

Pembrolizumab (Keytruda<sup>®</sup>) w leczeniu  
adjuwantowym chorych  
z niedrobnokomórkowym rakiem płuca  
(NDRP) z wysokim ryzykiem nawrotu po  
całkowitej resekcji i chemioterapii  
opartej na pochodnych platyny

Analiza kliniczna

#### Autorzy

██████████  
████████████████████  
████████████████  
████████████████

#### Wkład pracy

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

████████████████████ wyszukiwanie i selekcja badań;

██████████ koncepcja raportu, kontrola ekstrakcji danych, kontrola syntezy jakościowej i ilościowej, formułowanie wniosków;

██████████ 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](mailto: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         |
| <b>1 Analiza problemu decyzyjnego .....</b>   | <b>12</b> |
| <b>2 Cel analizy .....</b>  | <b>13</b> |
| <b>3 Metodyka.....</b>  | <b>15</b> |
| 3.1 Strategia wyszukiwania badań.....   | 15        |
| 3.2 Kryteria kwalifikacji badań .....   | 16        |
| 3.3 Strategia ekstrakcji danych.....  | 17        |
| 3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań.....  | 17        |
| 3.5 Metody syntezy danych .....   | 18        |
| <b>4 Wyniki .....</b>   | <b>20</b> |
| 4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych .....   | 20        |
| 4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych .....  | 21        |
| 4.2.1 Charakterystyka badań włączonych do analizy .....   | 23        |
| 4.2.1.1 Metodologia badań włączonych do analizy .....   | 23        |
| 4.2.1.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań .....  | 26        |
| 4.2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach.....   | 28        |
| 4.2.1.4 Opis populacji .....  | 29        |
| 4.2.1.4.1 Populacja całkowita (populacja ITT) .....   | 29        |
| 4.2.1.4.2 Populacja pacjentów, którzy przyjęli chemioterapię adjuwantową .....                              | 32        |
| 4.2.1.5 Opis punktów końcowych .....  | 33        |
| 4.3 Analiza skuteczności .....  | 36        |
| 4.3.1 Skuteczność pembrolizumabu w porównaniu z placebo/brakiem leczenia (porównanie bezpośrednie) .....    | 36        |
| 4.3.1.1 Przeżycie wolne od choroby (DFS).....   | 37        |
| 4.3.1.1.1 Populacja ogólna (populacja ITT) .....  | 37        |
| 4.3.1.1.2 Populacja przyjmująca chemioterapię uzupełniającą przed badaniem .....                            | 44        |
| 4.3.1.2 Przeżycie całkowite (OS).....   | 48        |
| 4.3.1.2.1 Populacja ogólna (populacja ITT) .....  | 48        |
| 4.3.1.2.2 Populacja przyjmująca chemioterapię uzupełniającą przed badaniem .....                            | 50        |
| 4.3.1.3 Przeżycie specyficzne dla raka płuca (LCSS) .....   | 53        |
| 4.3.1.4 Jakość życia .....  | 53        |
| 4.4 Analiza bezpieczeństwa .....  | 55        |
| 4.4.1 Bezpieczeństwo pembrolizumabu w porównaniu z placebo/brakiem leczenia (porównanie bezpośrednie) ..... | 55        |
| 4.4.1.1 Zdarzenia niepożądane ogółem .....  | 55        |

|                           |  |            |
|---------------------------|--|------------|
| 4.4.1.2                   | Częste zdarzenia niepożądane .....   | 56         |
| 4.4.1.3                   | Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.....  | 60         |
| 4.4.1.4                   | Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym .....  | 62         |
| 4.4.1.5                   | Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia .....  | 65         |
| 4.4.1.6                   | Zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia .....                                      | 65         |
| 4.4.1.7                   | Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu .....  | 67         |
| 4.5                       | Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych EMA, FDA, URPL ..... | 70         |
| <b>5</b>                  | <b>Ograniczenia .....</b>  | <b>73</b>  |
| <b>6</b>                  | <b>Dyskusja.....</b>   | <b>75</b>  |
| 6.1                       | Dostępne dane i zastosowane metody .....   | 75         |
| 6.2                       | Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych .....   | 76         |
| 6.3                       | Wyniki innych analiz .....   | 82         |
| 6.3.1                     | Metaanalizy i przeglądy systematyczne .....  | 82         |
| 6.3.1.1                   | Olivares-Hernández 2023 .....  | 82         |
| 6.3.1.2                   | Ponvilawan 2024 .....  | 82         |
| 6.3.2                     | Peters 2022 .....  | 84         |
| <b>7</b>                  | <b>Wnioski .....</b>   | <b>86</b>  |
| <b>8</b>                  | <b>Aneks .....</b>   | <b>87</b>  |
| 8.1                       | Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych .....  | 87         |
| 8.2                       | Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane .....   | 89         |
| 8.3                       | Kryteria Cook'a .....  | 90         |
| 8.4                       | Zestawienie odrzuconych badań wtórnych .....   | 91         |
| 8.5                       | Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych .....  | 95         |
| 8.6                       | Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych .....  | 95         |
| 8.7                       | Zestawienie odrzuconych badań rzeczywistej praktyki klinicznej .....                                 | 95         |
| 8.8                       | Skale i kwestionariusze zastosowane w badaniach włączonych do analizy .....                          | 96         |
| 8.8.1                     | Skala sprawności ECOG .....  | 96         |
| 8.8.2                     | Kryteria odpowiedzi na leczenie guzów litych RECIST 1.1.....   | 96         |
| 8.8.3                     | Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 .....   | 97         |
| 8.9                       | Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej .....                              | 100        |
| <b>Spis rycin .....</b>   |  | <b>101</b> |
| <b>Spis tabel .....</b>   |  | <b>103</b> |
| <b>Bibliografia .....</b> |  | <b>106</b> |

## Wykaz skrótów i akronimów

|               |  |
|---------------|--|
| AE            | Zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i> )   |
| AJCC          | <i>American Joint Committee on Cancer</i>  |
| ALK           | Kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. <i>Anaplastic lymphoma kinase</i> )   |
| AOTMiT        | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji   |
| APD           | Analiza problemu decyzyjnego   |
| b.d.          | Brak danych  |
| ChPL          | Charakterystyka produktu leczniczego   |
| CI            | Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )   |
| DFS           | Przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease-free survival</i> )  |
| ECOG          | <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>  |
| EGFR          | Receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (ang. <i>epidermal growth factor receptor</i> )   |
| EMA           | Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )  |
| EORTC QLQ-C30 | Kwestionariusz oceny jakości życia pacjentów z nowotworami (ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30</i> ) |
| EPAR          | Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (ang. <i>European Public Assessment Report</i> )   |
| ESMO          | <i>European Society for Medical Oncology</i>   |
| FAERS         | System zgłaszania zdarzeń niepożądanych (ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i> )  |
| FAS           | Populacja objęta analizą (ang. <i>full analysis set</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 uwarunkowana stanem zdrowia (ang. <i>health-related quality of life</i> )   |
| HTA           | Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )   |
| IA2           | Druga analiza okresowa (ang. <i>second interim analysis</i> )  |
| IA3           | Trzecia analiza okresowa (ang. <i>third interim analysis</i> )   |
| ICD-10        | Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób ICD-10 (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )                                  |
| ITT           | Typ analizy zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i> )   |
| LCSS          | Przeżycie specyficzne dla raka płuca (ang. <i>lung cancer-specific survival</i> )  |
| NCCN          | <i>National Comprehensive Cancer Network</i>   |
| NDRP/ NSCLC   | Niedrobnokomórkowy rak płuca (NSCLC, ang. <i>non-small cell lung cancer</i> )  |
| NNH           | Liczba pacjentów wymagających leczenia, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. <i>number needed to harm</i> )  |
| NNT           | Liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji przez, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. <i>number needed to treat</i> )            |
| NU            | Nie uzyskano   |
| OS            | Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )  |

|             |  |
|-------------|--|
| PD-1        | Receptor programowanej śmierci 1 (ang. <i>programmed death-1</i> )   |
| PD-L1       | Ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. <i>programmed death ligand-1</i> )  |
| PICO(S)     | Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i> )   |
| POChP       | Przewlekła obturacyjna choroba płuc  |
| PRO         | Punkty końcowe raportowane przez pacjentów (ang. <i>patient-reported outcome</i> )   |
| QoL         | Jakość życia (ang. <i>quality of life</i> )  |
| RCT         | Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized 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> )  |
| ROS1        | Protoonkogenna kinaza tyrozynowa (ang. <i>proto-oncogene tyrosine-protein kinase ROS1</i> )  |
| RR          | Ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i> )   |
| rwDFS       | Rzeczywiste przeżycie wolne od choroby (ang. <i>real-world disease-free survival</i> )   |
| TNM         | Klasyfikacja guza pierwotnego uwzględniająca jego wielkość, obecność przerzutów w węzłach chłonnych oraz występowanie przerzutów odległych (ang. <i>tumor nodules metastases</i> ) |
| TPS         | Procentowy wskaźnik proporcji guza (ang. <i>tumor-propotion score</i> )  |
| UICC        | <i>Union for International Cancer Control</i>  |
| WHO         | Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )  |
| WZW         | Wirusowe zapalenie wątroby   |

# Streszczenie

## Tło kliniczne

Rak płuc, wywodzi się z komórek wyścielających drogi oddechowe. Miejscami, w których powstaje są najczęściej oskrzela główne, mniejsze oskrzela prowadzące do segmentów płuca lub drobne oskrzeliki prowadzące do pęcherzyków płucnych. Wyróżnia się trzy główne typy raka płuc: **niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP), stanowiący około 80-85% przypadków**, drobnokomórkowy rak płuca (DRP), odpowiedzialny za około 15% nowotworów płuca oraz rzadkie nowotwory płuc (<5%). Do powstania nowotworu dochodzi na skutek przemiany komórek prawidłowego nabłonka oddechowego w wyniku zaburzeń (w większości mutacji) genów ważnych dla wzrostu komórki i jej podziałów. Zaburzenia te powstają najczęściej na skutek działania czynników rakotwórczych. **Ogółem 5 lat przeżywa 10-15% chorych, u których rozpoznano niedrobnokomórkowego raka płuca (operowanych i nieoperowanych łącznie). Odsetek 5-letnich przeżyć po całkowitej resekcji raka niedrobnokomórkowego w stopniach I, II i IIIA wynosi odpowiednio 60-80%, 40-50% i 15-25%.**

Rak płuca stanowi najczęściej diagnozowany nowotwór złośliwy oraz najczęstszą przyczynę zgonu wśród wszystkich chorób nowotworowych w Polsce. Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów w 2021 roku odnotowano 20 572 nowych zachorowań oraz 20 841 zgonów z powodu raka oskrzeli i płuca. Dane epidemiologiczne obejmujące 11 krajów Unii Europejskiej wykazały, iż w 2017 roku krajem o najwyższym wskaźniku umieralności z powodu raka płuca była Polska.

