36-miesięcznego przeżycia całkowitego wyniósł 71,3% w grupie leczonej pembrolizumabem w porównaniu z 64,0% w grupie placebo (Spicer 2023)**.

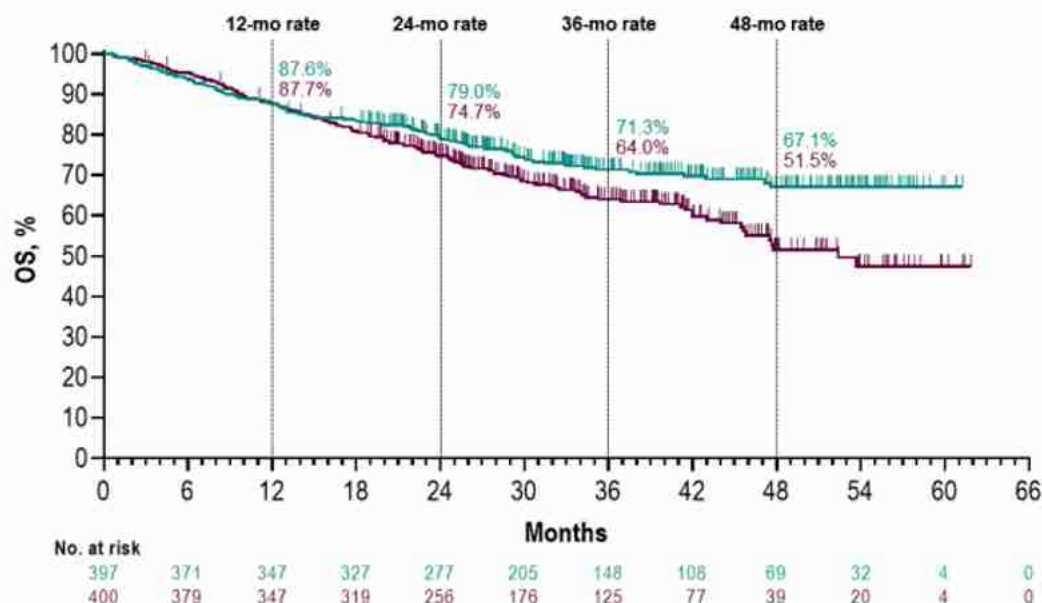
W Tabeli 19 przedstawiono wyniki analizy przeżycia całkowitego (OS) podczas drugiej analizy okresowej w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z badania KEY-NOTE-671.

Tabela 19. Skuteczność okołoperacyjnego leczenia pembrolizumabem w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: przeżycie wolne od zdarzenia (EFS) podczas drugiej analizy okresowej (Spicer 2023).

	Pembrolizumab + ChT*, N=397	Placebo + ChT*, N=400
Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 36. miesiący, %	71,3%	64,0%
Mediana OS, miesiące [95% CI]	Nieosiągnięta	52,4 [45,7; nieosiągnięta]
HR [95% CI]	0,72 [0,56; 0,93]	
P value	P=0,00517	

* cisplatiną z gemcytabiną lub cisplatiną z pemetrekselem; ChT - chemioterapia; OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*).

Rycina 7. Krzywe Kaplana-Meiera w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: przeżycie całkowite (OS) podczas drugiej analizy okresowej (Spicer 2023a).

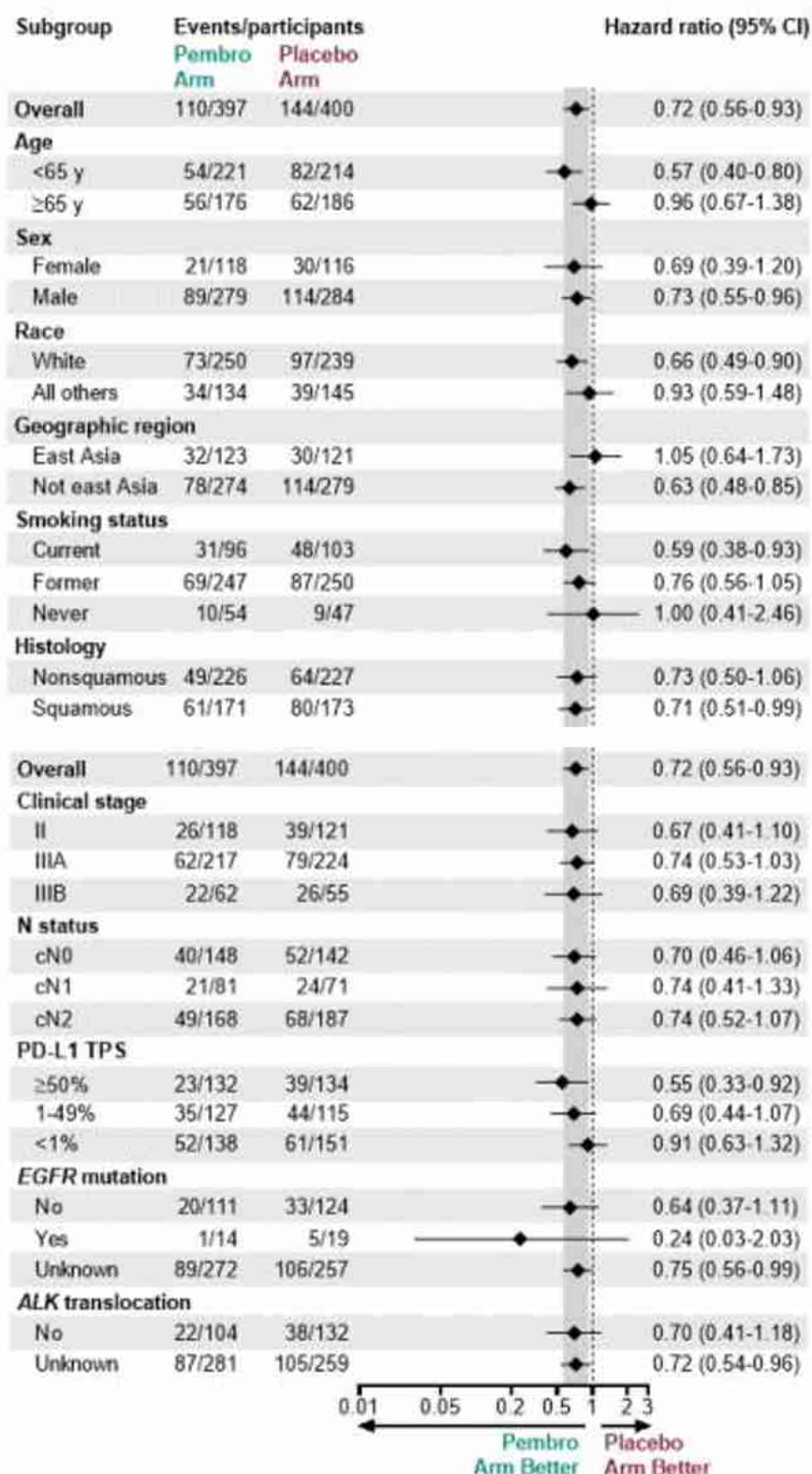


Krzywe przeżycia całkowite rozdzieliły się na korzyść grupy otrzymującej neoadjuwantowy pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny a następnie pembrolizumab w monoterapii w ramach leczenia uzupełniającego po resekcji chirurgicznej. Korzyści w zakresie przeżycia całkowitego w podczas drugiej analizy okresowej nie były spójne we wszystkich podgrupach.

Analiza w podgrupach wykazała, że w grupie chorych z chorobą w stadium II, jak i w stadium IIIA i IIIB, nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w zakresie okołoperacyjnego leczenia pembrolizumabem w porównaniu do placebo. Jednak należy pamiętać, że populacja IIIA i IIIB nie była stratyfikowana a prezentowana analiza jest analizą *post hoc*, która należy interpretować z ostrożnością. Podobnie interpretować można wyniki dla populacji pacjentów w zależności od statusu pN (cN0, cN1, cN2) oraz wyniki w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 na poziomie 1-49% i <1% (pacjenci włączeni do populacji wnioskowanej, jednak nie stratyfikowani). Korzyści z leczenia pembrolizumabem okazały się podobne u pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem płuca względem raka niepłaskonabłonkowego, jednak z istotnie większymi korzyściami dla raka płaskonabłonkowego. Wszyscy pacjenci, niezależnie od statusu mutacji *EGFR* odnosili korzyść z leczenia, natomiast większość pacjentów miała nieznaną status mutacji *EGFR* i rearanżacji *ALK*. Analiza *post hoc* wykazała, że pacjenci z nieznanym statusem mutacji / rearanżacji odnosili istotne korzyści z okołoperacyjnego leczenia pembrolizumabem podczas drugiej analizy okresowej.

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* – analiza kliniczna

Rycina 8. Analiza skuteczności okołoperacyjnego leczenia pembrolizumabem w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: przeżycie całkowite (OS) - analiza subpopulacji w badaniu KEYNOTE-671 podczas drugiej analizy okresowej (Spicer 2023a).



4.3.3 Główna odpowiedź patologiczna (MPR)

Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe obejmowały główną odpowiedź patologiczną (ang. *Major pathological response*, MPR), nazywaną również dużą odpowiedzią patologiczną, zdefiniowaną jako $\leq 10\%$ resztkowych żywotnych komórek nowotworowych w wyciętym guzie pierwotnym i węzłach chłonnych, ocenianą na podstawie zaślepionego, centralnego badania przez patomorfologa. Wyniki odnoszące się do głównej odpowiedzi patologicznej pochodzą z pierwszej analizy okresowej (IA1; data graniczna zbierania danych: 29 lipca 2022 roku; mediana czasu obserwacji: 25,2 miesiąca).

Leczenie pembrolizumabem wiązało się z istotnie statystycznie wyższym wskaźnikiem głównej odpowiedzi patologicznej, osiągniętym przez 120 pacjentów (30,2%; 95% CI: 25,7; 35,0) w grupie przyjmującej pembrolizumab w porównaniu do 44 pacjentów (11,0%; 95% CI: 8,1; 14,5) w grupie placebo (MD=19,2 punktu procentowego; 95% CI: 13,9; 24,7; $p < 0,0001$; próg, $p = 0,0001$) (Wakelee 2023, Ruck 2024).

W Tabeli 20 przedstawiono wyniki głównej odpowiedzi patologicznej (MPR) podczas pierwszej analizy okresowej w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z badania KEYNOTE-671.

Tabela 20. Skuteczność leczenia okołoperacyjnego pembrolizumabem w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: główna odpowiedź patologiczna podczas pierwszej analizy okresowej (Wakelee 2023, Wakelee 2023a).

Badanie	Pembrolizumab + ChT*, N=397	Placebo + ChT*, N=400
Wskaźnik MPR, n (%) [95% CI]	120 (30,2%) [25,7; 35,0]	44 (11,0%) [8,1; 14,5]
MD [95% CI]	19,2% [13,9; 24,7]	
P value	$p < 0,0001$	

* cisplatylna z gemcytabiną lub cisplatylna z pemetreksedem. ChT - chemioterapia; MPR - główna odpowiedź patologiczna (ang. *Major pathological response*).

Analiza eksploracyjna wykazała poprawę w zakresie przeżycia wolnego od zdarzeń w grupie pacjentów przyjmujących pembrolizumab niezależnie od tego, czy u pacjentów wystąpiła główna odpowiedź patologiczna. Współczynnik ryzyka dla EFS wśród osób, którzy osiągnęli główną odpowiedź patologiczną (odpowiednio 30,2% w grupie pembrolizumabu i 11,0% w grupie placebo) wynosił 0,54 (95% CI: 0,24; 1,22) a bez głównej odpowiedzi patologicznej - 0,73 (95% CI: 0,58; 0,92) (Wakelee 2023).

W Tabeli 21 przedstawiono wyniki analizy eksploracyjnej w zakresie przeżycia wolnego od zdarzeń w zależności od głównej odpowiedzi patologicznej (MPR) podczas pierwszej analizy okresowej w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z badania KEYNOTE-671.

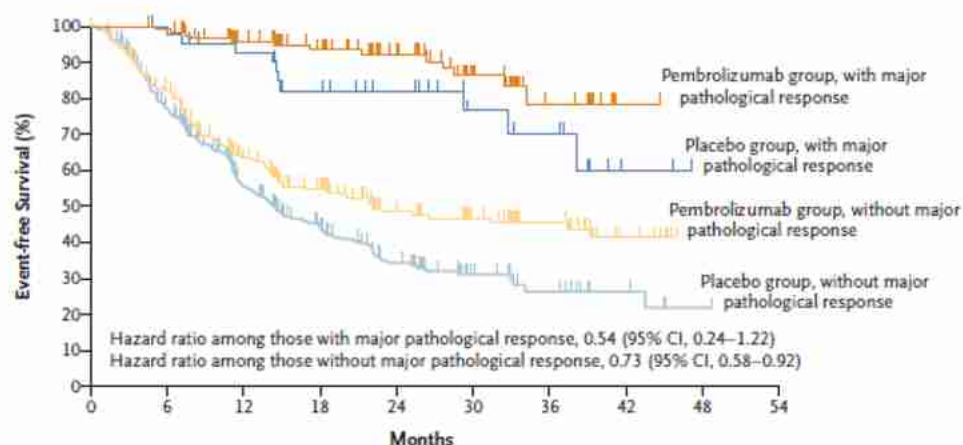
Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* – analiza kliniczna

Tabela 21. Skuteczność leczenia okołoperacyjnego pembrolizumabem w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: analiza eksploracyjna w zakresie przeżycia wolnego od zdarzenia (EFS) według głównej odpowiedzi patologicznej (Wakelee 2023).

Badanie	Pembrolizumab + ChT*, N=397	Placebo + ChT*, N=400
Współczynnik ryzyka wśród osób z główną odpowiedzią patologiczną		
HR [95% CI]	0,54 [0,24; 1,22]	
P value	b.d.	
Współczynnik ryzyka wśród osób bez głównej odpowiedzi patologicznej		
HR [95% CI]	0,73 [0,58; 0,92]	
P value	b.d.	

* cisplatylna z gemcytabiną lub cisplatylna z pemetreksedem.

Rycina 9. Analiza eksploracyjna przeżycia wolnego od zdarzenia według głównej odpowiedzi patologicznej w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania (Wakelee 2023).



No. at Risk

With major pathological response										
Pembrolizumab group	120	117	99	79	60	30	15	1	0	0
Placebo group	44	42	36	28	22	12	10	2	0	0
Without major pathological response										
Pembrolizumab group	277	213	137	93	57	42	27	10	0	0
Placebo group	356	252	147	96	52	26	14	7	1	0

4.3.4 Całkowita odpowiedź patologiczna (pCR)

Kolejnym drugorzędowym punktem końcowym była całkowita odpowiedź patologiczna (ang. *Pathological complete response*, pCR), zdefiniowana jako brak resztkowego raka inwazyjnego w wyciętym guzie pierwotnym i węzłach chłonnych, oceniana na podstawie zaślepionego, centralnego badania przez patomorfologa. Wyniki odnoszące się do całkowitej odpowiedzi patologicznej pochodzą z pierwszej analizy okresowej (IA1; data graniczna zbierania danych: 29 lipca 2022 roku; mediana czasu obserwacji: 25,2 miesiąca).

Pacjenci stosujący okołoperacyjny pembrolizumab wykazali istotnie statystycznie wyższy wskaźnik całkowitej odpowiedzi patologicznej (72 pacjentów; 18,1%; 95% CI: 14,5; 22,3) w porównaniu do pacjentów z grupy placebo (16 pacjentów; 4,0%; 95% CI: 2,3; 6,4) (MD=14,2 punktów procentowych; 95% CI: 10,1; 18,7; $p<0,0001$; próg, $p=0,0001$) (Wakelee 2023, Wakelee 2023a, Ruck 2024).

W Tabeli 22 przedstawiono wyniki całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR) podczas pierwszej analizy okresowej w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z badania KEYNOTE-671.

Tabela 22. Skuteczność okołoperacyjnego leczenia pembrolizumabem w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: całkowita odpowiedź patologiczna podczas pierwszej analizy okresowej (Wakelee 2023, Wakelee 2023a, Ruck 2024).

Badanie	Pembrolizumab + ChT*, N=397	Placebo + ChT*, N=400
Wskaźnik cPR, n (%) [95% CI]	72 (18,1%) [14,5; 22,3]	16 (4,0%) [2,3; 6,4]
MD [95% CI]	14,2% [10,1; 18,7]	
P value	$p<0,0001$	

* cisplatyna z gemcytabiną lub cisplatyna z pemetrekselem. ChT - chemioterapia; cPR - całkowita odpowiedź patologiczna (ang. *pathological complete response*).

Analiza eksploracyjna wykazała poprawę w zakresie przeżycia wolnego od zdarzeń w grupie pacjentów przyjmujących pembrolizumab niezależnie od tego, czy u pacjentów wystąpiła całkowita odpowiedź patologiczna. Współczynnik ryzyka wśród osób, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź patologiczną (odpowiednio 18,1% w grupie pembrolizumabu i 4,0% w grupie placebo) wynosił 0,33 (95% CI: 0,09; 1,22) a bez całkowitej odpowiedzi patologicznej - 0,69 (95% CI: 0,55; 0,85) (Wakelee 2023).

W Tabeli 23 przedstawiono wyniki analizy eksploracyjnej w zakresie przeżycia wolnego od zdarzeń w zależności od całkowitej odpowiedzi patologicznej (cPR) podczas pierwszej analizy okresowej w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z badania KEYNO-TE-671.

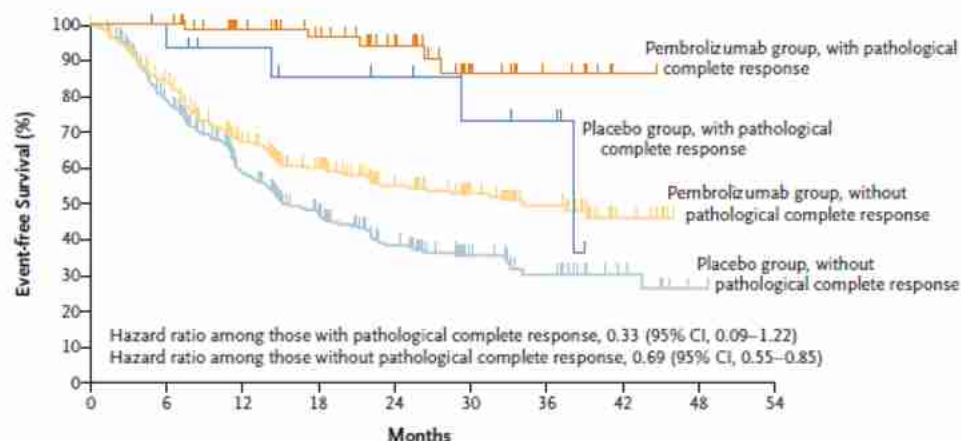
Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* – analiza kliniczna

Tabela 23. Skuteczności leczenia okołoperacyjnego pembrolizumabem w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: analiza eksploracyjna w zakresie przeżycia wolnego od zdarzenia (EFS) według całkowitej odpowiedzi patologicznej (Wakelee 2023).

Badanie	Pembrolizumab + ChT*, N=397	Placebo + ChT*, N=400
Współczynnik ryzyka wśród osób z całkowitą odpowiedzią patologiczną		
HR [95% CI]	0,33 [0,09; 1,22]	
P value	b.d.	
Współczynnik ryzyka wśród osób bez całkowitej odpowiedzi patologicznej		
HR [95% CI]	0,69 [0,55; 0,85]	
P value	b.d.	

* cisplatylna z gemcytabiną lub cisplatylna z pemetreksedem.

Rycina 10. Analiza eksploracyjna przeżycia wolnego od zdarzenia według całkowitej odpowiedzi patologicznej w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania (Wekelee 2023).



No. at Risk

With pathological complete response										
Pembrolizumab group	72	72	59	46	33	15	8	1	0	0
Placebo group	16	14	12	10	9	5	4	0	0	0
Without pathological complete response										
Pembrolizumab group	325	258	177	126	84	57	34	10	0	0
Placebo group	384	280	171	114	65	33	20	9	1	0

4.3.5 Jakość życia zależna od stanu zdrowia (HRQoL)

Na konferencji ASCO w 2024 roku (Garasinno 2024, Garassino 2024a) przedstawiono wyniki badania KEYNOTE-671, których celem była ocena ogólnego stanu zdrowia (ang. *global health status*, GHS) /jakości życia zależnej od stanu zdrowia (ang. *health-related quality of life*, HRQoL). Jakość życia oceniano przy użyciu:

- podstawowego kwestionariusza utworzonego przez *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC): QLQ-C30, z czego ocenie poddano ogólny stan zdrowia/jakość życia oraz stan funkcjonalny, odnoszący się do funkcjonowania fizycznego, pełnienia ról społecznych i duszności,
- dodatkowego kwestionariusza uzupełnionego o 13-punktowy moduł specyficzny dla raka płuca: QLQ-LC13. Moduł kwestionariusza obejmuje zarówno wielopunktowe, jak i jednopunktowe pomiary objawów związanych z rakiem płuc (w niniejszej analizie oceniono kaszel i ból w klatce piersiowej).

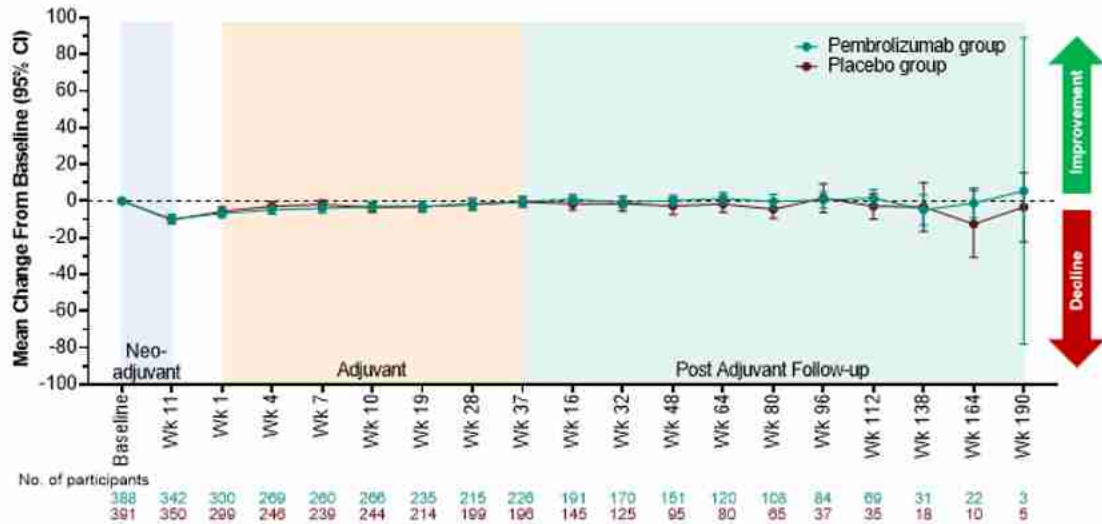
Pacjenci wypełnili kwestionariusze EORTC QLQ-C30 i QLQ-LC13 na początku leczenia, podczas ostatniej zaplanowanej wizyty przedoperacyjnej, po 1-4, 7, 10 i 13 cyklu adjuwantowego leczenia oraz podczas każdej wizyty po leczeniu. Zastosowano ograniczony model analizy danych podłużnych do oszacowania średnich metodą najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*, LSM) pomiędzy wartością wyjściową a 11. tygodniem leczenia neoadjuwantowego i 10. tygodniem leczenia adjuwantowego w ogólnym stanie zdrowia/jakości życia oraz w domenie funkcjonowania fizycznego (ang. *physical functioning*, PF), pełnienia ról społecznych (ang. *role functioning*, RF) i duszności, ocenionych w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 oraz kaszlu i bólu w klatce piersiowej, ocenionych w kwestionariuszu QLC-LC13.

Analizie poddano wszystkich leczonych pacjentów, którzy ukończyli ≥ 1 ocenę punktów końcowych zgłaszanych przez pacjentów (ang. *patient-reported outcome*, PRO). Wyniki odnoszące się do jakości życia zależnej od stanu zdrowia pochodzą z drugiej analizy okresowej (IA2; data graniczna zbierania danych: 10 lipca 2023 roku; mediana czasu obserwacji: 36,6 miesiąca).

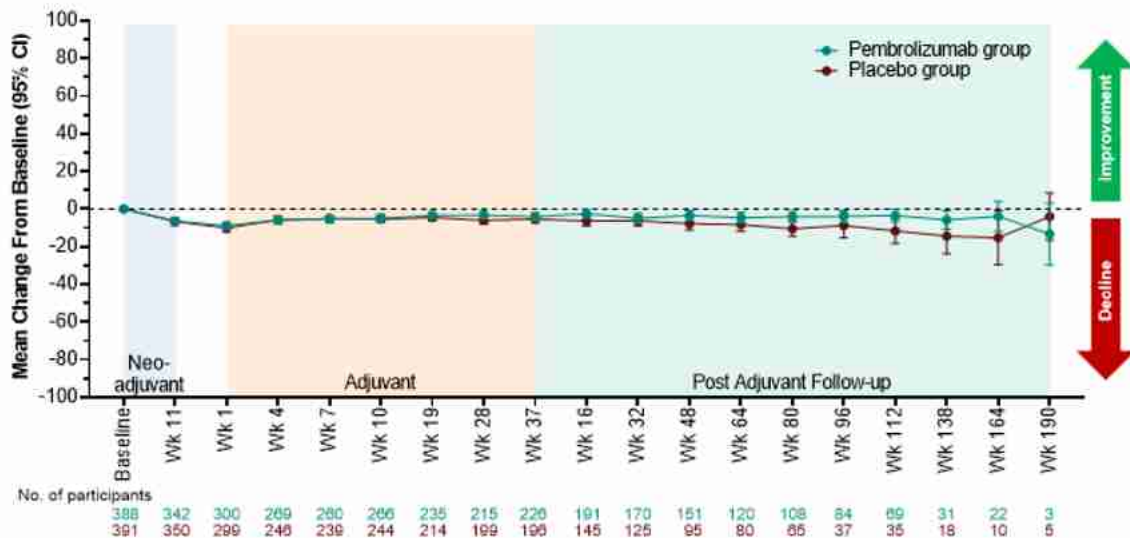
We wszystkich grupach terapeutycznych wypełnienie kwestionariusza wyniosło 87% w 11. tygodniu leczenia neoadjuwantowego i 62% w 10. tygodniu leczenia adjuwantowego; zgodność wyniosła odpowiednio 87% i 92%.

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanzacji w genach *ALK* i *ROS1* – analiza kliniczna

Rycina 11. Jakość życia zależna od zdrowia w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: empiryczna średnia zmiana od wartości wyjściowej w czasie według kwestionariusza EORTC QLQ-C30: ogólny stan zdrowia/jakość życia (Garassino 2024a).

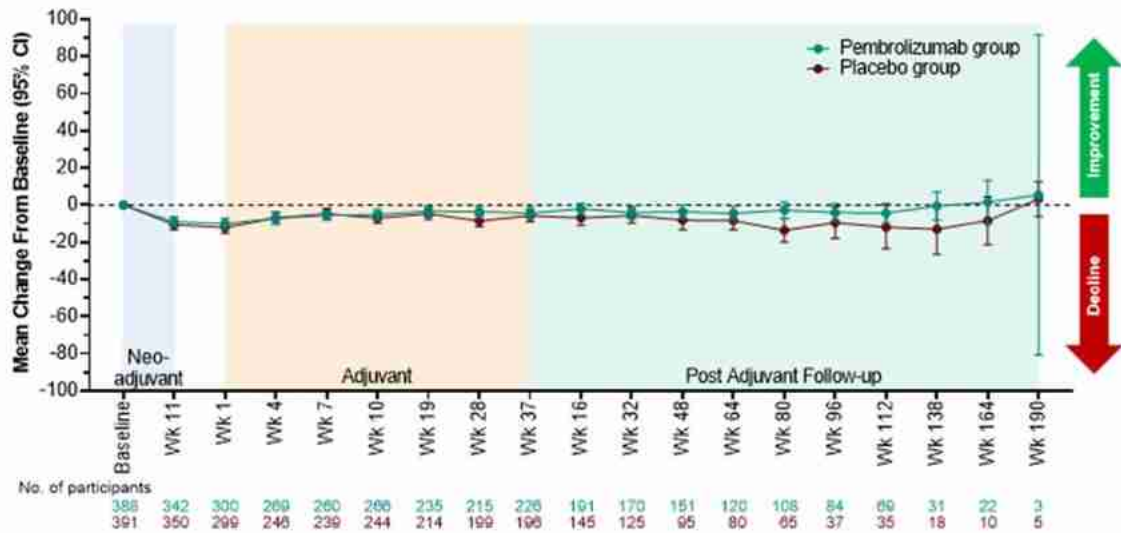


Rycina 12. Jakość życia zależna od zdrowia w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: empiryczna średnia zmiana od wartości wyjściowej w czasie według kwestionariusza EORTC QLQ-C30: funkcjonowanie fizyczne (Garassino 2024a).

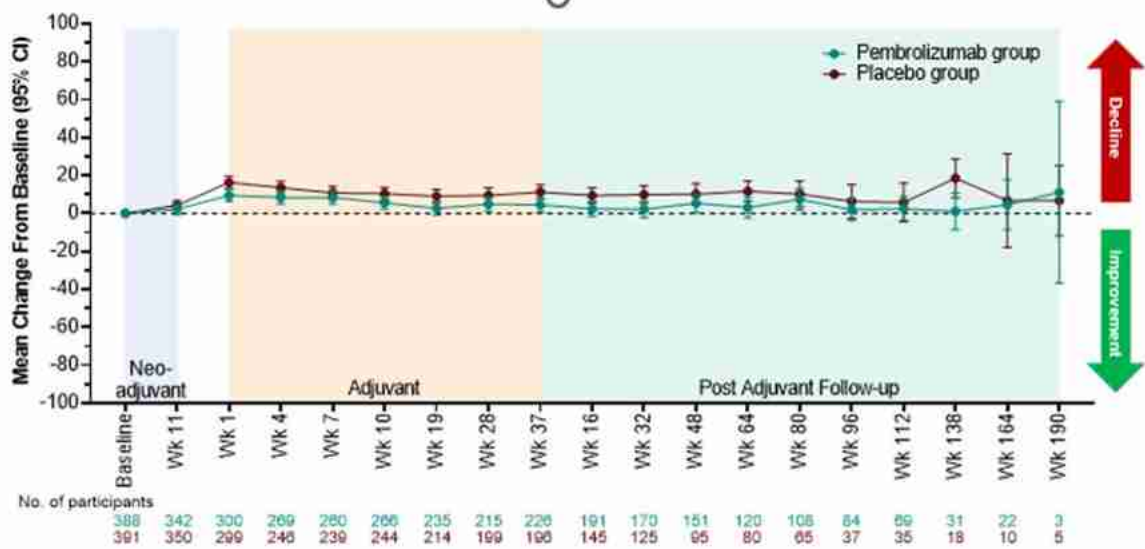


Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* – analiza kliniczna

Rycina 13. Jakość życia zależna od zdrowia w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: empiryczna średnia zmiana od wartości wyjściowej w czasie według kwestionariusza EORTC QLQ-C30: pełnienie ról społecznych (Garassino 2024a).

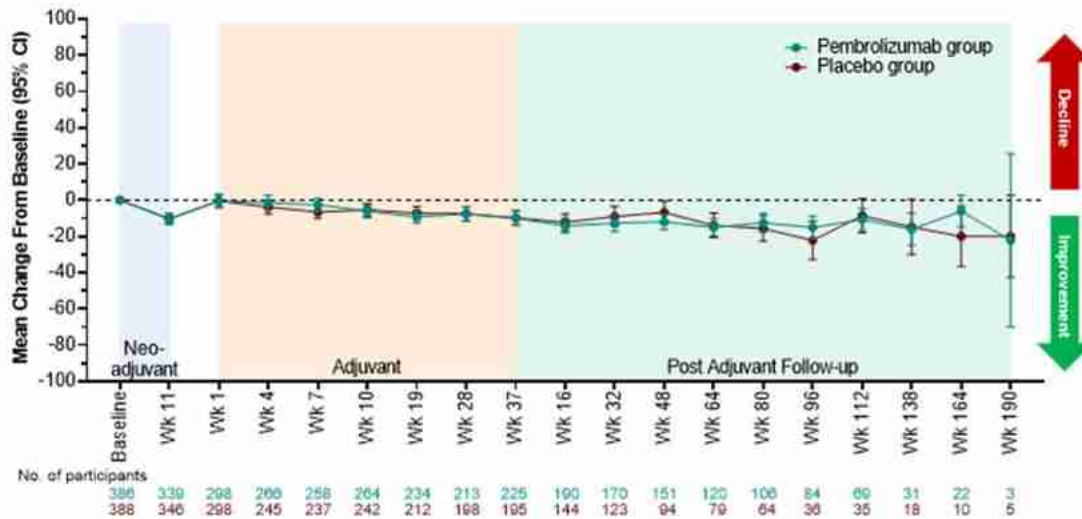


Rycina 14. Jakość życia zależna od zdrowia w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: empiryczna średnia zmiana od wartości wyjściowej w czasie według kwestionariusza EORTC QLQ-C30: duszność (Garassino 2024a).

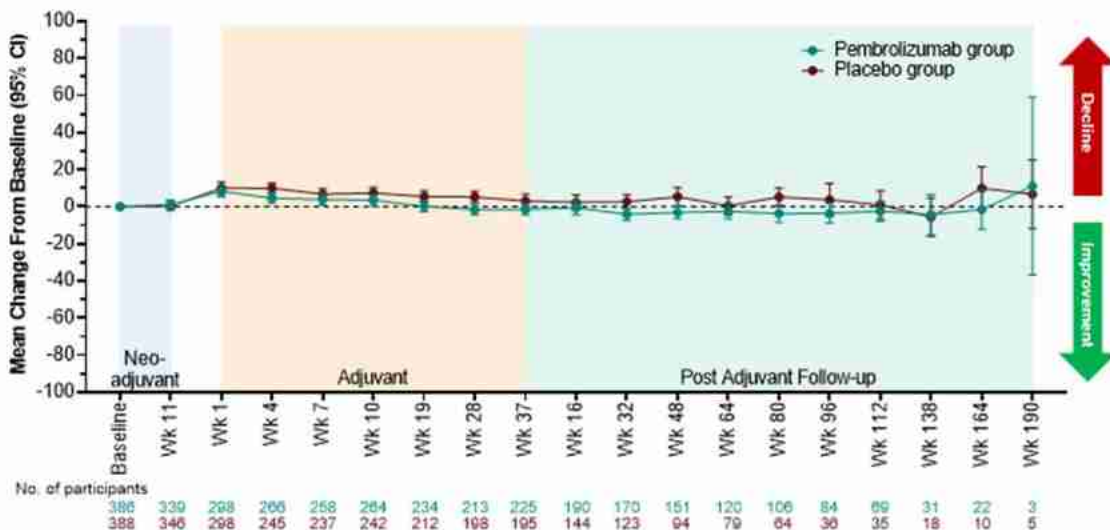


Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* – analiza kliniczna

Rycina 15. Jakość życia zależna od zdrowia w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: empiryczna średnia zmiana od wartości wyjściowej w czasie według kwestionariusza EORTC QLQ-LC13: kaszel (Garassino 2024a).



Rycina 16. Jakość życia zależna od zdrowia w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: empiryczna średnia zmiana od wartości wyjściowej w czasie według kwestionariusza EORTC QLQ-LC13: ból w klatce piersiowej (Garassino 2024a).



Okołoperacyjny pembrolizumab nie obniżał jakości życia związanej ze stanem zdrowia (HRQoL) w porównaniu z samą chemioterapią neoadjuwantową. HRQoL spadła w fazie leczenia neoadjuwantowego i powróciła do poziomu przybliżonego poziomowi wyjściowemu w fazie leczenia adjuwantowego w obu grupach terapeutycznych. **Nie zidentyfikowano istotnych statycznie różnic** mierzonych za pomocą metody LSM pomiędzy wartością wyjściową a 11. tygodniem leczenia w fazie neoadjuwantowej lub 10. tygodniem leczenia w fazie adjuwantowej dla żadnego wyniku zgłaszanego przez pacjentów w zakresie jakości życia.