Leczenie chorych na raka płuca zależy od zaawansowania nowotworu, ale duże znaczenie ma też wydolność poszczególnych narządów i stan ogólny. Leczenie to można podzielić na trzy kategorie: leczenie o założeniu radykalnym, leczenie o założeniu paliatywnym i leczenie objawowe. Podstawowa metoda leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w I, II i u niektórych chorych w IIIA stopniu zaawansowania jest resekcja chirurgiczna. Zakres zabiegu operacyjnego zależy od wielkości guza i jego stosunku do krytycznych struktur anatomicznych oraz wieku chorego i jego wydolności. W przypadku chorych w IIIA oraz IIIB stopniu zaawansowania NDRP, większość z nich powinna otrzymać leczenie skojarzone z udziałem chemioterapii i radioterapii, czasami połączone z chirurgią.

Pembrolizumab w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny został zarejestrowany przez EMA 14.09.2023 roku. Lek ten został uwzględniony w wytycznych *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* z 2024 roku. NCCN rekomenduje aby u pacjentów z całkowicie resekcyjnym NDRP w stadium IIB-III A, stadium IIIB (T3, N2) lub stadium IIA wysokiego ryzyka z delecją eksonu 19 genu *EGFR* lub substytucją L858R eksonu 21 genu *EGFR* lub z rearanżacją *ALK*, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię adjuwantową i nie mają przeciwwskazań do stosowania inhibitorów immunologicznego punktu kontrolnego, podawać pembrolizumab 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni przez okres do 1 roku jako terapię adjuwantową. Co istotne - wytyczne NCCN powołują się na badanie PEARLS/KEYNOTE-091, w którym stosowana była 7 wersja klasyfikacji TNM. Obecna, 8 wersja klasyfikacji TNM chorych z badania reestracyjnego klasyfikuje jako IB, II, IIIA lub IIIB.

Wnioskuje się o refundację terapii pembrolizumabem (Keytruda®) dla chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IB, II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania (według 8 edycji klasyfikacji TNM) z ekspresją PD-L1 <50%, bez mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1*, po radykalnym leczeniu chirurgicznym do leczenia uzupełniającego (adjuwantowego) z wykorzystaniem pembrolizumabu w monoterapii.

Intencją jest umożliwienie otrzymania terapii adjuwantowej stosowanej z zamiarem wyleczenia u chorych, którzy z różnych powodów nie otrzymali leczenia przedoperacyjnego pembrolizumabem. Wniosek refundacyjny dla leczenia okołoperacyjnego pembrolizumabem tj. zarówno przed- jak i po zabiegu chirurgicznym, wg badania KEYNOTE-671, został już przedłożony do Ministra Zdrowia w ramach wspólnego programu lekowego. Chorzy z wczesnym rakiem płuca, bez mutacji aktywujących w genie *EGFR* oraz rearanżacji w genie *ALK* i *ROS1* z poziomem ekspresji PD-L1 <50%

obecnie nie mają dostępu do żadnej celowanej opcji leczenia, a po otrzymaniu chemioterapii adjuwantowej po zabiegu chirurgicznym są jedynie poddawani obserwacji. Terapia adjuwantowa pembrolizumabem pozwoli uzyskać pełne spektrum dostępu do immunoterapii stosowanej z zamiarem wyleczenia raka płuca.

Co istotne podkreślenia - terapia pembrolizumabem uzyskała najwyższą możliwą ocenę „A” w skali ESMO-MCBS, przeznaczoną jedynie dla terapii stosowanych z intencją wyleczenia nowotworu. Ocenę „A” otrzymało dotychczas 47 terapii przeciwnowotworowych, w tym jedynie 6 stosowanych w leczeniu radykalnym raka płuca (ESMO-MCBS).

## Cel opracowania

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa pembrolizumabu (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IB, II, IIIA lub IIIB (według 8 edycji klasyfikacji TNM) stopniu zaawansowania, z ekspresją PD-L1 <50%, bez mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1*, u których istnieje wysokie ryzyko nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

## Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym niedrobnokomórkowego raka płuca w bazach MEDLINE, EMBASE i Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Poszukiwano badań pierwotnych i wtórnych spełniających predefiniowane kryteria. Ocenę wiarygodności badań pierwotnych przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Handbook.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano i zakwalifikowano do analizy jedno randomizowane badanie kliniczne III fazy (PEARLS/KEYNOTE-091) dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca we wczesnym stadium zaawansowania, po całkowitej resekcji, w porównaniu do braku leczenia. Wyniki skuteczności z badania PEARLS/KEYNOTE-091 przedstawiono dla populacji ogólnej, populacji która przed badaniem przyjęła chemioterapię uzupełniającą i/lub wykazywała ekspresję PD-L1 <50%, zgodnie z wnioskowanym wskazaniem. Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona została dla całej populacji badania PEARLS/KEYNOTE-091, niezależnie od tego czy pacjenci przyjęli chemioterapię adjuwantową i czy wykazywali ekspresję PD-L1 <50%.

## Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu w porównaniu do braku leczenia oceniono na podstawie wyników badania PEARLS/KEYNOTE-091. Pacjenci włączeni do badania w zależności od przydziału w wyniku randomizacji, otrzymywali pembrolizumab w dawce 200 mg lub placebo, co 3 tygodnie do 18 cykli. Chemioterapia uzupełniająca nie była obowiązkowa, ale była rozważana u pacjentów z chorobą w stadium IB i zalecana u pacjentów z chorobą w stadium II i IIIA, zgodnie z krajowymi i lokalnymi wytycznymi. Do czasu przeprowadzenia drugiej analizy okresowej (data odcięcia danych: 20.09.2021 r.) w badaniu PEARLS/KEYNOTE-091 mediana czasu trwania obserwacji pacjentów wynosiła 32,4 mies. (zakres: 0,6-68). Z kolei mediana czasu trwania obserwacji pacjentów w trzeciej analizie okresowej (data odcięcia danych: 24.01.2023 r.) wynosiła 46,7 mies. (zakres: 0,6-84,2). Wyniki z pierwszej analizy okresowej nie są omówione w analizie klinicznej, ponieważ nie zostały opublikowane. Wyniki finalnej analizy z badania PEARLS/KEYNOTE-091 również nie są na chwilę obecną opublikowane.

Skuteczność pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym w porównaniu do braku leczenia (placebo) w populacji ogólnej (N=1 177) i subpopulacji wykazującej ekspresję PD-L1 <50% (N=844)

Skuteczność pembrolizumabu wśród pacjentów z wczesnym stadium zaawansowania niedrobnokomórkowego raka płuca, po całkowitej resekcji, przedstawiono w oparciu



o pierwszorzędowy punkt końcowy z badania PEARLS/KEYNOTE-091 – przeżycie wolne od nawrotu choroby (DFS) wg oceny badacza oraz drugorzędowy punkt końcowy – przeżycie całkowite (OS).

Całkowite przeżycie, będące standardowym punktem końcowym w badaniach klinicznych dotyczących raka płuc, choć prosty w pomiarze, wymaga lat obserwacji i zależy od zastosowanych kolejnych linii leczenia. Dlatego zastępcze punkty końcowe, które umożliwiają wcześniejszą ocenę efektów leczenia, można uznać za predyktory długoterminowych wyników przeżycia. Pośrednie punkty końcowe, takie jak przeżycie wolne od choroby, zostały wykorzystane jako główne punkty końcowe skuteczności w badaniach klinicznych dotyczących leczenia adjuwantowego u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po resekcji, a także w rzeczywistych warunkach praktyki klinicznej.

W praktyce klinicznej wykazano również, że rzeczywiste przeżycie wolne od choroby ma istotnie dodatnią korelację z OS w całkowicie wyciętym NDRP.

W czasie mediany 32,4 mies. obserwacji terapia pembrolizumabem w porównaniu do braku leczenia wiązała się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka nawrotu choroby o 24% w populacji ogólnej (HR=0,76; 95%CI: 0,63; 0,91; p=0,001).

Mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta zarówno w grupie pembrolizumabu jak i placebo (HR=0,87; 95%CI: 0,67; 1,15; p=0,17). Dane dotyczące OS z drugiej analizy okresowej były niedojrzałe. W następnych analizach okresowych ocena OS będzie kontynuowana.

Trzecia analiza okresowa przedstawiła zaaktualizowane dane dotyczące DFS. Wykazano w niej, że terapia pembrolizumabem w porównaniu do braku leczenia wiązała się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka nawrotu choroby o 19% w populacji ogólnej (HR=0,81; 95%CI: 0,68; 0,96) i zmniejszeniem ryzyka nawrotu choroby o 21% w populacji wykazującej ekspresję PD-L1 <50% (HR=0,79; 95%CI: 0,65; 0,96).

Wstępne wyniki analizy eksploracyjnej dotyczącej jakości życia, pokazały że leczenie pembrolizumabem nie wpływa negatywnie na jakość życia. Jakość życia oceniano za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30.

Skuteczność pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym w porównaniu do braku leczenia (placebo) w populacji, która przyjęła chemioterapię uzupełniającą (N=1 010) i subpopulacji wykazującej ekspresję PD-L1 <50% (N=726)

Przyjęcie chemioterapii uzupełniającej po całkowitej resekcji guza nowotworowego jest jednym z kryteriów kwalifikacji, aby włączyć pacjenta do programu lekowego we wnioskowanym wskazaniu. W trzeciej analizie okresowej (data odcięcia danych: 24.01.2023 r.) przedstawiono wyniki dla przeżycia wolnego od choroby (DFS) w przedstawionej subpopulacji i wykazano, że terapia pembrolizumabem w porównaniu do braku leczenia wiązała się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka nawrotu choroby o 24% w danej populacji (HR=0,76; 95%CI: 0,64; 0,91) i zmniejszeniem ryzyka nawrotu choroby o 28% w populacji wykazującej ekspresję PD-L1 <50% (HR=0,72; 95%CI: 0,59; 0,89).

W czasie przeprowadzania trzeciej analizy okresowej, wyniki OS nie były jeszcze w pełni dojrzałe i nie została osiągnięta mediana przeżycia całkowitego zarówno w grupie pembrolizumabu, jak i placebo. Eksploracyjna analiza OS wykazała tendencję na korzyść pembrolizumabu w porównaniu z placebo. Leczenie pembrolizumabem osób, które przyjęły chemioterapię uzupełniającą, wiązało się z większym prawdopodobieństwem zmniejszenia ryzyka zgonu o 21% w porównaniu do placebo (HR=0,79; 95%CI: 0,62; 1,01).