W Tabeli 24. i w tabeli 25. przedstawiono wyniki jakości życia zależnej od zdrowia odpowiednio pomiędzy wartością wyjściową a 11. tygodniem leczenia neoadjuwantowego i 10. tygodniem leczenia adjuwantowego.

Tabela 24. Skuteczności leczenia okołoperacyjnego pembrolizumabem w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: jakość życia zależna od stanu zdrowia (HRQoL) pomiędzy wartością wyjściową a 11. tygodniem leczenia neoadjuwantowego (Garassino 2024).

Badanie	Pembrolizumab + ChT*	Placebo + ChT*	Różnica [95% CI]
Średnia mierzona metodą najmniejszych kwadratów, zmiana pomiędzy wartością wyjściową a 11. tygodniem leczenia neoadjuwantowego [95% CI]			
Na podstawie kwestionariusza QLQ-C30			
GHS/QoL	n=390 -9,31 [-11,67; -6,94]	n=395 -10,73 [-13,07; -8,40]	1,43 [-1,64; 4,49]
Domena PF	n=390 -6,30 [-8,00; -4,60]	n=395 -6,65 [-8,32; -4,97]	0,35 [-1,99; 2,68]
Domena FR	n=390 -9,43 [-12,00; -6,87]	n=395 -10,74 [-13,00; -7,94]	1,04 [-2,41; 4,49]
Duszność	n=390 2,16 [-0,35; 4,67]	n=395 3,94 [1,46; 6,42]	-1,77 [-5,10; 1,55]
Na podstawie kwestionariusza QLQ-LC13			
Kaszel	n=390 -11,40 [-13,92; -8,88]	n=394 -9,57 [-12,07; -7,08]	-1,82 [-5,01; 1,36]
Ból w klatce piersiowej	n=390 1,13 [-1,02; 3,28]	n=394 0,41 [-1,72; 2,54]	0,72 [-2,03; 3,47]

* cisplatylna z gemcytabiną lub cisplatylna z pemetreksedem. GHS - ogólny stan zdrowia (ang. *global health status*); QoL - jakość życia (ang. *quality of life*); PF - funkcjonowanie fizyczne (ang. *physical functioning*); RF - pełnienie ról społecznych (ang. *role functioning*).

Tabela 25. Skuteczności leczenia okołoperacyjnego pembrolizumabem w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: jakość życia zależna od stanu zdrowia (HRQoL) pomiędzy wartością wyjściową a 10. tygodniem leczenia adjuwantowego (Garassino 2024).

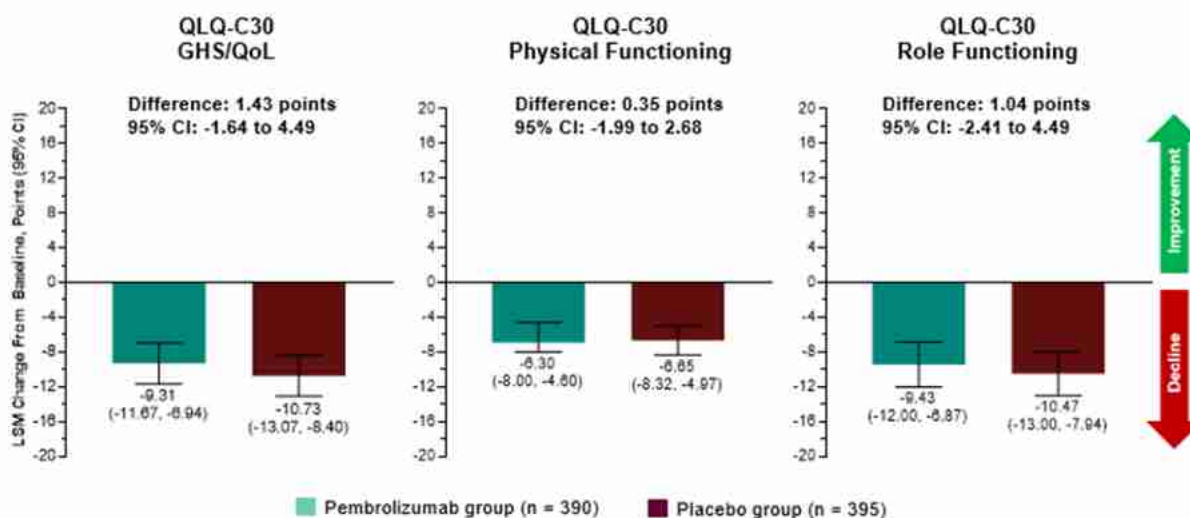
Badanie	Pembrolizumab + ChT*	Placebo + ChT*	Różnica [95% CI]
Średnia mierzona metodą najmniejszych kwadratów, zmiana pomiędzy wartością wyjściową a 10. tygodniem leczenia adjuwantowego [95% CI]			
Na podstawie kwestionariusza QLQ-C30			
GHS/QoL	n=395 -1,52 [-3,67; 0,63]	n=397 -3,74 [-5,96; -1,52]	2,22 [-0,58; 5,02]
Domena PF	n=395 -5,06 [-6,77; -3,35]	n=397 -5,81 [-7,58; -4,04]	0,75 [-1,63; 3,13]
Domena FR	n=395 -4,86 [-7,39; -2,34]	n=397 -7,00 [-9,62; -4,39]	2,14 [-1,33; 5,61]

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* – analiza kliniczna

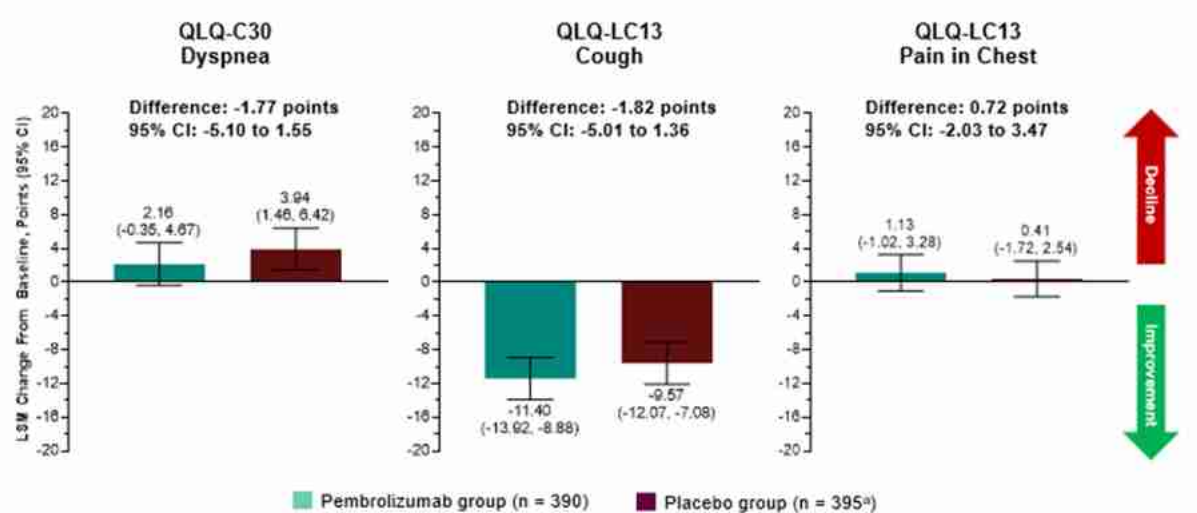
Badanie	Pembrolizumab + ChT*	Placebo + ChT*	Różnica [95% CI]
Duszność	n=395 5,78 [2,96; 8,59]	n=397 9,64 [6,73; 12,55]	-3,86 [-7,63; -0,99]
Na podstawie kwestionariusza QLQ-LC13			
Kaszel	n=395 -6,78 [-9,73; -3,84]	n=397 -4,63 [-7,67; -1,59]	-2,15 [-5,95; 1,65]
Ból w klatce piersiowej	n=395 2,99 [0,38; 5,59]	n=397 6,03 [3,33; 8,73]	-3,04 [-6,53; 0,45]

* cisplatylna z gemcytabiną lub cisplatylna z pemetrekse dem. GHS - ogólny stan zdrowia (ang. *global health status*); QoL - jakość życia (ang. *quality of life*); PF - funkcjonowanie fizyczne (ang. *physical functioning*); RF - pełnienie ról społecznych (ang. *role functioning*).

Rycina 17. Jakość życia zależna od zdrowia w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: średnia zmiana od wartości wyjściowej do 11. tygodnia leczenia neoadjuwantowego według kwestionariusza EORTC QLQ-C30: ogólny stan zdrowia/jakość życia, funkcjonowanie fizyczne i pełnienie ról społecznych (Garassino 2024a).

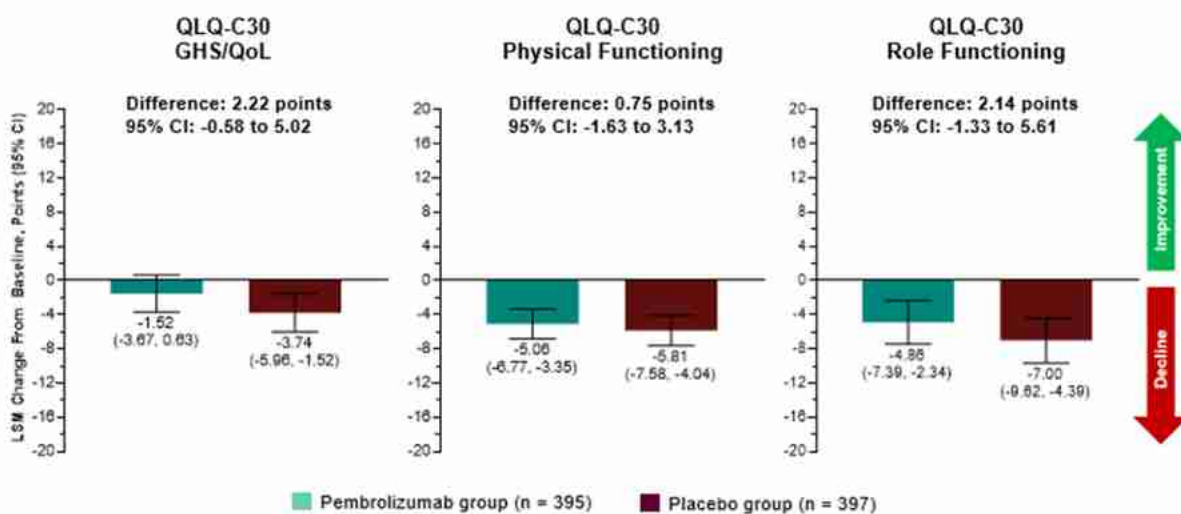


Rycina 18. Jakość życia zależna od zdrowia w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: średnia zmiana od wartości wyjściowej do 11. tygodnia leczenia neoadjuwantowego według kwestionariusza EORTC QLQ-C30: duszności oraz QLQ-LC13: kaszel i ból w klatce piersiowej (Garassino 2024a).

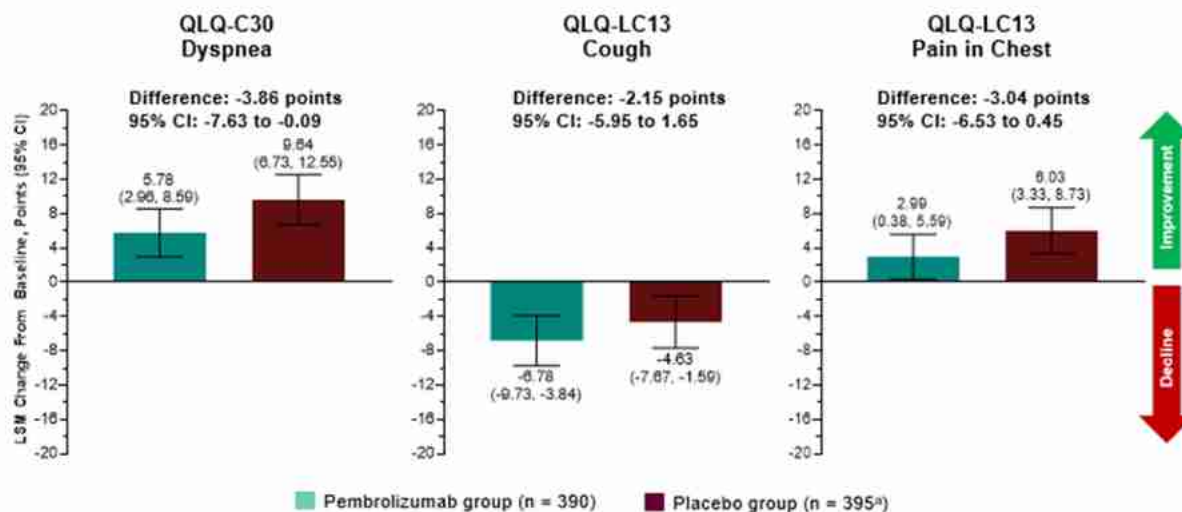


n = 394 dla kaszlu i bólu w klatce piersiowej QLQ-LC13.

Rycina 19. Jakość życia zależna od zdrowia w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: średnia zmiana od wartości wyjściowej do 10. tygodnia leczenia adjuwantowego według kwestionariusza EORTC QLQ-C30: ogólny stan zdrowia/jakość życia, funkcjonowanie fizyczne i pełnienie ról społecznych (Garassino 2024a).



Rycina 20. Jakość życia zależna od zdrowia w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: średnia zmiana od wartości wyjściowej do 10. tygodnia leczenia adjuwantowego według kwestionariusza EORTC QLQ-C30: duszności oraz QLQ-LC13: kaszel i ból w klatce piersiowej (Garassino 2024a).

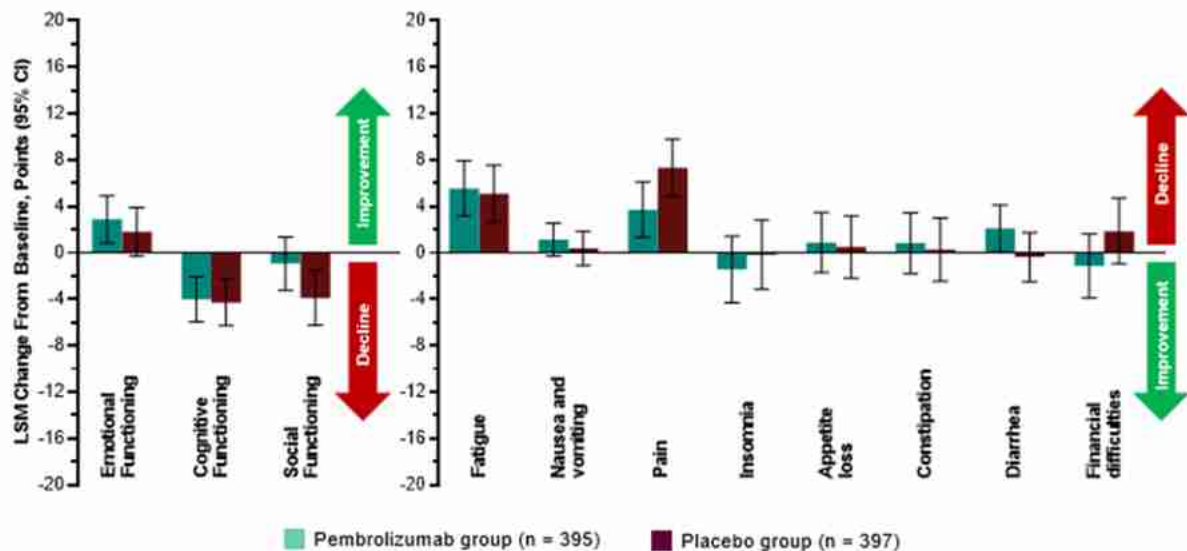


n = 394 dla kaszlu i bólu w klatce piersiowej QLQ-LC13.

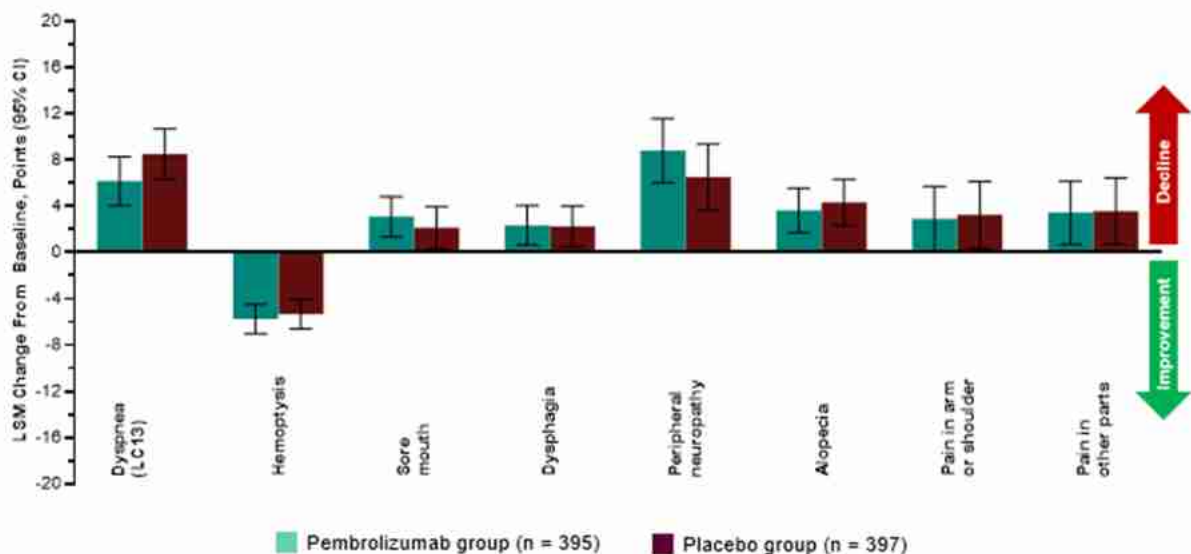
W prezentacji przedstawionej na konferencji ASCO w 2024 roku (Garassino 2024a) przedstawiono także inne wyniki ocenione zgodnie z kwestionariuszem EORTC QLQ-C30: domena funkcjonowania emocjonalnego, pamięć i koncentracja, funkcjonowanie społeczne oraz objawów: zmęczenie, nudności i wymioty, ból, bezsenność, utrata apetytu, zaparcie, biegunka oraz trudności finansowe, będące konsekwencją choroby. Ponadto oceniono dodatkowe domeny oceniane kwestionariuszem QLQ-LC13: duszność, krwioplucie, ból jamy ustnej, dysfagia, neuropatia obwodowa, łysienie, ból ramienia lub barku i ból innych części ciała. W tym przypadku również nie zidentyfikowano istotnych statycznie różnic mierzonych za pomocą metody LSM pomiędzy wartością wyjściową a 10. tygodniem leczenia w fazie adjuwantowej dla żadnej dodatkowej domeny ani objawu zgłaszanego przez pacjentów w zakresie jakości życia.

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* – analiza kliniczna

Rycina 21. Jakość życia zależna od zdrowia w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: średnia zmiana od wartości wyjściowej do 10. tygodnia leczenia adjuwantowego według kwestionariusza EORTC QLQ-C30: dodatkowe domeny i objawy (Garassino 2024a).



Rycina 22. Jakość życia zależna od zdrowia w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: średnia zmiana od wartości wyjściowej do 10. tygodnia leczenia adjuwantowego według kwestionariusza EORTC QLQ-LC13: dodatkowe domeny i objawy (Garassino 2024a).



4.3.6 Wpływ resekcji chirurgicznej na przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)

Na konferencji *Society of Thoracic Surgeons* w 2024 roku (Spicer 2024) przedstawiono wyniki badania KEYNOTE-671, których celem była ocena wpływu resekcji chirurgicznej na przeżycie wolne od zdarzenia:

- ocena stadium guza (T, ang. *tumor*), węzłów chłonnych (N, ang. *nodes*) i stanu klinicznego pacjentów na początku badania,
- podsumowanie przebiegu i kompletności wykonanego zabiegu oraz cechy N po zabiegu,
- ocena wpływu czynników związanych z zabiegiem chirurgicznym na przeżycie wolne od zdarzenia.

W tym celu oceniano populację zgodną z zamiarem leczenia oraz populację operacyjną, rozumianą jako wszyscy pacjenci, którzy przeszli zabieg w trakcie badania. Wyniki odnoszące się do wpływu zabiegu na przeżycie wolne od zdarzenia pochodzą z drugiej analizy okresowej (IA2; data graniczna zbierania danych: 10 lipca 2023 roku; mediana czasu obserwacji: 36,6 miesiąca).

Co istotne, przeprowadzono analizę *post hoc* dla przeżycia wolnego od zdarzenia (EFS) w podgrupach wyodrębnionych ze względu na rodzaj zabiegu chirurgicznego, wykonaną przy użyciu modelu regresji Coxa z leczeniem jako współzmienną. Wyróżniono podgrupy w oparciu o:

- charakterystykę wyjściową: status N (cN0 vs cN1 vs cN2) i stopień zaawansowania klinicznego (IIA vs IIB vs IIIA vs IIIB),
- czynniki porandomizacyjne: wykonanie operacji (tak vs nie), rodzaj operacji (lobektomia lub bilobektomia vs pneumonektomia) i kompletność operacji (R0 vs R1 vs R2).

Tabela 26 przedstawia wyjściową charakterystykę pacjentów z badania KEYNOTE-671, przed przystąpieniem do resekcji chirurgicznej.

Tabela 26. Wyjściowa charakterystyka pacjentów z badania KEYNOTE-671 przed przystąpieniem do resekcji chirurgicznej (populacja ITT)^a (Wakelee 2023).

Analizowana cecha	Pembrolizumab + ChT*, N=397	Placebo + ChT*, N=400
Stadium guza, n (%)		
T1	55 (13,9%)	61 (15,2%)
T2	106 (26,7%)	126 (31,5%)
T3	121 (30,5%)	109 (27,2%)
T4	115 (29,0%)	104 (26,0%)
Stadium węzłów chłonnych, n (%)		
N0	148 (37,3%)	142 (35,5%)
N1	81 (20,4%)	71 (17,8%)
N2	168 (42,3%)	187 (46,8%)

^a cisplatylna z gemcytabiną lub cisplatylna z pemetreksedem; ITT - typ analizy w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *Intention-to-treat*); ChT - chemioterapia.

Łącznie 325 (82,1%) pacjentów w grupie leczonej okołooperacyjnym pembrolizumabem i 317 (79,4%) w grupie placebo przeszło operację w trakcie badania. Spośród nich, 16 (4,9%) pacjentów w grupie leczonej okołooperacyjnym pembrolizumabem i 24 (7,6%) w grupie placebo doświadczyło opóźnionej resekcji, którą definiowano jako >20 tygodni pomiędzy pierwszą dawką neoadjuwantowej terapii a operacją u pacjentów, którzy otrzymali 4 cykle terapii neoadjuwantowej lub >8 tygodni pomiędzy ostatnią dawką neoadjuwantowej terapii a operacją u pacjentów, którzy otrzymali 1-3 cykle terapii neoadjuwantowej. **W porównaniu z samą chemioterapią neoadjuwantową, leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią neoadjuwantową nie wpływało na wybór zabiegu operacyjnego, nie opóźniało znacząco zabiegu ani nie wydłużało czasu pobytu w szpitalu.**

Tabela 27 przedstawia odsetek pacjentów, którzy doświadczyli opóźnionej resekcji chirurgicznej, wraz z powodami opóźnienia oraz parametry związane z samą operacją.

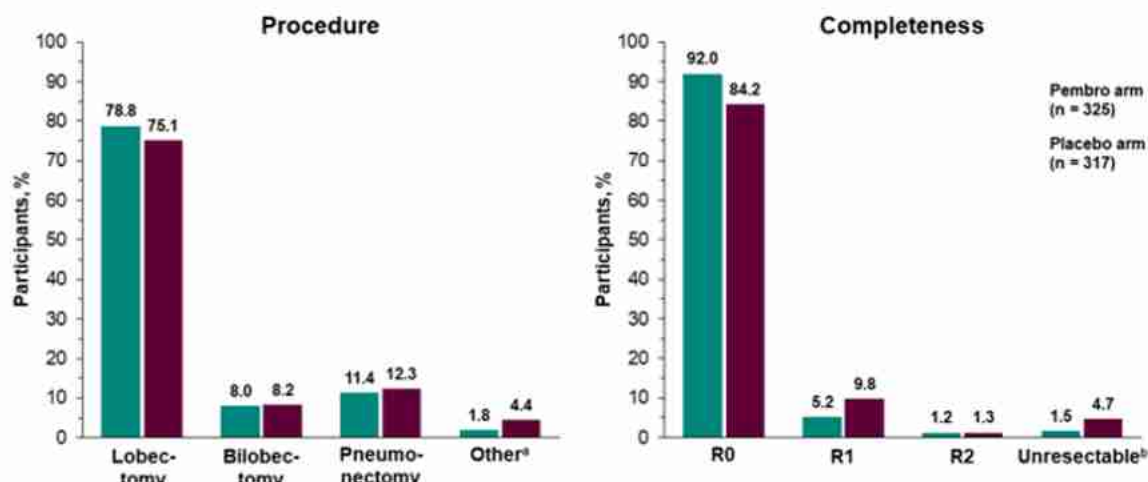
Tabela 27. Parametry związane z resekcją chirurgiczną (populacja operacyjna) (Spicer 2024).

Analizowana cecha	Pembrolizumab + ChT*, N=325	Placebo + ChT*, N=317
Pacjenci, którzy doświadczyli opóźnionej resekcji chirurgicznej, n (%)		
Ogólnie	14 (4,9%)	24 (7,6%)
Z powodu AE	10 (3,1%)	8 (2,5%)
Z powodu opóźnień administracyjnych	5 (1,5%)	14 (4,4%)
Na skutek decyzji pacjenta lub lekarza	1 (0,3%)	2 (0,6%)
Czas od randomizacji do operacji, mediana (zakres)		
Wszyscy pacjenci	15,4 tygodnia (4,4 - 29,0)	15,4 tygodnia (3,9 - 25,6)
Pacjenci z opóźnioną resekcją	20,5 tygodnia (9,1 - 29,0)	18,9 tygodnia (8,7 - 25,6)
Czas od ostatniej dawki neoadjuwantowej terapii do operacji, mediana (zakres)		
Wszyscy pacjenci	5,9 tygodnia (2,6 - 19,7)	5,6 tygodnia (1,9 - 13,9)
Pacjenci z opóźnioną resekcją	11,6 tygodnia (7,3 - 19,7)	9,9 tygodnia (8,1 - 13,9)
Czas pobytu w szpitalu, mediana (zakres)	8 dni (1 - 50)	8 dni (1 - 65)

* cisplatylna z gemcytabiną lub cisplatylna z pemetreksedem; ChT - chemioterapia.

Leczenie okołooperacyjnym pembrolizumabem wiązało się z liczbowo wyższym odsetkiem uzyskania resekcji R0 i liczbowo wyższym odsetkiem zmniejszenia wymiarów węzłów chłonnych. U 78,8% pacjentów w grupie przyjmującej pembrolizumab i u 75,1% pacjentów w grupie placebo wykonano lobektomię, odpowiednio u 8,0% i 8,2% pacjentów - bilobektomię, u 11,4% i 12,3% - pneumonektomię a u 1,8% i 4,4% pacjentów zastosowano inną metodę operacyjną. U zdecydowanej większości pacjentów wykonano resekcję R0 (92,0% pacjentów z grupy przyjmującej pembrolizumab i 84,2% pacjentów z grupy placebo) (Spicer 2024).

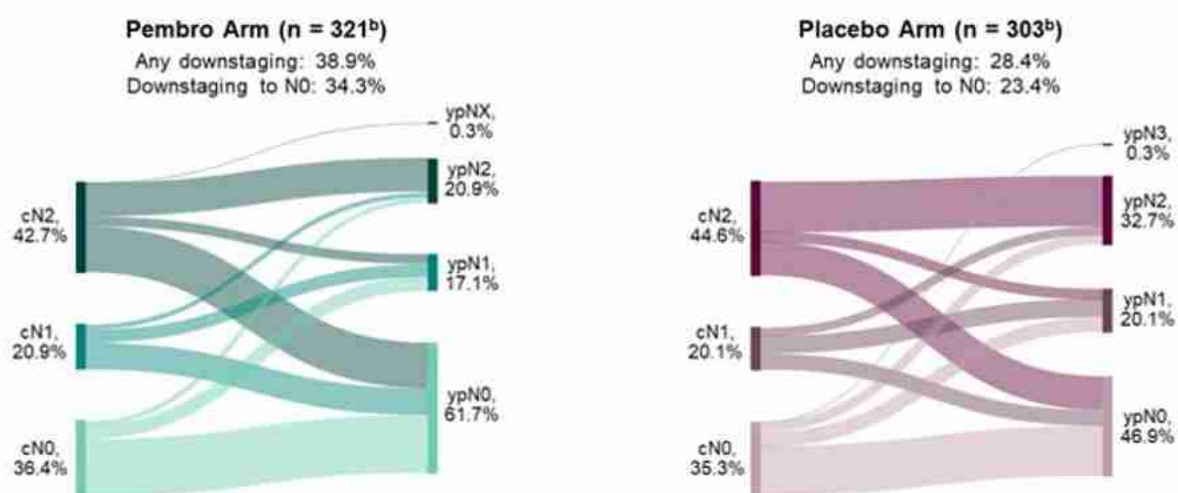
Rycina 23. Procedury chirurgiczne i kompletność wykonanej resekcji w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania (Spicer 2024).



^a w ramieniu pembrolizumabu: 4 z torakotomią, 1 z resekcją klinową i segmentektomią. W ramieniu placebo: 13 z torakotomią, 1 z wycięciem węzłów chłonnych. ^b w momencie operacji okazało się, że jest nieoperacyjny.

Wyniki wykazały, że u 38,9% pacjentów w grupie otrzymującej pembrolizumab po resekcji doszło do obniżenia stopnia zaawansowania nowotworu, przy czym u 34,3% pacjentów do stadium N0. W grupie placebo u 28,4% pacjentów wystąpiło obniżenie stopnia zaawansowania, a u 23,4% do poziomu N0.

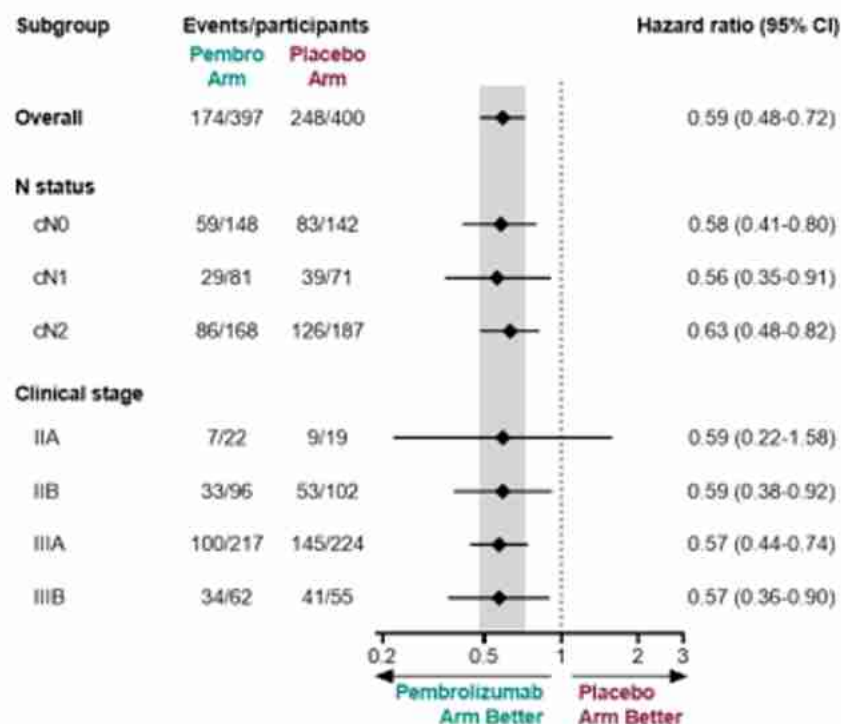
Rycina 24. Stan wyjściowy (po lewej stronie) i pooperacyjny (po prawej stronie) węzłów chłonnych w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania (Spicer 2024).



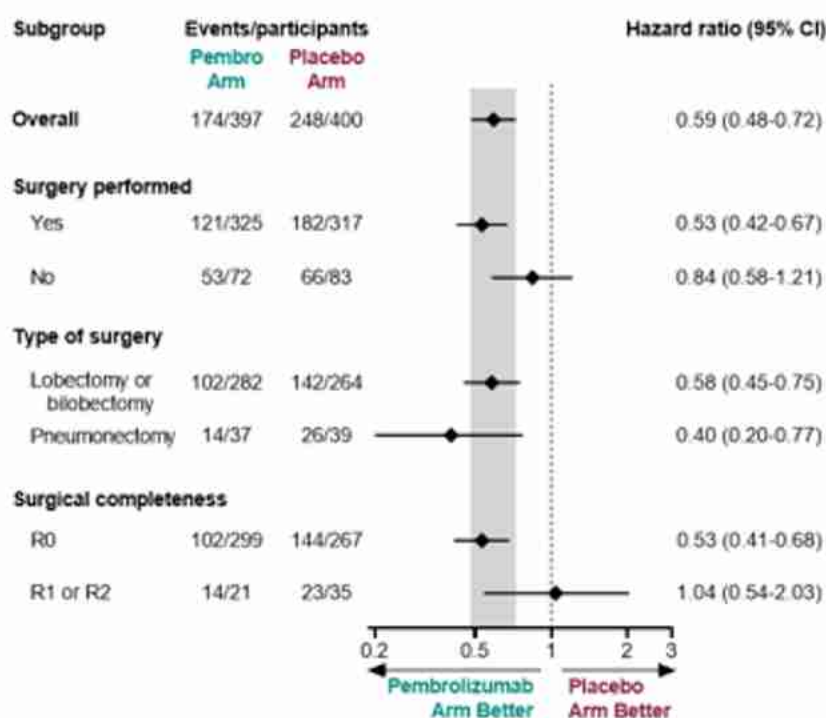
^b po operacji brak statusu węzłów chłonnych u 4 pacjentów w grupie otrzymującej pembrolizumab i u 14 pacjentów w grupie placebo.

Rycina 25. Analiza skuteczności okołoperacyjnego leczenia pembrolizumabem w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: analiza *post hoc* w zakresie przeżycia wolnego od zdarzenia (EFS) w podgrupach istotnych pod względem resekcji chirurgicznej (Spicer 2024).

Baseline Characteristics



Post Randomization Factors



Schemat okołooperacyjnego leczenia pembrolizumabem wykazał zasadniczo spójne korzyści w zakresie EFS w porównaniu z chemioterapią neoadjuwantową w analizach *post hoc* podgrup opartych na wyjściowym stanie węzłów chłonnych i stadium choroby oraz wykonaniu i rodzaju operacji objętej badaniem. Wyniki analizy *post hoc* wykazują, że pacjenci, którzy przeszli resekcję chirurgiczną w badaniu wykazywali większe korzyści z leczenia w zakresie przeżycia wolnego od zdarzenia (EFS) w porównaniu z pacjentami, którzy nie przeszli operacji. Podobnie, pacjenci z resekcją R0 zdają się mieć lepsze wyniki w zakresie EFS w porównaniu do pacjentów z resekcją R1 czy R2.

30-dniowy wskaźnik śmiertelności wśród pacjentów, którzy przeszli jakiegokolwiek rodzaj operacji w grupie otrzymującej pembrolizumab w porównaniu z grupą placebo, wyniósł odpowiednio 1,8% w porównaniu z 0,6%. Zgon w grupie pacjentów leczonych okołooperacyjnym pembrolizumabem nastąpił z powodu zatorowości płucnej (n=2) i krwotoku płucnego na skutek uszkodzenia tętnicy podczas operacji, posocznicy płucnej, niewydolności oddechowej i wstrząsu septycznego (n=1 każde) i każdy z nich przypisano operacji z kolei w grupie placebo - z powodu zapalenia płuc i niewydolności oddechowej (n=1 każdy); oba przypisuje się operacji.