Bezpieczeństwo leczenia adjuwantowego przy zastosowaniu pembrolizumabu w porównaniu do braku leczenia uzupełniającego (placebo) w populacji as treated, niezależnie od ekspresji PD-L1 oraz po przyjętej chemioterapii uzupełniającej (N=1 161)

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona została w populacji as treated badania PEARLS/KEYNOTE-091. Populację as treated stanowili wszyscy pacjenci poddani randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę pembrolizumabu lub placebo (w grupie kontrolnej), niezależnie od ekspresji PD-L1.

Zgodnie z oczekiwaniami autorów, dotyczącymi badania kontrolowanego placebo, zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie pembrolizumabu niż w grupie placebo. Zdarzenia niepożądane były możliwe do opanowania, a uczestnicy w grupie pembrolizumabu otrzymali medianę 17 z planowanych 18 podań badanej interwencji.

Leczenie pembrolizumabem w porównaniu do braku leczenia (placebo) różniło się istotnie statystycznie w odniesieniu do wystąpienia:

- jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego dowolnego stopnia (RR=1,05; 95%CI: 1,02; 1,09; p=0,001);
- jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego 3.-5. stopnia (RR=1,32; 95%CI: 1,11; 1,58; p=0,002);
- ciężkiego zdarzenia niepożądanego (RR=1,58; 95%CI: 1,25; 2,00; p<0,001);
- zdarzenia niepożądanego prowadzącego do przerwania leczenia (RR=1,53; 95%CI: 1,28; 1,82; p<0,001);
- zdarzenia niepożądanego prowadzącego do zaprzestania leczenia (RR=3,39; 95%CI: 2,35; 4,88; p<0,001).

Terapia pembrolizumabem w odniesieniu do jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia i w porównaniu do braku leczenia wiązała się z istotnie statystycznie:

- **mniejszym ryzykiem wystąpienia:** wzrostu masy ciała 1.-2. stopnia (RR=0,80; 95%CI: 0,65; 0,98; p=0,031) i parestezji 1.-2. stopnia (RR=0,56; 95%CI: 0,32; 0,99; p=0,047);
- **większym ryzykiem wystąpienia:** świądu 1.-2. stopnia (RR=1,73; 95%CI: 1,32; 2,25; p<0,001), niedoczynności tarczycy 1.-2. stopnia (RR=4,42; 95%CI: 2,95; 6,60; p<0,001), bólu stawów 1.-2. stopnia (RR=1,41; 95%CI: 1,07; 1,85; p=0,015), nadczynności tarczycy 1.-2. stopnia (RR=3,59; 95%CI: 2,13; 6,08; p<0,001), zapalenia nosogardła 1.-2. stopnia (RR=1,57; 95%CI: 1,02; 2,40; p=0,040), wysypki 1.-2. stopnia (RR=1,62; 95%CI: 1,04; 2,54; p=0,034), wysypki plamisto-grudkowej 1.-2. stopnia (RR=2,00; 95%CI: 1,19; 3,38; p=0,009), bólu mięśni 1.-2. stopnia (RR=2,34; 95%CI: 1,29; 4,23; p=0,005), produktywnego kaszlu 1.-2. stopnia (RR=2,47; 95%CI: 1,37; 4,45; p=0,003) i zapalenia pęcherzyków płucnych 1.-2. stopnia (RR=2,25; 95%CI: 1,15; 4,41; p=0,017).

Wśród zdarzeń niepożądanych powiązanych ze stosowanym leczeniem, o podłożu immunologicznym i prowadzącymi do zaprzestania leczenia, **terapia pembrolizumabem wiązała się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia:**

- zdarzenia związane ze stosowanym leczeniem: jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego 1.-2. stopnia (RR=1,25; 95%CI: 1,12; 1,39; p<0,001), jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego 3.-5. stopnia (RR=3,53; 95%CI: 2,30; 5,42; p<0,001), niedoczynności tarczycy 1.-2. stopnia (RR=5,96; 95%CI: 3,72; 9,55; p<0,001), świądu 1.-2. stopnia (RR=1,78; 95%CI: 1,32; 2,40; p<0,001), biegunki 1.-2. stopnia (RR=1,48; 95%CI: 1,04; 2,11; p=0,031), nadczynności tarczycy 1.-2. stopnia (RR=3,54; 95%CI: 2,02; 6,21; p<0,001), bólu stawów 1.-2. stopnia (RR=1,75; 95%CI: 1,12; 2,75; p=0,014), wysypki plamisto-grudkowej 1.-2. stopnia (RR=2,70; 95%CI: 1,44; 5,04; p=0,002), wysypki 1.-2. stopnia (RR=1,94; 95%CI: 1,10; 3,45; p=0,023);
- zdarzenia o podłożu immunologicznym: jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego 1.-2. stopnia (RR=2,82; 95%CI: 2,17; 3,66; p<0,001), jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego 3.-5. stopnia (RR=4,19; 95%CI: 2,19; 8,01; p<0,001), niedoczynności tarczycy 1.-2. stopnia (RR=4,42; 95%CI: 2,95; 6,60; p<0,001), nadczynności tarczycy 1.-2. stopnia (RR=3,59; 95%CI: 2,13; 6,08; p<0,001), zapalenia pęcherzyków płucnych 1.-2. stopnia (RR=2,47; 95%CI: 1,31; 4,65; p=0,005);
- zdarzenia prowadzące do zaprzestania leczenia: jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego (RR=3,39; 95%CI: 2,35; 4,88; p<0,001), zapalenia pęcherzyków płucnych (RR=5,26; 95%CI: 1,82; 15,23; p=0,002).

Zdarzenia niepożądane doprowadziły do zgonu 11 (2%) pacjentów z grupy pembrolizumabu i 6 (1%) pacjentów z grupy placebo. Wśród pacjentów z grupy pembrolizumabu, 4 (1%) z nich zmarło z powodu

zdarzeń związanych z leczeniem. Jeden z nich zmarł na skutek wstrząsu kardiogennego i zapalenia mięśnia sercowego, drugi z powodu wstrząsu septycznego i zapalenia mięśnia sercowego, trzeci z powodu zapalenia płuc i czwarty z powodu nagłej śmierci. Żaden zgon nie został przypisany leczeniu w grupie placebo. **Leczenie pembrolizumabem nie wiązało się ze zwiększonym ryzykiem zgonu w porównaniu do placebo.**

## Wyniki przeglądu badań wtórnych

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 2 badanie wtórne: Olivares-Hernández 2023 i Ponvilawan 2024. Celem przeglądu Olivares-Hernández 2023 był opis stanu wiedzy na temat obecnych i przyszłych metod immunoterapii dostępnych w leczeniu NDRP. Przegląd systematyczny Olivares-Hernández 2023 nie został włączony do niniejszej analizy klinicznej ze względu na niespełnienie kryteriów kwalifikacji. W przeglądzie przedstawiono opis przeprowadzonych dotychczas badań klinicznych w leczeniu m.in. miejscowego oraz miejscowo zaawansowanego raka płuca. Prezentowany opis zawierał krótką charakterystykę poszczególnych badań klinicznych oraz kluczowe wyniki. W ramach przeglądu omówiono różnice pomiędzy badaniem klinicznym pembrolizumabu (PEARLS/KEYNOTE-091), a badaniem klinicznym przeprowadzonym dla atezolizumabu (IMpower010). Z kolei celem przeglądu Ponvilawan 2024 było określenie korzyści ze stosowania chemioterapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej w połączeniu z inhibitorami immunologicznymi punktu kontrolnego ukierunkowanymi na PD1/PD-L1 w resekcyjnym NDRP oraz ocena korzyści w zależności od zastosowanego leczenia (neoadjuwantowego, adjuwantowego i okołooperacyjnego). Przegląd systematyczny Ponvilawan 2024 nie został włączony do niniejszej analizy klinicznej ze względu na niespełnienie kryteriów kwalifikacji. W publikacji tej przedstawiono wyniki z badania PEARLS/KEYNOTE-091, ale nie wyodrębniono w nim wyników dla populacji z PD-L1 <50%, która jest populacją wnioskowaną.

## Wnioski

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym wykazano, że pembrolizumab w leczeniu adjuwantowym pacjentów we wczesnym stadium niedrobnokomórkowego raka płuca, wykazujących ekspresję PD-L1 <50% i będących po całkowitej resekcji oraz chemioterapii adjuwantowej, wiąże się z istotną statystycznie poprawą przeżycia wolnego od choroby w porównaniu do braku leczenia uzupełniającego. Jak wskazują wyniki badania PEARLS/KEYNOTE-091 leczenie adjuwantowe pembrolizumabem u pacjentów z NDRP po całkowitej resekcji i chemioterapii adjuwantowej, powoduje redukcję ryzyka nawrotu choroby o 24%. Eksploracyjna analiza przeżycia całkowitego wykazała tendencję na korzyść pembrolizumabu w porównaniu z placebo. Leczenie pembrolizumabem osób, które przyjęły chemioterapię uzupełniającą, wiązało się z większym prawdopodobieństwem zmniejszenia ryzyka zgonu o 21%. Ostateczne wyniki dotyczące przeżycia całkowitego będą zaprezentowane w przyszłych analizach okresowych, które nie zostały dotychczas opublikowane.

Profil bezpieczeństwa terapii adjuwantowej pembrolizumabem, był możliwy do kontrolowania. Zgodnie z oczekiwaniami dotyczącymi badania kontrolowanego placebo, zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie pembrolizumabu niż w grupie placebo. Podczas leczenia pembrolizumabem ryzyko względne wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych 3.-5. stopnia, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zaprzestania leczenia, było istotnie statystycznie wyższe w porównaniu do braku leczenia.

Leczenie pembrolizumabem różniło się istotnie statystycznie względem placebo w zakresie następujących zdarzeń niepożądanych: niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, ból stawów, ból mięśni, wysypka oraz zapalenie pęcherzyków płucnych. Co więcej, pembrolizumab, ze względu na mechanizm działania, powodował także większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym.

Na podstawie analizy eksploracyjnej i w oparciu o jej wczesne wyniki, ogólny stan zdrowia/jakość życia były stabilne w czasie zarówno w grupie pembrolizumabu, jak i placebo. Jakość życia oceniano za pomocą kwestionariusza EORT QLQ-C30.