Wskaźniki śmiertelności po 90. dniach w grupie otrzymującej pembrolizumab w porównaniu z grupą placebo po jakimkolwiek rodzaju operacji wyniosły odpowiednio 4,0% w porównaniu z 1,6%. Zgon w grupie pacjentów leczonych okołooperacyjnym pembrolizumabem nastąpił z powodu progresji nowotworu złośliwego (n=3) i zatrzymania akcji serca, krwotoku płucnego, choroby płuc o podłożu immunologicznym (n=1 każdy). Jeden zgon pozostał niewyjaśniony. Żadnego ze zgonów u pacjentów leczonych pembrolizumabem nie przypisano operacji ani badanemu leкови. Z kolei w grupie placebo zgony nastąpiły z powodu ostrej niewydolności oddechowej, progresji nowotworu złośliwego i wstrząsu septycznego (n=1 każdy), podczas gdy żadnego z nich nie przypisano operacji ani podawanemu schematowi.

W analizach *post hoc* podgrup, w których zastosowano okołooperacyjny pembrolizumab zaobserwowano ogólnie stałą korzyść w zakresie EFS w porównaniu z grupą placebo, co potwierdza okołooperacyjny schemat pembrolizumabu jako nową opcję dla pacjentów z resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stopniu II, IIIA lub IIIB (z cechą N2).

4.4 Analiza bezpieczeństwa

Analizę bezpieczeństwa pembrolizumabu względem placebo w leczeniu okołoperacyjnym niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* oceniano na podstawie randomizowanego badania klinicznego KEYNOTE-671.

W ramach drugorzędowych punktów końcowych badania KEYNOTE-671 oceniono profil bezpieczeństwa. Zdarzenia niepożądane i nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych oceniano regularnie na wszystkich etapach leczenia oraz przez 30 dni po zakończeniu leczenia (do 90 dni w przypadku ciężkich zdarzeń przy braku nowej terapii przeciwnowotworowej), zgodnie z *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, wersja 4.03, Narodowego Instytutu Raka. Bezpieczeństwo oceniano w populacji *as-treated*, która obejmowała wszystkich uczestników, którzy przeszli randomizację i otrzymali co najmniej jedną dawkę pembrolizumabu lub placebo w skojarzeniu z chemioterapią.

Dane pochodzące w publikacji głównej Wakelee 2023 pochodzą z pierwszej analizy okresowej (data graniczna zbierania danych: 29 lipca 2022 r.; mediana czasu obserwacji: 25,2 miesiąca), która miała zostać przeprowadzona około 5 miesięcy po randomizacji ostatniego uczestnika i po progresji lub nawrocie choroby lub śmierci u około 326 uczestników. Dane zaprezentowane w abstrakcie konferencyjnym Spicer 2023 oraz prezentacjach Spicer 2023a oraz Spicer 2024 przedstawiają wyniki drugiej analizy okresowej określonej w protokole badania (data graniczna zbierania danych: 10 lipca 2023 r.; mediana czasu obserwacji: 36,6 miesiąca).

Dla ułatwienia, grupę pacjentów stosujących neoadjuwantowy pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny nazywano „grupą pacjentów stosujących pembrolizumab”, natomiast grupę pacjentów stosujących w fazie neoadjuwantowej placebo w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny nazywano „grupą pacjentów stosujących placebo”, „grupą placebo” lub „grupą kontrolną”.

4.4.1 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

4.4.1.1 Pierwsza analiza okresowa (IA1)

Do czasu przeprowadzenia pierwszej analizy okresowej (IA1; data graniczna zbierania danych: 29 lipca 2022 roku; mediana czasu obserwacji: 25,2 miesiąca), na wszystkich etapach leczenia zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 96,7% z 396 pacjentów w grupie leczonej pembrolizumabem i u 95,0% z 399 pacjentów w grupie stosującej placebo. Łącznie u 44,9% pacjentów w grupie otrzymującej pembrolizumab i 37,3% pacjentów w grupie stosującej placebo wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o 3. lub wyższym stopniu nasilenia, a odpowiednio u 17,7% i 14,3% wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (Wakelee 2023, Wakelee 2023a).

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem doprowadziły do śmierci u 4 pacjentów (1,0%) w grupie otrzymującej pembrolizumab (z powodu choroby płuc o podłożu immunologicznym, zapalenia płuc i nagłej śmierci sercowej u 1 pacjenta w fazie neoadjuwantowej oraz z powodu migotania przedsionków u 1 pacjenta w fazie adjuwantowej) i u 3 pacjentów (0,8%) w

grupie otrzymującej placebo (z powodu ostrego zespołu wieńcowego, zapalenia płuc i krwotoku płucnego u 1 pacjenta w fazie neoadjuwantowo-chirurgicznej). Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem doprowadziły do przerwania leczenia u 12,6% pacjentów i u 5,3% pacjentów, odpowiednio w grupie otrzymującej pembrolizumab i placebo (Wakelee 2023).

W Tabeli 28 przedstawiono dane dotyczące porównania bezpieczeństwa okołoperacyjnego leczenia pembrolizumabem z placebo w odniesieniu do jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem wraz z stopniem nasilenia objawów oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do całkowitego przerwania leczenia i zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do zgonu.

Tabela 28. Profil bezpieczeństwa okołoperacyjnego leczenia pembrolizumabem w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem podczas pierwszej analizy okresowej (Wakelee 2023).

Zdarzenie niepożądane	Pembrolizumab + ChT*	Placebo + ChT*	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)			
Jakiegokolwiek AE związane z leczeniem	383/397 (96,7%)	379/400 (95,0%)	1,02 (0,99; 1,05) p=0,235	0,02 (-0,01; 0,05) p=0,234	-
AE związane z leczeniem o 3.-5. stopniu nasilenia	178/397 (44,9%)	149/400 (37,3%)	1,20 (1,02; 1,42) p=0,030	0,08 (0,01; 0,14) p=0,029	13,18 NNT (6,95; 128,89) NNT
Ciężkie AE związane z leczeniem	70/397 (17,7%)	57/400 (14,3%)	1,24 (0,90; 1,71) p=0,193	0,03 (-0,02; 0,08) p=0,192	-
AE związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia	50/397 (12,6%)	21/400 (5,3%)	2,40 (1,47; 3,92) p=0,000	0,07 (0,03; 0,11) p=0,000	13,62 NNT (8,87; 29,27) NNT
AE związane z leczeniem prowadzące do zgonu	4/397† (1,0%)	3/400‡ (0,8%)	1,34 (0,30; 5,96) p=0,698	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,697	-

AE - zdarzenie niepożądane, ChT - chemioterapia.

* cisplatyna z gemcytabiną lub cisplatyna z pemetrekselem.

† Przyczynami śmierci były migotanie przedsionków (n=1), choroba płuc o podłożu immunologicznym (n=1), zapalenie płuc (n=1) i nagła śmierć sercowa (n=1). Wszystkie zgony miały miejsce w fazie neoadjuwantowej, z wyjątkiem śmierci z powodu migotania przedsionków, która wystąpiła w fazie adjuwantowej.

‡ Przyczynami śmierci był ostry zespół wieńcowy (n=1), zapalenie płuc (n=1) i krwotok płucny (n=1). Wszystkie zgony miały miejsce w fazie neoadjuwantowo-chirurgicznej.

4.4.1.2 Druga analiza okresowa (IA2)

Do czasu przeprowadzenia drugiej analizy okresowej (IA2; data graniczna zbierania danych: 10 lipca 2023 roku; mediana czasu obserwacji: 36,6 miesiąca), jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 96,7% pacjentów w grupie przyjmującej okołoperacyjny pembrolizumab i u 95,5% pacjentów w grupie placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o ≥ 3 stopniu nasilenia i ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały odpowiednio u 45,2% i 37,8% pacjentów oraz u 18,4% i 14,5% pacjentów. Zdarzenia niepożądane doprowadziły do przerwania leczenia u 13,6% pacjentów w grupie pembrolizumabu w porównaniu z 5,3% w grupie placebo oraz do zgonu odpowiednio u

1,0% w porównaniu z 0,8% (brak nowych zgonów związanych z leczeniem od czasu pierwszej analizy okresowej) (Spicer 2023).

W Tabeli 29 przedstawiono dane dotyczące porównania bezpieczeństwa okołoperacyjnego leczenia pembrolizumabem w z placebo w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o ≥ 3 stopniu nasilenia, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do przerwania leczenia i zgonu.

Tabela 29. Profil bezpieczeństwa okołoperacyjnego leczenia pembrolizumabem w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem podczas drugiej analizy okresowej (Spicer 2023, Spicer 2023a).

Zdarzenie niepożądane	Pembrolizumab + ChT*	Placebo + ChT*	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)			
Jakiegokolwiek AE związane z leczeniem	383/396 (96,7%)	381/399 (95,5%)	1,01 (0,98; 1,04) P=0,371	0,01 (-0,01; 0,04) P=0,370	-
AE związane z leczeniem o ≥ 3 . stopniu nasilenia	179/396 (45,2%)	151/399 (37,8%)	1,19 (1,01; 1,41) p=0,036	0,07 (0,01; 0,14) p=0,035	13,63 NNT (7,06; 193,38) NNT
Ciężkie AE związane z leczeniem	73/396 (18,4%)	58/399 (14,5%)	1,27 (0,93; 1,74) p=0,140	0,04 (-0,01; 0,09) p=0,138	-
AE związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia	54/396 (13,6%)	21/399 (5,3%)	2,59 (1,60; 4,21) p=0,000	0,08 (0,04; 0,12) p=0,000	11,94 NNT (8,06; 23,01) NNT
AE związane z leczeniem prowadzące do zgonu	4/396 (1,0%) [^]	3/399 (0,8%) [#]	1,34 (0,30; 5,96) p=0,698	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,697	-

AE - zdarzenie niepożądane, ChT - chemioterapia.

* cisplatylna z gemcytabiną lub cisplatylna z pemetrekselem.

4.4.2 Częste zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

4.4.2.1 Pierwsza analiza okresowa (IA1)

Do czasu przeprowadzenia pierwszej analizy okresowej (IA1; data graniczna zbierania danych: 29 lipca 2022 roku; mediana czasu obserwacji: 25,2 miesiąca), najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem w obu grupach były nudności, zmniejszenie liczby neutrofilii i niedokrwistość. Najczęstszymi zdarzeniami związanymi z leczeniem o 3. lub 4. stopniu nasilenia było zmniejszenie liczby neutrofilii, niedokrwistość, zmniejszenie liczby białych krwinek i zmniejszenie liczby płytek krwi (Wakelee 2023).

W Tabeli 30 zestawiono częste zdarzenia niepożądane z jakiegokolwiek przyczyny tj. zarejestrowane u co najmniej 10% pacjentów w którejkolwiek z analizowanych grup wraz z uwzględnieniem stopnia nasilenia objawów, podczas pierwszej analizy okresowej.

Tabela 30. Profil bezpieczeństwa okołoperacyjnego leczenia pembrolizumabem w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące z częstością 10% lub większą w którejkolwiek grupie badawczej podczas pierwszej analizy okresowej (Wakelee 2023).

Zdarzenie niepożądane	Pembrolizumab + ChT*	Placebo + ChT*	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)			
Jakiegokolwiek stopnia nasilenia					
Nudności	215/396 (54,3%)	204/399 (51,5%)	1,06 (0,93; 1,21) p=0,372	0,03 (-0,04; 0,10) p=0,371	-
Zmniejszenie liczby neutrofilii	167/396 (42,2%)	167/399 (41,9%)	1,01 (0,86; 1,19) p=0,928	0,00 (-0,07; 0,07) p=0,928	-
Niedokrwistość	143/396 (36,1%)	135/399 (33,8%)	1,07 (0,88; 1,29) p=0,501	0,02 (-0,04; 0,09) p=0,501	-
Zmniejszenie liczby białych krwinek	111/396 (28,0%)	98/399 (24,5%)	1,14 (0,90; 1,44) p=0,267	0,03 (-0,03; 0,10) p=0,266	-
Zmęczenie	108/396 (27,3%)	94/399 (23,6%)	1,16 (0,91; 1,47) p=0,230	0,04 (-0,02; 0,10) p=0,229	-
Zaparcia	106/396 (26,8%)	100/399 (25,1%)	1,07 (0,84; 1,35) p=0,583	0,02 (-0,04; 0,08) p=0,583	-
Zmniejszenie apetytu	91/396 (23,0%)	88/399 (22,1%)	1,04 (0,81; 1,35) p=0,755	0,01 (-0,05; 0,07) p=0,755	-
Wymioty	75/396 (18,9%)	58/399 (14,5%)	1,30 (0,95; 1,78) p=0,098	0,04 (-0,01; 0,10) p=0,096	-
Zmniejszenie ilości płytek krwi	74/396 (18,7%)	74/399 (18,5%)	1,01 (0,75; 1,35) p=0,959	0,00 (-0,05; 0,06) p=0,959	-
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	56/396 (14,1%)	48/399 (12,0%)	1,18 (0,82; 1,68) p=0,378	0,02 (-0,03; 0,07) p=0,377	-

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* – analiza kliniczna

Zdarzenie niepożą- dane	Pembrolizumab + ChT*	Placebo + ChT*	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)			
Biegunka	52/396 (13,1%)	56/399 (14,0%)	0,94 (0,66; 2,53) p=0,710	-0,01 (-0,06; 0,04) p=0,710	-
Zwiększenie stęże- nia ALT we krwi	51/396 (12,9%)	31/399 (7,8%)	1,66 (1,08; 2,53) p=0,020	0,05 (0,01; 0,09) p=0,018	19,57 NNT (10,72; 112,07) NNT
Astenia	45/396 (11,4%)	55/399 (13,8%)	0,82 (0,57; 1,19) p=0,304	-0,02 (-0,07; 0,02) p=0,303	-
Gorączka	45/396 (11,4%)	26/399 (6,5%)	1,74 (1,10; 2,77) p=0,018	0,05 (0,01; 0,09) p=0,016	20,63 NNT (11,36; 111,97) NNT
Łysienie	40/396 (10,1%)	40/399 (10,0%)	1,01 (0,66; 1,53) p=0,972	0,00 (-0,04; 0,04) p=0,972	-
O 3. lub 4. stopniu nasilenia					
Nudności	8/396 (2,0%)	6/399 (1,5%)	1,34 (0,47; 3,84) p=0,581	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,580	-
Zmniejszenie liczby neutrofilii	82/396 (20,7%)	78/399 (19,5%)	1,06 (0,80; 1,40) p=0,684	0,01 (-0,04; 0,07) p=0,684	-
Niedokrwistość	29/396 (7,3%)	22/399 (5,5%)	1,33 (0,78; 2,27) p=0,300	0,02 (-0,02; 0,05) p=0,298	-
Zmniejszenie liczby białych krwinek	21/396 (5,3%)	22/399 (5,5%)	0,96 (0,54; 1,72) p=0,896	0,00 (-0,03; 0,03) p=0,895	-
Zmęczenie	6/396 (1,5%)	3/399 (0,8%)	2,02 (0,51; 1,72) p=0,319	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,309	-
Zaparcia	3/396 (0,8%)	0/399 (0%)	7,05 (0,37; 136,10) p=0,196	0,01 (0,00; 0,02) p=0,131	-
Zmniejszenie ape- tytu	6/396 (1,5%)	0/399 (0%)	13,10 (0,74; 231,74) p=0,079	0,02 (0,00; 0,03) p=0,022	66,00 NNT (35,58; 455,24) NNT
Wymioty	4/396 (1,0%)	1/399 (0,3%)	4,03 (0,45; 35,90) p=0,212	0,01 (0,00; 0,02) p=0,176	-
Zmniejszenie ilości platek krwi	20/396 (5,1%)	24/399 (6,0%)	0,84 (0,47; 1,50) p=0,553	-0,01 (-0,04; 0,02) p=0,552	-
Zwiększenie stęże- nia kreatyniny we krwi	3/396 (0,8%)	0/399 (0,0%)	7,05 (0,37; 136,10) p=0,196	0,01 (0,00; 0,02) p=0,131	-
Biegunka	6/396 (1,5%)	3/399 (0,8%)	2,02 (0,51; 8,00) p=0,319	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,309	-
Zwiększenie stęże- nia ALT we krwi	7/396 (1,8%)	4/399 (1,0%)	1,76 (0,52; 5,98)	0,01 (-0,01; 0,02)	-

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* – analiza kliniczna

Zdarzenie niepożądane	Pembrolizumab + ChT*	Placebo + ChT*	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)			
			p=0,362	p=0,356	
Astenia	4/396 (1,0%)	2/399 (0,5%)	2,02 (0,37; 10,94) p=0,417	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,408	-
Gorączka	3/396 (0,8%)	0/399 (0%)	7,05 (0,37; 136,10) p=0,196	0,01 (0,00; 0,02) p=0,131	-
Lysienie	0/396 (0%)	1/399 (0,3%)	0,01 (0,00; 0,20) p=0,002	-0,10 (-0,13; -0,07) p=0,000	9,98 NNH (7,96; 14,19) NNH

ChT - chemioterapia; ALT - aminotransferaza alaninowa.

* cisplatylna z gemcytabiną lub cisplatylna z pemetreksedem.

4.4.2.2 Druga analiza okresowa (IA2)

Do czasu przeprowadzenia drugiej analizy okresowej (IA2; data graniczna zbierania danych: 10 lipca 2023 roku; mediana czasu obserwacji: 36,6 miesiąca), najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem w obu grupach badawczych były nudności, zmniejszenie liczby neutrofilów i niedokrwistość (Spicer 2023a).

W Tabeli 31 zestawiono częste zdarzenia niepożądane z jakiegokolwiek przyczyny tj. zarejestrowane u co najmniej 10% pacjentów w którejkolwiek z analizowanych grup podczas drugiej analizy okresowej.

Tabela 31. Profil bezpieczeństwa okołoperacyjnego leczenia pembrolizumabem w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące z częstością 10% lub większą w którejkolwiek grupie badawczej podczas drugiej analizy okresowej (Wakelee 2023).

Zdarzenie niepożądane	Pembrolizumab + ChT*	Placebo + ChT*	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)			
Jakiegokolwiek stopnia nasilenia					
Nudności	216/396 (54,5%)	205/399 (51,4%)	1,06 (0,93; 1,21) p=0,371	0,03 (-0,04; 0,10) p=0,371	-
Zmniejszenie liczby neutrofilów	169/396 (42,7%)	164/399 (41,1%)	1,04 (0,88; 1,22) p=0,653	0,02 (-0,05; 0,08) p=0,653	-
Niedokrwistość	143/396 (36,1%)	135/399 (33,8%)	1,07 (0,88; 1,29) p=0,501	0,02 (-0,04; 0,09) p=0,501	-
Zmniejszenie liczby białych krwinek	111/396 (28,0%)	98/399 (24,6%)	1,14 (0,90; 1,44) p=0,267	0,03 (-0,03; 0,10) p=0,266	-
Zmęczenie	108/396 (27,3%)	95/399 (23,8%)	1,15 (0,90; 1,45) p=0,264	0,03 (-0,03; 0,10) p=0,263	-
Zaparcia	107/396 (27,0%)	101/399 (25,3%)	1,07 (0,84; 1,35) p=0,584	0,02 (-0,04; 0,08) p=0,584	-

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* – analiza kliniczna

Zdarzenie niepożądane	Pembrolizumab + ChT*	Placebo + ChT*	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)			
Zmniejszenie apetytu	92/396 (23,2%)	89/399 (22,3%)	1,04 (0,81; 1,35) p=0,755	0,01 (-0,05; 0,07) p=0,755	-
Wymioty	76/396 (19,2%)	58/399 (14,5%)	1,32 (0,97; 1,80) p=0,081	0,05 (-0,01; 0,10) p=0,079	-
Zmniejszenie ilości płytek krwi	74/396 (18,7%)	75/399 (18,8%)	0,99 (0,74; 1,33) p=0,968	0,00 (-0,06; 0,05) p=0,968	-
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	57/396 (14,4%)	48/399 (12,0%)	1,20 (0,84; 1,71) p=0,326	0,02 (-0,02; 0,07) p=0,325	-
Biegunka	53/396 (13,4%)	56/399 (14,0%)	0,95 (0,67; 1,35) p=0,790	-0,01 (-0,05; 0,04) p=0,790	-
Zwiększenie stężenia ALT we krwi	51/396 (12,9%)	33/399 (8,3%)	1,56 (1,03; 2,36) p=0,037	0,05 (0,00; 0,09) p=0,034	21,70 NNT (11,27; 291,34) NNT
Astenia	45/396 (11,4%)	57/399 (14,3%)	0,80 (0,55; 1,15) p=0,219	-0,03 (-0,08; 0,02) p=0,217	-
Gorączka	47/396 (11,9%)	26/399 (6,5%)	1,82 (1,15; 2,88) p=0,010	0,05 (0,01; 0,09) p=0,009	18,68 NNT (10,69; 74,03) NNT
Lysienie	41/396 (10,4%)	41/399 (10,3%)	1,01 (0,67; 1,52) p=0,971	0,00 (-0,04; 0,04) p=0,971	-

ChT - chemioterapia; ALT - aminotransferaza alaninowa.

* cisplatyna z gemcytabiną lub cisplatyna z pemetrekselem.

4.4.3 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem z podziałem na fazy leczenia

Do czasu przeprowadzenia pierwszej analizy okresowej (IA1; data graniczna zbierania danych: 29 lipca 2022 roku; mediana czasu obserwacji: 25,2 miesiąca), w fazie leczenia neoadjuwantowego/chirurgicznego najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były nudności, zmniejszenie liczby neutrofilii, niedokrwistość, zmniejszenie liczby białych krwinek i zmęczenie, zarówno wśród pacjentów przyjmujących pembrolizumab, jak i placebo. Wśród zdarzeń niepożądanych o 3. - 4. stopniu nasilenia, najczęściej występowało zmniejszenie liczby neutrofilii, niedokrwistość i zmniejszenie liczby płytek krwi. Z kolei w fazie leczenia adjuwantowego, najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem był świąd, wysypka, biegunka i niedoczynność tarczycy.

W Tabeli 32 i 33 przedstawiono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w zależności od fazy leczenia, odpowiednio w fazie leczenia neoadjuwantowego/chirurgicznego i adjuwantowego.

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* – analiza kliniczna

Tabela 32. Profil bezpieczeństwa okołoperacyjnego leczenia pembrolizumabem w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, które wystąpiły w fazie leczenia neoadjuwantowego/chirurgicznego (Wakelee 2023).

Zdarzenie niepożądane	Pembrolizumab + ChT*	Placebo + ChT*	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)			
Jakiegokolwiek AE związane z leczeniem	379/396 (95,7%)	374/399 (93,7%)	1,02 (0,99; 1,06) p=0,214	0,02 (-0,01; 0,05) p=0,213	-
O 3. - 5. stopnia nasilenia	161/396 (40,7%)	146/399 (36,6%)	1,11 (0,93; 1,32) p=0,240	0,04 (-0,03; 0,11) p=0,239	-
Ciężkie	56/396 (14,1%)	52/399 (13,0%)	1,09 (0,76; 1,54) p=0,648	0,01 (-0,04; 0,06) p=0,648	-
Prowadzące do śmierci	3/396 (0,8%) [^]	3/399 (0,8%) [#]	1,01 (0,20; 4,96) p=0,993	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,993	-
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące z częstością 10% lub większą w którejkolwiek grupie badawczej					
O jakimkolwiek stopniu nasilenia					
Nudności	213/396 (53,8%)	202/399 (50,6%)	1,06 (0,93; 1,21) p=0,373	0,03 (-0,04; 0,10) p=0,372	-
Zmniejszenie ilości neutrofilii	167/396 (42,25)	166/399 (41,6%)	1,01 (0,86; 1,19) p=0,871	0,01 (-0,06; 0,07) p=0,871	-
Niedokrwistość	140/396 (35,4%)	134/399 (33,6%)	1,05 (0,87; 1,28) p=0,600	0,02 (-0,05; 0,08) p=0,600	-
Zmniejszenie ilości białych krwinek	111/396 (28,0%)	98/399 (24,6%)	1,14 (0,90; 1,44) p=0,267	0,03 (-0,03; 0,10) p=0,266	-
Zmęczenie	106/396 (26,8%)	93/399 (23,3%)	1,15 (0,90; 1,46) p=0,261	0,03 (-0,03; 0,09) p=0,260	-
Zaparcia	105/396 (26,5%)	99/399 (24,8%)	1,07 (0,84; 1,35) p=0,583	0,02 (-0,04; 0,08) p=0,582	-
Zmniejszenie apetytu	86/396 (21,7%)	86/399 (21,6%)	1,01 (0,77; 1,31) p=0,955	0,00 (-0,06; 0,06) p=0,955	-
Wymioty	74/396 (18,7%)	57/399 (14,3%)	1,31 (0,95; 1,79) p=0,096	0,04 (-0,01; 0,10) p=0,094	-
Zmniejszenie ilości płytek krwi	72/396 (18,2%)	74/399 (18,5%)	0,98 (0,73; 1,31) p=0,894	0,00 (-0,06; 0,05) p=0,894	-
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	53/396 (13,4%)	44/399 (11,0%)	1,21 (0,83; 1,77) p=0,311	0,02 (-0,02; 0,07) p=0,310	-

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* – analiza kliniczna

Zdarzenie niepożądane	Pembrolizumab + ChT*	Placebo + ChT*	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)			
Zwiększenie stężenia ALT we krwi	44/396 (11,1%)	27/399 (6,8%)	1,64 (1,04; 2,60) p=0,034	0,04 (0,00; 0,08) p=0,031	23,02 NNT (12,05; 258,08) NNT
Astenia	43/396 (10,9%)	55/399 (13,8%)	0,79 (0,54; 1,14) p=0,211	-0,03 (-0,07; 0,02) p=0,209	-
Biegunka	39/396 (9,8%)	46/399 (11,5%)	0,85 (0,57; 1,28) p=0,444	-0,02 (-0,06; 0,03) p=0,443	-
Łysienie	36/396 (9,1%)	40/399 (10,0%)	0,91 (0,59; 1,39) p=0,654	-0,01 (-0,05; 0,03) p=0,654	-
O 3. - 4. stopniu nasilenia					
Nudności	7/396 (1,8%)	6/399 (1,5%)	1,18 (0,40; 3,47) p=0,769	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,769	-
Zmniejszenie ilości neutrofilii	82/396 (20,7%)	78/399 (19,5%)	1,06 (0,80; 1,40) p=0,684	0,01 (-0,04; 0,07) p=0,684	-
Niedokrwistość	29/396 (7,3%)	22/399 (5,5%)	1,33 (0,78; 2,27) p=0,300	0,02 (-0,02; 0,05) p=0,298	-
Zmniejszenie ilości białych krwinek	21/396 (5,3%)	22/399 (5,5%)	0,96 (0,54; 1,72) p=0,896	0,00 (-0,03; 0,03) p=0,895	-
Zmęczenie	4/396 (1,0%)	3/399 (0,8%)	1,34 (0,30; 5,96) p=0,698	0,00 (-0,03; 0,03) p=0,697	-
Zaparcia	3/396 (0,8%)	0/399 (0%)	7,05 (0,37; 136,10) p=0,196	0,01 (0,00; 0,02) p=1,31	-
Zmniejszenie apetytu	5/396 (1,3%)	0/399 (0%)	11,08 (0,61; 199,78) p=0,103	0,01 (0,00; 0,02) p=0,039	79,20 NNT (40,59; 1617,33) NNT
Wymioty	4/396 (1%)	1/399 (0,3%)	4,03 (0,45; 35,90) p=0,212	0,01 (0,00; 0,02) p=0,176	-
Zmniejszenie ilości płytek krwi	20/396 (5,1%)	23/399 (5,8%)	0,88 (0,49; 1,56) p=0,657	-0,01 (-0,04; 0,02) p=0,656	-
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	3/396 (0,8%)	0/399 (0%)	7,05 (0,37; 136,10) p=0,196	0,01 (0,00; 0,02) p=0,131	-
Zwiększenie stężenia ALT we krwi	5/396 (1,3%)	2/399 (0,5%)	2,52 (0,49; 12,91) p=0,268	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,251	-
Astenia	4/396 (1,0%)	2/399 (0,5%)	2,02 (0,37; 10,94) p=0,417	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,408	-
Biegunka	3/396 (0,8%)	3/399 (0,8%)	1,01 (0,20; 4,96)	0,00 (-0,01; 0,01)	-

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* – analiza kliniczna

Zdarzenie niepożądane	Pembrolizumab + ChT*	Placebo + ChT*	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)			
			p=0,993	p=0,993	
Łysienie	0/396 (0%)	1/399 (0,3%)	0,34 (0,01; 8,22) p=0,504	0,00 (-0,01; 0,00) p=0,479	-

AE - zdarzenie niepożądane, ChT - chemioterapia; ALT - aminotransferaza alaninowa.

Faza neoadjuwantowa/operacyjna rozpoczęła się od pierwszej dawki terapii neoadjuwantowej i zakończyła się pierwszą dawką uzupełniającego pembrolizumabu lub placebo. Zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były zdarzenia niepożądane uznane przez badacza za związane z chemioterapią, pembrolizumabem lub placebo.

* cisplatylna z gemcytabiną lub cisplatylna z pemetreksedem.

^ Po jednym uczestniku z powodu choroby płuc o podłożu immunologicznym, zapalenia płuc i nagłej śmierci sercowej.

Po jednym uczestniku z powodu ostrego zespołu wieńcowego, zapalenia płuc i krwotoku płucnego.

Tabela 33. Profil bezpieczeństwa okołoperacyjnego leczenia pembrolizumabem w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, które wystąpiły w fazie leczenia adjuwantowego (Wakelee 2023).

Zdarzenie niepożądane	Pembrolizumab + ChT*	Placebo + ChT*	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)			
Jakiegokolwiek AE związane z leczeniem	158/290 (54,5%)	85/267 (31,8%)	1,71 (1,39; 2,10) p=0,000	0,23 (0,15; 0,31) p=0,000	4,42 NNT (3,26; 6,83) NNT
O 3. - 5. stopnia nasilenia	29/290 (10,0%)	15/267 (5,6%)	1,78 (0,98; 3,25) p=0,060	0,04 (0,00; 0,09) p=0,052	-
Ciężkie	16/290 (5,5%)	7/267 (2,6%)	2,10 (0,88; 5,04) p=0,095	0,03 (0,00; 0,06) p=0,081	-
Prowadzące do śmierci	1/290 (0,3%) [^]	0/267 (0%)	4,12 (0,17; 100,87) p=0,385	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,449	-
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące z częstością 5% lub większą w którejkolwiek grupie badawczej					
O jakimkolwiek stopniu nasilenia					
Świąd	24/290 (8,3%)	6/267 (2,2%)	3,68 (1,53; 8,87) p=0,004	0,06 (0,02; 0,10) p=0,001	16,59 NNT (10,35; 41,78) NNT
Wsypanka	18/290 (6,2%)	8/267 (3,0%)	2,07 (0,92; 4,96) p=0,080	0,03 (0,00; 0,07) p=0,068	-
Biegunka	15/290 (5,2%)	12/267 (4,5%)	1,15 (0,55; 2,41) p=0,710	0,01 (-0,03; 0,04) p=0,709	-
Niedoczynność tarczycy	15/290 (5,2%)	2/267 (0,7%)	6,91 (1,59; 29,91) p=0,010	0,04 (0,02; 0,07) p=0,002	22,61 NNT (13,94; 59,79) NNT
O 3. - 4. stopniu nasilenia					
Świąd	2/290 (0,7%)	0/267 (0%)	4,60 (0,22; 95,49) p=0,324	0,01 (0,00; 0,02) p=0,252	-

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* – analiza kliniczna

Zdarzenie niepożądane	Pembrolizumab + ChT*	Placebo + ChT*	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)			
Wsyпка	1/290 (0,3%)	0/267 (0%)	2,76 (0,11; 67,53) p=0,533	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,487	-
Biegunka	3/290 (1,0%)	0/267 (0%)	6,45 (0,33; 124,23) p=0,217	0,01 (0,00; 0,02) p=0,135	-

AE - zdarzenie niepożądane, ChT - chemioterapia. Faza leczenia uzupełniającego rozpoczęła się od podania pierwszej dawki leczenia uzupełniającego. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem to zdarzenia niepożądane uznane przez badacza za związane ze stosowaniem pembrolizumabu lub placebo.

* cisplatylna z gemcytabiną lub cisplatylna z pemetreksesem.

^ Z powodu migotania przedsionków.

Wśród pacjentów, którzy przeszli operację, u 71,1% z 325 w grupie przyjmującej pembrolizumab i 71,3% z 317 w grupie otrzymującej placebo wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane o dowolnej przyczynie w fazie leczenia chirurgicznego i najczęściej był to ból związany z zabiegiem. Sześciu pacjentów (1,8%) przyjmujących pembrolizumab i 2 (0,6%) przyjmujących placebo zmarło z dowolnej przyczyny w ciągu 30 dni po operacji; odpowiednio dodatkowych 7 (2,2%) i 3 uczestników (0,9%) zmarło z jakiegokolwiek przyczyny w ciągu 31. do 90. dni po operacji (Wakelee 2023).

W Tabeli 34 podsumowano zdarzenia niepożądane, które wystąpiły podczas interwencji chirurgicznej a w Tabeli 35 przyczyny zgonów, które wystąpiły w okresie pooperacyjnym u pacjentów, którzy przeszli operację w trakcie badania.

Tabela 34. Profil bezpieczeństwa okołoperacyjnego leczenia pembrolizumabem w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w fazie leczenia chirurgicznego u pacjentów, którzy przeszli operację w trakcie badania (Wakelee 2023).

Zdarzenie niepożądane	Pembrolizumab + ChT*	Placebo + ChT*	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)			
Jakiegokolwiek AE związane z leczeniem	231/325 (71,1%)	226/317 (71,3%)	1,00 (0,90; 1,10) p=0,952	0,00 (-0,07; 0,07) p=0,952	-
O 3. - 5. stopnia nasilenia	84/325 (25,8%)	68/317 (21,5%)	1,24 (0,94; 1,65) p=0,129	0,05 (-0,01; 0,12) p=0,127	-
Ciężkie	59/325 (18,2%)	54/317 (17,0%)	1,07 (0,76; 1,49) p=0,710	0,01 (-0,05; 0,07) p=0,710	-
Prowadzące do śmierci	9/325 (2,8%)	5/317 (1,6%)	1,76 (0,59; 5,18) p=0,308	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,299	-
Prowadzące do przerwania leczenia	19/325 (5,8%)	7/317 (2,2%)	2,65 (1,13; 6,21) p=0,025	0,04 (0,01; 0,07) p=0,018	27,49 NNT (15,02; 161,95) NNT
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące z częstością 10% lub większą w którejkolwiek grupie badawczej					
O jakimkolwiek stopniu nasilenia					

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* – analiza kliniczna

Zdarzenie niepożądane	Pembrolizumab + ChT*	Placebo + ChT*	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)			
Ból związany z zabiegiem	58/325 (17,8%)	58/317 (18,3%)	0,98 (0,70; 1,36) p=0,882	0,00 (-0,06; 0,06) p=0,882	-
Niedokrwistość	48/325 (14,8%)	51/317 (16,1%)	0,92 (0,64; 1,32) p=0,644	-0,01 (-0,07; 0,04) p=0,644	-
Duszności	33/325 (10,2%)	20/317 (6,3%)	1,61 (0,94; 2,74) p=0,080	0,04 (0,00; 0,08) p=0,075	-
Kaszel	32/325 (9,8%)	27/317 (8,5%)	1,16 (0,71; 1,88) p=0,561	0,01 (-0,03; 0,06) p=0,560	-
Odma płucna	24/325 (7,4%)	27/317 (8,5%)	0,87 (0,51; 1,47) p=0,596	-0,01 (-0,05; 0,03) p=0,596	-
Zaparcia	21/325 (6,5%)	28/317 (8,8%)	0,73 (0,42; 1,26) p=0,260	-0,02 (-0,06; 0,02) p=0,258	-
Ból w miejscu nacięcia	20/325 (6,2%)	14/317 (4,4%)	1,75 (0,90; 3,42) p=0,099	0,03 (-0,01; 0,06) p=0,103	-
Ból w klatce piersiowej	19/325 (5,8%)	12/317 (3,8%)	1,54 (0,76; 3,13) p=0,228	0,02 (-0,01; 0,05) p=0,222	-
Powikłania związane z raną	18/325 (5,5%)	18/317 (5,7%)	0,98 (0,52; 1,85) p=0,939	0,00 (-0,04; 0,03) p=0,939	-
Biegunka	17/325 (5,2%)	4/317 (1,3%)	4,15 (1,41; 12,18) p=0,10	0,04 (0,01; 0,07) p=0,004	25,20 NNT (14,96; 79,73) NNT
Wysięk opłucnowy	16/325 (4,9%)	20/317 (6,3%)	0,78 (0,41; 1,48) p=0,447	-0,01 (-0,05; 0,02) p=0,446	-
Zapalenie płuc	14/325 (4,3%)	20/317 (6,3%)	0,68 (0,35; 1,33) p=0,261	-0,02 (-0,05; 0,01) p=0,258	-
Kaszel mokry	12/325 (3,7%)	18/317 (5,7%)	0,65 (0,32; 1,33) p=0,237	-0,02 (-0,05; 0,01) p=0,234	-
Obrzęk podskórny	8/325 (2,5%)	17/317 (5,4%)	0,46 (0,20; 1,05) p=0,065	-0,03 (-0,06; 0,00) p=0,058	-
Migotanie przedsionków	6/325 (1,8%)	17/317 (5,4%)	0,34 (0,14; 0,86) p=0,023	-0,04 (-0,06; -0,01) p=0,017	28,44 NNH (15,63; 156,99) NNH
O 3. - 5. stopniu nasilenia					
Ból związany z zabiegiem	5/325 (1,5%)	2/317 (0,6%)	2,44 (0,48; 12,48) p=0,285	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,265	-
Niedokrwistość	16/325 (4,9%)	15/317 (4,7%)	1,04 (0,52; 2,07)	0,00 (-0,03; 0,04)	-

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* – analiza kliniczna

Zdarzenie niepożądane	Pembrolizumab + ChT*	Placebo + ChT*	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)			
			p=0,910	p=0,910	
Duszności	3/325 (0,9%)	1/317 (0,3%)	2,93 (0,31; 27,98) p=0,351	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,325	-
Odma płucna	3/325 (0,9%)	3/317 (0,9%)	0,98 (0,20; 4,80) p=0,976	0,00 (-0,02; 0,01) p=0,976	-
Zaparcia	0/325 (0%)	1/317 (0,3%)	0,33 (0,01; 7,95) p=0,491	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,475	-
Ból w miejscu nacięcia	1/325 (0,3%)	0/317 (0%)	2,93 (0,12; 71,57) p=0,510	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,480	-
Ból w klatce piersiowej	1/325 (0,3%)	0/317 (0%)	2,93 (0,12; 71,57) p=0,510	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,480	-
Biegunka	2/325 (0,6%)	1/317 (0,3%)	1,95 (0,18; 21,41) p=0,585	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,576	-
Wysięk opłucnowy	1/325 (0,3%)	5/317 (1,6%)	0,20 (0,02; 1,66) p=0,135	-0,01 (-0,03; 0,00) p=0,097	-
Zapalenie płuc	8/325 (2,5%)	8/317 (2,5%)	0,98 (0,37; 2,57) p=0,960	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,960	-
Obrzęk podskórny	0/325 (0%)	1/317 (0,3%)	0,33 (0,01; 7,95) p=0,491	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,475	-
Migotanie przedsionków	1/325 (0,3%)	3/317 (0,9%)	0,33 (0,03; 3,11) p=0,329	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,307	-

AE - zdarzenie niepożądane, ChT - chemioterapia.

Faza leczenia chirurgicznego rozpoczęła się w dniu operacji w ramach badania i zakończyła się podaniem pierwszej dawki terapii uzupełniającej. Uwzględniono wszystkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły od daty operacji w badaniu do pierwszej dawki radioterapii w badaniu lub uzupełniającego pembrolizumabu lub placebo, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej. W przypadku braku radioterapii w trakcie badania, uzupełniającego pembrolizumabu lub placebo, zdarzenia niepożądane rejestrowano przez okres do 90 dni po zabiegu chirurgicznym w ramach badania.

* cisplatyna z gemcytabiną lub cisplatyna z pemetreksedem.

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* – analiza kliniczna

Tabela 35. Profil bezpieczeństwa okołoperacyjnego leczenia pembrolizumabem w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: przyczyny zgonów w okresie pooperacyjnym u pacjentów, którzy przeszli operację w trakcie badania (Wakelae 2023).

Zdarzenie niepożądane	Pembrolizumab + ChT*	Placebo + ChT*	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)			
Każdy zgon w ciągu 30 dni od operacji ^					
Ogółem	6/325 (1,8%)	2/317 (0,6%)	2,93 (0,60; 14,39) p=0,186	0,01 (0,00; 0,03) p=0,162	-
Zatorowość płucna	2/325 (0,6%)	0/317 (0%)	4,88 (0,24; 101,20) p=0,306	0,01 (0,00; 0,02) p=0,247	-
Krwotok płucny w wyniku uszkodzenia tętnicy podczas wysiłku	1 / 325 (0,3%)	0/317 (0%)	2,93 (0,12; 71,57) p=0,510	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,480	-
Posocznica płucna	1/325 (0,3%)	0/317 (0%)	2,93 (0,12; 71,57) p=0,510	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,480	-
Niewydolność oddechowa	1/325 (0,3%)	1/317 (0,3%)	0,98 (0,06; 15,53) p=0,986	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,986	-
Wstrząs septyczny	1/325 (0,3%)	0/317 (0%)	2,93 (0,12; 71,57) p=0,510	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,480	-
Zapalenie płuc	0/325 (0%)	1/317 (0,3%)	0,33 (0,01; 7,95) p=0,491	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,475	-
Każdy zgon w ciągu 31-90 dni od operacji ^^					
Ogółem	7/325 (2,2%)	3/317 (0,9%)	2,28 (0,59; 8,72) p=0,230	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,214	-
Progresja nowotworu złośliwego	3/325 (0,9%)	1/317 (0,3%)	2,93 (0,31; 27,98) p=0,351	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,325	-
Zatrzymanie krążenia	1/325 (0,3%)	0/317 (0%)	2,93 (0,12; 71,57) p=0,510	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,480	-
Krwotok płucny	1 / 325 (0,3%)	0/317 (0%)	2,93 (0,12; 71,57) p=0,510	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,480	-
Choroba o podłożu immunologicznym	1 / 325 (0,3%)	0/317 (0%)	2,93 (0,12; 71,57) p=0,510	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,480	-
Niewyjaśniona śmierć #	1 / 325 (0,3%)	0/317 (0%)	2,93 (0,12; 71,57) p=0,510	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,480	-
Ostra niewydolność oddechowa	0/325 (0%)	1/317 (0,3%)	0,33 (0,01; 7,95) p=0,491	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,475	-
Wstrząs septyczny	0/325 (0%)	1/317 (0,3%)	0,33 (0,01; 7,95) p=0,491	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,475	-

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* – analiza kliniczna

Zdarzenie niepożądane	Pembrolizumab + ChT*	Placebo + ChT*	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)			
			p=0,491	p=0,475	

ChT – chemioterapia.

* cisplatyna z gemcytabiną lub cisplatyna z pemetreksedem.

^ Badacz przypisał wszystkie zgony operacji, a nie żadnemu badanemu leкови.

^^ Żaden ze zgonów nie został przypisany przez badacza operacji. Badacz przypisał jeden zgon (choroba płuc o podłożu immunologicznym w grupie pembrolizumabu) badanemu leкови.

Rodzina uczestnika odmówiła podania dodatkowych szczegółów i nie przeprowadzono sekcji zwłok.

4.4.4 Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym

4.4.4.1 Pierwsza analiza okresowa (IA1)

Do czasu przeprowadzenia pierwszej analizy okresowej (IA1; data graniczna zbierania danych: 29 lipca 2022 roku; mediana czasu obserwacji: 25,2 miesiąca), potencjalnie zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym i reakcje na wlew wystąpiły u 25,3% pacjentów stosujących pembrolizumab i u 10,5% pacjentów otrzymujących placebo. Zdarzenia te miały 3. lub wyższy stopień nasilenia u 5,8% pacjentów w grupie pembrolizumabu i u 1,5% pacjentów w grupie placebo. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym były niedoczynność lub nadczynność tarczycy i zapalenie płuc, zarówno w fazie leczenia neoadjuwantowego, jak i uzupełniającego. Jeden uczestnik z grupy otrzymującej pembrolizumab zmarł z powodu zdarzenia niepożądanego o podłożu immunologicznym (zapalenie płuc, zarejestrowane w bazie danych jako wspomniana wyżej choroba płuc o podłożu immunologicznym) (Wakelee 2023).

Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym zostały uwzględnione w tabeli w rozdziale 4.2.1. Poniżej, przedstawiono je bardziej szczegółowo: w Tabeli 36 przedstawiono zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym występujące na wszystkich etapach leczenia. W Tabeli 37 podsumowano zdarzenia niepożądane, które wystąpiły podczas neoadjuwantowej/chirurgicznej fazy badania a w Tabeli 38 - zdarzenia niepożądane, które wystąpiły podczas adjuwantowej fazy badania.

Tabela 36. Profil bezpieczeństwa okołoperacyjnego leczenia pembrolizumabem w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym na wszystkich etapach leczenia podczas pierwszej analizy okresowej (Wakelee 2023).

Zdarzenie niepożądane	Pembrolizumab + ChT* n/N (%)	Placebo + ChT* n/N (%)
Jakiegokolwiek istotne AE	100/396 (25,3%)	42/399 (10,5%)
O 3. - 5. stopnia nasilenia	23/396 (5,8%)	6/399 (1,5%)
Ciężkie	21/396 (5,3%)	6/399 (1,5%)
Prowadzące do śmierci	1/396 (0,3%) [^]	0/399 (0%)
Prowadzące do przerwania leczenia	20/396 (5,1%)	3/399 (0,8%)

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* – analiza kliniczna

Zdarzenie niepożądane	Pembrolizumab + ChT* n/N (%)		Placebo + ChT* n/N (%)	
Poszczególne zdarzenia niepożądane				
	Jakikolwiek stopień nasilenia	O 3. - 5. stopnia nasilenia	Jakikolwiek stopień nasilenia	O 3. - 5. stopnia nasilenia
Niedoczynność tarczycy	44/396 (11,1%)	0/396 (0%)	7/399 (1,8%)	0/399 (0%)
Nadczynność tarczycy	22/396 (5,6%)	0/396 (0%)	13/399 (3,3%)	0/399 (0%)
Zapalenie płuc	22/396 (5,6%)	8/396 (2,0%)	7/399 (1,8%)	1/399 (0,3%)
Poważne reakcje skórne	9/396 (2,3%)	6/396 (1,5%)	0/399 (0%)	0/399 (0%)
Zapalenie jelita grubego	5/396 (1,3%)	3/396 (0,8%)	0/399 (0%)	0/399 (0%)
Reakcje na wlew	5/396 (1,5%)	0/396 (0%)	6/399 (1,5%)	0/399 (0%)
Zapalenie tarczycy	4/396 (1,0%)	0/396 (0%)	1/399 (0,3%)	0/399 (0%)
Wirusowe zapalenie wątroby	3/396 (0,8%)	1/396 (0,3%)	2/399 (0,5%)	2/399 (0,5%)
Zapalenie przysadki	2/396 (0,5%)	1/396 (0,3%)	0/399 (0%)	0/399 (0%)
Niewydolność nadnerczy	1/396 (0,3%)	1/396 (0,3%)	0/399 (0%)	0/399 (0%)
Zespół miasteniczny	1/396 (0,3%)	1/396 (0,3%)	0/399 (0%)	0/399 (%)
Zapalenie mięśnia sercowego	1/396 (0,3%)	1/396 (0,3%)	0/399 (0%)	0/399 (%)
Zapalenie mięśni	1/396 (0,3%)	1/396 (0,3%)	0/399 (0%)	0/399 (%)
Zespół Guillaina-Barrego	0/396 (0%)	0/396 (0%)	1/399 (0,3%)	1/399 (0,3%)
Zapalenie trzustki	0/396 (0%)	0/396 (0%)	2/399 (0,5%)	1/399 (0,3%)
Zapalenie błony naczyniowej oka	0/396 (0%)	0/396 (0%)	1/399 (0,3%)	0/399 (0%)
Zapalenie naczyń	0/396 (0%)	0/396 (0%)	2/399 (0,5%)	1/399 (0,3%)

AE - zdarzenia niepożądane; ChT - chemioterapia.

Faza neoadjuwantowa/operacyjna rozpoczęła się od pierwszej dawki terapii neoadjuwantowej i zakończyła się pierwszą dawką uzupełniającego pembrolizumabu lub placebo. Faza leczenia uzupełniającego rozpoczęła się od podania pierwszej dawki leczenia uzupełniającego. Potencjalne zdarzenia niepożądane i reakcje na wlew o podłożu immunologicznym oparto na liście preferowanych terminów przygotowanej przez sponsora i wzięto pod uwagę niezależnie od przypisania przez badacza badanemu leczeniu.

* cisplatylna z gemcytabiną lub cisplatylna z pemetreksedem.

^ zapalenie płuc (opisywane jako choroba płuc o podłożu immunologicznym).

Tabela 37. Profil bezpieczeństwa okołoperacyjnego leczenia pembrolizumabem w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym, które wystąpiły w fazie leczenia neoadjuwantowego/chirurgicznego podczas pierwszej analizy okresowej (Wakelee 2023).

Zdarzenie niepożądane	Pembrolizumab + ChT* n/N (%)	Placebo + ChT* n/N (%)
Jakikolwiek istotne AE	66/396 (16,7%)	23/399 (5,8%)
O 3. - 5. stopnia nasilenia	16/396 (4,0%)	1/399 (0,3%)
Ciężkie	15/396 (3,8%)	1/399 (0,3%)

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* – analiza kliniczna

Zdarzenie niepożądane	Pembrolizumab + ChT* n/N (%)	Placebo + ChT* n/N (%)		
Prowadzące do śmierci	1/396 (0,3%) [^]	0/399 (0%)		
Specyficzne zdarzenia niepożądane o potencjalnie podłożu immunologicznym				
	Jakikolwiek stopień nasilenia	O 3. - 5. stopnia nasilenia	Jakikolwiek stopień nasilenia	O 3. - 5. stopnia nasilenia
Niedoczynność tarczycy	30/396 (7,6%)	0/396 (0%)	5/399 (1,3%)	0/399 (0%)
Nadczynność tarczycy	15/396 (3,8%)	0/396 (0%)	6/399 (1,5%)	0/399 (0%)
Zapalenie płuc	11/396 (2,8%)	5/396 (1,3%)	3/399 (0,8%)	0/399 (0%)
Reakcje na wlew	5/396 (1,3%)	0/396 (0%)	4/399 (1,0%)	0/399 (0%)
Poważne reakcje skórne	5/396 (1,3%)	3/396 (0,8%)	0/399 (0%)	
Zapalenie jelita grubego	3/396 (0,8%)	3/396 (0,8%)	0/399 (0%)	0/399 (0%)
Zapalenie tarczycy	3/396 (0,8%)	0/396 (0%)	1/399 (0,3%)	0/399 (0%)
Wirusowe zapalenie wątroby	1/396 (0,3%)	1/396 (0,3%)	0/399 (0%)	0/399 (0%)
Zapalenie przysadki	1/396 (0,3%)	1/396 (0,3%)	0/399 (0%)	0/399 (0%)
Zespół miasteniczny	1/396 (0,3%)	1/396 (0,3%)	0/399 (0%)	0/399 (%)
Zapalenie mięśnia sercowego	1/396 (0,3%)	1/396 (0,3%)	0/399 (0%)	0/399 (%)
Zapalenie mięśni	1/396 (0,3%)	1/396 (0,3%)	0/399 (0%)	0/399 (%)
Zapalenie trzustki	0/396 (0%)	0/396 (0%)	1/399 (0,3%)	0/399 (0%)
Zapalenie błony naczyniowej oka	0/396 (0%)	0/396 (0%)	1/399 (0,3%)	0/399 (0%)
Zapalenie naczyń	0/396 (0%)	0/396 (0%)	2/399 (0,5%)	1/399 (0,3%)

AE - zdarzenia niepożądane; ChT - chemioterapia.

Faza neoadjuwantowa/operacyjna rozpoczęła się od pierwszej dawki terapii neoadjuwantowej i zakończyła się pierwszą dawką uzupełniającego pembrolizumabu lub placebo. Faza leczenia uzupełniającego rozpoczęła się od podania pierwszej dawki leczenia uzupełniającego. Potencjalne zdarzenia niepożądane i reakcje na wlew o podłożu immunologicznym oparto na liście preferowanych terminów przygotowanej przez sponsora i wzięto pod uwagę niezależnie od przypisania przez badacza badaniu leczeniu.

* cisplatyna z gemcytabiną lub cisplatyna z pemetreksedem.

[^] zapalenie płuc (opisywane jako choroba płuc o podłożu immunologicznym).

Tabela 38. Profil bezpieczeństwa okołoperacyjnego leczenia pembrolizumabem w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym, które wystąpiły w fazie leczenia adjuwantowego podczas pierwszej analizy okresowej (Wakelee 2023).

Zdarzenie niepożądane	Pembrolizumab + ChT* n/N (%)	Placebo + ChT* n/N (%)
Jakikolwiek istotne AE	45/290 (15,5%)	19/267 (7,1%)
O 3. - 5. stopnia nasilenia	7/290 (2,4%)	5/267 (1,9%)
Ciężkie	6/290 (2,1%)	5/267 (1,9%)
Prowadzące do śmierci	0/290 (0%)	0/267 (0%)

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* – analiza kliniczna

Zdarzenie niepożądane	Pembrolizumab + ChT* n/N (%)		Placebo + ChT* n/N (%)	
Specyficzne zdarzenia niepożądane o potencjalnie podłożu immunologicznym				
	Jakikolwiek stopień nasilenia	O 3. - 5. stopnia nasilenia	Jakikolwiek stopień nasilenia	O 3. - 5. stopnia nasilenia
Niedoczynność tarczycy	18/290 (6,2%)	0/290 (0%)	2/267 (0,7%)	0/267 (0%)
Zapalenie płuc	11/290 (3,8%)	3/290 (1,0%)	4/267 (1,5%)	1/267 (0,4%)
Nadczynność tarczycy	8/290 (2,8%)	0/290 (0%)	7/267 (2,6%)	0/267 (0%)
Poważne reakcje skórne	4/290 (1,4%)	3/290 (1,0%)	0/267 (0%)	0/267 (0%)
Zapalenie jelita grubego	2/290 (0,7%)	0/290 (0%)	0/267 (0%)	0/267 (0%)
Wirusowe zapalenie wątroby	2/290 (0,7%)	0/290 (0%)	2/267 (0,7%)	2/267 (0,7%)
Niewydolność nadnerczy	1/290 (0,3%)	1/290 (0,3%)	0/267 (0%)	0/267 (0%)
Zapalenie przysadki	1/290 (0,3%)	0/290 (0%)	0/267 (0%)	0/267 (0%)
Zapalenie tarczycy	1/290 (0,3%)	0/290 (0%)	0/267 (0%)	0/267 (0%)
Zespół Guillaina-Barrego	0/290 (0%)	0/290 (0%)	1/267 (0,4%)	1/267 (0,4%)
Reakcje na wlew	0/290 (0%)	0/396 (0%)	2/267 (0,7%)	0/267 (0%)
Zapalenie trzustki	0/290 (0%)	0/396 (0%)	1/267 (0,4%)	1/267 (0,4%)

AE - zdarzenia niepożądane; ChT - chemioterapia.

Faza neoadiuwantowa/operacyjna rozpoczęła się od pierwszej dawki terapii neoadjuwantowej i zakończyła się pierwszą dawką uzupełniającego pembrolizumabu lub placebo. Faza leczenia uzupełniającego rozpoczęła się od podania pierwszej dawki leczenia uzupełniającego. Potencjalne zdarzenia niepożądane i reakcje na wlew o podłożu immunologicznym oparto na liście preferowanych terminów przygotowanej przez sponsora i wzięto pod uwagę niezależnie od przypisania przez badacza badaniu leczeniu.

* cisplatylna z gemcytabiną lub cisplatylna z pemetreksedem.

4.4.4.2 Druga analiza okresowa (IA2)

Do czasu przeprowadzenia drugiej analizy okresowej (IA2; data graniczna zbierania danych: 10 lipca 2023 roku; mediana czasu obserwacji: 36,6 miesiąca), najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym o podłożu immunologicznym była niedoczynność tarczycy (u 10,9% pacjentów w grupie pembrolizumabu i 1,5% pacjentów w grupie placebo), zapalenie płuc (6,1% vs 1,8%) i nadczynność tarczycy (5,1% vs 2,0%) (Spicer 2023a).

Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym zostały uwzględnione w tabeli w rozdziale 4.2.1. Poniżej, przedstawiono je bardziej szczegółowo: w Tabeli 39 przedstawiono zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym występujące na wszystkich etapach leczenia.

Tabela 39. Profil bezpieczeństwa okołoperacyjnego leczenia pembrolizumabem w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym na wszystkich etapach leczenia podczas drugiej analizy okresowej (Spicer 2023a).

Zdarzenie niepożądane	Pembrolizumab + ChT* n/N (%)	Placebo + ChT* n/N (%)
Poszczególne zdarzenia niepożądane o jakimkolwiek stopniu nasilenia		
Niedoczynność tarczycy	43/396 (10,9%)	6/399 (1,5%)
Zapalenie płuc	24/396 (6,1%)	7/399 (1,8%)
Nadczynność tarczycy	20/396 (5,1%)	8/399 (2,0%)
Poważne reakcje skórne	8/396 (2,0%)	0/399 (0%)
Zapalenie jelita grubego	5/396 (1,3%)	0/399 (0%)
Reakcje na wlew	5/396 (1,3%)	5/399 (1,3%)
Wirusowe zapalenie wątroby	4/396 (1,0%)	2/399 (0,5%)
Zapalenie tarczycy	4/396 (1,0%)	1/399 (0,3%)
Nieżyt żołądka	3/396 (0,8%)	2/399 (0,5%)
Zapalenie przysadki	3/396 (0,8%)	0/399 (0%)
Zapalenie mięśni	2/396 (0,5%)	0/399 (0%)
Zapalenie trzustki	0/396 (0%)	2/399 (0,5%)
Zapalenie naczyń	0/396 (0%)	2/399 (0,5%)

ChT - chemioterapia.

Faza neoadiuwantowa/operacyjna rozpoczęła się od pierwszej dawki terapii neoadjuwantowej i zakończyła się pierwszą dawką uzupełniającego pembrolizumabu lub placebo. Faza leczenia uzupełniającego rozpoczęła się od podania pierwszej dawki leczenia uzupełniającego. Potencjalne zdarzenia niepożądane i reakcje na wlew o podłożu immunologicznym oparto na liście preferowanych terminów przygotowanej przez sponsora i wzięto pod uwagę niezależnie od przypisania przez badacza badaniu leczeniu.

* cisplatylna z gemcytabiną lub cisplatylna z pemetrekse dem.

4.4.5 Wpływ resekcji chirurgicznej na profil bezpieczeństwa

Zdarzenia niepożądane w fazie leczenia chirurgicznego wystąpiły u 233 (71,7%) pacjentów w grupie stosującej pembrolizumab oraz u 229 (72,2%) pacjentów w grupie placebo, odpowiednio u 83 (25,5%) i 68 (21,5%) pacjentów zdarzenia te miały 3.-5. stopień nasilenia. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 60 (18,5%) pacjentów w grupie stosującej pembrolizumab oraz u 54 (17,0%) pacjentów w grupie placebo, u odpowiednio 18 (5,5%) i 7 (2,2%) pacjentów zdarzenia niepożądane doprowadziły do przerwania leczenia (Spicer 2024).

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

Do 13.06.2024 roku przeprowadzono pogłębione wyszukiwanie danych dotyczących bezpieczeństwa pembrolizumabu. Przeszukano strony Europejskiej Agencji Leków (EMA), Agencji Żywności i Leków (FDA) oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL).

Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA*)

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków, w Europejskim publicznym sprawozdaniu oceniającym (ang. *European public assessment report, EPAR*) wykazano, że działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Keytruda® dotyczą głównie aktywności układu odpornościowego, mogącej wywołać stan zapalny w narządach i tkankach organizmu. Mogą być poważne, ale większość z nich ustępuje w następstwie właściwego leczenia lub zaprzestania podawania leku. Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem pembrolizumabu w monoterapii (mogące wystąpić częściej niż u 1 na 5 pacjentów) to: zmęczenie, mdłości (nudności) i biegunka. Najpoważniejsze działania niepożądane to reakcje immunologiczne i ciężkie reakcje związane z wlewem (EPAR 2024).

- Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda®

Stosowanie pembrolizumabu wiąże się najczęściej z występowaniem działań niepożądanych o podłożu immunologicznym. Większość z nich, w tym reakcje o nasileniu ciężkim, ustępowała po zastosowaniu odpowiedniej terapii lub odstawieniu leczenia (ChPL Keytruda).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa dla pembrolizumabu w monoterapii

Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w monoterapii oceniano w ramach badań klinicznych w grupie 7 631 pacjentów z różnymi typami nowotworów, przyjmujących cztery różne dawki pembrolizumabu (2 mg/kg masy ciała co 3 tygodnie, 200 mg co 3 tygodnie lub 10 mg/kg masy ciała co 2 lub 3 tygodnie). W tej populacji pacjentów mediana czasu obserwacji wynosiła 8,5 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 39 miesięcy), a do najczęściej występujących działań niepożądanych należały: zmęczenie (31%), biegunka (22%) i nudności (20%). Większość zgłoszonych działań niepożądanych miała 1. lub 2. stopień nasilenia. Do najcięższych należały działania niepożądane o podłożu immunologicznym i ciężkie reakcje związane z infuzją dożylną. Częstość występowania działań niepożądanych o podłożu immunologicznym w leczeniu pembrolizumabem stosowanym w monoterapii jako leczenie adjuwantowe wynosiła 37% wszystkich stopni i 9% stopni 3-5 oraz w leczeniu choroby z przerzutami wynosiła 25% wszystkich stopni i 6% stopni 3-5. W leczeniu adjuwantowym nie stwierdzono nowych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym (ChPL Keytruda).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa dla pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią

W przypadku skojarzonego podawania pembrolizumabu, przed rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z charakterystyką produktu odpowiednich produktów leczniczych wchodzących w skład leczenia skojarzonego.

Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią oceniano w badaniach klinicznych w grupie 3 123 pacjentów z różnymi typami nowotworów, którzy otrzymywali pembrolizumab co 3 tygodnie w dawce wynoszącej 200 mg, 2 mg/kg masy ciała lub 10 mg/kg masy ciała. Do najczęściej występujących działań niepożądanych w tej populacji pacjentów należały: niedokrwistość (55%), nudności (54%), zmęczenie (38%), neutropenia (36%), zaparcia (35%), łysienie (35%), biegunka (34%), wymioty (28%) i zmniejszenie taktnienia (27%). Działania niepożądane o 3.-5. stopniu nasilenia u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca występowały z częstością wynoszącą 67% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 66% w grupie stosującej tylko chemioterapię. U pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi występowały one z częstością wynoszącą 85% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 84% w grupie otrzymującej chemioterapię w skojarzeniu z cetuksymabem, u pacjentów z rakiem przełyku występowały one z częstością wynoszącą 86% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 83% w grupie stosującej tylko chemioterapię, u pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi występowały one z częstością wynoszącą 80% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 77% w grupie stosującej tylko chemioterapię, a u pacjentów z rakiem szyjki macicy występowały one z częstością wynoszącą 82% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 75% w grupie stosującej tylko chemioterapię (ChPL Keytruda).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych pembrolizumabu stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią lub innymi lekami przeciwnowotworowymi lub zgłoszone po wprowadzeniu pembrolizumabu do obrotu. Częstości występowania określono na podstawie wszystkich zgłoszonych działań niepożądanych, niezależnie od dokonanej przez badacza oceny związku przyczynowo-skutkowego.

Przedstawione działania niepożądane są zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz z częstością występowania określoną następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono w kolejności zmniejszającego się nasilenia. Działania niepożądane występujące w przypadku stosowania pembrolizumabu lub składników leczenia skojarzonego podawanych w monoterapii mogą wystąpić podczas leczenia tymi produktami leczniczymi stosowanymi w skojarzeniu, nawet jeśli takie działania nie były zgłaszane w badaniach klinicznych z zastosowaniem leczenia skojarzonego.

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* – analiza kliniczna

Tabela 40. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych pogrupowanych według klasyfikacji układów i narządów zgłaszane u pacjentów leczonych pembrolizumabem ^ (ChPL Keytruda).

	Pembrolizumab w monoterapii	Leczenie skojarzone z chemioterapią	Leczenie skojarzone z aksytynibem lub lenwatinibem
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Bardzo często	-	-	Infekcje dróg moczowych
Często	Zapalenie płuc	Zapalenie płuc	Zapalenie płuc
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Bardzo często	Niedokrwistość	Niedokrwistość, neutropenia, trombocytopenia	Niedokrwistość
Często	Trombocytopenia, neutropenia, limfopenia	Gorączka neutropeniczna, leukopenia, limfopenia	Neutropenia, trombocytopenia, limfopenia, leukopenia
Niezbyt często	Leukopenia, immunologiczna trombocytopenia, eozynofilia	Eozynofilia	Eozynofilia
Rzadko	Limfohistiocytoza hemofagocytarna, niedokrwistość hemolityczna, wybiórcza aplazja czerwonych krwinek	Niedokrwistość hemolityczna, immunologiczna trombocytopenia	-
Zaburzenia układu immunologicznego			
Często	Reakcja związana z infuzją dożylną*	reakcja związana z infuzją dożylną*	reakcja związana z infuzją dożylną*
Niezbyt często	Sarkoidoza*	-	-
Rzadko	-	Sarkoidoza	-
Częstość nieznana	Odrzucenie przeszczepu narządu łitego	-	-
Zaburzenia endokrynologiczne			
Bardzo często	Niedoczynność tarczycy*	Niedoczynność tarczycy*	Niedoczynność tarczycy
Często	Nadczynność tarczycy	Niedoczynność kory nadnerczy*, zapalenie tarczycy*, nadczynność tarczycy*	Niedoczynność kory nadnerczy*, zapalenie tarczycy*, nadczynność tarczycy*
Niezbyt często	Niedoczynność kory nadnerczy*, zapalenie przysadki mózgowej*, zapalenie tarczycy*	Zapalenie przysadki mózgowej*	Zapalenie przysadki mózgowej*
Rzadko	Niedoczynność przytarczyc	Niedoczynność przytarczyc	Niedoczynność przytarczyc
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Bardzo często	Zmniejszenie łaknienia	Hipokaliemia, zmniejszenie łaknienia	Zmniejszenie łaknienia
Często	Hiponatremia, hipokaliemia, hipokalcemia	Hiponatremia, hipokalcemia	Hiponatremia, hipokaliemia, hipokalcemia
Niezbyt często	Cukrzyca typu 1*	Cukrzyca typu 1*	Cukrzyca typu 1*
Zaburzenia psychiczne			

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* – analiza kliniczna

	Pembrolizumab w monoterapii	Leczenie skojarzone z chemioterapią	Leczenie skojarzone z aktywnym lub lenwatinibem
Bardzo często	-	Bezsenność	-
Często	Bezsenność	-	Bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego			
Bardzo często	Ból głowy	Neuropatia obwodowa, ból głowy	Ból głowy, zaburzenia smaku
Często	Zawroty głowy, neuropatia obwodowa, letarg, zaburzenia smaku	Zawroty głowy, zaburzenia smaku, letarg	Zawroty głowy, neuropatia obwodowa, letarg
Niezbyt często	Zespół miasteniczny*, epilepsja	Zespół miasteniczny*, epilepsja	Zespół miasteniczny*, zapalenie mózgu*
Rzadko	Zespół Guillain-Barré*, zapalenie mózgu*, zapalenie rdzenia kręgowego*, zapalenie nerwu wzrokowego, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (aseptyczne)*	Zespół miasteniczny, zespół Guillain-Barré*, zapalenie nerwu wzrokowego	Zapalenie nerwu wzrokowego
Zaburzenia oka			
Często	Suchość oczu	Suchość oczu	Suchość oczu
Niezbyt często	Zapalenie błony naczyniowej oka*	-	Zapalenie błony naczyniowej oka*
Rzadko	Zespół Vogta-Koyanagi-Harady	Zapalenie błony naczyniowej oka*	Zespół Vogta-Koyanagi-Harady
Zaburzenia serca			
Często	Zaburzenia rytmu serca † (w tym migotanie przedsionków)	Zaburzenia rytmu serca † (w tym migotanie przedsionków)	Zaburzenia rytmu serca † (w tym migotanie przedsionków)
Niezbyt często	Zapalenie mięśnia sercowego, wysięk osierdziowy, zapalenie osierdzia	Zapalenie mięśnia sercowego*, wysięk osierdziowy, zapalenie osierdzia	Zapalenie mięśnia sercowego, wysięk osierdziowy
Zaburzenia naczyniowe			
Bardzo często	-	-	Nadciśnienie tętnicze
Często	Nadciśnienie tętnicze	Nadciśnienie tętnicze	-
Niezbyt często	-	Zapalenie naczyń *	Zapalenie naczyń *
Rzadko	Zapalenie naczyń *	-	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Bardzo często	Duszność, kaszel	Duszność, kaszel	Duszność, kaszel
Często	Zapalenie płuc*	Zapalenie płuc*	Zapalenie płuc*
Zaburzenia żołądka i jelit			
Bardzo często	Biegunka, ból brzucha*, nudności, wymioty, zaparcia	Biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha*, zaparcia	Biegunka, ból brzucha*, nudności, wymioty, zaparcia

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* – analiza kliniczna

	Pembrolizumab w monoterapii	Leczenie skojarzone z chemioterapią	Leczenie skojarzone z aktywinibem lub lenwatinibem
Często	Zapalenie jelita grubego*, suchość w jamie ustnej	Zapalenie jelita grubego*, zapalenie żołądka*, suchość w jamie ustnej	Zapalenie jelita grubego*, zapalenie trzustki*, zapalenie żołądka*, suchość w jamie ustnej
Niezbyt często	Zapalenie trzustki*, zapalenie żołądka*, owrzodzenie przewodu pokarmowego*	Zapalenie trzustki*, owrzodzenie przewodu pokarmowego*	Owrzodzenie przewodu pokarmowego*
Rzadko	Perforacja jelita cienkiego	Perforacja jelita cienkiego	Perforacja jelita cienkiego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
Często	Zapalenie wątroby*	Zapalenie wątroby*	Zapalenie wątroby*
Rzadko	Stwardniające zapalenie dróg żółciowych	Stwardniające zapalenie dróg żółciowych*	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Bardzo często	Świąd*, wysypka	Łysienie, świąd*, wysypka	Wysypka*, świąd*
Często	Ciężkie reakcje skórne*, rumień, zapalenie skóry, suchość skóry, bielactwo*, wyprysk, łysienie, trądzikopodobne zapalenie skóry	Ciężkie reakcje skórne*, rumień, zapalenie skóry, suchość skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, wyprysk	Ciężkie reakcje skórne*, zapalenie skóry, suchość skóry, rumień, trądzikopodobne zapalenie skóry, łysienie
Niezbyt często	Łuszczyca, rogowacenie liszajowate*, grudki, zmiana koloru włosów	Łuszczyca, bielactwo*, grudki	Wyprysk, rogowacenie liszajowate*, łuszczyca, bielactwo*, grudki, zmiana koloru włosów
Rzadko	Zespół Stevensa-Johnsona, rumień guzowaty, martwica toksyczno-rozplywna naskórka	Zespół Stevensa-Johnsona, rogowacenie liszajowate*, rumień guzowaty, zmiana koloru włosów	Martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Bardzo często	Bóle mięśniowo-szkieletowe*, ból stawów	Bóle mięśniowo-szkieletowe*, ból stawów	Bóle mięśniowo-szkieletowe*, ból stawów
Często	Zapalenie mięśni*, bóle kończyn, zapalenie stawów*	Zapalenie mięśni*, bóle kończyn, zapalenie stawów*	Zapalenie stawów*
Niezbyt często	Zapalenie pochewki ścięgna*	Zapalenie pochewki ścięgna*	Zapalenie pochewki ścięgna*
Rzadko	Zespół Sjögrena	Zespół Sjögrena	Zespół Sjögrena
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
Często	-	Ostre uszkodzenie nerek	Zapalenie nerek*
Niezbyt często	Zapalenie nerek*	Zapalenie nerek*, niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego	-
Rzadko	Niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego	-	Niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* – analiza kliniczna

	Pembrolizumab w monoterapii	Leczenie skojarzone z chemioterapią	Leczenie skojarzone z aktywinibem lub lenwatynibem
Bardzo często	Zmęczenie, astenia, obrzęk*, gorączka	Zmęczenie, astenia, gorączka	Zmęczenie, astenia, obrzęk*, gorączka
Często	Objawy grypopodobne, dreszcze	Obrzęk*, objawy grypopodobne, dreszcze	Objawy grypopodobne, dreszcze
Badania diagnostyczne			
Bardzo często	-	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	Zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
Często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, hiperkalcemia, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, hiperkalcemia	Zwiększenie aktywności amylazy, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, hiperkalcemia
Niezbyt często	Zwiększenie aktywności amylazy	Zwiększenie aktywności amylazy	-

^ Częstości występowania działań niepożądanych mogą nie być w pełni związane ze stosowaniem pembrolizumabu w monoterapii, ale mogą być wywołane chorobą zasadniczą lub stosowaniem innych produktów leczniczych w skojarzeniu.