Pembrolizumab, jako kolejny inhibitor PD-1 (obok atezolizumabu), w wyniku pozytywnej decyzji refundacyjnej stanowiłby leczenie uzupełniające wśród osób z NDRP z ekspresją PD-L1 <50%, bez mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1*, u których istnieje wysokie ryzyko nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny, wypełniając tym samym lukę terapeutyczną w obecnym programie lekowym, bowiem chorzy z ekspresją PD-L1 >50% mogą uzyskać dostęp do terapii atezolizumabem, natomiast chorzy z ekspresją PD-L1 <50% są pozbawieni dostępu do immunoterapii. Celem leczenia wczesnego etapu raka płuca jest wyleczenie choroby lub zapewnienie długoterminowej remisji, a pembrolizumab, realizując te cele terapeutyczne, staje się standardem terapii, ocenionym w skali ESMO-MCBS na najwyższą notę „A” dla terapii z intencją wyleczenia, rekomendowanym w najnowszych międzynarodowych wytycznych klinicznych z najwyższym poziomem rekomendacji.

# 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 adjuwantowym osób dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IB, II, IIIA lub IIIB (według 8 edycji klasyfikacji TNM) stopniu zaawansowania, z ekspresją PD-L1 <50%, bez mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1*, u których istnieje wysokie ryzyko nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis celu analizy przedstawiony wg schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*).

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

| Kryterium            | Charakterystyka   |
|----------------------|---|
| Populacja (P)        | Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IB, II, IIIA lub IIIB (według 8 edycji klasyfikacji TNM) stopniu zaawansowania, z ekspresją PD-L1 <50%, bez mutacji w genie <i>EGFR</i> oraz rearanżacji w genach <i>ALK</i> i <i>ROS1</i> , będący po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny. |
| Interwencja (I)      | Pembrolizumab (Keytruda®), stosowany zgodnie z ChPL   |
| Komparator (C)       | Placebo/brak leczenia   |
| Efekty zdrowotne (O) | Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease-free survival, DFS</i>),</li> <li>• przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival, OS</i>).</li> </ul> Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane.</li> </ul>                     |
| Typ badań (S)        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• badania pierwotne,</li> <li>• badania wtórne.</li> </ul>   |

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest zawężone (kryteriami włączenia do programu lekowego) względem wskazania rejestracyjnego pembrolizumabu i obejmuje dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w stadium IB, II, IIIA lub IIIB (według 8 edycji klasyfikacji TNM), z ekspresją PD-L1 na <50% komórek guza, bez mutacji w genie *EGFR* oraz bez rearanżacji genów *ALK* i *ROS1*, u których występuje wysokie ryzyko nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

Analizowaną technologią wnioskowaną jest zastosowanie produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab) jako terapii adjuwantowej, w dawkowaniu zgodnym z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) oraz Programu Lekowego. Szczegółowe informacje dotyczące preparatu Keytruda® (tj. mechanizm działania, dawkowanie, sposób podania, działania niepożądane) przedstawiono w dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

Wyboru komparatorów dla analizowanej terapii dokonano w oparciu o aktualną sytuację refundacyjną w Polsce, stosowaną w Polsce praktykę kliniczną oraz krajowe i światowe wytyczne postępowania klinicznego. Obecnie w Polsce pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca mogą być leczeni w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10:C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10:C45)”.

Najbardziej odpowiednim komparatorem, z którym można porównać produkt leczniczy Keytruda® (pembrolizumab) w ramach wnioskowanego wskazania, wydaje się być placebo/brak leczenia.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

Do ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności leczenia pembrolizumabem w niniejszej analizie będą należeć: przeżycie wolne od choroby (DFS) oraz przeżycie całkowite (OS). DFS zdefiniowano jako czas między datą randomizacji i datą wystąpienia pierwszego nawrotu (nawrót miejscowy/regionalny, przerzuty odległe) ocenionego przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumor 1.1*), pojawienia się drugiego pierwotnego NDRP lub innego nowotworu złośliwego lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co wystąpiło wcześniej. OS zdefiniowano jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. OS będące standardowym punktem końcowym w badaniach klinicznych dotyczących raka płuc, choć prosty w pomiarze, wymaga lat obserwacji i zależy od zastosowanych kolejnych linii leczenia. Dlatego zastępcze punkty końcowe, które umożliwiają wcześniejszą ocenę efektów leczenia, można uznać za predyktory długoterminowych wyników przeżycia (FDA 2022, Mauguen 2013). Pośrednie punkty końcowe, takie jak DFS, zostały wykorzystane jako główne punkty końcowe skuteczności w badaniach klinicznych dotyczących leczenia adjuwantowego u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po resekcji, a także w rzeczywistych warunkach praktyki klinicznej (West 2022).

W praktyce klinicznej wykazano również, że rzeczywiste przeżycie wolne od choroby (ang. *real-world disease-free survival*, rwDFS) ma istotnie dodatnią korelację z OS w całkowicie wyciętym NDRP (West 2023).

W ramach analizy bezpieczeństwa oceniane będą wszystkie zdarzenia niepożądane raportowane w danym badaniu.

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

## 3 Metodyka

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych oraz wtórnych pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IB, II, IIIA lub IIIB (według 8 edycji klasyfikacji TNM) stopniu zaawansowania, z ekspresją PD-L1 <50%, bez mutacji w genie *EGFR* oraz rearanzacji w genach *ALK* i *ROS1*, u których istnieje wysokie ryzyko nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

### 3.1 Strategia wyszukiwania badań

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem badań pierwotnych oraz wtórnych (przeeglądów systematycznych i metaanaliz) dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym niedrobnokomórkowego raka:

- Medline (PubMed): do 23.07.2024,
- EMBASE (Embase.com): do 23.07.2024,
- Cochrane Library: do 23.07.2024.

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 (■), a następnie sprawdzona przez drugiego (■). 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 (■■). 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 (■■.).



## 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 kwalifikowano przeglądy systematyczne (spełniające co najmniej 4 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 8.3) , a także pod warunkiem, iż miały zdefiniowane źródła danych oraz strategie wyszukiwania w co najmniej 2 bazach danych), w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym niedrobnokomórkowego raka płuca.

Tab. 2. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego.

| Parametr        | Kryteria włączenia   | Kryteria wyłączenia  |
|-----------------|--|--|
| Populacja       | Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IB, II, IIIA lub IIIB (według 8 edycji klasyfikacji TNM) stopniu zaawansowania, z ekspresją PD-L1 <50%, bez mutacji w genie <i>EGFR</i> oraz rearanżacji w genach <i>ALK</i> i <i>ROS1</i> , będący po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny.  | Niespełnienie kryteriów włączenia  |
| Interwencja     | Pembrolizumab (Keytruda®), stosowany zgodnie z ChPL  | Niespełnienie kryteriów włączenia  |
| Komparator      | Placebo/brak leczenia  | Inne komparatory   |
| Punkty końcowe  | Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease-free survival</i>, DFS),</li> <li>• przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS).</li> </ul> Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane.</li> </ul>  | Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia   |
| Typ badań       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• prospektywne, kontrolowane badania kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych</li> <li>• badania kliniczne bez randomizacji,</li> <li>• badania kliniczne jednoramienne,</li> <li>• badania dotyczące efektywności praktycznej (pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne, rejestry pacjentów),</li> <li>• przeglądy systematyczne</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• prace przeglądowe i pogładowe,</li> <li>• opisy przypadków, opisy serii przypadków,</li> <li>• przeglądy niesystematyczne</li> </ul>            |
| Stan publikacji | Badania opublikowane w formie pełnotekstowej   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• raporty badań klinicznych,</li> <li>• listy do redakcji,</li> <li>• doniesienia konferencyjne,</li> <li>• wersja edytorska artykułu.</li> </ul> |
| 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 (■■■■), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego badacza (■■■■), pod kątem dokładności. Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

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

### 3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań

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

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

Wiarygodność randomizowanych badań klinicznych oceniono przy użyciu procedury oceny ryzyka błędu systematycznego (Aneks 8.2) 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 (Tab. 3).

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

| Typ badania                            | Rodzaj badania | Opis podtypu  |
|--|----------------|---|
| Przegląd systematyczny RCT             | IA             | Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.   |
|  | IB             | Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.   |
| Badanie eksperymentalne                | IIA            | Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised 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 równoczesową grupą kontrolną.   |
|  | IIIC           | Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.  |
|  | IIID           | Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową 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 (*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 (NNT, ang. *number needed to treat* lub NNH, ang. *number needed to harm*). W odniesieniu do zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*) w analizie skuteczności przedstawiano wyniki opublikowane w postaci ilorazu ryzyka (HR, ang. *hazard ratio*), wraz z 95% przedziałem ufności.

Dane analizowano przy pomocy Microsoft Excel (Microsoft 365). Do szczytywania danych z wykresów wykorzystano program WebPlotDigitizer.

## 4 Wyniki

### 4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych

Do dnia 23.07.2024 nie odnaleziono przeglądów systematycznych i metaanaliz dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z placebo w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP).

Wykluczone badania wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione w aneksie 8.4.

Wśród odnalezionych opracowań wtórnych zidentyfikowano przegląd systematyczny Olivares-Hernández 2023. Celem tego przeglądu był opis stanu wiedzy na temat obecnych i przyszłych metod immunoterapii dostępnych w leczeniu NDRP. Przegląd systematyczny Olivares-Hernández 2023 nie został włączony do niniejszej analizy klinicznej ze względu na niespełnienie kryteriów kwalifikacji. W przeglądzie przedstawiono opis przeprowadzonych dotychczas badań klinicznych w leczeniu m.in. miejscowego oraz miejscowo zaawansowanego raka płuca. Prezentowany opis zawierał krótką charakterystykę poszczególnych badań klinicznych oraz kluczowe wyniki. W ramach przeglądu omówiono różnice pomiędzy badaniem klinicznym pembrolizumabu (PEARLS/KEYNOTE-091), a badaniem klinicznym przeprowadzonym dla atezolizumabu (IMpower010).

Ze względu na fakt, że w ramach krótkiego opisu badania klinicznego PEARLS/KEYNOTE-091, przytoczono wyniki dotyczące przeżycia wolnego od choroby (DFS), przegląd systematyczny Olivares-Hernández 2023 krótko opisano w dyskusji w rozdziale 6.3.1.1.

Kolejnym odnalezionym opracowaniem wtórnym był Ponvilawan 2024, którego celem było określenie korzyści ze stosowania chemioterapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej w połączeniu z inhibitorami immunologicznymi punktu kontrolnego ukierunkowanymi na PD1/PD-L1 w resekcyjnym NDRP oraz ocena korzyści w zależności od zastosowanego leczenia (neoadjuwantowego, adjuwantowego i okołoperacyjnego). W przeglądzie tym przedstawiono wyniki z badania PEARLS/KEYNOTE-091, ale przegląd ten nie został włączony do części głównej, ze względu na brak wyników dla populacji wnioskowanej. Przegląd Ponvilawan 2024 został omówiony w dyskusji w rozdziale 6.3.1.2.