‡ Na podstawie standardowych zapytań dotyczących występowania bradyarytmii i tachyarytmii.

* Następujące terminy oznaczają grupę powiązanych zdarzeń opisujących raczej stan kliniczny niż pojedyncze zdarzenie:

- reakcja związana z infuzją dożylną (nadwrażliwość na lek, reakcja anafilaktyczna, reakcja rzekomoanafilaktyczna, nadwrażliwość, reakcja nadwrażliwości związana z infuzją dożylną, zespół uwalniania cytokin i choroba posurowicza),
- sarkoidoza (sarkoidoza skórna i sarkoidoza płucna)
- niedoczynność tarczycy (obrzęk śluzowaty, niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym i autoimmunologiczna niedoczynność tarczycy),
- niedoczynność kory nadnerczy (choroba Addisona, ostra niedoczynność kory nadnerczy i wtórna niedoczynność kory nadnerczy),
- zapalenie tarczycy (autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, nieme zapalenie tarczycy, zaburzenia czynności tarczycy, ostre zapalenie tarczycy i zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym),
- nadczynność tarczycy (choroba Basedowa),
- zapalenie przysadki mózgowej (niedoczynność przysadki i limfocytarne zapalenie przysadki mózgowej),
- cukrzyca typu 1 (cukrzycowa kwasica ketonowa),
- zespół miasteniczny (miastenia rzekomoporaźna, w tym zaostrenie),
- zapalenie mózgu (autoimmunologiczne zapalenie mózgu i niezakaźne zapalenie mózgu),
- zespół Guillain-Barré (neuropatia aksonalna i polineuropatia demielinizacyjna),
- zapalenie rdzenia kręgowego (w tym poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego),
- aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i niezakaźne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych),
- zapalenie błony naczyniowej oka (zapalenie siatkówki i naczyńki, zapalenie tęczówki oraz zapalenie tęczówki i ciała kręskiego),
- zapalenie mięśnia sercowego (autoimmunologiczne zapalenie mięśnia sercowego)
- zapalenie naczyń (zapalenie naczyń ośrodkowego układu nerwowego, zapalenie aorty i olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic),
- zapalenie płuc (śródmiażdżowa choroba płuc, organizujące się zapalenie płuc, zapalenie płuc o podłożu immunologicznym, choroba płuc o podłożu immunologicznym i autoimmunologiczna choroba płuc),
- ból brzucha (dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, ból w nadbrzuszu i ból w podbrzuszu),
- zapalenie jelita grubego (mikroskopowe zapalenie jelita grubego, zapalenie jelit, krwotoczne zapalenie jelita, autoimmunologiczne zapalenie jelita grubego oraz immunologiczne zapalenie jelit),

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* – analiza kliniczna

- zapalenie żołądka (nadżerkowe zapalenie żołądka oraz krwotoczne zapalenie żołądka),
- zapalenie trzustki (autoimmunologiczne zapalenie trzustki, ostre zapalenie trzustki oraz zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym),
- owrzodzenie przewodu pokarmowego (wrzód żołądka i wrzód dwunastnicy),
- zapalenie wątroby (autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, polekowe uszkodzenie wątroby oraz ostre zapalenie wątroby),
- stwardniające zapalenie dróg żółciowych (zapalenie dróg żółciowych o podłożu immunologicznym),
- świąd (pokrzywka, pokrzywka grudkowa i świąd narządów płciowych),
- wysypka (wysypka rumieniowa, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa, swędząca wysypka, wysypka pęcherzykowa i wysypka w okolicy narządów płciowych),
- ciężkie reakcje skórne (wysypka złuszcząca, pęcherzyca oraz następujące reakcje stopnia ≥ 3 : zapalenie naczyń skóry, pęcherzowe oddzielanie się naskórka, złuszczące zapalenie skóry, uogólnione złuszczące zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy, liszaj płaski, liszaj płaski jamy ustnej, pemfigoid, świąd, świąd narządów płciowych, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka świądowa, wysypka krostkowa, martwica skóry i wykwitły skórne na podłożu toksycznym),
- bielactwo (odbarwienie skóry, hipopigmentacja skóry i hipopigmentacja powiek),
- rogowacenie liszajowate (liszaj płaski i liszaj twardzinowy),
- bóle mięśniowo-szkieletowe (dolegliwości mięśniowo-kostne, ból pleców, sztywność mięśni i kości, bóle mięśniowo-kostne klatki piersiowej i kręcz szyi),
- zapalenie mięśni (ból mięśni, miopatia, martwicze zapalenie mięśni, polimialgia reumatyczna i rabdomioliza),
- zapalenie stawów (obrzęk stawów, zapalenie wielostawowe, wysięk stawowy, autoimmunologiczne zapalenie stawów i zapalenie stawów o podłożu immunologicznym),
- zapalenie pochewki ścięgna (zapalenie ścięgien, zapalenie błony maziowej i bóle ścięgien),
- zapalenie nerek (autoimmunologiczne zapalenie nerek, zapalenie nerek o podłożu immunologicznym, cewkowośródmiąższowe zapalenie nerek i niewydolność nerek, ostra niewydolność nerek lub ostre uszkodzenie nerek z cechami zapalenia nerek, zespół nerczycowy, kłębuszkowe zapalenie nerek, błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek i ostre kłębuszkowe zapalenie nerek),
- obrzęki (obrzęki obwodowe, obrzęk uogólniony, nadmierna ilość płynów w organizmie, zatrzymanie płynów w organizmie, obrzęk powiek i obrzęk warg, obrzęk twarzy, miejscowy obrzęk i obrzęk tkanki oczodołu).

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab występowały działania niepożądane pochodzenia immunologicznego, w tym ciężkie i zakończone zgonem. Większość działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego występujących podczas leczenia pembrolizumabem była odwracalna i ustępowała po przerwaniu leczenia pembrolizumabem, podaniu kortykosteroidów i (lub) zastosowaniu leczenia objawowego. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego występowały również po przyjęciu ostatniej dawki pembrolizumabu. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące więcej niż jednego układu w organizmie mogą wystąpić jednocześnie.

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano występowanie zapalenia płuc. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia płuc. W przypadku podejrzenia zapalenia płuc rozpoznanie należy potwierdzić na podstawie badań radiologicznych płuc i wykluczyć inne przyczyny.

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano występowanie zapalenia jelita grubego. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia jelita grubego i wykluczyć inne przyczyny.

Zgłaszano występowanie zapalenia wątroby u pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia zmian parametrów czynności wątroby (na początku leczenia, okresowo podczas terapii i w razie wskazań klinicznych) i objawów zapalenia wątroby oraz wykluczyć inne przyczyny.

Zgłaszano występowanie zapalenia nerek u pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia zmian parametrów czynności nerek i wykluczyć inne przyczyny zaburzenia czynności nerek.

Podczas leczenia pembrolizumabem obserwowano występowanie ciężkich zaburzeń endokrynologicznych, w tym niedoczynności kory nadnerczy, zapalenia przysadki mózgowej, cukrzycy typu 1, cukrzycowej kwasicy ketonowej, niedoczynności tarczycy i nadczynności tarczycy.

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano występowanie niedoczynności kory nadnerczy (pierwotnej i wtórnej). U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano także występowanie zapalenia przysadki. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych niedoczynności kory nadnerczy i zapalenia przysadki (w tym niedoczynności przysadki) i wykluczyć inne przyczyny.

Zgłaszano występowanie cukrzycy typu 1, w tym cukrzycowej kwasicy ketonowej, u pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia hiperglikemii lub innych objawów podmiotowych i przedmiotowych cukrzycy.

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab obserwowano występowanie zaburzeń czynności tarczycy, w tym niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy i zapalenia tarczycy; mogą one wystąpić w każdym momencie leczenia.

U pacjentów otrzymujących pembrolizumab zgłaszano występowanie ciężkich reakcji skórnych pochodzenia immunologicznego. Pacjentów należy monitorować w przypadku podejrzenia ciężkich reakcji skórnych i należy wykluczyć inną etiologię takich powikłań.

U pacjentów otrzymujących pembrolizumab zgłaszano przypadki zespołu Stevensa-Johnsona i martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka. W przypadku wystąpienia którejkolwiek z nich należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu, a pacjenta należy skierować do ośrodka medycznego specjalizującego się w diagnostyce i leczeniu tych schorzeń. W przypadku potwierdzenia zespołu Stevensa-Johnsona lub martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka należy całkowicie zakończyć podawanie pembrolizumabu.

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano występowanie ciężkich reakcji związanych z wlewem dożylnym, w tym nadwrażliwość i anafilaksja. W przypadku reakcji związanych z infuzją dożylną stopni 3. lub 4. należy przerwać infuzję i zakończyć stosowanie pembrolizumabu. Pacjenci, u których wystąpią reakcje związane z infuzją dożylną stopni 1. lub 2., mogą nadal otrzymywać pembrolizumab pod ścisłą obserwacją. Można rozważyć podanie premedykacji z zastosowaniem leków przeciwgorączkowych i antyhistaminowych. Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią należy stosować ostrożnie u pacjentów w wieku ≥ 75 lat po dokładnym rozważeniu potencjalnych korzyści i ryzyka w każdym przypadku indywidualnie.

Środki ostrożności specyficzne dla choroby: stosowanie pembrolizumabu w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca

Ogólnie, częstość występowania działań niepożądanych jest większa w przypadku leczenia skojarzonego pembrolizumabem niż w przypadku zastosowania pembrolizumabu w monoterapii lub samej chemioterapii, co wskazuje na to, że do ich wystąpienia przyczynia się każda ze składowych takiej terapii. Dane dotyczące bezpośredniego porównania stosowania

pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią ze stosowaniem pembrolizumabu w monoterapii są niedostępne. Przed rozpoczęciem leczenia pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej, wcześniej nieleczonych, lekarze powinni rozważyć stosunek korzyści do ryzyka dostępnych metod leczenia (pembrolizumab w monoterapii lub pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią). W badaniu KEYNOTE-042 większą liczbę zgonów w okresie 4. miesiący po rozpoczęciu leczenia, a następnie długoterminowy korzystny wpływ na przeżycie odnotowano w grupie otrzymującej pembrolizumab w monoterapii w porównaniu do grupy otrzymującej chemioterapię.

- Agencja Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration, FDA*)

Na stronie internetowej Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration, FDA*) odnaleziono informacje o potencjalnych sygnałach poważnego ryzyka/nowych informacjach dotyczących bezpieczeństwa pembrolizumabu, zidentyfikowanych przez system zgłaszania zdarzeń niepożądanych (*FDA Adverse Event Reporting System, FAERS*):

- od stycznia do marca 2017 roku zgłoszono informacje o potencjalnym związku pembrolizumabu z toksycznością oczu, w tym utratą wzroku i odwarstwieniem siatkówki (ang. *Ocular toxicities including vision loss and retinal detachment*);
- od kwietnia do czerwca 2018 roku zgłoszono informacje o potencjalnym związku pembrolizumabu z zespołem burzy cytokinowej (ang. *Cytokine release syndrome*) oraz gruźlicą (ang. *Tuberculosis*) a sekcja "Ostrzeżenia i środki ostrożności" znakowania przeciwciał blokujących PD-1 została zaktualizowana o zespół ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej,
- od stycznia do marca 2021 roku zgłoszono informacje o potencjalnym związku pembrolizumabu z twardziną (ang. *scleroderma*) oraz ze stwardniejącym zapaleniem dróg żółciowych (ang. *Cholangitis sclerosing*),
- od kwietnia do czerwca 2021 roku zgłoszono informacje o potencjalnym związku pembrolizumabu z martwiczym zapaleniem powięzi (ang. *Necrotizing fasciitis*),
- od lipca do września 2021 roku zgłoszono informacje o potencjalnym związku pembrolizumabu z zespołem rozpadu guza (ang. *Tumour lysis syndrome*),
- od kwietnia do czerwca 2022 roku zgłoszono informacje o potencjalnym związku pembrolizumabu z rogowiakiem kolczystokomórkowym (ang. *Keratoacanthoma*).

Od 2017 roku FDA ocenia potrzebę podjęcia działań regulacyjnych.

16 października 2023 r. Agencja ds. Żywności i Leków zatwierdziła pembrolizumab (Keytruda®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny jako leczenie neoadjuwantowe oraz z kontynuacją stosowania pembrolizumabu w monoterapii jako pooperacyjne leczenie uzupełniające w resekcyjnym niedrobnokomórkowego raka płuca. Rejestracja została oparta na badaniu KEYNOTE-671 (NCT03425643) - wielośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu z udziałem 797 pacjentów z wcześniej nieleczonym i resekcyjnym niedrobnokomórkowym raku płuca w stadium II, IIIA lub IIIB (N2), według 8. wersji klasyfikacji AJCC. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi u $\geq 20\%$ pacjentów były: nudności, zmęczenie, neutropenia, niedokrwistość, zaparcia,

zmniejszenie apetytu, zmniejszenie liczby białych krwinek, ból mięśniowo-szkieletowy, wysypka, kaszel, wymioty, biegunka i duszność. Spośród pacjentów, którzy otrzymywali leczenie neoadjuwantowe w ramieniu otrzymującym pembrolizumab, 6% nie było w stanie poddać się zabiegowi chirurgicznemu z powodu działań niepożądanych w porównaniu z 4,3% w grupie placebo. Ponadto u 3,1% pacjentów, którzy otrzymali leczenie neoadjuwantowe i zabieg chirurgiczny w ramieniu pembrolizumabu wystąpiły opóźnienia w zabiegu chirurgicznym z powodu działań niepożądanych w porównaniu z 2,5% w grupie placebo. Szczegóły dotyczące bezpieczeństwa neoadjuwantowego i adjuwantowego pembrolizumabu opisano na etykiecie leku.

Co więcej, na etykiecie uwzględniono dodatkowe środki ostrożności:

- działania niepożądane o podłożu immunologicznym, które mogą być ciężkie lub śmiertelne, mogą wystąpić w dowolnym układzie narządu lub tkance, w tym następujące:
 - zapalenie płuc o podłożu immunologicznym, zapalenie okrężnicy o podłożu immunologicznym, zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, endokrynopatie o podłożu immunologicznym, zapalenie nerek z dysfunkcją nerek, dermatologiczne działania niepożądane o podłożu immunologicznym i odrzucenie przeszczepionego narządu mięszonego. Pacjentów należy monitorować pod kątem wczesnej identyfikacji i zarządzania działaniami niepożądanymi, kontrolować enzymy wątrobowe, kreatyninę i czynność tarczycy na początku leczenia oraz okresowo w trakcie leczenia. Leczenie należy zaprzestać czasowo lub przerwać całkowicie, w zależności od nasilenia reakcji;
- reakcje związane z infuzją: leczenie należy czasowo zaprzestać, zmniejszyć szybkość infuzji lub całkowicie przerwać, w zależności od nasilenia reakcji;
- powikłania allogenicznego HSCT: u pacjentów, którzy otrzymują allogeniczny HSCT przed lub po leczeniu przeciwciałem blokującym PD-1/PD-L1, mogą wystąpić śmiertelne i inne poważne powikłania;
- nie zaleca się leczenia pacjentów ze szpiczakiem mnogim przeciwciałem blokującym PD-1 lub PD-L1 w skojarzeniu z analogiem talidomidu i deksametazonem poza kontrolowanymi badaniami klinicznymi;
- toksyczność dla zarodka i płodu: leczenie pembrolizumabem może powodować uszkodzenie płodu. Należy poinformować kobiety w wieku rozrodczym o potencjalnym ryzyku dla płodu i o stosowaniu skutecznej metody antykoncepcji (FDA Label).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (zgłaszanymi u $\geq 20\%$ pacjentów), przedstawionymi na ulotce leku Keytruda® były:

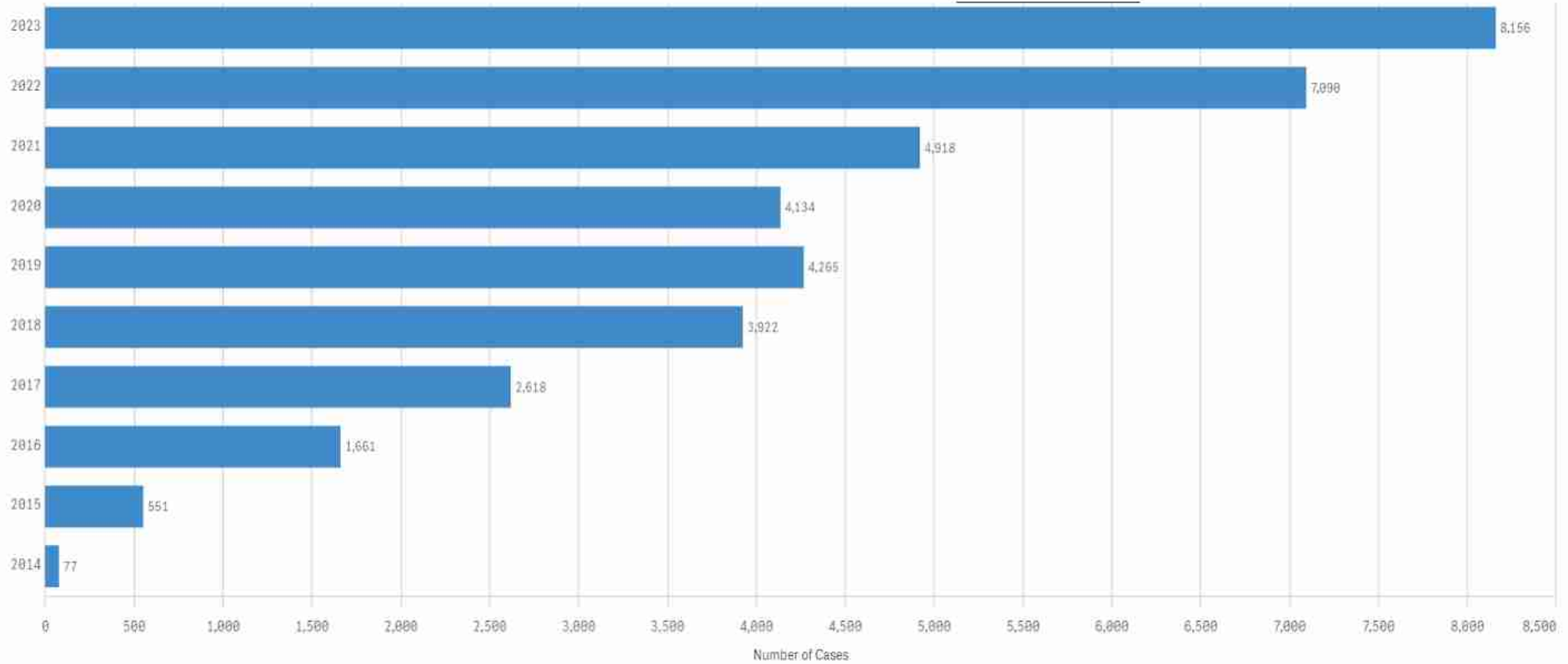
- Keytruda® w monoterapii: zmęczenie, bóle mięśniowo-szkieletowe, wysypka, biegunka, gorączka, kaszel, zmniejszenie apetytu, świąd, duszność, zaparcia, ból, ból brzucha, nudności i niedoczynność tarczycy;

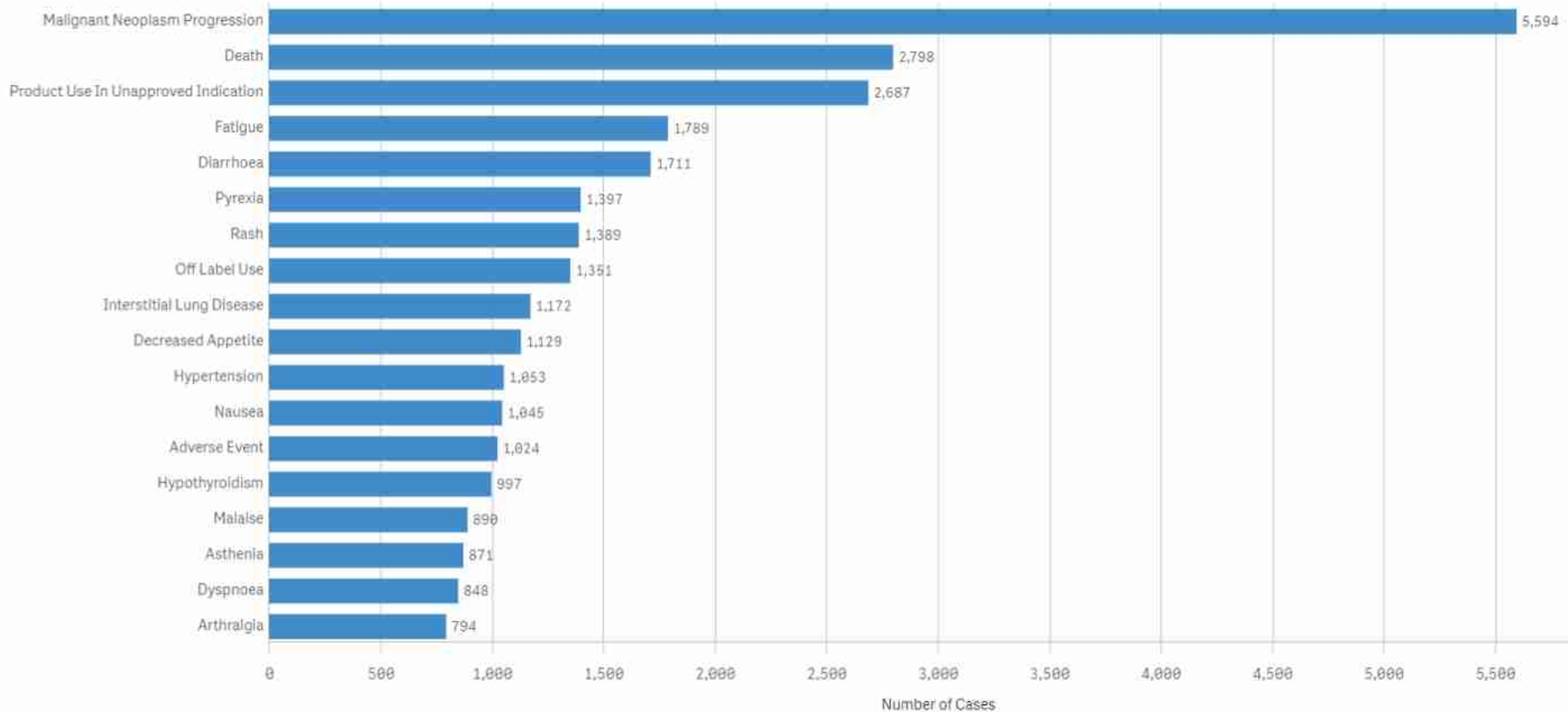
- Keytruda® w skojarzeniu z chemioterapią: zmęczenie/astenia, nudności, zaparcia, biegunka, zmniejszenie apetytu, wysypka, wymioty, kaszel, duszność, gorączka, łysienie, neuropatia obwodowa, zapalenie błon śluzowych, zapalenie jamy ustnej, ból głowy, utrata masy ciała, ból brzucha, ból stawów, ból mięśni i bezsenność;
- Keytruda® w skojarzeniu z chemioterapią i bewacyzumabem: neuropatia obwodowa, łysienie, niedokrwistość, zmęczenie/astenia, nudności, neutropenia, biegunka, nadciśnienie, trombocytopenia, zaparcia, bóle stawów, wymioty, zakażenie dróg moczowych, wysypka, leukopenia, niedoczynność tarczycy i zmniejszony apetyt;
- Keytruda® w skojarzeniu z aksytynibem: biegunka, zmęczenie/astenia, nadciśnienie, hepatotoksyczność, niedoczynność tarczycy, zmniejszenie apetytu, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, nudności, zapalenie jamy ustnej/zapalenie błon śluzowych, dysfonia, wysypka, kaszel i zaparcie;
- Keytruda® w skojarzeniu z lenwatynibem: niedoczynność tarczycy, nadciśnienie, zmęczenie, biegunka, zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego, nudności, zmniejszenie apetytu, wymioty, zapalenie jamy ustnej, utrata masy ciała, ból brzucha, infekcja dróg moczowych, białkomocz, zaparcia, ból głowy, zdarzenia krwotoczne, dłoniowo-podeszwowe erytrodyzestezja, dysfonia, wysypka, hepatotoksyczność i ostra uszkodzenie nerek;
- Keytruda® w skojarzeniu z enfortumabem vedotin: wysypka, neuropatia obwodowa, zmęczenie, łysienie, utrata masy ciała, biegunka, świąd, zmniejszenie apetytu, nudności, zaburzenia smaku, zaburzenia układu moczowego infekcja, zaparcie, obrzęki obwodowe, suchość oka, zawroty głowy, bóle stawów i suchość skóry.

W latach 2014 - 2023, w systemie FAERS odnotowano 37 392 przypadków dotyczących zdarzeń niepożądanych występujących podczas przyjmowania produktu leczniczego Keytruda®, w tym 30 177 ciężkich zdarzeń niepożądanych i 7 997 zgonów. Najwięcej zdarzeń odnotowano w 2023 roku - 8 156 (21,81%) (FAERS data).

Na Rycinie 14 przedstawiono liczbę odnotowanych zdarzeń niepożądanych w latach 2014-2023, zgłoszonych w systemie FAERS. Z kolei Rycina 15 prezentuje liczbę odnotowanych przypadków zdarzeń niepożądanych w zależności od rodzaju zdarzenia (FAERS data).

Rycina 26. Liczba zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem pembrolizumabem zgłoszonych do bazy FAERS pomiędzy 2014 a 2023 rokiem, z podziałem na lata (FAERS data).



Rycina 27. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem pembrolizumabem odnotowane w systemie FAERS pomiędzy 2014 a 2023 rokiem (FAERS data).

Więcej zdarzeń zareportowano wśród mężczyzn (18 402, 49,21%) niż wśród kobiet (16 704, 44,67%). Najwięcej zdarzeń odnotowano w grupie wiekowej 65 - 85 lat - 14 646 przypadków zdarzeń niepożądanych (39,17%) oraz w grupie wiekowej 18 - 64 lata - 9 789 przypadków (26,18%). Dla 12 210 przypadków (32,65%) nie sprecyzowano przedziału wiekowego pacjentów. Pomiędzy 2014 a 2023 rokiem, wśród występujących zdarzeń niepożądanych, odnotowano najczęściej: progresji nowotworu złośliwego (5 594, 14,96%), zgonu (2 798, 7,48%) oraz stosowania produktu w niezatwierdzonym wskazaniu (2 687, 7,19%).

- Baza Vigibase

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

Od 2009 roku do 13.06.2024 roku zgłoszono 60 502 rekordy dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu substancji czynnej - pembrolizumabu. Najczęściej raportowano zdarzenia z grupy zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (15%), urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (11%) oraz nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbiele i polipy) (8%).

Tabela 41. Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu pembrolizumabu, raportowanych przez WHO (stan na czerwiec 2024, VigiBase).

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu
	Pembrolizumab, n (%)
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	2009
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	3 596 (3%)
Zaburzenia serca	2 666 (2%)
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	81 (0%)
Zaburzenia ucha i błędnika	254 (0%)
Zaburzenia endokrynologiczne	4 298 (3%)
Zaburzenia wzroku/oka	1 321 (1%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	10 257 (8%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	18 129 (15%)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	3 378 (3%)
Zaburzenia układu immunologicznego	1 468 (1%)
Infekcje i zakażenia pasożytnicze	5 479 (4%)
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	13 049 (11%)
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	7 036 (6%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	4 237 (3%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	5 338 (4%)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	9 318 (8%)
Zaburzenia układu nerwowego	6 049 (5%)
Ciąża, połóg i stany okołoporodowe	14 (0%)
Problemy z produktem leczniczym	375 (0%)
Zaburzenia psychiczne	1 739 (1%)

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* – analiza kliniczna

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu
	Pembrolizumab, n (%)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	2 996 (2%)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	347 (0%)
Zaburzenia układu oddechowego	8 451 (7%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	7 936 (6%)
Zaburzenia społeczne	439 (0%)
Procedury chirurgiczne i medyczne	2 143 (2%)
Zaburzenia naczyniowe	2 541 (2%)

- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)

Do dnia 13.06.2024 roku na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie opublikowano dodatkowych informacji o bezpieczeństwie pembrolizumabu.

5 Ograniczenia

5.1 Badania wtórne

W wyniku systematycznego wyszukiwania opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu okołooperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania zidentyfikowano 12 badań wtórnych spełniających kryteria kwalifikacji. Zidentyfikowane badania wtórne uwzględniały w analizie wyniki badania KEYNOTE-671, będącego głównym badaniem zasadniczej części niniejszej analizy. Zdecydowano o niewłączaniu ich treści do analizy z uwagi na to, że dane przedstawione w badaniach wtórnych Szeto 2021, Grant 2023, Shinohara 2023 i Christopoulos 2024 cytują jedynie metodologię lub wyniki badania KEYNOTE-671 i nie dostarczają nowych informacji. Z kolei zidentyfikowane przeglądy systematyczne Marinelli 2023, Nuccio 2023, Pasqualotto 2023, Takada 2023, Ponvilawan 2024, Yu 2024, Zhang 2024 i Sorin 2024 przedstawiają wyniki łącznie dla leczenia inhibitorami punktów kontrolnych łącznie, bez wyodrębnienia danych dla pembrolizumabu.

5.2 Badania pierwotne

Jednym z głównych ograniczeń niniejszej analizy klinicznej jest niewielka ilość randomizowanych badań klinicznych dotyczących oceny pembrolizumabu w leczeniu okołooperacyjnym u pacjentów z resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z wysokim ryzykiem nawrotu. W związku z tym, iż celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii pembrolizumabem u dorosłych pacjentów w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* poszukiwano badań, które zostały przeprowadzone wyłącznie w tej grupie pacjentów. W ramach powyższego zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne KEYNOTE-671 oceniające stosowanie okołooperacyjne stosowanie pembrolizumabu w docelowej grupie chorych. Nie zidentyfikowano badań przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej, co może mieć związek z niedawną rejestracją, bowiem decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu pembrolizumabu w leczeniu okołooperacyjnym raka płuca do obrotu została wydana 25.03.2024 roku. Pojawienie się badań RWE zazwyczaj jest oczekiwane nie tylko po fakcie rejestracji nowego wskazania, ale także uzyskania dostępu refundacyjnego do leku w nowym wskazaniu. Warto zauważyć, że inne leki wskazane do leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca, których analizy opierały się również na jednym pierwotnym badaniu randomizowanym, bez zidentyfikowanych badań w rzeczywistej praktyce klinicznej, uzyskały pozytywną decyzję refundacyjną ze strony Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz Rady Przejrzystości (AWA Opdivo 2024, AWA Tecentriq 2023, AWA Tagrisso 2022). Dodatkowo, w zdecydowanej większości przypadków EMA dokonuje rejestracji nowego wskazania onkologicznego na podstawie jednego badania.

Badanie KEYNOTE-671 było poprawnie zaprojektowaną próbą kliniczną przeprowadzoną w schemacie podwójnego zaślepienia dla porównania stosowania okołooperacyjnego pembrolizumabu względem placebo. Badanie charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego.

Tempo powrotu do zamierzonego leczenia onkologicznego (RIOT) po operacji jest kluczowym aspektem leczenia okołoperacyjnego w onkologii klatki piersiowej. W grupie stosującej pembrolizumab zaobserwowano, że znaczny odsetek pacjentów nie rozpoczął leczenia uzupełniającego (26,8%, n=106), co miało związek z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych, postępem choroby, pogorszeniem stanu klinicznego pacjenta, wycofaniem zgody na udział w badaniu czy decyzją lekarza. Ponadto 22,2% (n=88) pacjentów przerwało leczenie, a tylko 40,4% (n=160) ukończyło pełny cykl leczenia uzupełniającego pembrolizumabem w momencie pierwszej analizy okresowej. Co istotne, w momencie drugiej analizy okresowej (IA2), nadal ponad 10% pacjentów w grupie leczonej pembrolizumabem kontynuowało leczenie, co wiąże się z tym, że ci pacjenci mają szansę na dokończenie pełnego cyklu terapeutycznego. Ważne jest, aby wziąć pod uwagę, że ograniczenia w RIOT zaobserwowane w badaniu można przypisać, przynajmniej częściowo, otrzymaniu interwencji chirurgicznej. W grupie placebo tylko dwie trzecie pacjentów (66,9%, n=267) rozpoczęło leczenie uzupełniające. Spośród tych pacjentów 20,3% (n=81) przerwało leczenie, a 35,3% (n=141) ukończyło pełny cykl leczenia w momencie odcięcia danych. Oprócz progresji choroby, inne czynniki, które mogły mieć wpływ na ten wskaźnik, obejmowały niekorzystne skutki leczenia ogólnoustrojowego, przyczyny logistyczne, takie jak zakwaterowanie i podróż w celu otrzymania tych leków, oraz preferencje pacjentów. Jednak szczegóły tych czynników są trudne do uchwycenia.

Dane przedstawione w pełnotekstowej, głównej publikacji Wakelee 2023 pochodzą z pierwszej analizy okresowej (data graniczna danych: 29 lipca 2022 r.), która miała zostać przeprowadzona około 5 miesięcy po randomizacji ostatniego pacjenta i po tym, jak u około 326 pacjentów wystąpiła progresja, nawrót choroby lub śmierć. Na podstawie zaobserwowanej liczby zdarzeń, skorygowane pod kątem wielkokrotnego testowania, jednostronne poziomy alfa w tej analizie wynosiły 0,00462 dla przeżycia wolnego od zdarzeń, 0,0001 dla głównej odpowiedzi patologicznej i 0,0001 dla całkowitej odpowiedzi patologicznej. Podzielony, inny dla różnych punktów końcowych poziom alfa świadczył o bardzo dobrych wynikach badania, jednak przez to ciężiej było oszacować istotność statystyczną wyników interwencji.

6 Dyskusja

6.1 Dostępne dane i zastosowane metody

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa okołooperacyjnego leczenia pembrolizumabem pacjentów z resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1*.

Przeprowadzono przegląd systematyczny skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu okołooperacyjnym resekcyjnego, niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania 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*. Badania wtórne oceniono za pomocą skali AMSTAR.

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami Wytycznych Oceny Technologii Medycznych (HTA) AOTMiT z 2016 r. oraz wymaganiami do analiz zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku. Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej, a następnie ilościowej.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano i zakwalifikowano do analizy:

- 1 randomizowane badanie kliniczne fazy III dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa okołooperacyjnego pembrolizumabu, stosowanego w fazie neoadjuwantowej w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo, oba w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny, a następnie w fazie adjuwantowej uzupełniając w monoterapii: KEYNOTE-671 (MK-3475-671, NCT03425643).