## 4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania badań pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) oceniono pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wykluczano publikacje napisane w językach innych niż polski i angielski.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (██████████). 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 (██████████).

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

Do dnia 23.07.2024 zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 1 randomizowane badanie kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych po całkowitej resekcji niedrobnokomórkowego raka płuca w IB-IIIa (według 7 edycji klasyfikacji TNM) stopniu zaawansowania: EORTC-1416-LCG/ETOP 8-15-PEARLS/KEYNOTE-091 (zwane dalej PEARLS/KEYNOTE-091), opisane w:

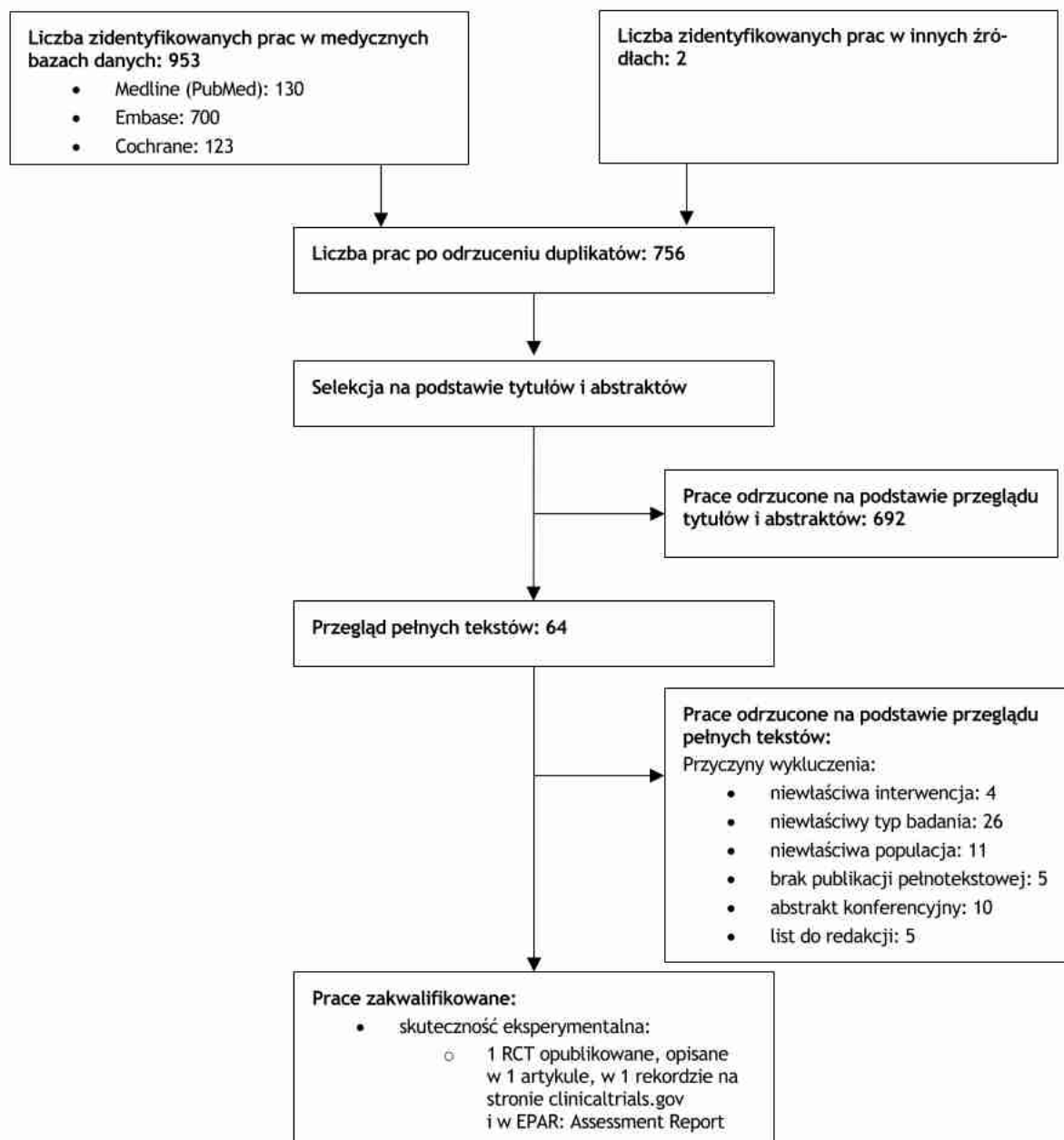
- 1 artykule z czasopisma recenzowanego - O'Brien 2022 (wyniki drugiej analizy okresowej; ang. *second interim analysis* - IA2);
- 1 raporcie Europejskiej Agencji Leków - Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024 (wyniki trzeciej analizy okresowej; ang. *third interim analysis* - IA3);
- 1 rejestrze badań klinicznych clinicaltrials.gov - NCT04424316 (wyniki trzeciej analizy okresowej; ang. *third interim analysis* - IA3).

Jak określono w publikacji O'Brien 2022, niezależny komitet monitorujący dane i bezpieczeństwo dokonał przeglądu wyników pierwszej analizy okresowej zdefiniowanej w protokole i zalecił kontynuowanie badania zgodnie z planem. Druga analiza okresowa (ang. *second interim analysis*), zgodnie z założeniami miała zostać przeprowadzona po wystąpieniu około 118 przypadków przeżycia wolnego od choroby u pacjentów, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. *tumor proportion score*, TPS) wynosił 50% lub więcej. Przeżycie wolne od choroby zdefiniowano jako czas między datą randomizacji i datą wystąpienia pierwszego nawrotu (nawrót miejscowy/regionalny, przerzuty odległe) ocenionego przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumor 1.1*), pojawienia się drugiego pierwotnego NDRP lub innego nowotworu złośliwego lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co wystąpiło wcześniej. Data odcięcia danych to 20.09.2021. Mediana czasu obserwacji w badaniu wynosiła 32,4 mies. (zakres: 0,6-68).

Wyniki trzeciej analizy okresowej nie zostały na chwilę obecną opublikowane w formie publikacji pełnotekstowej i znaleźć je można w Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024 oraz na stronie clinicaltrials.gov. Data odcięcia danych dla trzeciej analizy okresowej to 24.01.2023. Mediana czasu obserwacji w IA3 wynosiła 46,7 mies. (zakres: 0,6-84,2). Jest to ostateczna analiza przeżycia wolnego od choroby (DFS).

Badania pierwotne zakwalifikowane do analizy zestawiono w aneksie 8.5, z kolei badania wykluczone wraz z powodem odrzucenia w aneksie 8.6.

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



## 4.2.1 Charakterystyka badań włączonych do analizy

### 4.2.1.1 Metodologia badań włączonych do analizy

Badanie PEARLS/KEYNOTE-091 to randomizowane, kontrolowane, potrójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy, w którym porównano skuteczność terapii pembrolizumabem z placebo/brakiem leczenia. Populację stanowili dorośli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IB (guz  $\geq 4$  cm), II, IIIA (wg 7 edycji TNM<sup>1</sup>) stopniu zaawansowania klinicznego po całkowitej resekcji chirurgicznej (lobektomia, lobektomia rękawowa, bi-lobektomia lub pneumonektomia) z ujemnymi marginesami (R0) i z dowolną ekspresją PD-L1. Jednym z kryteriów kwalifikacji pacjentów do badania była dostępność próbki guza uzyskanej podczas resekcji chirurgicznej do oceny ekspresji PD-L1 metodą immunohistochemii. Pacjenci musieli dostarczyć próbkę guza podczas badania przesiewowego do badania ekspresji PD-L1 w centralnym laboratorium patologicznym. Pacjenci byli kwalifikowani do udziału w badaniu niezależnie od poziomu statusu PD-L1, jednak tkanka musiała być uznana za zadowalającą do scharakteryzowania statusu PD-L1. Pacjenci, których próbki były nieodpowiednie do oznaczenia PD-L1, nie byli randomizowani. Chemioterapia uzupełniająca nie była obowiązkowa, ale była rozważana u pacjentów z chorobą w stadium IB i zalecana u pacjentów z chorobą w stadium II i IIIA, zgodnie z krajowymi i lokalnymi wytycznymi. Badanie przeprowadzono w 198 ośrodkach w Europie, Ameryce Północnej i Południowej, Azji oraz Australii. Do badania włączono 1 177 pacjentów, przy czym 844 (71,7%) wykazało ekspresję PD-L1  $< 50\%$ .

W ramach badania PEARLS/KEYNOTE-091, pacjenci w wyniku randomizacji (1:1) zostali przydzieleni do jednej z dwóch grup otrzymujących pembrolizumab w dawce 200 mg lub placebo, podawane co 3 tygodnie, do czasu nawrotu choroby ocenianego zgodnie z RECIST 1.1 na podstawie oceny badacza, do momentu wystąpienia nowego nowotworu złośliwego, niedopuszczalnej toksyczności, decyzji badacza, wycofania zgody lub zakończenia 18 podań (około 1 rok leczenia). Stratyfikacji dokonano według stadium choroby (IB vs. II vs. IIIA), przyjęcia chemioterapii adjuwantowej (tak vs. nie), statusu PD-L1 (ujemny (TPS $< 1\%$ ) vs. słabo dodatni (TPS=1-49%) vs. silnie dodatni (TPS $\geq 50\%$ )) i regionu (Europa Zachodnia vs. Europa Wschodnia vs. Azja vs. reszta świata). Uczestnicy, którzy przerwali badane leczenie, kontynuowali obserwację w ramach badania, chyba że wycofali zgodę. Placebo było roztworem soli fizjologicznej, przygotowanym przez farmaceutę. Dozowano go i podawano w taki sam sposób jak badany produkt.

Do grupy otrzymującej pembrolizumab włączono 590 (50,1%) pacjentów, a do grupy placebo 587 (49,9%). Łącznie 1 010 (85,8%) pacjentów po doszczętej resekcji guza, otrzymało chemioterapię uzupełniającą. Uczestnicy bez wcześniejszej chemioterapii adjuwantowej otrzymywali pierwsze badane leczenie w ciągu 12 tygodni od operacji. Uczestnicy, którzy otrzymali chemioterapię uzupełniającą, dostawali nie więcej niż cztery cykle chemioterapii, którą rozpoczynano w ciągu 12 tygodni od operacji i otrzymywali pierwsze badane leczenie w ciągu co najmniej 3 tygodni, ale nie więcej niż 12 tygodni od ostatniej dawki chemioterapii. Wszystkie produkty lecznicze stosowane w badaniu podawano dożylnie.

---

<sup>1</sup> Do badania KEYNOTE-091 włączano uczestników z NDRP w stadium IB, II lub IIIA zgodnie z klasyfikacją stopnia zaawansowania nowotworu według 7 edycji TNM, co odpowiada stadium IB (T2a = 4cm) do IIIB [(T3-4 (>7cm), N2] zgodnie z 8 edycją TNM.