Zidentyfikowano 12 badań wtórnych będących przeglądem systematycznym z metaanalizą lub bez metaanalizy, które spełniały kryteria kwalifikacji oraz uwzględniły wyniki badania KEYNOTE-671. Zdecydowano o niewłączeniu ich treści do analizy z uwagi na fakt, że dane przedstawione w badaniach wtórnych Szeto 2021, Grant 2023, Shinohara 2023 i Christopoulos 2024 cytują jedynie metodologię lub skrócone wyniki badania KEYNOTE-671 i nie dostarczają nowych informacji. Z kolei zidentyfikowane przeglądy systematyczne Marinelli 2023, Nuccio 2023, Pasqualotto 2023, Takada 2023, Ponvilawan 2024, Yu 2024, Zhang 2024 i Sorin 2024 przedstawiają wyniki łącznie dla leczenia chemioterapią lub inhibitorami punktów kontrolnych, bez wyodrębnienia danych dla pembrolizumabu.

Randomizowane badanie kliniczne KEYNOTE-671, włączone do niniejszej analizy, było poprawnie zaprojektowaną próbą kliniczną, przeprowadzoną w podwójnie zaślepionym schemacie leczenia dla porównania pembrolizumabu w leczeniu okołooperacyjnym z placebo. Badanie KEYNOTE-671 oceniono na charakteryzujące się niskim ryzykiem błędu systematycznego.

Do badania KEYNOTE-671 włączano pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca we wczesnym stadium (II, IIIA lub IIIB). W wyniku randomizacji kwalifikujący się pacjenci zostali

losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do jednej z dwóch grup terapeutycznych. W fazie neoadjuwantowej pacjenci otrzymali 4 cykle pembrolizumabu w dawce 200 mg lub placebo podawane dożylnie raz na 3 tygodnie oraz chemioterapię dwulekową złożoną z cisplatyny i gemcytabiny (u pacjentów z płaskonabłonkowymi cechami histologicznymi) lub cisplatyny i pemetreksedu (u pacjentów z innymi niż płaskonabłonkowe cechy histologiczne). Fazę adjuwantową rozpoczynano nie wcześniej niż 4 tygodnie i nie później niż 12 tygodni po operacji. Podczas leczenia uzupełniającego pacjenci otrzymywali pembrolizumab w dawce 200 mg lub placebo podawane dożylnie raz na 3 tygodnie przez maksymalnie 13 cykli. Wyniki dotyczące skuteczności analizowano w populacji ITT, z kolei ocena bezpieczeństwa przeprowadzona została w populacji wszystkich pacjentów randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

W badaniu KEYNOTE-671 zakwalifikowanym do analizy oceniano takie punkty końcowe jak:

- przeżycie wolne od zdarzenia (ang. *Event-free survival*, EFS),
- przeżycie całkowite (ang. *Overall Survival*, OS),
- główna odpowiedź na leczenie (ang. *Major pathological response*, MPR),
- całkowita odpowiedź patologiczna (ang. *Pathological complete response*, pCR),
- jakość życia zależna od stanu zdrowia (ang. *health-related quality of life*, HRQoL),
- zdarzenia niepożądane, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, częste zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym lub przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

6.2 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

W zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego badania klinicznego KEYNOTE-671 wykazano, że przeżycie wolne od zdarzenia (EFS) uległo znaczącej poprawie w przypadku pacjentów leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo podczas drugiej analizy okresowej (mediana czasu obserwacji: 36,6 miesiące). Mediana przeżycia wolnego od zdarzenia wynosiła 47,2 (95% CI: 32,9; nieosiągnięta) miesiąca w grupie pacjentów stosujących pembrolizumab i 18,3 (95% CI: 14,8; 22,1) miesiąca w grupie przyjmującej placebo (HR=0,59; 95% CI: 0,48; 0,72; $p<0,001$).

Do czasu przeprowadzenia drugiej analizy okresowej, przy 254 (31,9%) zgonach, przeżycie całkowite uległo istotnej statystycznie poprawie w ramieniu leczonym pembrolizumabem (HR=0,72; 95% CI: 0,56; 0,93; $p=0,00517$). Mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w grupie pacjentów leczonych pembrolizumabem, z kolei w grupie pacjentów przyjmujących placebo wynosiła 52,4 miesiąca (95% CI: 45,7; nieosiągnięta). Wskaźnik 36-miesięcznego przeżycia całkowitego wyniósł 71,3% w grupie lezonej pembrolizumabem w porównaniu z 64,0% w grupie placebo.

Analiza eksploracyjna wykazała korzyść w zakresie przeżycia wolnego od zdarzeń w grupie pembrolizumabu wśród uczestników z i bez dużej odpowiedzi patologicznej oraz u uczestników z i bez patologicznej odpowiedzi całkowitej, co sugeruje, że uzupełniający składnik schematu leczenia może przynieść korzyści wykraczające poza samą terapię neoadjuwantową i zabieg chirurgiczny.

Główna odpowiedź patologiczna wystąpiła u 120 pacjentów (30,2%; 95% CI: 25,7; 35,0) w grupie przyjmującej pembrolizumab i u 44 pacjentów (11,0%; 95% CI: 8,1; 14,5) w grupie stosującej placebo podczas pierwszej analizy okresowej (mediana okresu obserwacji: 25,2 miesiąca) (MD=19,2 punktu procentowego; 95% CI: 13,9; 24,7; $p < 0,0001$; próg, $p = 0,0001$).

Całkowita odpowiedź patologiczna wystąpiła u 72 pacjentów (18,1%; 95% CI: 14,5; 22,3) w grupie stosującej pembrolizumabu i u 16 pacjentów (4,0%; 95% CI: 2,3; 6,4) w grupie przyjmującej placebo podczas pierwszej analizy okresowej (MD=14,2 punktów procentowych; 95% CI: 10,1; 18,7; $p < 0,0001$; próg, $p = 0,0001$).

Wyniki wykazały, że u 38,9% pacjentów w grupie otrzymującej pembrolizumab po resekcji doszło do obniżenia stopnia zaawansowania nowotworu, przy czym u 34,3% pacjentów do stadium N0. W grupie placebo u 28,4% pacjentów wystąpiło obniżenie stopnia zaawansowania, a u 23,4% do poziomu N0. 30-dniowy wskaźnik śmiertelności wśród pacjentów, którzy przeszli jakiegokolwiek rodzaj operacji w grupie otrzymującej pembrolizumab w porównaniu z grupą placebo, wyniósł odpowiednio 1,8% w porównaniu z 0,6%. Wskaźniki śmiertelności po 90. dniach w grupie otrzymującej pembrolizumab w porównaniu z grupą placebo po jakimkolwiek rodzaju operacji wyniosły odpowiednio 4,0% w porównaniu z 1,6%.

Dodanie pembrolizumabu w okresie okołoperacyjnym pozwoliło utrzymać jakość życia zależną od strony zdrowia (ang. *health-related quality of life*, HRQoL), zarówno w fazie leczenia neoadjuwantowego, jak i w fazie leczenia adjuwantowego w porównaniu z chemioterapią neoadjuwantową. HRQoL spadła w fazie leczenia neoadjuwantowego i powróciła do poziomu w przybliżeniu wyjściowego w fazie leczenia adjuwantowego w obu grupach terapeutycznych.

Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane związane z leczeniem podczas drugiej analizy okresowej obserwacji wystąpiły u 96,7% pacjentów w grupie przyjmującej okołoperacyjny pembrolizumab i u 95,5% pacjentów w grupie placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o ≥ 3 stopniu nasilenia i ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały odpowiednio u 45,2% i 37,8% pacjentów oraz u 18,4% i 14,5% pacjentów. Zdarzenia niepożądane doprowadziły do przerwania leczenia u 13,6% pacjentów w grupie pembrolizumabu w porównaniu z 5,3% w grupie placebo oraz do zgonu odpowiednio u 1,0% w porównaniu z 0,8% (brak nowych zgonów związanych z leczeniem od czasu pierwszej analizy okresowej). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem w obu grupach badawczych były nudności, zmniejszenie liczby neutrofilów i niedokrwistość. Najczęstszymi zdarzeniami związanymi z leczeniem o 3. lub 4. stopniu nasilenia było zmniejszenie liczby neutrofilów, niedokrwistość, zmniejszenie liczby białych krwinek i zmniejszenie liczby płytek krwi. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym o podłożu immunologicznym była niedoczynność tarczycy (u 10,9% pacjentów w grupie pembrolizumabu i 1,5% pacjentów w grupie placebo), zapalenie płuc (6,1% vs 1,8%) i nadczynność tarczycy (5,1% vs 2,0%).

Wyniki pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych badania KEYNOTE-671 dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa okołoperacyjnego leczenia pembrolizumabem w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania w przedstawiono odpowiednio w Tabeli 42 i Tabeli 43. Dla jakości życia związanej ze stanem zdrowia przedstawiono wynik ogólnego stanu zdrowia/jakości życia.

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu okołooperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* – analiza kliniczna

Tabela 42. Podsumowanie skuteczności okołooperacyjnego leczenia pembrolizumabem w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania na podstawie badania KEYNOTE-671.

Punkt końcowy	Pembrolizumab + ChT*, N=397	Placebo + ChT*, N=400	HR/MD [95% CI] p value
Pierwszorzędowy punkt końcowy			
Odsetek pacjentów, którzy przeżyli bez zdarzenia podczas drugiej analizy okresowej (EFS), % [95% CI]	54,3%	35,4%	HR=0,59 [0,48; 0,72] p<0,001
Mediana EFS podczas drugiej analizy okresowej, miesiące [95% CI]	47,2 [32,9; nieosiągnięta]	18,3 [14,8; 22,1]	
Drugi pierwszorzędowy punkt końcowy			
Odsetek pacjentów, którzy przeżyli (OS) podczas drugiej analizy okresowej, % [95% CI]	71,3%	64,0%	HR=0,72 [0,56; 0,93] P=0,00517
Mediana OS podczas drugiej analizy okresowej, miesiące [95% CI]	Nieosiągnięta	52,4 [45,7; nieosiągnięta]	
Drugorzędowe punkty końcowe podczas pierwszej analizy okresowej			
Wskaźnik MPR, n (%) [95% CI]	120 (30,2%) [25,7; 35,0]	44 (11,0%) [8,1; 14,5]	19,2% [13,9; 24,7] p<0,0001
Wskaźnik cPR, n (%) [95% CI]	72 (18,1%) [14,5; 22,3]	16 (4,0%) [2,3; 6,4]	14,2% [10,1; 18,7] p<0,0001
Drugorzędowe punkty końcowe podczas drugiej analizy okresowej			
GHS/QoL - zmiana pomiędzy wartością wyjściową a 11. tygodniem leczenia neoadjuwantowego	-9,31 [-11,67; -6,94]	-10,73 [-13,07; -8,40]	1,43 [-1,64; 4,49]
GHS/QoL - zmiana pomiędzy wartością wyjściową a 10. tygodniem leczenia adjuwantowego	-1,52 [-3,67; 0,63]	-3,74 [-5,96; -1,52]	2,22 [-0,58; 5,02]

* cisplatyna z gemcytabiną lub cisplatyna z pemetrekseidem. MPR - główna odpowiedź patologiczna (ang. *Major pathological response*); cPR - całkowita odpowiedź patologiczna (ang. *pathological complete response*); GHS - ogólny stan zdrowia (ang. *global health status*); QoL - jakość życia (ang. *quality of life*).

Tabela 43. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa okołooperacyjnego leczenia pembrolizumabem w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania na podstawie badania KEYNOTE-671.

Zdarzenie niepożądane	Pembrolizumab + ChT*	Placebo + ChT*	RR (95% CI), p value	RD (95% CI), p value	NNH (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)			
Jakiegokolwiek AE związane z leczeniem	383/396 (96,7%)	381/399 (95,5%)	1,01 (0,98; 1,04) P=0,371	0,01 (-0,01; 0,04) P=0,370	-
AE związane z leczeniem o 3.-5. stopniu nasilenia	179/396 (45,2%)	151/399 (37,8%)	1,19 (1,01; 1,41) p=0,036	0,07 (0,01; 0,14) p=0,035	13,63 NNT (7,06; 193,38) NNT
Ciężkie AE związane z leczeniem	73/396 (18,4%)	58/399 (14,5%)	1,27 (0,93; 1,74) p=0,140	0,04 (-0,01; 0,09) p=0,138	-

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* – analiza kliniczna

Zdarzenie niepożądane	Pembrolizumab + ChT*	Placebo + ChT*	RR (95% CI), p value	RD (95% CI), p value	NNH (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)			
AE związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia	54/396 (13,6%)	21/399 (5,3%)	2,59 (1,60; 4,21) p=0,000	0,08 (0,04; 0,12) p=0,000	11,94 NNT (8,06; 23,01) NNT
AE związane z leczeniem prowadzące do zgonu	4/396 (1,0%)^	3/399 (0,8%)#	1,34 (0,30; 5,96) p=0,698	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,697	-

AE - zdarzenie niepożądane, ChT - chemioterapia.

* cisplatyna z gemcytabiną lub cisplatyna z pemetreksedem.

Podsumowując, w czasie pierwszej analizy okresowej (mediana czasu obserwacji: 25,2 miesiąca) pacjenci w grupie otrzymującej pembrolizumab wykazywali znacznie wyższy wskaźnik ($p < 0,001$) przeżycia wolnego od zdarzeń, przy czym 62,4% pacjentów pozostało wolnych od nawrotu w porównaniu z 40,6% w grupie placebo. Odkrycia te podkreślają korzystny EFS obserwowany podczas leczenia pembrolizumabem i są zgodne z obserwacjami z większości badań okotooperacyjnych, w tym CheckMate-816 (Forde 2022), IMpower010 (Felip 2021) i KEYNOTE-091 (O'Brien 2022), potwierdzających skuteczność inhibitorów punktów kontrolnych w zmniejszaniu nawrotu lub progresji choroby. U pacjentów we wczesnym stadium choroby, chorobowość związana z leczeniem ogólnoustrojowym może zwiększać ryzyko kolejnych zabiegów chirurgicznych. W badaniu klinicznym CheckMate-816, oceniającym leczenie neoadjuwantowym niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii u pacjentów z resekcyjnym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji *ALK* i *ROS1*, wykazano znaczące korzyści w zakresie przeżycia związane z chemioterapią neoadjuwantową w połączeniu z immunoterapią. Mediana czasu obserwacji wynikająca z tej analizy wynosiła 57,6 miesiąca. Leczenie neoadjuwantowym niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią poprawiło przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) w porównaniu z chemioterapią (mediana: 43,8 miesiąca vs 18,4 miesiąca; HR=0,66). Wskaźniki 4-letniego EFS wyniosły 49% w porównaniu do 38%, odpowiednio dla każdej z grup. Co więcej, neoadjuwantowy niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią wykazał poprawę przeżycia całkowitego (OS) w porównaniu z chemioterapią (HR=0,71; $p=0,0451$); w obu ramionach terapeutycznych nie osiągnięto mediany OS, a w analizie pośredniej z okresu 4 lat nie osiągnięto granicy istotności statystycznej dla OS (ASCO abstrakt 2024). **Pembrolizumab w leczeniu okołoperacyjnym jest jedyną zarejestrowaną immunoterapią z istotnym statystycznie wpływem na przeżycie całkowite (OS) w leczeniu wczesnego raka płuca, w tym jedyną terapią stosowaną w leczeniu okołoperacyjnym (przed- i po resekcji), która wykazała istotny statystycznie wpływ na OS.**

Profil bezpieczeństwa skojarzonego schematu leczenia pembrolizumabem z chemioterapią, a następnie pembrolizumabem podawanym adjuwantowo był zgodny z profilami bezpieczeństwa poszczególnych leków i nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

7 Wnioski

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym wykazano, że dodanie pembrolizumabu do neoadjuwantowej chemioterapii opartej na platynie, a następnie włączenie uzupełniającego leczenia pembrolizumabem po resekcji chirurgicznej, doprowadziło do znaczącej poprawy przeżycia wolnego od zdarzeń, przeżycia całkowitego, głównej odpowiedzi patologicznej i całkowitej odpowiedzi patologicznej wśród pacjentów z resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium II, IIIA lub IIIB (stadium N2).

Przeprowadzona analiza wyników randomizowanego, kontrolowanego placebo badania fazy III o akronimie KEYNOTE-671 wykazała znaczną poprawę przeżycia wolnego od zdarzeń. Wyniki dotyczące 36-miesięcznego przeżycia wolnego od zdarzeń były istotnie statystycznie lepsze w grupie pembrolizumabu niż w grupie placebo. Korzyść w zakresie całkowitego przeżycia nie była istotna w pierwszej analizie okresowej (mediana czasu obserwacji: 25,2 miesiąca), jednak przeżycie całkowite uległo znacznej poprawie podczas drugiej analizy okresowej (mediana czasu obserwacji: 36,6 miesiąca) a różnica przekroczyła próg istotności statystycznej. Odsetek uczestników z główną odpowiedzią patologiczną był prawie trzykrotnie wyższy, a odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią patologiczną był czterokrotnie wyższy w grupie otrzymującej pembrolizumab niż w grupie placebo. Dodanie pembrolizumabu do schematu leczenia okołooperacyjnego pozwoliło utrzymać jakość życia zależną od stanu zdrowia (HRQoL), zarówno w trybie neoadjuwantowym, jak i adjuwantowym w porównaniu z samą chemioterapią neoadjuwantową. Co więcej, stosowanie neoadjuwantowego pembrolizumabu nie wpływało na wybór metody chirurgicznej, nie zmniejszało możliwości poddania się zabiegowi chirurgicznemu ani nie zwiększało częstości występowania powikłań chirurgicznych.

Analiza eksploracyjna wykazała korzyści w zakresie przeżycia wolnego od zdarzeń w ramieniu pembrolizumabu wśród pacjentów z i bez głównej odpowiedzi patologicznej oraz u pacjentów z i bez całkowitej odpowiedzi patologicznej, co sugeruje, że uzupełniający składnik schematu leczenia może przynieść korzyści wykraczające poza samą terapię neoadjuwantową i zabieg chirurgiczny. Co wiąże się z tym, że okołooperacyjne leczenie pembrolizumabem może być odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby pacjentów i stanowić nowy standard opieki nad resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca we wczesnym stadium.

Profil bezpieczeństwa okołooperacyjnego leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie adjuwantowego pembrolizumabu podawanego po zabiegu chirurgicznym był zgodny z profilami bezpieczeństwa poszczególnych leków i nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

Wraz ze znaczną poprawą skuteczności i brakiem nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa, dane dotyczące jakości życia związanej ze stanem zdrowia potwierdzają, że okołooperacyjny schemat leczenia pembrolizumabem stanowi nowy standard opieki.

8 Aneks

8.1 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych

Tabela 44. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca w bazie Medline (PubMed) na dzień 06.06.2024.

1.	carcinoma, non small cell lung [MeSH Terms]	74 869
2.	carcinoma, non small cell lung [Text Word]	75 051
3.	carcinoma, non-small-cell lung [tw]	75 051
4.	carcinomas, non small cell lung [tw]	8
5.	carcinomas, non-small-cell lung [tw]	8
6.	lung carcinoma, non small cell [tw]	10
7.	lung carcinoma, non-small-cell [tw]	10
8.	lung carcinomas, non small cell [tw]	1
9.	lung carcinomas, non-small-cell [tw]	1
10.	lung carcinomas non small cell [tw]	1
11.	non-small cell lung cancer [tw]	82 520
12.	non-small cell lung carcinoma [tw]	5 839
13.	non-small-cell lung cancer [tw]	82 520
14.	non-small-cell lung carcinoma [tw]	5 839
15.	non small cell lung cancer [tw]	82 520
16.	non small cell lung carcinomas [tw]	1 117
17.	nonsmall cell lung cancer [tw]	3 070
18.	nonsmall cell lung carcinoma [tw]	482
19.	NSCLC [tw]	62 271
20.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	107 579
21.	pembrolizumab [Supplementary Concept]	4 288
22.	pembrolizumab [tw]	10 258
23.	Keytruda [tw]	161
24.	MK-3475 [tw]	60
25.	MK3475 [tw]	52
26.	MK 3475 [tw]	60
27.	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	10 285
28.	#20 AND #27	2 293
29.	perioperative [tw]	150 502
30.	early stage [tw]	122 671
31.	early-stage [tw]	122 671
32.	resected [tw]	83 529
33.	#29 OR #30 OR #31 OR #32	351 675
34.	#28 AND #33	84

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* – analiza kliniczna

Tabela 45. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca w bazie Embase na dzień 06.06.2024.

1.	'carcinoma, non small cell lung'/exp	227 922
2.	'carcinoma, non small cell lung':ab,ti,kw	1 025
3.	'carcinoma, non-small-cell lung':ab,ti,kw	1 033
4.	'carcinomas, non small cell lung':ab,ti,kw	13
5.	'carcinomas, non-small-cell lung':ab,ti,kw	13
6.	'lung carcinoma, non small cell':ab,ti,kw	12
7.	'lung carcinoma, non-small-cell':ab,ti,kw	12
8.	'lung carcinomas, non small cell':ab,ti,kw	1
9.	'lung carcinomas, non-small-cell':ab,ti,kw	1
10.	'lung carcinomas non small cell':ab,ti,kw	1
11.	'non-small cell lung cancer':ab,ti,kw	130 209
12.	'non-small cell lung carcinoma':ab,ti,kw	8 562
13.	'non-small-cell lung cancer':ab,ti,kw	130 185
14.	'non-small-cell lung carcinoma':ab,ti,kw	8 549
15.	'non small cell lung cancer':ab,ti,kw	130 156
16.	'non small cell lung carcinomas':ab,ti,kw	1 554
17.	'nonsmall cell lung cancer':ab,ti,kw	6 312
18.	'nonsmall cell lung carcinoma':ab,ti,kw	674
19.	'NSCLC':ab,ti,kw	118 763
20.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	246 678
21.	'pembrolizumab'/exp	42 379
22.	'pembrolizumab':ab,ti,kw	21 578
23.	'Keytruda':ab,ti,kw	367
24.	'MK-3475':ab,ti,kw	275
25.	'MK3475':ab,ti,kw	286
26.	'MK 3475':ab,ti,kw	275
27.	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	44 094
28.	#20 AND #27	12 730
29.	#28 AND [embase]/lim	12 575
30.	'perioperative':ab,ti,kw	206 669
31.	'early stage':ab,ti,kw	175 886
32.	'early-stage':ab,ti,kw	175 900
33.	'resected':ab,ti,kw	127 963
34.	#30 OR #31 OR #32 OR #33	501 681
35.	#28 AND #34	457
36.	#35 AND [embase]/lim	451

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* – analiza kliniczna

Tabela 46. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca w bazie Cochrane na dzień 06.06.2024.

1.	MeSH descriptor: [carcinoma, non small cell lung] explode all trees	6 629
2.	(carcinoma, non small cell lung):ti,ab,kw	8 075
3.	(carcinoma, non-small-cell lung):ti,ab,kw	7 903
4.	(carcinomas, non small cell lung):ti,ab,kw	112
5.	(carcinomas, non-small-cell lung):ti,ab,kw	100
6.	(lung carcinoma, non small cell):ti,ab,kw	8 075
7.	(lung carcinoma, non-small-cell):ti,ab,kw	7 903
8.	(lung carcinomas, non small cell):ti,ab,kw	112
9.	(lung carcinomas, non-small-cell):ti,ab,kw	100
10.	(lung carcinomas non small cell):ti,ab,kw	112
11.	(non-small cell lung cancer):ti,ab,kw	16 141
12.	(non-small cell lung carcinoma):ti,ab,kw	7 906
13.	(non-small-cell lung cancer):ti,ab,kw	16 133
14.	(non-small-cell lung carcinoma):ti,ab,kw	7 903
15.	(non small cell lung cancer):ti,ab,kw	16 458
16.	(non small cell lung carcinomas):ti,ab,kw	112
17.	(nonsmall cell lung cancer):ti,ab,kw	10 967
18.	(nonsmall cell lung carcinoma):ti,ab,kw	4 781
19.	(NSCLC):ti,ab,kw	12 058
20.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	17 808
21.	(pembrolizumab):ti,ab,kw	3 258
22.	(Keytruda):ti,ab,kw	172
23.	(MK-3475):ti,ab,kw	378
24.	(MK3475):ti,ab,kw	10
25.	(MK 3475):ti,ab,kw	378
26.	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	3 273
27.	#20 AND #26	929
28.	(perioperative):ti,ab,kw	26 974
29.	(early stage):ti,ab,kw	18 463
30.	(early-stage):ti,ab,kw	9 027
31.	(resected):ti,ab,kw	5 758
32.	#28 OR #29 OR #30 OR #31	49 974
33.	#27 AND #32	74

8.2 Kryteria Cook'a

Tabela 47. Kryteria Cook'a (Cook 1997).

Kryteria Cook'a	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 3 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

8.3 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane

Tabela 48. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

Bada- nie	Randomi- zacja	Ukrycie kodu ran- domizacji	Zaślepie- nie bada- czy i pa- cjentów	Zaślepie- nie oceny efektów	Niekom- pletne dane zaadreso- wane	Selektywne raportowa- nie	Inne źró- dła błę- dów

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 zaślepienie lub badanie niez zaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - badanie opisane jako niez zaślepienie; 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 $\leq 10\%$, 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.

8.4 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych, spełniających predefiniowane kryteria włączenia

Tabela 49. Zestawienie odrzuconych badań wtórnych, spełniających predefiniowane kryteria włączenia.

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Christopoulos 2024	Christopoulos P. The emerging perioperative treatment paradigm for non-small cell lung cancer: a narrative review. <i>Chin Clin Oncol</i> . 2024 Feb;13(1):12.	Przegląd cytuje wyniki badania KEYNOTE-671, nie wnosi nowych informacji
Grant 2023	Grant C, Hagopian G, Nagasaka M. Neoadjuvant therapy in non-small cell lung cancer. <i>Crit Rev Oncol Hematol</i> . 2023 Oct;190:104080.	Przegląd cytuje jedynie metodologię badania KEYNOTE-671, nie wnosi nowych informacji
Miranelli 2023	Marinelli D, Gallina FT, Pannunzio S et al. Surgical and survival outcomes with perioperative or neoadjuvant immune-checkpoint inhibitors combined with platinum-based chemotherapy in resectable NSCLC: A systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. <i>Crit Rev Oncol Hematol</i> . 2023 Dec;192:104190.	Brak wyodrębnienia wyników leczenia dla pembrolizumabu
Nuccio 2023	Nuccio A, Viscardi G, Salomone F et al. Systematic review and meta-analysis of immune checkpoint inhibitors as single agent or in combination with chemotherapy in early-stage non-small cell lung cancer: Impact of clinicopathological factors and indirect comparison between treatment strategies. <i>Eur J Cancer</i> . 2023 Dec;195:113404.	Brak wyodrębnienia wyników leczenia dla pembrolizumabu
Pasqualotto 2023	Pasqualotto E, Moraes FCA et al. PD-1/PD-L1 Inhibitors plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone for Resectable Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Cancers (Basel)</i> . 2023 Oct 26;15(21):5143.	Brak wyodrębnienia wyników leczenia dla pembrolizumabu
Ponvilawan 2024	Ponvilawan B, Mahadevia H, Qasim H et al. Brief Report: Evaluating the Impact of Perioperative Immune Checkpoint Inhibitor in the Treatment of Patients with Resectable Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Clinical Lung Cancer</i> 2024 Vol. 25 Issue 3, pages 254-261.	Brak wyodrębnienia wyników leczenia dla pembrolizumabu
Shinohara 2023	Shinohara S, Takahashi Y, Masago K et al. The beginning of a new era in induction treatment for operable non-small cell lung cancer: a narrative review. <i>J Thorac Dis</i> . 2023 Feb 28;15(2):747-758.	Przegląd cytuje jedynie metodologię badania KEYNOTE-671, nie wnosi nowych informacji
Sorin 2024	Sorin M, Prosty C, Ghaleb L i wsp. Neoadjuvant Chemotherapy for NSCLC A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>JAMA Oncology</i> ; Published online 21 March 2024.	Brak wyodrębnienia wyników leczenia dla pembrolizumabu
Szeto 2021	Szeto CH, Shalata W, Yakobson A et al. Neoadjuvant and Adjuvant Immunotherapy in Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer, Past, Present, and Future. <i>J Clin Med</i> . 2021 Nov 29;10(23):5614.	Przegląd cytuje jedynie metodologię badania KEYNOTE-671, nie wnosi nowych informacji
Takada 2023	Takada K, Takamori S, Brunetti L et al. Impact of Neoadjuvant Immune Checkpoint Inhibitors on Surgery and Perioperative Complications in Patients With Non-small-cell Lung Cancer: A Systematic Review. <i>Clin Lung Cancer</i> . 2023 Nov;24(7):581-590.e5.	Brak wyodrębnienia wyników leczenia dla pembrolizumabu
Yu 2024	Yu A, Fu F, Li X et al. Perioperative immunotherapy for stage II-III non-small cell lung cancer: a meta-analysis based on randomized controlled trials. <i>Front Oncol</i> . 2024 Feb 22;14:1351359.	Brak wyodrębnienia wyników leczenia dla pembrolizumabu

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* – analiza kliniczna

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Zhang 2024	Zhang W, Liang Z, Zhao Y et al. Efficacy and safety of neo-adjuvant immunotherapy plus chemotherapy followed by adjuvant immunotherapy in resectable non-small cell lung cancer: a meta-analysis of phase 3 clinical trials. <i>Front Immunol.</i> 2024 Apr 5;15:1359302.	Brak wyodrębnienia wyników leczenia dla pembrolizumabu

8.5 Zestawienie pozostałych odrzuconych badań wtórnych

Tabela 50. Zestawienie pozostałych odrzuconych badań wtórnych.

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Aguiar 2017	Aguiar PN Jr, De Mello RA, Barreto CMN et al. Immune checkpoint inhibitors for advanced non-small cell lung cancer: emerging sequencing for new treatment targets. <i>ESMO Open</i> . 2017 Jul 29;2(3):e000200.	Badanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym
Ahern 2021	Ahern E, Solomon BJ, Hui R et al. Neoadjuvant immunotherapy for non-small cell lung cancer: right drugs, right patient, right time? <i>J Immunother Cancer</i> . 2021 Jun;9(6):e002248.	Brak istotnych informacji dotyczących metodologii badania
Attieh 2023	Attieh F, Chartouni A, Boutros M et al. Tackling the immunotherapy conundrum: advances and challenges for operable non-small-cell lung cancer treatment. <i>Immunotherapy</i> . 2023 Nov;15(16):1415-1428.	Analiza badań nieuwzględnionych w niniejszej analizie
Bai 2020	Bai R, Li L, Chen X, Chen N et al. Neoadjuvant and Adjuvant Immunotherapy: Opening New Horizons for Patients With Early-Stage Non-small Cell Lung Cancer. <i>Front Oncol</i> . 2020 Oct 9;10:575472.	Badanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym
Bogatsa 2024	Bogatsa E, Lazaridis G, Stivanaki C et al. Neoadjuvant and Adjuvant Immunotherapy in Resectable NSCLC. <i>Cancers (Basel)</i> . 2024 Apr 23;16(9):1619.	Badanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym
Bowes 2023	Bowes K, Jovanoski N, Brown AE et al. Treatment patterns and survival of patients with locoregional recurrence in early-stage NSCLC: a literature review of real-world evidence. <i>Med Oncol</i> . 2022 Oct 29;40(1):4.	Nieodpowiedna populacja pacjentów
Buffoni 2016	Buffoni L, Vavalà T, Novello S. Adjuvant Therapy of Resected Non-small Cell Lung Cancer: can We Move Forward? <i>Curr Treat Options Oncol</i> . 2016 Oct;17(10):54.	Badanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym
Bunn 2019	Bunn P, Schenk E, Pacheco J et al. New developments in neoadjuvant therapy for lung cancer. <i>ONCOLOGY (United States)</i> 2019 33:3 (101-109).	Badanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym
Cameron 2023	Cameron R, Hines J, Torri V et al. What is the ideal endpoint in early-stage immunotherapy neoadjuvant trials in lung cancer? <i>Therapeutic Advances in Medical Oncology</i> 2023 Vol. 15.	Nieodpowiednie punkty końcowe
Cao 2021	Cao C, Le A, Bott M et al. Meta-Analysis of Neoadjuvant Immunotherapy for Patients with Resectable Non-Small Cell Lung Cancer. <i>Curr Oncol</i> . 2021 Nov 14;28(6):4686-4701.	Brak wyodrębnienia wyników leczenia dla pembrolizumabu
Chan 2021	Chan K, Sim V, Bille A et al. Neoadjuvant immunotherapy in early stage non-small cell lung cancer. <i>AME Medical Journal</i> 2021 Vol. 6.	Badanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym
Chiari 2018	Chiari R, Sidoni A, Metro G. Early stage resectable non-small cell lung cancer: Is neoadjuvant immunotherapy the right way forward? <i>Journal of Thoracic Disease</i> 2018 10 (S3890-S3894) Supplement 33.	Badanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym
Chung 2017	Chung J. PD-L1 expression in early stage lung cancer. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> 2017 Vol. 12 Issue 11 Pages S1710.	Abstrakt konferencyjny
D'Aiello 2024	D'Aiello A, Stiles B, Ohri N et al. Perioperative Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer: Practical Application of Emerging Data and New Challenges. <i>Clin Lung Cancer</i> . 2024 May;25(3):197-214.	Badanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* – analiza kliniczna

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
De Scordilli 2022	de Scordilli M, Michelotti A, Bertoli E et al. Targeted Therapy and Immunotherapy in Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer: Current Evidence and Ongoing Trials. <i>Int J Mol Sci.</i> 2022 Jun 29;23(13):7222.	Badanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym
Deng 2022	Deng H, Zhao Y, Cai X et al. PD-L1 expression and Tumor mutation burden as Pathological response biomarkers of Neoadjuvant immunotherapy for Early-stage Non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. <i>Crit Rev Oncol Hematol.</i> 2022 Feb;170:103582.	Nieodpowiednia populacja pacjentów i nieodpowiednie punkty końcowe
Desai 2023	Desai AP, Adashek JJ, Reuss JE et al. Perioperative Immune Checkpoint Inhibition in Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer: A Review. <i>JAMA Oncol.</i> 2023 Jan 1;9(1):135-142. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.5389. Erratum in: <i>JAMA Oncol.</i> 2023 Jan 1;9(1):151.	Analiza badań nieuwzględnionych w niniejszej analizie
Dunne 2024	Dunne EG, Fick CN, Isbell JM et al. The Emerging Role of Immunotherapy in Resectable Non-Small Cell Lung Cancer. <i>Ann Thorac Surg.</i> 2024 Feb 3:S0003-4975(24)00080-8.	Brak dostępu do pełnego tekstu
Galfy 2024	Gálffy G, Morócz É, Korompay R et al. Targeted therapeutic options in early and metastatic NSCLC-overview. <i>Pathol Oncol Res.</i> 2024 Mar 28;30:1611715.	Badanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym
Ge 2022	Ge S, Huang C. Immune checkpoint inhibitors in neoadjuvant therapy of non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. <i>J Thorac Dis.</i> 2022 Feb;14(2):333-342.	Brak wyodrębnienia wyników leczenia dla pembrolizumabu, nieodpowiednia interwencja
Gentzel 2020	Gentzler RD, Riley DO, Martin LW. Striving toward Improved Outcomes for Surgically Resectable Non-Small Cell Lung Cancer: the Promise and Challenges of Neoadjuvant Immunotherapy. <i>Curr Oncol Rep.</i> 2020 Aug 15;22(11):109.	Badanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym
Godoy 2023	Godoy LA, Chen J, Ma W et al. Emerging precision neoadjuvant systemic therapy for patients with resectable non-small cell lung cancer: current status and perspectives. <i>Biomark Res.</i> 2023 Jan 18;11(1):7.	Badanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym
Guaitoli 2021	Guaitoli G, Tiseo M, Di Maio M et al. Immune checkpoint inhibitors in oncogene-addicted non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. <i>Transl Lung Cancer Res.</i> 2021 Jun;10(6):2890-2916.	Nieodpowiednia populacja pacjentów
Horinouchi 2018	Horinouchi H. Current topics of immune checkpoint inhibitors in perioperative and locally advanced non-small cell lung cancer. <i>Annals of Oncology</i> 2018 29 (VII15) Supplement 7	Abstrakt konferencyjny, badanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym
Houda 2024	Houda I, Dickhoff C, Uyl-de Groot CA et al. New systemic treatment paradigms in resectable non-small cell lung cancer and variations in patient access across Europe. <i>Lancet Reg Health Eur.</i> 2024 Mar 4;38:100840.	Badanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym
Isaacs 2022	Isaacs J, Stinchcombe TE. Neoadjuvant and Adjuvant Systemic Therapy for Early-Stage Non-small-Cell Lung Cancer. <i>Drugs.</i> 2022 Jun;82(8):855-863.	Badanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym
Jakopović 2021	Jakopovic M, Marusic A, Madzarec G et al. Novelties in adjuvant and neoadjuvant treatment of NSCLC. <i>Libri Oncologici</i> 2021 49:SUPPL 1 (16-17).	Abstrakt konferencyjny
Ji 2022	Ji J, Zhang C, Peng L et al. [Research Progress, Benefit Groups, Treatment Cycle and Efficacy Prediction of Neoadjuvant Immunotherapy for Non-small Cell Lung Cancer]. <i>Zhongguo Fei Ai Za Zhi.</i> 2022 Feb 20;25(2):92-101. Chinese.	Nieodpowiedni język publikacji
John 2023	John AO, Ramnath N. Neoadjuvant Versus Adjuvant Systemic Therapy for Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer: The Changing Landscape Due to Immunotherapy. <i>Oncologist.</i> 2023 Sep 7;28(9):752-764.	Badanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* – analiza kliniczna

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Jovanoski 2023	Jovanoski N, Bowes K, Brown A et al. Survival and quality-of-life outcomes in early-stage NSCLC patients: a literature review of real-world evidence. <i>Lung Cancer Manag.</i> 2023 Jul 12;12(3):LMT60.	Brak wyodrębnienia wyników leczenia dla pembrolizumabu
Kagamu 2024	Kagamu M. Immunotherapy for non-small cell lung cancer. <i>Respiratory Investigation</i> 2024 Vol. 62 Issue 2 Pages 307-312	Badanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym
Kalvapudi 2023	Kalvapudi S, Vedire Y, Yendamuri S et al. Neoadjuvant therapy in non-small cell lung cancer: basis, promise, and challenges. <i>Front Oncol.</i> 2023 Dec 8;13:1286104.	Brak wyodrębnienia wyników leczenia dla pembrolizumabu
Lazzari 2023	Lazzari C, Spagnolo CC, Ciappina G et al. Immunotherapy in Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Current Evidence and Perspectives. <i>Curr Oncol.</i> 2023 Mar 27;30(4):3684-3696.	Badanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym
Lee 2023	Lee JM, McNamee CJ, Toloza E et al. Neoadjuvant Targeted Therapy in Resectable NSCLC: Current and Future Perspectives. <i>J Thorac Oncol.</i> 2023 Nov;18(11):1458-1477.	Brak wyodrębnienia wyników leczenia dla pembrolizumabu
Li 2023	Li Z, Zhang X, Wang Y et al. Adjuvant therapy in completely resected, EGFR-mutant non-small cell lung cancer: a comparative analysis of treatment efficacy between EGFR-TKI and anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy. <i>J Immunother Cancer.</i> 2023 Oct;11(10):e007327.	Nieodpowiednia populacja pacjentów
Lochrin 2023	Lochrin SE, Forde PM. Neoadjuvant Immunotherapy in Resectable Non-Small Cell Lung Cancer. [In Process] <i>Clinical Advances in Hematology and Oncology</i> 2023 21:8 (415-423)	Brak dostępu do pełnego tekstu
Luke 2022	Luke J, Long G, Robert C et al. 76P Safety profile of adjuvant pembrolizumab (pembro) in melanoma, non-small cell lung cancer (NSCLC), and renal cell carcinoma (RCC): Pooled analysis of phase III clinical trials. 2022, <i>Immuno-oncology and technology</i> 16.	Brak wyodrębnienia wyników leczenia dla pembrolizumabu
Luke 2023	Luke J, Long G, Robert C et al. Safety of Adjuvant Pembrolizumab (pembro) in a Pooled Analysis of Phase 3 Clinical Trials in Melanoma, Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), and Renal Cell Carcinoma. <i>Annals of surgical oncology</i> 2023 Vol. 30 Pages S187.	Brak wyodrębnienia wyników leczenia dla pembrolizumabu
Luke 2024	Luke JJ, Long GV, Robert C et al. Safety of pembrolizumab as adjuvant therapy in a pooled analysis of phase 3 clinical trials of melanoma, non-small cell lung cancer, and renal cell carcinoma. <i>Eur J Cancer.</i> 2024 May 31;207:114146.	Brak wyników dla wyodrębnionych grup pacjentów
Mamandi 2015	Mamdani H, Jalal SI, Hanna N. Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Optimal Chemotherapeutic Agents and Duration. <i>Curr Treat Options Oncol.</i> 2015 Oct;16(10):47.	Badanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym
Mielgo-Rubio 2020	Mielgo-Rubio X, Calvo V, Luna J et al. Immunotherapy Moves to the Early-Stage Setting in Non-Small Cell Lung Cancer: Emerging Evidence and the Role of Biomarkers. <i>Cancers (Basel).</i> 2020 Nov 20;12(11):3459.	Badanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym
Mittendorf 2022	Mittendorf EA, Burgers F, Haanen J et al. Neoadjuvant Immunotherapy: Leveraging the Immune System to Treat Early-Stage Disease. <i>Am Soc Clin Oncol Educ Book.</i> 2022 Apr;42:1-15.	Badanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym
Nagasaka 2018	Nagasaka M, Gadgeel SM. Role of chemotherapy and targeted therapy in early-stage non-small cell lung cancer. <i>Expert Rev Anticancer Ther.</i> 2018 Jan;18(1):63-70.	Brak istotnych informacji dotyczących metodologii badania
Ortega-Franco 2020	Ortega-Franco A, Calvo V, Franco F et al. Integrating immune checkpoint inhibitors and targeted therapies in the treatment of early stage non-small cell lung cancer: a narrative review. <i>Transl Lung Cancer Res.</i> 2020 Dec;9(6):2656-2673.	Badanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* – analiza kliniczna

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Owen 2018	Owen D, Chaft JE. Immunotherapy in surgically resectable non-small cell lung cancer. <i>J Thorac Dis.</i> 2018 Feb;10(Suppl 3):S404-S411.	Badanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym
Palermo 2021	Palmero R, Vilariño N, Navarro-Martin A et al. Induction treatment in patients with stage III non-small cell lung cancer. <i>Transl Lung Cancer Res.</i> 2021 Jan;10(1):539-554.	Badanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym
Pasello 2023	Pasello G, Scattolin D, Bonanno L et al. Secondary prevention and treatment innovation of early stage non-small cell lung cancer: Impact on diagnostic-therapeutic pathway from a multidisciplinary perspective. <i>Cancer Treat Rev.</i> 2023 May;116:102544.	Brak wyodrębnienia wyników leczenia dla pembrolizumabu
Peng 2023	Peng Y, Li Z, Fu Y et al. Progress and perspectives of perioperative immunotherapy in non-small cell lung cancer. <i>Front Oncol.</i> 2023 Jan 25;13:1011810.	Badanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym
Pirker 2019	Pirker R, Filipits M. Adjuvant Therapy in Patients With Completely Resected Non-small-cell Lung Cancer: Current Status and Perspectives. <i>Clin Lung Cancer.</i> 2019 Jan;20(1):1-6.	Badanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym
Pirker 2024	Pirker R. Immune checkpoint inhibitors as adjuvant therapy in patients with completely resected nonsmall cell lung cancer. <i>Curr Opin Oncol.</i> 2024 Jan 1;36(1):24-28.	Nieodpowiednia interwencja
Puri 2018	Puri S, Shafique M, Gray JE. Immune Checkpoint Inhibitors in Early-Stage and Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. <i>Curr Treat Options Oncol.</i> 2018 Jun 21;19(8):39.	Badanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym
Riano 2023	Riano I, Abuali I, Sharma A et al. Role of Neoadjuvant Immune Checkpoint Inhibitors in Resectable Non-Small Cell Lung Cancer. <i>Pharmaceuticals (Basel).</i> 2023 Feb 3;16(2):233.	Badanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym
Rojas 2022	Rojas F, Parra ER, Wistuba II et al. Pathological Response and Immune Biomarker Assessment in Non-Small-Cell Lung Carcinoma Receiving Neoadjuvant Immune Checkpoint Inhibitors. <i>Cancers (Basel).</i> 2022 Jun 2;14(11):2775.	Badanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym
Rosner 2019	Rosner S, Reuss JE, Forde PM. PD-1 Blockade in Early-Stage Lung Cancer. <i>Annu Rev Med.</i> 2019 Jan 27;70:425-435.	Badanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym
Sa 2019	Sa H, Song P, Ma K et al. Perioperative Targeted Therapy Or Immunotherapy In Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>Onco Targets Ther.</i> 2019 Oct 3;12:8151-8159.	Badanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym
Sandbank 2023	Sandbank E, Eckerling A, Margalit A et al. Immunotherapy during the Immediate Perioperative Period: A Promising Approach against Metastatic Disease. <i>Curr Oncol.</i> 2023 Aug 7;30(8):7450-7477.	Badanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym
Santabarbara 2016	Santabarbara G, Maione P, Rossi A et al. Novel immunotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. <i>Expert Rev Clin Pharmacol.</i> 2016 Dec;9(12):1571-1581.	Badanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym
Santarpia 2020	Santarpia M, Aguilar A, Chaib I et al. Non-Small-Cell Lung Cancer Signaling Pathways, Metabolism, and PD-1/PD-L1 Antibodies. <i>Cancers (Basel).</i> 2020 Jun 5;12(6):1475.	Badanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym
Saw 2022	Saw SP, Ang MK, Tan DS. Adjuvant Immunotherapy in Patients with Early-Stage Non-small Cell Lung Cancer and Future Directions. <i>Curr Treat Options Oncol.</i> 2022 Dec;23(12):1721-1731.	Analiza badań nieuwzględnionych w niniejszej analizie
Shinada 2023	Shinada K, Murakami S. Neoadjuvant PD-1 Blockade in Non-Small Cell Lung Cancer: Current perspectives and Moving Forward. <i>Onco Targets Ther.</i> 2023 Feb 15;16:99-108.	Badanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym
Shukla 2021	Shukla N, Hanna N. Neoadjuvant and Adjuvant Immunotherapy in Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer. <i>Lung Cancer (Auckl).</i> 2021 Jun 28;12:51-60.	Badanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* – analiza kliniczna

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Sim 2023	Sim JK, Choi J, Lee SY. Perioperative immunotherapy in stage IB-III non-small cell lung cancer: a critical review of its rationale and considerations. <i>Korean J Intern Med.</i> 2023 Nov;38(6):787-796.	Badanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym
Svatoň 2023	Svatoň, Martin and Jiří Blažek. Neo-/adjuvant immunotherapy and targeted therapy of non-small cell lung cancer. <i>Onkologie</i> (2023): n. pag.	Nieodpowiedni język publikacji
Tang 2023	Tang WF, Ye HY, Tang X et al. Adjuvant immunotherapy in early-stage resectable non-small cell lung cancer: A new milestone. <i>Front Oncol.</i> 2023 Jan 26;13:1063183.	Badanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym
Uprety 2023	Uprety D, West HJ. Perioperative Therapy for Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer: Weighing Options for the Present and Future. <i>JCO Oncol Pract.</i> 2023 Jul;19(7):403-409.	Badanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym
Vachani 2017	Vachani A, Sequist V, Spira A. The shifting landscape for lung cancer: Past, present, and future. <i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine</i> 2017 195:9 (1150-1160).	Badanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym
Vansteenkiste 2019	Vansteenkiste J, Wauters E, Reymen B et al. Current status of immune checkpoint inhibition in early-stage NSCLC. <i>Ann Oncol.</i> 2019 Aug 1;30(8):1244-1253.	Badanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym
Viscardi 2022	Viscardi G, Vitiello F, Servetto A et al. Moving Immune Checkpoint Inhibitors to Early Non-Small Cell Lung Cancer: A Narrative Review. <i>Cancers (Basel).</i> 2022 Nov 25;14(23):5810.	Badanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym
Wakelee 2017	Wakelee H. Perspectives of targeted therapies and immunotherapy in completely resected NSCLC. <i>Journal of thoracic oncology</i> 2017 Vol. 12 Issue 1 Pages S45-S46.	Abstrakt konferencyjny, badanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym
Wang 2021	Wang W, Hao Y, Liu Y et al. Nanomedicine in lung cancer: Current states of overcoming drug resistance and improving cancer immunotherapy. <i>Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol.</i> 2021 Jan;13(1):e1654.	Badanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym
Wu 2023	Wu X, Chau YF, Bai H et al. Progress on neoadjuvant immunotherapy in resectable non-small cell lung cancer and potential biomarkers. <i>Front Oncol.</i> 2023 Jan 24;12:1099304.	Badanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym
Xue 2022	Xue C, Dong H, Chen Y et al. Neoadjuvant Immune Checkpoint Inhibitors in Non-small Cell Lung Cancer. <i>J Coll Physicians Surg Pak.</i> 2022 Jun;32(6):779-788.	Brak wyodrębnienia wyników leczenia dla pembrolizumabu
Yi 2019	Yi C, He Y, Xia H et al. Review and perspective on adjuvant and neoadjuvant immunotherapies in NSCLC. <i>Onco Targets Ther.</i> 2019 Sep 6;12:7329-7336.	Badanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym
Zheng 2018	Zheng X, Hu Y, Ma J et al. Predictive biomarker of response to anti-PD-1 treatment in non-small cell lung cancer patients. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2018 36:5 Supplement 1	Abstrakt konferencyjny, nieodpowiednie punkty końcowe
Zimmermann 2018	Zimmermann S, Peters S, Owinokoko T et al. Immune Checkpoint Inhibitors in the Management of Lung Cancer. <i>Am Soc Clin Oncol Educ Book</i> 2018 Vol. 38 Pages 682-695.	Badanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym

8.6 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych

Tabela 51. Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych.

Kod badania	Referencja
KEYNOTE-671	<ul style="list-style-type: none"> - Deboever N, Zhang J. The opportunities and challenges of perioperative therapy of localized non-small cell lung cancer-thoughts from the KEYNOTE-671 trial. <i>Transl Lung Cancer Res.</i> 2023 Nov 30;12(11):2347-2352. - Fernando HC, Yang J, Ferraro GL et al. Randomized, double-blind phase 3 study evaluating neoadjuvant platinum-based chemotherapy with perioperative pembrolizumab or placebo in resectable stage IIB or IIIA NSCLC: KEYNOTE-671. <i>Journal of clinical oncology</i> 2018 Vol. 36 Issue 15 - Garasinno MC, Wakelee HA, Spicer J i wsp. Health-related quality of life (HRQoL) outcomes from the randomized, double-blind phase 3 KEYNOTE-671 study of perioperative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer (NSCLC). <i>Journal of Clinical Oncology</i>, volume 42, number 16_suppl. - Garasinno MC, Wakelee HA, Spicer J i wsp. Health-related quality of life (HRQoL) outcomes from the randomized, double-blind phase 3 KEYNOTE-671 study of perioperative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer (NSCLC). ASCO, abstract 8012, May 2024. - Ruck JM, Broderick SR. Neoadjuvant and Adjuvant Pembrolizumab for the Treatment of Early-Stage Resectable Non-small Cell Lung Cancer An Editorial Regarding the Interim Data Analysis of the KEYNOTE-671 Phase III Trial of Neoadjuvant and Adjuvant Pembrolizumab. <i>Ann Surg Oncol.</i> 2024 Jan;31(1):4-5. - Spicer JD, Gao S, Liberman M et al. LBA56 Overall survival in the KEYNOTE-671 study of perioperative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer (NSCLC). <i>Annals of oncology</i> 2023 Vol. 34, S1297-S1298. - Spicer JD, Shugeng G, Liberman M i wsp. Overall survival in the KEYNOTE-671 Study of Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage NSCLC. ESMO conference presentation, 2023 - Spicer JD, Liberman M, Wakelee H i wsp. Impact of surgical factors on event-free survival in the randomized, placebo-controlled, phase 3 KEYNOTE-671 trial of perioperative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer. Presented at the 60th Annual Meeting of the Society of Thoracic Surgeons; January 27-29, 2024. San Antonio, TX - Tsuboi M, Luft A, Ursol G et al. 1235TiP Perioperative pembrolizumab + platinum-based chemotherapy for resectable locally advanced non-small cell lung cancer: The phase III KEYNOTE-671 study. <i>Annals of oncology</i> 2020 Vol. 31, pages S801-S802. - Wakelee H, Liberman M, Kato T et al.; KEYNOTE-671 Investigators. Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>N Engl J Med.</i> 2023 Aug 10;389(6):491-503. - Supplement to: Wakelee H, Liberman M, Kato T, et al. Perioperative pembrolizumab for early-stage non-smallcell lung cancer. <i>N Engl J Med</i> 2022;387:491-503. - Wakelee H, Liberman M, Kato T et al. KEYNOTE-671: Randomized, double-blind, phase 3 study of pembrolizumab or placebo plus platinum-based chemotherapy followed by resection and pembrolizumab or placebo for early stage NSCLC. <i>Journal of Clinical Oncology</i>, volume 41, number 17_suppl - https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03425643

8.7 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych

Tabela 52. Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych.

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Ali 2023	Ali G, Poma AM, Di Stefano I et al. Different pathological response and histological features following neoadjuvant chemotherapy or chemo-immunotherapy in resected non-small cell lung cancer. <i>Front Oncol.</i> 2023 Feb 9;13:1115156.	Nieodpowiednia interwencja
Anagnostou 2019	Anagnostou V, Forde PM, White JR et al. Dynamics of Tumor and Immune Responses during Immune Checkpoint Blockade in Non-Small Cell Lung Cancer. <i>Cancer Res.</i> 2019 Mar 15;79(6):1214-1225.	Nieodpowiednia interwencja i punkty końcowe
Bar 2019	Bar J, Urban D, Ofek E et al. Neoadjuvant pembrolizumab (Pembro) for early stage non-small cell lung cancer (NSCLC): Updated report of a phase I study, MK3475-223. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2019 Vol. 37.	Abstrakt konferencyjny
Bar 2021	Bar J, Urban D, Redinsky I et al. OA11.01 Neoadjuvant Pembrolizumab for Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> 2021 Vol. 16 Issue 10 Pages S865-S866.	Abstrakt konferencyjny
Beck 2019	Beck TN, Kudinov AE, Dulaimi E et al. Case report: reinitiating pembrolizumab treatment after small bowel perforation. <i>BMC Cancer.</i> 2019 Apr 24;19(1):379.	Opis przypadku
Besse 2023	Besse B, Havel L, Peters S et al. 120MO Adjuvant pembrolizumab versus placebo for early-stage NSCLC after resection and optional chemotherapy: updated results from PEARLS/KEYNOTE-091. <i>Immuno-oncology and technology</i> 2023 Vol. 20.	Nieodpowiednia interwencja
Bobeica 2021	Bobeica C, Rebegea L, Murariu G et al. Cutaneous adverse reactions in a lung cancer patient treated with pembrolizumab: A case report. <i>Exp Ther Med.</i> 2022 Jan;23(1):15. doi: 10.3892/etm.2021.10937. Epub 2021 Oct 29. PMID: 34815767; PMCID: PMC8593923.	Opis przypadku
Bruno 2024	Bruno R, Poma AM, Panozzi M et al. Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer: Prevalence of Actionable Alterations in a Monocentric Consecutive Cohort. <i>Cancers (Basel).</i> 2024 Apr 3;16(7):1410.	Nieodpowiednie punkty końcowe
Chen 2021	Chen Y, Yan B, Xu F et al. Neoadjuvant chemoimmunotherapy in resectable stage IIIA/IIIB non-small cell lung cancer. <i>Transl Lung Cancer Res.</i> 2021 May;10(5):2193-2204.	Nieodpowiednia interwencja
Dai 2024	Dai F, Chen C, Zhou G et al. Subsequent surgical treatment or maintenance immunotherapy in stage III lung cancer patients achieving a favorable response following neoadjuvant immunotherapy: A matched retrospective cohort study from the surgical perspective. <i>Thorac Cancer.</i> 2024 Apr;15(10):830-846.	Nieodpowiednia interwencja
Donington 2023	Donington J, Hu X, Zhang S et al. Real-World Treatment Patterns and Outcomes in Neoadjuvant Setting for Patients with Resected Non-Small Cell Lung Cancer. Presented at the European Lung Cancer Congress (ELCC 2023), 29 March - 1 April 2023, Copenhagen, Denmark	Abstrakt konferencyjny, nieodpowiednia interwencja
Donington 2023a	Donington J, Hu X, Zhang S et al. A real-world study of primary treatment modalities and patterns in stages I-III non-small-cell lung cancer. Presented at the 2023 World Conference on Lung Cancer, September 9-12, Singapore	Nieodpowiedni cel badania, nieodpowiednie punkty końcowe
El Husseini 2021	El Husseini K, Piton N, De Marchi M et al. Lung Cancer Surgery after Treatment with Anti-PD1/PD-L1 Immunotherapy	Nieodpowiednia interwencja

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* – analiza kliniczna

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
	for Non-Small-Cell Lung Cancer: A Case-Cohort Study. <i>Cancers</i> (Basel). 2021 Sep 30;13(19):4915.	
Etienne 2023	Etienne H, Fournel L, Mordant P et al. Anatomic lung resection after immune checkpoint inhibitors for initially unresectable advanced-staged non-small cell lung cancer: a retrospective cohort analysis. <i>J Thorac Dis</i> . 2023 Feb 28;15(2):270-280.	Nieodpowiednia interwencja
Fantoni 2023	Fantoni A, Warburton L, Solomon B et al. Completion of pembrolizumab in advanced non-small cell lung cancer: Real-world outcomes after two years of therapy (COPILOT). <i>Annals of Oncology</i> 2023 Vol. 34 Pages S1682-S1683.	Abstrakt konferencyjny
Foy 2022	Foy JP, Karabajakian A, Ortiz-Cuaran S et al. Immunologically active phenotype by gene expression profiling is associated with clinical benefit from PD-1/PD-L1 inhibitors in real-world head and neck and lung cancer patients. <i>Eur J Cancer</i> . 2022 Oct;174:287-298.	Nieodpowiednia populacja i punkty końcowe
Fujii 2022	Fujii Y, Nishida T, Nagata K et al. Aggressive Local Therapy for Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer with Resistance to Anti-Cancer Agents: a Case Report. <i>Japanese Journal of Lung Cancer</i> 2022 Vol. 62 Issue 1 Pages 38-43.	Opis przypadku
Fujimoto 2023	Fujimoto A, Koutake Y, Hisamatsu D et al. Risk factors indicating immune-related adverse events with combination chemotherapy with immune checkpoint inhibitors and platinum agents in patients with non-small cell lung cancer: a multicenter retrospective study. <i>Cancer Immunol Immunother</i> . 2023 Jul;72(7):2169-2178.	Nieodpowiednia interwencja
Griswold 2019	Griswold CR, Kerrigan K, Patel SB. Combination of Local Ablative Therapy and Continuation of Immune Checkpoint Inhibitor (ICI) Therapy Provides Durable Treatment Response Past Oligometastatic Progression in NSCLC: A Case Report. <i>Case Rep Oncol</i> . 2019 Nov 21;12(3):866-871.	Opis przypadku
Gumuzio 2023	Gumuzio J, Calleja V, Miles J et al. Beyond PD-L1: Unraveling the enigma of immunotherapy response in PD-L1 negative (<1%) NSCLC patients through quantification of PD-1/PD-L1 engagement in the tumor microenvironment. <i>Molecular Cancer Therapeutics</i> 2023 Vol. 22 Issue 12.	Abstrakt konferencyjny
Han 2023	Han R, Zhang Y, Wang T et al. Tumor immune microenvironment predicts the pathologic response of neoadjuvant chemoimmunotherapy in non-small-cell lung cancer. <i>Cancer Sci</i> . 2023 Jun;114(6):2569-2583.	Nieodpowiednia interwencja
Hong 2023	Hong G, Park H, Yeo M et al. Dynamic changes in pathology and PD-L1 expression in a patient with metastatic lung adenocarcinoma who received pembrolizumab therapy followed by two salvage surgeries two years later: A case report. <i>Thoracic Cancer</i> 2023 14:23 (2320-2324)	Opis przypadku
Hu 2021	Hu Y, Ren SY, Wang RY et al. Surgical Outcomes After Neoadjuvant Chemoimmunotherapy for Resectable Non-Small Cell Lung Cancer. <i>Front Oncol</i> . 2021 Oct 6;11:684070.	Nieodpowiednia interwencja
Huynh 2021	Huynh C, Rayes R, Gaudreau P et al. P79.05 Phase II Randomized Trial of Neoadjuvant Pembrolizumab +/- Chemotherapy for Operable Stage IA3-IIA Non-Small Cell Lung Cancer. <i>Journal of thoracic oncology</i> 2021 Vol. 16 Issue 3 Pages S647-S648.	Abstrakt konferencyjny
Kim 2019	Kim HK, Baek SW, Jeong Y et al. Pseudoprogression presenting as intestinal perforation in non-small cell lung cancer treated with anti-PD-1: A case report. <i>Mol Clin Oncol</i> . 2019 Aug;11(2):132-134.	Opis przypadku
Lee 2023	Lee E, Choi J, Lee J et al. EP08.02-01 Parameters of FDG PET/CT Predicting Pathological Response to Neoadjuvant	Abstrakt konferencyjny

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* – analiza kliniczna

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
	Immunotherapy in Stage II/III Non-small Cell Lung Cancer Patients. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> 2023 Vol. 18 Issue 11 Pages S567-S568.	
Liang 2020	Liang H, Deng H, Liang W et al. Perioperative chemoimmunotherapy in a patient with stage IIIB non-small cell lung cancer. <i>Ann Transl Med.</i> 2020 Mar;8(5):245.	Opis przypadku
Ma 2022	Ma D, Xu Y, Qin Y et al. Neoadjuvant immunotherapy followed by surgery with curative intent in 35 patients with advanced NSCLC: the retrospective experiences of a multidisciplinary team. <i>Ann Transl Med.</i> 2022 May;10(10):609.	Nieodpowiednie punkty końcowe
Mandal 2020	Mandal S, Poulouse J, Sulaiman L et al. Pembrolizumab-induced hyperprogression in patient with non-small cell lung cancer. <i>Chest</i> 2020 Vol. 158 Issue 4 Pages A1536	Abstrakt konferencyjny
Mao 2024	Mao Z, Pang G, Huang X et al. Risk factors of immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis after neoadjuvant immunochemotherapy for resectable NSCLC. <i>BMC Pulm Med.</i> 2024 May 23;24(1):253.	Nieodpowiednia interwencja
Matsumoto 2024	Matsumoto Y, Watanabe T, Mizutani M et al. Alteration of tumor immune microenvironment after recurrence and its impact on the efficacy of anti-PD-1 antibody in resected non-small cell lung cancer patients. <i>Cancer Research</i> 2024 Vol. 84 Issue 6.	Abstrakt konferencyjny
Nguyen 2019	Nguyen M, Kuddithamby A, Sahu A. P2.16-31 Immunotherapy in the Regional Setting: Real World Experience of Outcome and Toxicity. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> 2019 Vol. 14 Issue 10 Pages S877-S878.	Abstrakt konferencyjny
Nierstedt 2020	Nierstedt RT, Yeahia R, Barnett KM. Unanticipated Myocarditis in a Surgical Patient Treated With Pembrolizumab: A Case Report. <i>A A Pract.</i> 2020 Apr;14(6):e01177.	Opis przypadku
O'Brien 2016	O'Brien M, Hasan B, Dafni U et al. EORTC-ETOP randomized, phase 3 trial with anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab versus placebo for patients with early stage non-small cell lung cancer (NSCLC) after resection and standard adjuvant chemotherapy: PEARLS (NCT02504372). <i>Journal of clinical oncology</i> 2016 Vol. 34.	Nieodpowiednia interwencja
O'Brien 2022	O'Brien M, Paz-Ares L, Jha N et al. EORTC-1416-LCG/ETOP 8-15 - PEARLS/KEYNOTE-091 study of pembrolizumab versus placebo for completely resected early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC): outcomes in subgroups related to surgery, disease burden, and adjuvant chemotherapy use. <i>Journal of clinical oncology</i> 2022 Vol. 40 Issue 16.	Nieodpowiednia interwencja
O'Brien 2022a	O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S et al; EORTC-1416-LCG/ETOP 8-15 - PEARLS/KEYNOTE-091 Investigators. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2022 Oct;23(10):1274-1286.	Nieodpowiednia interwencja
Oselin 2023	Oselin K, Shim B, Okada M et al. Pembrolizumab vs placebo for early-stage non-small-cell lung cancer after resection and adjuvant therapy: subgroup analysis of patients who received adjuvant chemotherapy in the phase 3 PEARLS/KEYNOTE-091 study. <i>Journal of clinical oncology</i> 2023 Vol. 41 Issue 16 Pages 8520.	Nieodpowiednia interwencja
Oshita 2021	Oshita H, Takahashi T, Senoo M et al. A case of squamous cell carcinoma with foci of adenocarcinoma with confirmed metastatic recurrence of the adenocarcinoma component. <i>Japanese Journal of Lung Cancer</i> 2021 Vol. 61 Issue 5 Pages 402-406.	Opis przypadku

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* – analiza kliniczna

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Paz-Ares 2017	Paz-Ares L, Hasan B, Dafni U et al. A randomized, phase 3 trial with anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab (MK-3475) versus placebo for patients with early stage NSCLC after resection and completion of standard adjuvant therapy (EORTC/ETOP 1416-PEARLS). <i>Annals of oncology</i> 2017 Vol. 28 Pages iii23.	Nieodpowiednia interwencja
Paz-Ares 2022	Paz-Ares L, O'Brien M, Mauer M et al. VP3-2022: pembrolizumab (pembro) versus placebo for early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC) following complete resection and adjuvant chemotherapy (chemo) when indicated: randomized, triple-blind, phase III EORTC-1416-LCG/ETOP 8-15 - PEARLS/KEYNOTE-091 study. <i>Annals of oncology</i> 2022 Vol. 33 Issue 4 Pages 451-453.	Nieodpowiednia interwencja
Peters 2022	Peters S, Besse B, Marreaud S et al. 930MO PD-L1 expression and outcomes of pembrolizumab and placebo in completely resected stage IB-IIIA NSCLC: subgroup analysis of PEARLS/KEYNOTE-091. <i>Annals of oncology</i> 2022 Vol. 33 Pages S971-S972.	Nieodpowiednia interwencja
Ready 2019	Ready N, Tong B, Clarke J et al. P2.04-89 Neoadjuvant Pembrolizumab in Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Toxicity, Efficacy, and Surgical Outcomes. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> 2019 Vol. 14 Issue 10 Pages S745.	Abstrakt konferencyjny
Sato 2019	Sato S, Senmaru N, Ishido K et al. Perforation of small intestinal metastasis of lung adenocarcinoma treated with pembrolizumab: a case report. <i>Surg Case Rep.</i> 2019 Oct 30;5(1):166.	Opis przypadku
Schoenfeld 2023	Schoenfeld A, He K, Chesney J et al. MA15.08 Multicenter Phase II Trial of LN-145 TIL Cell Therapy plus Pembrolizumab in Patients with ICI-Naïve Metastatic NSCLC. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> 2023 Vol. 18 Issue 11 Pages S155.	Abstrakt konferencyjny
Shen 2021	Shen D, Wang J, Wu J et al. Neoadjuvant pembrolizumab with chemotherapy for the treatment of stage IIB-IIIB resectable lung squamous cell carcinoma. <i>J Thorac Dis.</i> 2021 Mar;13(3):1760-1768.	Nieodpowiednia interwencja
Shin 2024	Shin J, Park S, Kim KH et al. Adjuvant Pembrolizumab in Patients with Stage IIIA/N2 Non-Small Cell Lung Cancer Completely Resected after Neoadjuvant Concurrent Chemoradiation: A Prospective, Open-Label, Single-Arm, Phase 2 Trial. <i>Cancer Res Treat.</i> 2024 Apr 30.	Nieodpowiednia interwencja
Su 2022	Su PL, Chen JY, Chu CY et al. The impact of driver mutation on the treatment outcome of early-stage lung cancer patients receiving neoadjuvant immunotherapy and chemotherapy. <i>Sci Rep.</i> 2022 Feb 28;12(1):3319.	Nieodpowiednia interwencja
Tang 2020	Tang Y, Li Y, Zhang L et al. Pathologic complete response to preoperative immunotherapy in a lung adenocarcinoma patient with bone metastasis: A case report. <i>Thorac Cancer</i> 2020 Vol. 11 Issue 4 Pages 1094-1098.	Opis przypadku
Thomas 2024	Thomas V, Rashed A, Faul C et al. Genome Sequencing of Multiple Primary Lung Cancers Harboring Mixed Histology and Spontaneously Regressing Small-Cell Lung Cancer. <i>J Pers Med.</i> 2024 Feb 28;14(3):257.	Opis przypadku
Tian 2024	Tian Y, Liu Z, Pan H et al. Perioperative immune checkpoint blockades improve prognosis of resectable non-small cell lung cancer. <i>Eur J Cardiothorac Surg.</i> 2024 Mar 29;65(4):ezae110.	Nieodpowiednia interwencja
Tong 2022	Tong BC, Gu L, Wang X et al. Perioperative outcomes of pulmonary resection after neoadjuvant pembrolizumab in patients with non-small cell lung cancer. <i>J Thorac Cardiovasc Surg.</i> 2022 Feb;163(2):427-436.	Nieodpowiednia interwencja

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* – analiza kliniczna

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Usuda 2020	Usuda K, Niida Y, Iwai S et al. Activity Predicts the Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitor Treatment in a Patient With Four Lung Cancers. A Case Report. <i>Frontiers in Oncology</i> 2020 Vol. 10.	Opis przypadku
Walles 2020	Walles T, Lucke E, Ganzert C et al. Neoadjuvant immune checkpoint inhibition in resectable lung cancer. <i>Oncology Research and Treatment</i> 2020 Vol. 43 Pages 113.	Abstrakt konferencyjny
Wang 2022	Wang Y, He C, Liu J et al. The Safety and Efficacy of Pre-operative Immunotherapy Combined with Chemotherapy in Patients with Stage IIIA-III B Lung Squamous Cell Carcinoma. <i>Thorac Cardiovasc Surg.</i> 2023 Apr;71(3):222-230.	Nieodpowiednia interwencja
Wu 2022	Wu J, Hou L, E H et al. Real-world clinical outcomes of neoadjuvant immunotherapy combined with chemotherapy in resectable non-small cell lung cancer. <i>Lung Cancer.</i> 2022 Mar;165:115-123.	Nieodpowiednia interwencja
Xu 2022	Xu X, Shi Z, Fu D et al. EGFR mutations and high PD-L1 expression of lung squamous cell carcinoma patients achieving pCR following neoadjuvant immuno-chemotherapy: Case report. <i>Front Oncol</i> 2022 Vol. 12 Pages 1008932	Opis przypadku
Xu 2022	Xu Y, Lyu X, Qin Y et al. Multi-organs perioperative immune-related adverse events and postoperative bronchial anastomotic fistula in a patient receiving neoadjuvant immunotherapy with NSCLC. <i>Thorac Cancer.</i> 2022 Aug;13(16):2340-2345. doi: 10.1111/1759-7714.14567. Epub 2022 Jul 11. PMID: 35815431; PMCID: PMC9376172.	Opis przypadku
Xu 2024	Xu S, Shukuya T, Shimamura S et al. Hyperprogressive disease under anti-PD-1 rechallenge after initial response to anti-PD-1 treatment for non-small cell lung cancer: a case report. <i>Transl Lung Cancer Res.</i> 2024 Mar 29;13(3):666-672.	Opis przypadku
Yun 2023	Yun K, Bazhenova L. PP01.66 A Case of Metastatic HER2-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Treated with Trastuzumab Deruxtecan. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> 2023 Vol. 18 Issue 3 Pages e38.	Nieodpowiednia interwencja
Zhang 2023	Zhang B, Xiao H, Pu X et al. A real-world comparison between neoadjuvant chemoimmunotherapy and chemotherapy alone for resectable non-small cell lung cancer. <i>Cancer Med.</i> 2023 Jan;12(1):274-286.	Nieodpowiednia interwencja
Zhao 2021	Zhao D, Xu L, Wu J et al. Comparisons of Perioperative Outcomes after Neoadjuvant Therapies in Patients with Resectable Non-Small Cell Lung Cancer. <i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine</i> 2021 Vol. 203 Issue 9.	Nieodpowiednia interwencja
Zhao 2022	Zhao D, Xu L, Wu J et al. Comparison of perioperative outcomes among non-small cell lung cancer patients with neoadjuvant immune checkpoint inhibitor plus chemotherapy, EGFR-TKI, and chemotherapy alone: a real-world evidence study. <i>Transl Lung Cancer Res.</i> 2022 Jul;11(7):1468-1478.	Nieodpowiednia interwencja
Zhou 2023	Zhou S, Liu Y, Liu K et al. Comparison of neoadjuvant chemoimmunotherapy and chemotherapy alone for resectable stage III non-small cell lung cancer: a real-world cohort study. <i>Front Immunol.</i> 2023 Dec 22;14:1343504.	Nieodpowiednia interwencja

8.8 Skale i kwestionariusze zastosowane w badaniach włączonych do analizy

8.8.1 Skala TNM

Poniżej przedstawiono klasyfikację zaawansowania zmian nowotworowych w oparciu o skalę TNM, zgodnie z klasyfikacją Union for International Cancer Control (UICC) z 2017 roku.