Populację docelową, w której oceniano skuteczność pembrolizumabu (populacja określona jako ITT - ang. *intention-to-treat*), stanowili wszyscy pacjenci losowo przydzieleni do grupy leczenia. Populację, w której oceniono bezpieczeństwo określono jako *as treated* i zdefiniowano ją jako: wszyscy pacjenci poddani randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leczenia.

Badanie zostało zaprojektowane tak, aby włączyć do niego około 1 180 uczestników. Poziomy istotności zdefiniowane jako *family-wise error rate* typu 1, były ściśle kontrolowane przy jednostronnym  $\alpha$  wynoszącym 0,025 dla wszystkich hipotez dotyczących przeżycia wolnego od choroby (DFS) (w badaniu PEARLS/KEYNOTE-091 przeżycie wolne od choroby w populacji ogólnej oraz w populacji z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$  były pierwszorzędowymi punktami końcowymi) i przeżycia całkowitego (OS) (w badaniu PEARLS/KEYNOTE-091 przeżycie całkowite oceniane w całej populacji i w populacjach z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$  i  $\geq 1\%$  było drugorzędowym punktem końcowym) przy użyciu graficznej metody Maurera i Bretza. Początkowa alokacja  $\alpha$  wynosiła 0,0125 w celu przetestowania przeżycia wolnego od choroby w całej populacji i 0,0125 w celu przetestowania przeżycia wolnego od choroby w populacji PD-L1 50% lub większej, zgodnie z wykresem wielokrotności dla realokacji. Jeśli stwierdzono istotność dla przeżycia wolnego od choroby w całej populacji, można było przetestować przeżycie całkowite. Badacze użyli funkcji Hwang-Shih-DeCani, z  $\gamma$  równą -4, aby kontrolować błąd typu 1 we wszystkich planowanych analizach okresowych i analizie końcowej. Badanie ma około 86% mocy na poziomie  $\alpha=0,0125$  w celu wykrycia współczynnika ryzyka (HR) dla przeżycia wolnego od choroby 0,75 w całej populacji (odpowiadającego medianie przeżycia wolnego od choroby 56 mies. w grupie pembrolizumabu i 42 mies. w grupie placebo) i około 90% mocy na poziomie  $\alpha=0,0125$  w celu wykrycia HR dla przeżycia wolnego od choroby 0,55 w grupie PD-L1 wynoszącej 50% lub więcej (co odpowiada medianie przeżycia wolnego od choroby wynoszącej 76,4 mies. w grupie pembrolizumabu i 42 mies. w grupie placebo). Wyniki dla pacjentów z PD-L1  $\leq 50\%$ , nie są brane pod uwagę w tej analizie klinicznej.

Charakterystykę badania PEARLS/KEYNOTE-091 przedstawiono w Tab. 4 i Tab. 5.

Tab. 4. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym niedrobnokomórkowego raka płuca.

| Badanie  | Liczba i lokalizacja ośrodków       | Liczebność populacji                                      | Czas obserwacji   | Populacja   | Rodzaj interwencji (N)                                       | Porównanie (N)  | Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%) | Metoda badania                       |
|--|-------------------------------------|---|---|---|--|-----------------|--|--------------------------------------|
| PEARLS/KEY-NOTE-091  | 198 centrów badawczych w 29 krajach | 1 177*, w tym 844 (71,7%) wykazywało ekspresję PD-L1 <50% | Druga analiza okresowa (data odcięcia: <u>20 września 2021 r.</u> ): mediana okresu obserwacji 32,4 mies. zakres: 0,6-68)**<br>Trzecia analiza okresowa (data odcięcia: <u>24 stycznia 2023 r.</u> ): mediana okresu obserwacji 46,7 mies. (zakres: 0,6-84,2)** | Dorośli pacjenci z potwierdzonym NDRP w stadium IB, II lub IIIA (wg 7 edycji TNM) po całkowitej resekcji, o dowolnym poziomie ekspresji PD-L1 | Pembrolizumab (200 mg co 3 tyg. przez max. 18 cykli) (N=590) | Placebo (N=587) | 496 (42,1%)  | RCT, potrójnie zaślepienie, faza III |
| <p>* Łącznie randomizacji zostało poddanych 1 178 pacjentów, ale 1 z nich został wykluczony z badania, ponieważ w trakcie randomizacji nie posiadał pisemnej świadomej zgody;</p> <p>** Dane zaczerpnięte z Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024 i ChPL Keytruda®;</p> |                                     |   |   |   |  |                 |  |                                      |

Tab. 5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym niedrobnokomórkowego raka płuca – cd.

| Badanie   | Podtyp badania* | Metody statystyczne | Uzasadnienie liczebności próby | Hipoteza zerowa    | Typ analizy   | Udział sponsora       |
|---|-----------------|---------------------|--------------------------------|--------------------|---|-----------------------|
| PEARLS/KEYNOTE-091  | II A            | Opisane             | Tak                            | <i>superiority</i> | Skuteczność: ITT<br>Bezpieczeństwo: <i>as treated</i> † | Merck Sharp and Dohme |
| <p>* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych z 2016 r.;</p> <p>† wszyscy pacjenci poddani randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę pembrolizumabu lub placebo.</p> |                 |                     |                                |                    |   |                       |

#### 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 PEARLS/KEYNOTE-091 przedstawione zostały odpowiednio w Tab. 6 i Tab. 7. Badanie PEARLS/KEYNOTE-091 było poprawnie zaprojektowaną próbą kliniczną z randomizacją i charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego we wszystkich domenach.

Tab. 6. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy.

| Badanie             | Randomizacja   | Ukrycie kodu randomizacji   | Zaślepienie badaczy i pacjentów   | Zaślepienie oceny efektów  | Niekompletne dane zaadresowane   | Selektywne raportowanie                                       | Inne źródła błędów   |
|---------------------|--|---|---|--|--|---|----------------------|
| PEARLS/KEY-NOTE-091 | Randomizację przeprowadzono centralnie przy użyciu zintegrowanego interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych (IVRS)/internetowego systemu zapowiedzi głosowych (IWRS) w stosunku 1:1, ze stratyfikacją według stadium choroby (IB vs. II vs. IIIA), przyjęcia chemioterapii adjuwantowej (tak vs. nie), statusu PD-L1 (ujemny (TPS<1%) vs. słabo dodatni (TPS=1-49%) vs. silnie dodatni (TPS≥50%)), regionu (Europa Zachodnia vs. Europa Wschodnia vs. Azja vs. reszta świata). | Randomizację przeprowadzono zgodnie z centralnym schematem randomizacji przez interaktywny system odpowiedzi sieciowych. Lek i placebo podawane były w identycznej postaci. | Badanie potrójnie zaślepienie. Pacjent, badacz i zespół badawczy w ośrodku (farmaceuta na miejscu pozostanie niezaślepieni na przydział leczenia) oraz zespół badawczy EORTC (ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i> ) Headquarters i ETOP (ang. <i>European Thoracic Oncology Platform</i> ) pozostaną zaślepieni na przydział leczenia aż do zablokowania bazy danych w celu ostatecznej analizy punktów końcowych. | Badanie było potrójnie zaślepienie, pacjenci, główni badacze i zespół badawczy w ośrodku (z wyjątkiem niezaślepieniego farmaceuty) pozostawali zaślepieni aż do momentu zablokowania bazy danych w celu ostatecznej analizy punktów końcowych. | Dla każdej z grup przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nieukończenia badania z liczbą osób, których one dotyczyły. Wartości przedstawiono w rozdziale opisującym populację. | Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych. | Nie zidentyfikowano. |

Tab. 7. 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                       |
|---------------------|--------------|---------------------------|---------------------------------|---------------------------|--------------------------------|-------------------------|-------------------------------------|
| PEARLS/KEY-NOTE-091 | niskie       | niskie                    | niskie                          | niskie                    | niskie                         | niskie                  | niskie ryzyko błędu systematycznego |

### 4.2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach

Do badania PEARLS/KEYNOTE-091 kwalifikowano dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w IB, II lub IIIA stadium zaawansowania (według 7 edycji TNM<sup>2</sup>), po całkowitej resekcji chirurgicznej, z marginesami resekcji potwierdzonymi mikroskopowo jako wolne od choroby (R0). Chemioterapia adjuwantowa nie była wymagana, ale była zalecana. Do badania włączano pacjentów niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1, ale jednym z kryteriów kwalifikacji pacjentów do badania była dostępność próbki guza uzyskanej podczas resekcji chirurgicznej do oceny ekspresji PD-L1 metodą immunohistochemii. Poziom ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych oceniono za pomocą testu diagnostycznego 22C3 pharmDx, wykonanego przez laboratorium centralne. Za pomocą tego testu określa się wartość TPS (ang. *tumor proportion score*). Pacjenci, w celu kwalifikacji do badania, musieli mieć stopień sprawności 0 lub 1 w 5-stopniowej skali sprawności wg *Eastern Cooperative Oncology Group*, w której wyższy stopień oznacza wyższy poziom niepełnosprawności (ECOG, aneks 8.8.1). Do kryteriów włączenia należał również brak objawów choroby w badaniu klinicznym i ocenie radiograficznej zgodnie z kryteriami oceny RECIST 1.1 (aneks 8.8.2), ocenianymi w ramach przeglądu lokalnego po zabiegu chirurgicznym, ale w ciągu 12 tygodni przed randomizacją.

Do kryteriów wykluczenia pacjentów z badania PEARLS/KEYNOTE-091 należały między innymi: wcześniejsza lub planowana neoadjuwantowa lub adjuwantowa radioterapia i/lub neoadjuwantowa chemioterapia obecnego nowotworu złośliwego, więcej niż 4 cykle leczenia adjuwantowego, posiadanie dwóch synchronicznych pierwotnych niedrobnokomórkowych raków płuca, dowody wskazujące na chorobę w trakcie trwania badania klinicznego, wcześniejsze leczenie anty-PD-1, anty-PD-L1/2, anty-CD137 lub CTLA-4, a także innymi lekami immunomodulującymi, otrzymanie żywej szczepionki w ciągu 30 dni przed pierwszą infuzją badanego leku, przewlekłe stosowanie leków immunosupresyjnych i/lub ogólnoustrojowych kortykosteroidów lub jakiegokolwiek ich stosowanie w ciągu ostatnich 3 dni przed pierwszym wlewem badanego leku, a także ciąża lub karmienie piersią. Pacjenci z aktywną chorobą autoimmunologiczną, WZW typu B lub C czy HIV również nie byli włączani do badania.

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia do badania PEARLS/KEYNOTE-091 zestawiono w Tab. 8.

**Tab. 8. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z poszczególnych badań pierwotnych zakwalifikowanych do analizy.**

| Badanie            | Kryteria włączenia  | Kryteria wykluczenia   |
|--------------------|---|--|
| PEARLS/KEYNOTE-091 | - wiek $\geq$ 18 lat,<br>- rozpoznanie patologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca (o dowolnej histologii) w stadium IB (guz $\geq$ 4 cm), II, IIIA (wg 7 edycji klasyfikacji TNM) po całkowitej resekcji chirurgicznej z marginesami resekcji potwierdzonymi mikroskopowo jako wolne od choroby (R0), | - posiadanie dwóch synchronicznych pierwotnych niedrobnokomórkowych raków płuca,<br>- wcześniejsza lub planowana neoadjuwantowa lub adjuwantowa radioterapia i/lub neoadjuwantowa chemioterapia obecnego nowotworu złośliwego, |

<sup>2</sup> Do badania KEYNOTE-091 włączano uczestników z NDRP w stadium IB, II lub IIIA zgodnie z klasyfikacją stopnia zaawansowania nowotworu według 7 edycji TNM, co odpowiada stadium IB (T2a = 4cm) do IIIB [(T3-4 (>7cm), N2] zgodnie z 8 edycją TNM.

| Badanie | Kryteria włączenia   | Kryteria wykluczenia   |
|---------|--|--|
|         | <ul style="list-style-type: none"> <li>- rak <i>in situ</i> może być obecny na marginesie oskrzeli,</li> <li>- dostępna próbka guza uzyskana podczas resekcji chirurgicznej do oceny ekspresji ligandu programowanej śmierci komórki-1 (PD-L1) metodą immunohistochemii,</li> <li>- brak objawów choroby w badaniu klinicznym i ocenie radiograficznej zgodnie z kryteriami oceny RECIST 1.1, ocenianymi w ramach przeglądu lokalnego po zabiegu chirurgicznym, ale w ciągu 12 tygodni przed randomizacją,</li> <li>- stan sprawności ECOG 0-1,</li> <li>- prawidłowa czynność narządów stwierdzona w ciągu 10 dni od rozpoczęcia leczenia,</li> <li>- wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią,</li> <li>- brak poważnych chorób współistniejących, które w opinii badacza mogłyby utrudniać udział w badaniu i/lub podawanie leczenia,</li> <li>- pisemna świadoma zgoda na udział w badaniu.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- dowody na obecność choroby podczas badania klinicznego i/lub wyjściowej oceny radiologicznej udokumentowane za pomocą tomografii komputerowej klatki piersiowej/górnej części brzucha z kontrastem, tomografii komputerowej mózgu/MRI i badania klinicznego,</li> <li>- otrzymanie więcej niż 4 cykle leczenia adjuwantowego chemioterapią,</li> <li>- wcześniejsze leczenie anty-PD-1, anty-PD-L1/2, anty-CD137 lub CTLA-4 lub jakimkolwiek innym lekiem immunomodulującym,</li> <li>- otrzymanie żywej szczepionki w ciągu 30 dni przed pierwszą infuzją badanego leku,</li> <li>- historia zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV),</li> <li>- zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C;</li> <li>- przewlekłe stosowanie leków immunosupresyjnych i/lub ogólnoustrojowych kortykosteroidów lub jakiejkolwiek ich stosowanie w ciągu ostatnich 3 dni przed pierwszym wlewem badanego leku,</li> <li>- śródmiąższowa choroba płuc w wywiadzie lub (niezakaźne) zapalenie płuc, które wymagało doustnych lub dożylnych steroidów (inne niż zastrzeżenie POChP) lub obecne zapalenie płuc,</li> <li>- aktywna choroba autoimmunologiczna, która wymagała leczenia ogólnoustrojowego w ciągu ostatnich 2 lat,</li> <li>- historia nowotworu złośliwego układu krwiotwórczego lub pierwotnego guza łitego, chyba że w remisji przez co najmniej 5 lat, z wyjątkiem raka prostaty pT1-2 w skali Gleasona &lt; 6, powierzchniowego raka pęcherza moczowego, nieczerniakowego raka skóry lub raka <i>in situ</i> szyjki macicy,</li> <li>- wcześniejszy allogeniczny przeszczep tkanek/narządów stałych,</li> <li>- aktywna infekcja wymagająca leczenia,</li> <li>- toksyczność związana z zabiegiem chirurgicznym lub chemioterapią (niehematologiczna), która nie ustąpiła do stopnia 1, z wyjątkiem tyśienia, zmęczenia, neuropatii i braku apetytu/nudności,</li> <li>- ciąża lub karmienie piersią.</li> </ul> |

#### 4.2.1.4 Opis populacji

##### 4.2.1.4.1 Populacja całkowita (populacja ITT)

Populację badania PEARLS/KEYNOTE-091 stanowili dorośli pacjenci z medianą wieku 65 lat, zarówno w grupie pembrolizumabu, jak i placebo. Większość pacjentów była przedstawicielami rasy białej: 76% w grupie pembrolizumabu i 78% w grupie placebo.

Spośród 1 177 pacjentów włączonych do badania, u 844 (71,7%) wykazano ekspresję PD-L1 poniżej 50%. Status sprawności w 5-stopniowej skali sprawności wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) równy 0 (ECOG 0) lub 1 (ECOG 1) miało odpowiednio 723 (61,4%) i 454

(38,6%) populacji. Spośród wszystkich pacjentów, 434 (36,9%) nie miało mutacji genu *EGFR*, 73 (6,2%) miało mutację *EGFR*, a u 670 (56,9%) pacjentów status mutacji *EGFR* był nieznan. Rearanżacja genu *ALK* nie została zaobserwowana u 416 (35,3%) pacjentów, u 14 (1,2%) była ona obecna, a u 747 (63,5%) status rearanżacji genu *ALK* był nieznan. Ponad połowa pacjentów była w II stadium zaawansowania choroby - 667 (56,7%). Po resekcji guza 1 010 (85,8%) pacjentów otrzymało chemioterapię adjuwantową. Niepłaskonabłonkowy rak płuca został odnotowany u 761 (64,7%) pacjentów a rak płaskonabłonkowy u 416 (35,3%). Znaczną część pacjentów stanowili byli palacze - 859 (73,0%).

Porównanie charakterystyki pacjentów włączonych do badania PEARLS/KEYNOTE-091 przedstawiono w Tab. 9. Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie w badaniu przedstawiono w Tab. 10.

Tab. 9. Charakterystyka pacjentów z badania PEARLS/KEYNOTE-091, niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1 (populacja ITT).

| Charakterystyka grupy                     | Pembrolizumab (N=590) | Placebo (N=587) |
|---|-----------------------|-----------------|
| <b>Wiek</b>                               |                       |                 |
| Mediana wieku                             | 65,0 (59-70)          | 65,0 (59-70)    |
| ≥65, n (%)                                | 305 (52,0)            | 314 (53,0)      |
| <65, n (%)                                | 285 (48,0)            | 273 (47,0)      |
| <b>Płeć, n (%)</b>                        |                       |                 |
| Mężczyźni                                 | 401 (68,0)            | 403 (69,0)      |
| Kobiety                                   | 189 (32,0)            | 184 (31,0)      |
| <b>Rasa, n (%)</b>                        |                       |                 |
| Biała                                     | 450 (76,0)            | 455 (78,0)      |
| Azjatycka                                 | 107 (18,0)            | 107 (18,0)      |
| Grupa etniczna nie zgłoszona lub nieznaną | 22 (4,0)              | 19 (3,0)        |
| Inne                                      | 6 (1,0)               | 2 (<1,0)        |
| Wielorasowe                               | 4 (1,0)               | 1 (<1,0)        |
| Mieszkańcy Alaski lub Indianie            | 1 (<1,0)              | 0 (0,0)         |
| Czarna                                    | 0 (0,0)               | 3 (1,0)         |
| <b>Region geograficzny, n (%)</b>         |                       |                 |
| Zachodnia Europa                          | 303 (51,0)            | 301 (51,0)      |
| Wschodnia Europa                          | 116 (20,0)            | 113 (19,0)      |
| Azja                                      | 106 (18,0)            | 105 (18,0)      |
| Reszta świata                             | 65 (11,0)             | 68 (12,0)       |
| <b>Stan ECOG* PS, n (%)</b>               |                       |                 |
| 0   | 380 (64,0)            | 343 (58,0)      |
| 1   | 210 (36,0)            | 244 (42,0)      |
| <b>Historia palenia papierosów, n (%)</b> |                       |                 |
| Byli palacz                               | 428 (73,0)            | 431 (73,0)      |
| Nigdy niepalący                           | 87 (15,0)             | 66 (11,0)       |
| Obecny palacz                             | 75 (13,0)             | 90 (15,0)       |
| <b>Histologia, n (%)</b>                  |                       |                 |
| Niepłaskonabłonkowy                       | 398 (67,0)            | 363 (62,0)      |
| Płaskonabłonkowy                          | 192 (33,0)            | 224 (38,0)      |

| Charakterystyka grupy  | Pembrolizumab (N=590) | Placebo (N=587) |
|--|-----------------------|-----------------|
| <b>Stadium choroby, n (%)</b>  |                       |                 |
| IB   | 84 (14,0)             | 85 (14,0)       |
| II   | 329 (56,0)            | 338 (58,0)      |
| IIIA   | 177 (30,0)            | 162 (28,0)      |
| IV   | 0 (0,0)               | 2 (<1,0)**      |
| <b>Stopień zaawansowania regionalnych węzłów chłonnych (pN), n (%)</b> |                       |                 |
| N0   | 233 (39,0)            | 257 (44,0)      |
| N1   | 233 (39,0)            | 223 (38,0)      |
| N2   | 124 (21,0)            | 107 (18,0)      |
| <b>Wcześniejsza chemioterapia adjuwantowa, n (%)</b>                   |                       |                 |
| Tak <sup>^</sup>   | 506 (86,0)            | 504 (86,0)      |
| 1-2 cykle  | 35 (6,0)              | 32 (5,0)        |
| 3-4 cykle  | 471 (80,0)            | 472 (80,0)      |
| Nie  | 84 (14,0)             | 83 (14,0)       |
| <b>Ekspresja PD-L1, n (%)</b>  |                       |                 |
| <1%  | 233 (39,0)            | 232 (40,0)      |
| 1-49%  | 189 (32,0)            | 190 (32,0)      |
| ≥50%   | 168 (28,0)            | 165 (28,0)      |
| <b>Mutacja EGFR<sup>^^</sup>, n (%)</b>                                |                       |                 |
| Nie  | 218 (37,0)            | 216 (37,0)      |
| Tak  | 39 (7,0)              | 34 (6,0)        |
| Nieznane   | 333 (56,0)            | 337 (57,0)      |
| <b>Rearanżacja ALK<sup>^^</sup></b>                                    |                       |                 |
| Nie  | 226 (38,0)            | 190 (32,0)      |
| Tak  | 7 (1,0)               | 7 (1,0)         |
| Nieznane   | 357 (61,0)            | 390 (66,0)      |