Tabela 53. Klasyfikacja zaawansowania zmian nowotworowych w oparciu o skalę TNM, zgodnie z klasyfikacją *Union for International Cancer Control (UICC) z 2017 roku (PTOK 2022, Jassem 2021)*.

Stopień sprawności	Objawy
<i>Guz pierwotny (ang. Tumor, T)</i>	
TX	Nie można ocenić guza pierwotnego albo guz rozpoznawany na podstawie stwierdzenia komórek nowotworowych w popłuczynach oskrzelowych, ale niewidoczny radiologicznie lub bronchoskopowo.
T0	Nie ma cech guza pierwotnego.
Tis	Rak przedinwazyjny (<i>in situ</i>).
T1	Guz o największym wymiarze ≤ 3 cm, otoczony mięszem płucnym lub opłucną płucną, w badaniu bronchoskopowy nie nacieka oskrzela głównego.
T1a(mi)	Rak gruczołowy minimalnie inwazyjny.
T1a	Guz o największym wymiarze ≤ 1 cm.
T1b	Guz o największym wymiarze > 1 cm ale ≤ 2 cm.
T1c	Guz o największym wymiarze > 2 cm ale ≤ 3 cm.
T2	Guz o największym wymiarze > 3 cm, ale ≤ 5 cm lub ≥ 1 z następujących cech: naciekający główne oskrzele, ale niedochodzący do rozwidlenia tchawicy, naciekający opłucną trzewną, guz powodujący niedodmę lub obturacyjne zapalenie płuca sięgające okolicy wnęki, obejmujące część płuca lub całe płuco.
T2a	Guz o największym wymiarze > 3 cm ale ≤ 4 cm.
T2b	Guz o największym wymiarze > 4 cm ale ≤ 5 cm.
T3	Guz o największym wymiarze > 5 cm, ale ≤ 7 cm lub ≥ 1 z następujących cech: bezpośrednio naciekający opłucną ścienną, ścianę klatki piersiowej (w tym guz szczytu płuca), nerw przeponowy lub osierdzie, guz z odrębnymi ogniskami raka w obrębie tego samego płata płuca.
T4	Guz o największym wymiarze > 7 cm lub ≥ 1 z następujących cech: naciekający przeponę, śródpiersie, serce, duże naczynia, tchawicę, nerw krtaniowy wsteczny, przelyk, rozwidlenie tchawicy lub trzon kręgu, guz z odrębnymi ogniskami raka w obrębie innego płata tego samego płuca.
<i>Regionalne węzły chłonne (ang. Node, N)</i>	
NX	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych.
N0	Nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych.
N1	Przerzuty w węzłach przyoskrzelowych lub wnękowych po stronie guza lub ich bezpośrednio naciekanie.

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* – analiza kliniczna

Stopień sprawności	Objawy
N2	Przerzuty w węzłach śródpiersiowych po stronie guza i/lub w węzłach pod ostrogą główną.
N3	przerzuty w przeciwległych węzłach wnekowych lub śródpiersia, przerzuty w węzłach nadobojczykowych.
<i>Przerzuty odległe (ang. Metastasis, M)</i>	
MX	Nie można ocenić obecności przerzutów odległych.
M0	Nie stwierdza się przerzutów odległych.
M1a	Odrębne ognisko lub ogniska raka w drugim płucu, ogniska raka w opłucnej lub w osierdziu lub wysięk komórek nowotworowych w jakie opłucnej lub w jamie osierdzia.
M1b	Pojedyncze przerzuty odległe (poza klatka piersiową).
M1c	Mnogie przerzuty odległe (poza klatką piersiową) w jednym lub wielu narządach.

8.8.2 Skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)

Poniżej przedstawiono skalę sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).

Tabela 54. Skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (Interna).

Stopień sprawności	Definicja
0	Prawidłowa sprawność, zdolność wykonywania normalnych czynności bez ograniczeń
1	Obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i zdolność wykonywania lekkiej pracy
2	Zdolność wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność spędzania w łóżku mniej niż połowy dnia
3	Ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku więcej niż połowy dnia
4	Konieczność spędzania w łóżku całego dnia, konieczność stałej opieki z powodu choroby
5	Zgon

8.8.3 Kryteria RECIST 1.1

Aktualne kryteria RECIST opracowano na podstawie wyników prospektywnej analizy porównawczej wpływu różnych metod oceny odpowiedzi na decyzje terapeutyczne w grupie ponad 6 500 chorych, u których wykonano ponad 18 000 badań obrazowych. Oceniając odpowiedź na podstawie każdego wykonanego badania obrazowego, analizuje się dwa rodzaje zmian: zmiany mierzalne (tzw. zmiany docelowe – ang. *target lesions*) oraz zmiany niemierzalne (tzw. zmiany niedocelowe – ang. *non-target lesions*). Pierwszy pomiar (badanie wyjściowe) należy wykonać możliwie najbliżej momentu rozpoczęcia leczenia i nie wcześniej niż cztery tygodnie przed początkiem terapii. Kolejne badania przeprowadzane są w zależności od standardu postępowania w danej chorobie, przeciętnie co 6-9 tygodni.

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* – analiza kliniczna

Tabela 55. Kategorie odpowiedzi zmian mierzalnych według RECIST 1.1 (RECIST).

Kategoria odpowiedzi	Ocena sumy wymiarów zmian mierzalnych
CR	Ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych < 10 mm
PR	Zmniejszenie sumy wymiarów o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym
SD	Zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów PR lub PD
PD	Zwiększenie sumy wymiarów o przynajmniej 20% i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub wystąpienie nowej zmiany

CR – całkowita odpowiedź (ang. *complete response*); PR – częściowa odpowiedź (ang. *partial response*); SD - stabilizacja choroby (ang. *stable disease*); PD - progresja choroby (ang. *progressive disease*).

Tabela 56. Kategorie odpowiedzi zmian niemierzalnych według RECIST 1.1 (RECIST).

Kategoria odpowiedzi	Ocena sumy wymiarów zmian niemierzalnych
CR	Ustąpienie wszystkich zmian niemierzalnych. Wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych < 10 mm. Normalizacja markerów nowotworowych*
nie-CR i nie-PD	Obecność zmian niemierzalnych i/lub utrzymywanie się podwyższonych stężeń markerów nowotworowych*
PD	Wystąpienie nowej zmiany lub jednoznaczne zwiększenie zmian niemierzalnych

* gdy w ocenie odpowiedzi uwzględnia się stężenia markerów nowotworowych; CR – całkowita odpowiedź (ang. *complete response*); PR – częściowa odpowiedź (ang. *partial response*); PD - progresja choroby (ang. *progressive disease*).

Tabela 57. Ogólna odpowiedź na leczenie według RECIST 1.1 (RECIST).

Zmiany mierzalne	Zmiany niemierzalne	Nowa zmiana	Ogólna odpowiedź
CR	CR	Nie	CR
CR lub PR	Nie-CR i nie-PD	Nie	PR
PR	Nie-PD	Nie	PR
SD	Nie-PD	Nie	SD
PD	Każda odpowiedź	Tak lub nie	PD
Każda odpowiedź	PD	Tak lub nie	PD
Każda odpowiedź	Każda odpowiedź	Tak lub nie	PD

CR – całkowita odpowiedź (ang. *complete response*); PR – częściowa odpowiedź (ang. *partial response*); SD - stabilizacja choroby (ang. *stable disease*); PD - progresja choroby (ang. *progressive disease*).

8.8.4 Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 oraz QLQ-LC13

Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 (wersja 3.0) został utworzony przez *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC). Podstawowy kwestionariusz EORTC QLQ-C30 to 30-punktowy instrument przeznaczony do oceny niektórych różnych aspektów, które definiują jakość życia pacjentów onkologicznych.

Kwestionariusz zawiera pięć skal oceniających stan funkcjonalny, które odnoszą się do funkcjonowania fizycznego (ang. *physical functioning*, PF; 1-5), pełnienia ról społecznych (ang. *role functioning*, RF; 6,7), funkcjonowania emocjonalnego (ang. *emotional functioning*, EF; 21-24), pamięci i koncentracji (ang. *cognitive functioning*, CF; 20,25), funkcjonowania społecznego (ang. *social functioning*, SF; 26,27), trzy skale oceniające objawy chorobowe: zmęczenie (10, 12, 18), nudności i wymioty (14, 15) oraz ból (9, 19), a także skalę ogólnej oceny stanu zdrowia/jakości życia (29, 30). Dodatkowo obejmuje on sześć pojedynczych pytań oceniających takie objawy chorobowe, jak: utrata apetytu (13), duszności (8), bezsenność (11), zaparcia (16), biegunkę (17) oraz trudności finansowe będące konsekwencją choroby (28) (Zawisza 2010).

Oprócz EORTC QLQ-C30 dostępne są dwa podstawowe kwestionariusze wywodzące się z EORTC QLQ-C30:

- EORTC QLQ-C15-PAL, skrócona wersja EORTC QLQ-C30 przeznaczona dla pacjentów z paliatywną opieką onkologiczną,
- EORTC QLQ-F17, krótsza, 17-elementowa wersja, która zawiera tylko skale funkcjonalne i skalę ogólnego stanu zdrowia/jakości życia.

Kwestionariusz EORTC QLQ-LC13 to modułowe uzupełnienie podstawowego kwestionariusza jakości życia QLQ-C30 do stosowania w badaniach klinicznych nad rakiem płuca. 13-punktowy moduł kwestionariusza raka płuca obejmuje zarówno wielopunktowe, jak i jednopunktowe pomiary objawów związanych z rakiem płuc (tj. kaszel, krwioplucie, duszność i ból) oraz skutków ubocznych konwencjonalnej chemio- i radioterapii (tj. wypadanie włosów, neuropatia, ból jamy ustnej i dysfagia) (Bergman 1994).

8.9 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: 06.06.2024
§ 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	Rozdział 4.2
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	Rozdział 4.1.1, 4.2.1
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdział 4.1.1, 4.2.1
§ 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	Aneks 8.6
opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks 8.1
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdział 4.1
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdział 4.1, 4.2
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	Rozdział 4.1, 4.2
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdział 4.5
§ 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

Rycina 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych włączonych do opracowania (PRISMA).	20
Rycina 2. Krzywe Kaplana-Meiera w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: przeżycie wolne od zdarzenia (EFS) podczas pierwszej analizy okresowej (Wakelee 2023).	40
Rycina 3. Analiza skuteczności okołooperacyjnego leczenia pembrolizumabem w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: przeżycie wolne od zdarzenia (EFS) – analiza subpopulacji w badaniu KEYNOTE-671 podczas pierwszej analizy okresowej (Wakelee 2023).	41
Rycina 4. Krzywe Kaplana-Meiera w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: przeżycie wolne od zdarzenia (EFS) podczas drugiej analizy okresowej (Spicer 2023a).	43
Rycina 5. Analiza skuteczności okołooperacyjnego leczenia pembrolizumabem w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: przeżycie wolne od zdarzenia (EFS) – analiza subpopulacji w badaniu KEYNOTE-671 podczas drugiej analizy okresowej (Spicer 2023a).	44
Rycina 6. Krzywe Kaplana-Meiera w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: przeżycie całkowite (OS) podczas pierwszej analizy okresowej (Wakelee 2023).	46
Rycina 7. Krzywe Kaplana-Meiera w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: przeżycie całkowite (OS) podczas drugiej analizy okresowej (Spicer 2023a).	47
Rycina 8. Analiza skuteczności okołooperacyjnego leczenia pembrolizumabem w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: przeżycie całkowite (OS) – analiza subpopulacji w badaniu KEYNOTE-671 podczas drugiej analizy okresowej (Spicer 2023a).	48
Rycina 9. Analiza eksploracyjna przeżycia wolnego od zdarzenia według głównej odpowiedzi patologicznej w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania (Wakelee 2023).	50
Rycina 10. Analiza eksploracyjna przeżycia wolnego od zdarzenia według całkowitej odpowiedzi patologicznej w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania (Wakelee 2023).	52
Rycina 11. Jakość życia zależna od zdrowia w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: empiryczna średnia zmiana od wartości wyjściowej w czasie według kwestionariusza EORTC QLQ-C30: ogólny stan zdrowia/jakość życia (Garassino 2024a).	54
Rycina 12. Jakość życia zależna od zdrowia w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: empiryczna średnia zmiana od wartości wyjściowej w czasie według kwestionariusza EORTC QLQ-C30: funkcjonowanie fizyczne (Garassino 2024a).	54
Rycina 13. Jakość życia zależna od zdrowia w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: empiryczna średnia zmiana od wartości wyjściowej w czasie według kwestionariusza EORTC QLQ-C30: pełnienie ról społecznych (Garassino 2024a).	55
Rycina 14. Jakość życia zależna od zdrowia w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: empiryczna średnia zmiana od wartości wyjściowej w czasie według kwestionariusza EORTC QLQ-C30: duszność (Garassino 2024a).	55

Rycina 15. Jakość życia zależna od zdrowia w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: empiryczna średnia zmiana od wartości wyjściowej w czasie według kwestionariusza EORTC QLQ-LC13: kaszel (Garassino 2024a).	56
Rycina 16. Jakość życia zależna od zdrowia w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: empiryczna średnia zmiana od wartości wyjściowej w czasie według kwestionariusza EORTC QLQ-LC13: ból w klatce piersiowej (Garassino 2024a).....	56
Rycina 17. Jakość życia zależna od zdrowia w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: średnia zmiana od wartości wyjściowej do 11. tygodnia leczenia neoadjuwantowego według kwestionariusza EORTC QLQ-C30: ogólny stan zdrowia/jakość życia, funkcjonowanie fizyczne i pełnienie ról społecznych (Garassino 2024a).	58
Rycina 18. Jakość życia zależna od zdrowia w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: średnia zmiana od wartości wyjściowej do 11. tygodnia leczenia neoadjuwantowego według kwestionariusza EORTC QLQ-C30: duszności oraz QLQ-LC13: kaszel i ból w klatce piersiowej (Garassino 2024a).	59
Rycina 19. Jakość życia zależna od zdrowia w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: średnia zmiana od wartości wyjściowej do 10. tygodnia leczenia adjuwantowego według kwestionariusza EORTC QLQ-C30: ogólny stan zdrowia/jakość życia, funkcjonowanie fizyczne i pełnienie ról społecznych (Garassino 2024a).	59
Rycina 20. Jakość życia zależna od zdrowia w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: średnia zmiana od wartości wyjściowej do 10. tygodnia leczenia adjuwantowego według kwestionariusza EORTC QLQ-C30: duszności oraz QLQ-LC13: kaszel i ból w klatce piersiowej (Garassino 2024a).	60
Rycina 21. Jakość życia zależna od zdrowia w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: średnia zmiana od wartości wyjściowej do 10. tygodnia leczenia adjuwantowego według kwestionariusza EORTC QLQ-C30: dodatkowe domeny i objawy (Garassino 2024a).....	61
Rycina 22. Jakość życia zależna od zdrowia w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: średnia zmiana od wartości wyjściowej do 10. tygodnia leczenia adjuwantowego według kwestionariusza EORTC QLQ-LC13: dodatkowe domeny i objawy (Garassino 2024a).....	61
Rycina 23. Procedury chirurgiczne i kompletność wykonanej resekcji w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania (Spicer 2024).	64
Rycina 24. Stan wyjściowy (po lewej stronie) i pooperacyjny (po prawej stronie) węzłów chłonnych w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania (Spicer 2024).....	64
Rycina 25. Analiza skuteczności okołoperacyjnego leczenia pembrolizumabem w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: analiza <i>post hoc</i> w zakresie przeżycia wolnego od zdarzenia (EFS) w podgrupach istotnych pod względem resekcji chirurgicznej (Spicer 2024).....	65
Rycina 26. Liczba zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem pembrolizumabem zgłoszonych do bazy FAERS pomiędzy 2014 a 2023 rokiem, z podziałem na lata (FAERS data).	97
Rycina 27. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem pembrolizumabem odnotowane w systemie FAERS pomiędzy 2014 a 2023 rokiem (FAERS data).....	98

Spis tabel

Tabela 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	12
Tabela 2. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego.....	14
Tabela 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg Wytycznych Przeprowadzenia Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016).....	16
Tabela 4. Charakterystyka referencji uwzględniających wyniki badania KEYNOTE-671.	23
Tabela 5. Charakterystyka badania pierwotnego włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu okołoperacyjnym niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania.....	24
Tabela 6. Charakterystyka badania pierwotnego włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu okołoperacyjnym niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania – cd.	25
Tabela 7. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanego badania klinicznego KEYNOTE-671 włączonego do analizy.	27
Tabela 8. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy.	27
Tabela 9. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z badania pierwotnego KEYNOTE-671, zakwalifikowanego do analizy.....	28
Tabela 10. Porównanie kryteriów włączenia do badania KEYNOTE-671, zakwalifikowanego do analizy z kryteriami włączenia do programu lekowego B.6.	30
Tabela 11. Charakterystyka pacjentów z badania KEYNOTE-671 (populacja ITT)^ (Wakelee 2023, Spicer 2023a).	31
Tabela 12. Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie neoadjuwantowe lub adjuwantowe w badaniu KEYNOTE-671 zakwalifikowanym do analizy (Wakelee 2023 suplement).	34
Tabela 13. Powody dla których pacjentów nie przeszli operacji w trakcie badania (Wakelee 2023 suplement).	35
Tabela 14. Zestawienie punktów końcowych badania KEYNOTE-671, włączonego do analizy.....	37
Tabela 15. Skuteczność okołoperacyjnego leczenia pembrolizumabem w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: kategoryzacja zdarzeń, które przyczyniły się do przeżycia wolnego od zdarzenia (EFS) podczas pierwszej analizy okresowej (Wakelee 2023 suplement).	39
Tabela 16. Skuteczność okołoperacyjnego leczenia pembrolizumabem w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: przeżycie wolne od zdarzenia (EFS) podczas pierwszej analizy okresowej (Wakelee 2023, Wakelee 2023a, Ruck 2024).	40
Tabela 17. Skuteczność okołoperacyjnego leczenia pembrolizumabem w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: przeżycie wolne od zdarzenia (EFS) podczas drugiej analizy okresowej (Spicer 2023a).....	42
Tabela 18. Skuteczność okołoperacyjnego leczenia pembrolizumabem w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: przeżycie całkowite (OS) podczas pierwszej analizy okresowej (Wakelee 2023, Wakelee 2023a, Ruck 2024).	45
Tabela 19. Skuteczność okołoperacyjnego leczenia pembrolizumabem w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: przeżycie wolne od zdarzenia (EFS) podczas drugiej analizy okresowej (Spicer 2023).	46

Tabela 20. Skuteczność leczenia okołoperacyjnego pembrolizumabem w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: główna odpowiedź patologiczna podczas pierwszej analizy okresowej (Wakelee 2023, Wakelee 2023a).	49
Tabela 21. Skuteczność leczenia okołoperacyjnego pembrolizumabem w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: analiza eksploracyjna w zakresie przeżycia wolnego od zdarzenia (EFS) według głównej odpowiedzi patologicznej (Wakelee 2023).	50
Tabela 22. Skuteczność okołoperacyjnego leczenia pembrolizumabem w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: całkowita odpowiedź patologiczna podczas pierwszej analizy okresowej (Wakelee 2023, Wakelee 2023a, Ruck 2024).	51
Tabela 23. Skuteczności leczenia okołoperacyjnego pembrolizumabem w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: analiza eksploracyjna w zakresie przeżycia wolnego od zdarzenia (EFS) według całkowitej odpowiedzi patologicznej (Wakelee 2023).	52
Tabela 24. Skuteczności leczenia okołoperacyjnego pembrolizumabem w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: jakość życia zależna od stanu zdrowia (HRQoL) pomiędzy wartością wyjściową a 11. tygodniem leczenia neoadjuwantowego (Garassino 2024).	57
Tabela 25. Skuteczności leczenia okołoperacyjnego pembrolizumabem w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: jakość życia zależna od stanu zdrowia (HRQoL) pomiędzy wartością wyjściową a 10. tygodniem leczenia adjuwantowego (Garassino 2024).	57
Tabela 26. Wyjściowa charakterystyka pacjentów z badania KEYNOTE-671 przed przystąpieniem do resekcji chirurgicznej (populacja ITT)^ (Wakelee 2023).	62
Tabela 27. Parametry związane z resekcją chirurgiczną (populacja operacyjna) (Spicer 2024).	63
Tabela 28. Profil bezpieczeństwa okołoperacyjnego leczenia pembrolizumabem w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem podczas pierwszej analizy okresowej (Wakelee 2023).	68
Tabela 29. Profil bezpieczeństwa okołoperacyjnego leczenia pembrolizumabem w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem podczas drugiej analizy okresowej (Spicer 2023, Spicer 2023a).	69
Tabela 30. Profil bezpieczeństwa okołoperacyjnego leczenia pembrolizumabem w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące z częstością 10% lub większą w którejkolwiek grupie badawczej podczas pierwszej analizy okresowej (Wakelee 2023).	70
Tabela 31. Profil bezpieczeństwa okołoperacyjnego leczenia pembrolizumabem w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące z częstością 10% lub większą w którejkolwiek grupie badawczej podczas drugiej analizy okresowej (Wakelee 2023).	72
Tabela 32. Profil bezpieczeństwa okołoperacyjnego leczenia pembrolizumabem w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, które wystąpiły w fazie leczenia neoadjuwantowego/chirurgicznego (Wakelee 2023).	74
Tabela 33. Profil bezpieczeństwa okołoperacyjnego leczenia pembrolizumabem w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, które wystąpiły w fazie leczenia adjuwantowego (Wakelee 2023).	76
Tabela 34. Profil bezpieczeństwa okołoperacyjnego leczenia pembrolizumabem w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w fazie leczenia chirurgicznego u pacjentów, którzy przeszli operację w trakcie badania (Wakelee 2023).	77

Tabela 35. Profil bezpieczeństwa okołoperacyjnego leczenia pembrolizumabem w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: przyczyny zgonów w okresie pooperacyjnym u pacjentów, którzy przeszli operację w trakcie badania (Wakelee 2023).	80
Tabela 36. Profil bezpieczeństwa okołoperacyjnego leczenia pembrolizumabem w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym na wszystkich etapach leczenia podczas pierwszej analizy okresowej (Wakelee 2023).	81
Tabela 37. Profil bezpieczeństwa okołoperacyjnego leczenia pembrolizumabem w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym, które wystąpiły w fazie leczenia neoadjuwantowego/chirurgicznego podczas pierwszej analizy okresowej (Wakelee 2023).	82
Tabela 38. Profil bezpieczeństwa okołoperacyjnego leczenia pembrolizumabem w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym, które wystąpiły w fazie leczenia adjuwantowego podczas pierwszej analizy okresowej (Wakelee 2023).	83
Tabela 39. Profil bezpieczeństwa okołoperacyjnego leczenia pembrolizumabem w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym na wszystkich etapach leczenia podczas drugiej analizy okresowej (Spicer 2023a).	85
Tabela 40. Tabela zestawienia działań niepożądanych pogrupowanych według klasyfikacji układów i narządów zgłaszane u pacjentów leczonych pembrolizumabem [^] (ChPL Keytruda).....	88
Tabela 41. Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu pembrolizumabu, raportowanych przez WHO (stan na czerwiec 2024, VigiBase).	99
Tabela 42. Podsumowanie skuteczności okołoperacyjnego leczenia pembrolizumabem w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania na podstawie badania KEYNOTE-671.	106
Tabela 43. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa okołoperacyjnego leczenia pembrolizumabem w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania na podstawie badania KEYNOTE-671.....	106
Tabela 44. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca w bazie Medline (PubMed) na dzień 06.06.2024.	109
Tabela 45. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca w bazie Embase na dzień 06.06.2024.	110
Tabela 46. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca w bazie Cochrane na dzień 06.06.2024.....	111
Tabela 47. Kryteria Cook'a (Cook 1997).	112
Tabela 48. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.....	113
Tabela 49. Zestawienie odrzuconych badań wtórnych, spełniających predefiniowane kryteria włączenia.....	115
Tabela 50. Zestawienie pozostałych odrzuconych badań wtórnych.	117
Tabela 51. Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych.	122
Tabela 52. Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych.	123
Tabela 53. Klasyfikacja zaawansowania zmian nowotworowych w oparciu o skalę TNM, zgodnie z klasyfikacją <i>Union for International Cancer Control</i> (UICC) z 2017 roku (PTOK 2022, Jassem 2021).	128
Tabela 54. Skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (Interna).....	129
Tabela 55. Kategorie odpowiedzi zmian mierzalnych według RECIST 1.1 (RECIST).	130
Tabela 56. Kategorie odpowiedzi zmian niemierzalnych według RECIST 1.1 (RECIST).....	130

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* – analiza kliniczna

Tabela 57. Ogólna odpowiedź na leczenie według RECIST 1.1 (RECIST)..... 130

Bibliografia

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- APD** ██████████ Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1*. Analiza problemu decyzyjnego.
- AWA Opdivo 2024** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.
https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlece-nia_mz/2024/004/AWA/4_AWA_OT.423.1.2.2024_Opdivo_20.03.24_BIP_REO-PTR.pdf [dostęp: 02.07.2024 r.]
- AWA Tagrisso 2022** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.
https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlece-nia_mz/2022/018/AWA/2022_04_27_WOT_AWA_Tagrisso_raport_BIP_2_REO-PTR.pdf [dostęp: 02.07.2024 r.]
- AWA Tecentriq 2023** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.
https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlece-nia_mz/2023/004/AWA/4_AWA_OT.423.1.2.2023_Tecentriq_BIP_REO-PTR.pdf [dostęp: 02.07.2024 r.]
- Bergman 1994** Bergman B, Aaronson NK, Ahmedzai S i wsp. The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. EORTC Study Group on Quality of Life. Eur J Cancer. 1994;30A(5):635-42.
- ChPL Keytruda** https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 10.06.2024 r.]
- Christopoulos 2024** Christopoulos P. The emerging perioperative treatment paradigm for non-small cell lung cancer: a narrative review. Chin Clin Oncol. 2024 Feb;13(1):12.
- Deboever 2023** Deboever N, Zhang J. The opportunities and challenges of perioperative therapy of localized non-small cell lung cancer-thoughts from the KEYNOTE-671 trial. Transl Lung Cancer Res. 2023 Nov 30;12(11):2347-2352.
- EPAR 2024** <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda> [dostęp: 10.06.2024 r.]
- FAERS** January - March 2017 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)
<https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2017-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> [dostęp: 16.11.2023]
- August 5, 2022 Posting | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)
<https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/august-5-2022-posting-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse#April%20-%20June%202018> [dostęp: 10.06.2024 r.]
- January - March 2021 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)
<https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> [dostęp: 10.06.2024 r.]

	<p>April - June 2021 Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event [dostęp: 10.06.2024 r.]</p>
	<p>July - September 2021 Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse [dostęp: 10.06.2024 r.]</p>
	<p>April - June 2022 Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2022-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event [dostęp: 10.06.2024 r.]</p>
FAERS data	<p>https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/33a0f68e-845c-48e2-bc81-8141c6aaf772/state/analysis [dostęp: 10.06.2024 r.]</p>
FDA Label	<p>https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-neoadjuvant-adjuvant-pembrolizumab-resectable-non-small-cell-lung-cancer https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/125514s139lbl.pdf [dostęp: 10.06.2024 r.]</p>
Felip 2021	<p>Felip E, Altorki N, Zhou C i wsp. Adjuvant atezolizumab after adjuvant hemotherapy in resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (Mpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. <i>Lancet</i> 2021;398:1344-57.</p>
Fernando 2018	<p>Fernando HC, Yang J, Ferraro GL i wsp. Randomized, double-blind phase 3 study evaluating neoadjuvant platinum-based chemotherapy with perioperative pembrolizumab or placebo in resectable stage IIB or IIIA NSCLC: KEYNOTE-671. <i>Journal of clinical oncology</i> 2018 Vol. 36 Issue 15</p>
Forde 2022	<p>Forde PM, Spicer J, Lu S i wsp. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. <i>N Engl J Med</i> 2022;386:1973-85.</p>
Garassino 2024	<p>Garasinno MC, Wakelee HA, Spicer J i wsp. Health-related quality of life (HRQoL) outcomes from the randomized, double-blind phase 3 KEYNOTE-671 study of perioperative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer (NSCLC). <i>Journal of Clinical Oncology</i>, volume 42, number 16_suppl.</p>
Garassino 2024a	<p>Garasinno MC, Wakelee HA, Spicer J i wsp. Health-related quality of life (HRQoL) outcomes from the randomized, double-blind phase 3 KEYNOTE-671 study of perioperative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer (NSCLC). <i>ASCO</i>, abstract 8012, May 2024.</p>
Grant 2023	<p>Grant C, Hagopian G, Nagasaka M. Neoadjuvant therapy in non-small cell lung cancer. <i>Crit Rev Oncol Hematol</i>. 2023 Oct;190:104080.</p>
Interna	<p>https://www.mp.pl/interna/table/016_8031 [dostęp: 10.06.2024 r.]</p>
Jassem 2021	<p>Jassem JG. Nowotwory płuca i opłucnej. W: Interna Szczeklika, <i>Medycyna Praktyczna</i>, Kraków; 2021</p>
Marinelli 2023	<p>Marinelli D, Gallina FT, Pannunzio S i wsp. Surgical and survival outcomes with perioperative or neoadjuvant immune-checkpoint inhibitors combined with platinum-based chemotherapy in resectable NSCLC: A systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. <i>Crit Rev Oncol Hematol</i>. 2023 Dec;192:104190.</p>

Nuccio 2023	Nuccio A, Viscardi G, Salomone F i wsp. Systematic review and meta-analysis of immune checkpoint inhibitors as single agent or in combination with chemotherapy in early-stage non-small cell lung cancer: Impact of clinicopathological factors and indirect comparison between treatment strategies. <i>Eur J Cancer</i> . 2023 Dec;195:113404.
O'Brien 2022	O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S i wsp. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol</i> 2022;23:1274-86.
Pasqualotto 2023	Pasqualotto E, Moraes FCA i wsp. PD-1/PD-L1 Inhibitors plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone for Resectable Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Cancers (Basel)</i> . 2023 Oct 26;15(21):5143.
Ponvilawan 2024	Ponvilawan B, Mahadevia H, Qasim H i wsp. Brief Report: Evaluating the Impact of Perioperative Immune Checkpoint Inhibitor in the Treatment of Patients with Resectable Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Clinical Lung Cancer</i> 2024 Vol. 25 Issue 3, pages 254-261.
PTOK 2022	Krzakowski M, Jassem J i wsp. Nowotwory klatki piersiowej. Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. <i>ONKOLOGIA W PRAKTYCE KLINICZNEJ – EDUKACJA</i> 2022, tom 8, nr 1
RECIST	https://journals.viamedica.pl/nowotwory_journal_of_oncology/article/view/NJO.2014.0055/34039 [dostęp: 10.06.2024 r.]
Rozporządzenie MZ 2023	Rozporządzenie z dnia 10 października 2023 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.
Ruck 2024	Ruck JM, Broderick SR. Neoadjuvant and Adjuvant Pembrolizumab for the Treatment of Early-Stage Resectable Non-small Cell Lung Cancer An Editorial Regarding the Interim Data Analysis of the KEYNOTE-671 Phase III Trial of Neoadjuvant and Adjuvant Pembrolizumab. <i>Ann Surg Oncol</i> . 2024 Jan;31(1):4-5.
Shinohara 2023	Shinohara S, Takahashi Y, Masago K i wsp. The beginning of a new era in induction treatment for operable non-small cell lung cancer: a narrative review. <i>J Thorac Dis</i> . 2023 Feb 28;15(2):747-758.
Sorin 2024	Sorin M, Prosty C, Ghaleb L i wsp. Neoadjuvant Chemoimmunotherapy for NSCLC A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>JAMA Oncology</i> ; Published online 21 March 2024.
Spicer 2023	Spicer JD, Gao S, Liberman M i wsp. LBA56 Overall survival in the KEYNOTE-671 study of perioperative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer (NSCLC). <i>Annals of oncology</i> 2023 Vol. 34, S1297-S1298.
Spicer 2023a	Spicer JD, Shugeng G, Liberman M i wsp. Overall survival in the KEYNOTE-671 Study of Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage NSCLC. ESMO conference presentation, 2023
Spicer 2024	Spicer JD, Liberman M, Wakelee H i wsp. Impact of surgical factors on event-free survival in the randomized, placebo-controlled, phase 3 KEYNOTE-671 trial of perioperative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer. Presented at the 60th Annual Meeting of the Society of Thoracic Surgeons; January 27-29, 2024. San Antonio, TX
Szeto 2021	Szeto CH, Shalata W, Yakobson A i wsp. Neoadjuvant and Adjuvant Immunotherapy in Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer, Past, Present, and Future. <i>J Clin Med</i> . 2021 Nov 29;10(23):5614.
Takada 2023	Takada K, Takamori S, Brunetti L i wsp. Impact of Neoadjuvant Immune Checkpoint Inhibitors on Surgery and Perioperative Complications in Patients

	With Non-small-cell Lung Cancer: A Systematic Review. <i>Clin Lung Cancer</i> . 2023 Nov;24(7):581-590.e5.
Tsuboi 2020	Tsuboi M, Luft A, Ursol G et al. 1235TiP Perioperative pembrolizumab + platinum-based chemotherapy for resectable locally advanced non-small cell lung cancer: The phase III KEYNOTE-671 study. <i>Annals of oncology</i> 2020 Vol. 31, pages S801-S802.
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)
VigiBase 2023	https://www.vigiaccess.org/ [dostęp: 10.06.2024 r.]
Wakelee 2023	Wakelee H, Liberman M, Kato T i wsp.; KEYNOTE-671 Investigators. Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>N Engl J Med</i> . 2023 Aug 10;389(6):491-503.
Wakelee 2023 supplement	Suplement to: Wakelee H, Liberman M, Kato T i wsp. Perioperative pembrolizumab for early-stage non-smallcell lung cancer. <i>N Engl J Med</i> 2022;387:491-503.
Wakelee 2023a	Wakelee H, Liberman M, Kato T i wsp. KEYNOTE-671: Randomized, double-blind, phase 3 study of pembrolizumab or placebo plus platinum-based chemotherapy followed by resection and pembrolizumab or placebo for early stage NSCLC. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , volume 41, number 17_supp
Yu 2024	Yu A, Fu F, Li X i wsp. Perioperative immunotherapy for stage II-III non-small cell lung cancer: a meta-analysis base on randomized controlled trials. <i>Front Oncol</i> . 2024 Feb 22;14:1351359.
Zawisza 2010	Zawisza K, Tobiasz-Adamczyk B, Nowak W i wsp. Validity and reliability of the quality of life questionnaire (EORTC QLQ C30) and its breast cancer module (EORTC QLQ BR23). <i>Ginekol Pol</i> . 2010, 81, 262-267
Zhang 2024	Zhang W, Liang Z, Zhao Y i wsp. Efficacy and safety of neoadjuvant immunotherapy plus chemotherapy followed by adjuvant immunotherapy in resectable non-small cell lung cancer: a meta-analysis of phase 3 clinical trials. <i>Front Immunol</i> . 2024 Apr 5;15:1359302.