ECOG - skala sprawności *Eastern Cooperative Oncology Group*,

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

\*\* choroba przerzutowa została wykryta wkrótce po randomizacji po przeglądzie dodatkowych, wymaganych protokołem obrazów przesiewowej tomografii komputerowej u jednego uczestnika i niewymaganej protokołem oceny MRI odcinka lędźwiowego kręgosłupa u drugiego uczestnika; z powodu niekwalifikowalności obaj uczestnicy zostali wykluczeni z aktywnego leczenia badanego przed pierwszym podaniem, ale zostali włączeni do populacji ITT (grupa kontrolna);

<sup>^</sup> wszyscy uczestnicy otrzymywali schemat leczenia oparty na cisplatynie, schemat leczenia oparty na karboplatynie lub schemat leczenia oparty na cisplatynie i karboplatynie. Spośród wszystkich uczestników przydzielonych do leczenia pembrolizumabem w porównaniu z placebo, 301 (51%) z 590 w porównaniu z 307 (52%) z 587 otrzymywało wyłącznie schemat oparty na cisplatynie, 184 (31%) w porównaniu ze 171 (29%) otrzymywało wyłącznie schemat oparty na karboplatynie, a 21 (4%) w porównaniu z 26 (4%) otrzymywało zarówno schemat oparty na cisplatynie, jak i karboplatynie;

<sup>^^</sup> znana mutacja *EGFR* i status rearanżacji *ALK* nie były wymagane do przystąpienia do badania.

Tab. 10. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w badaniach klinicznych zakwalifikowanych do analizy.

| Parametr                                    | PEARLS/KEYNOTE-091 (N=1 177) |                 |
|---|------------------------------|-----------------|
|   | Pembrolizumab (N=590)        | Placebo (N=587) |
| Przerwanie leczenia, n (%)                  | 290 (49,2)                   | 206 (35,1)      |
| <b>Przyczyna przerwania leczenia, n (%)</b> |                              |                 |
| Nieotrzymanie przypisanego leczenia         | 10 (3,4)                     | 6 (2,9)         |
| Naruszenie protokołu                        | 4 (1,4)                      | 1 (0,5)         |
| Decyzja lekarza                             | 1 (0,3)                      | 0 (0,0)         |



| Parametr                                      | PEARLS/KEYNOTE-091 (N=1 177) |                 |
|---|------------------------------|-----------------|
|   | Pembrolizumab (N=590)        | Placebo (N=587) |
| Decyzja pacjenta niezwiązana z toksycznością  | 5 (1,7)                      | 3 (1,4)         |
| Nawrót lub zgon z powodu postępującej choroby | 0 (0,0)                      | 2 (1,0)         |
| Zdarzenia niepożądane                         | 131 (45,2)                   | 28 (13,6)       |
| Progresja kliniczna choroby                   | 72 (24,8)                    | 127 (61,7)      |
| Decyzja pacjenta niezwiązana z toksycznością  | 46 (15,9)                    | 21 (10,2)       |
| Decyzja lekarza                               | 18 (6,2)                     | 13 (6,3)        |
| Inny nowotwór złośliwy                        | 5 (1,7)                      | 8 (3,9)         |
| Utracenie w wyniku obserwacji                 | 3 (1,1)                      | 0 (0,0)         |
| Naruszenie protokołu                          | 1 (0,3)                      | 0 (0,0)         |
| Inne  | 4 (1,4)                      | 3 (1,4)         |

#### 4.2.1.4.2 Populacja pacjentów, którzy przyjęli chemioterapię adjuwantową

Zgodnie z kryteriami włączenia, chemioterapia adjuwantowa nie była obowiązkowa, ale rozważano ją u pacjentów w stadium zaawansowania choroby IB ( $T \geq 4$  cm) i zalecano ją w stadium II i IIIA, zgodnie z krajowymi i lokalnymi wytycznymi. Uprzednia chemioterapia adjuwantowa „tak/nie” była jednym z czynników stratyfikacji podczas procesu randomizacji. Ogółem 86% pacjentów otrzymało chemioterapię uzupełniającą przed terapią pembrolizumabem/placebo. Odsetek ten był podobny w podgrupach chorych zdefiniowanych według ekspresji PD-L1 i zrównoważony między ramionami leczenia.

W Tab. 11 przedstawiono szczegółowe dane dotyczące populacji, która po resekcji przyjęła chemioterapię uzupełniającą. Dane te zaczerpnięto z Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024, w którym przedstawiono wyniki trzeciej analizy okresowej (IA3).

Odsetek pacjentów, którzy przyjęli chemioterapię adjuwantową a nie ukończyli badania oraz przyczyny przerwania leczenia nie są znane.

Tab. 11. Charakterystyka pacjentów z badania PEARLS/KEYNOTE-091, niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1 (populacja ITT z chemioterapią adjuwantową) (Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024).

| Charakterystyka grupy             | Pembrolizumab (N=506) | Placebo (N=504) |
|-----------------------------------|-----------------------|-----------------|
| <i>Wiek</i>                       |                       |                 |
| <65, n (%)                        | 264 (52,2)            | 252 (50,0)      |
| ≥65, n (%)                        | 242 (47,8)            | 252 (50,0)      |
| <i>Płeć, n (%)</i>                |                       |                 |
| Mężczyźni                         | 339 (67,0)            | 347 (68,8)      |
| Kobiety                           | 167 (33,0)            | 157 (31,2)      |
| <i>Rasa, n (%)*</i>               |                       |                 |
| Biała                             | 387 (76,5)            | 392 (77,8)      |
| Inne                              | 98 (19,4)             | 94 (18,7)       |
| <i>Region geograficzny, n (%)</i> |                       |                 |
| Zachodnia Europa                  | 261 (51,6)            | 266 (52,8)      |
| Wschodnia Europa                  | 105 (20,7)            | 96 (19,0)       |

| Charakterystyka grupy                     | Pembrolizumab (N=506) | Placebo (N=504) |
|---|-----------------------|-----------------|
| Azja                                      | 87 (17,2)             | 87 (17,3)       |
| Reszta świata                             | 53 (10,5)             | 55 (10,9)       |
| <b>Stan ECOG** PS, n (%)</b>              |                       |                 |
| 0   | 326 (64,4)            | 292 (57,9)      |
| 1   | 180 (35,6)            | 212 (42,1)      |
| <b>Historia palenia papierosów, n (%)</b> |                       |                 |
| Były palacz                               | 362 (71,5)            | 375 (74,4)      |
| Nigdy niepalący                           | 80 (15,8)             | 57 (11,3)       |
| Obecny palacz                             | 64 (12,7)             | 72 (14,3)       |
| <b>Histologia, n (%)</b>                  |                       |                 |
| Niepłatkonabtonkowy                       | 349 (69,0)            | 320 (63,5)      |
| Płatkonabtonkowy                          | 157 (31,0)            | 184 (36,5)      |
| <b>Stadium choroby, n (%)<sup>^</sup></b> |                       |                 |
| IB  | 60 (11,9)             | 57 (11,3)       |
| II  | 283 (55,9)            | 295 (58,5)      |
| IIIA                                      | 163 (32,2)            | 150 (29,8)      |
| IV  | 0 (0,0)               | 0 (0,0)         |
| <b>Ekspresja PD-L1, n (%)</b>             |                       |                 |
| <1%                                       | 198 (39,1)            | 198 (39,3)      |
| 1-49%                                     | 165 (32,6)            | 165 (32,7)      |
| ≥50%                                      | 143 (28,3)            | 141 (28,0)      |
| <b>Mutacja EGFR<sup>^^</sup>, n (%)</b>   |                       |                 |
| Nie                                       | 190 (37,6)            | 192 (38,1)      |
| Tak                                       | 36 (7,1)              | 30 (6,0)        |
| Nieznane                                  | 280 (55,3)            | 282 (55,9)      |
| <b>Rearanżacja ALK</b>                    |                       |                 |
| Nie                                       | b.d.                  | b.d.            |
| Tak                                       | b.d.                  | b.d.            |
| Nieznane                                  | b.d.                  | b.d.            |

ECOG – skala sprawności *Eastern Cooperative Oncology Group*, b.d. – brak danych

\* brakuje danych na temat pochodzenia pacjentów;

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

<sup>^</sup> brakuje danych dla 2 pacjentów z grupy placebo;

<sup>^^</sup> znana mutacja *EGFR* nie była wymagana do przystąpienia do badania.

#### 4.2.1.5 Opis punktów końcowych

Zestawienie punktów końcowych ocenianych w badaniu PEARLS/KEYNOTE-091 przedstawiono w Tab. 12.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi w ocenie skuteczności w badaniu PEARLS/KEYNOTE-091 było przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS):

- w całej populacji ;
- w populacji z ekspresją PD-L1 ≥50% w tkance nowotworowej.

DFS zdefiniowano jako czas między datą randomizacji i datą wystąpienia pierwszego nawrotu (nawrót miejscowy/regionalny, przerzuty odległe) ocenionego przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumor 1.1*), pojawienia się drugiego pierwotnego NDRP lub innego nowotworu złośliwego lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co wystąpiło wcześniej.

Należy wspomnieć, że w niniejszej analizie klinicznej, pierwszorzędowy punkt końcowy jakim jest przeżycie wolne od choroby w populacji z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$  w tkance nowotworowej nie będzie uwzględniany, ze względu na to, że dana populacja nie jest populacją wnioskowaną.

Drugorzędowymi punktami końcowymi były:

- oceniane przez badacza DFS w populacji z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  w tkance nowotworowej;
- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) w całej populacji i w populacjach z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$  i  $\geq 1\%$  w tkance nowotworowej,
- przeżycie specyficzne dla raka płuca (ang. *lung cancer-specific survival*, LCSS) przedstawione dla populacji ogólnej;
- bezpieczeństwo.

Przeżycie całkowite zdefiniowano jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Przeżycie specyficzne dla raka płuca zdefiniowano jako czas od randomizacji do zgonu z powodu raka płuca określonego przez badacza.

W publikacji O'Brien zawarto informację, według której drugorzędowe punkty końcowe takie jak: przeżycie wolne od choroby w populacji PD-L1  $\geq 1\%$ , przeżycie całkowite w populacjach PD-L1  $\geq 50\%$  i  $\geq 1\%$  oraz przeżycie specyficzne dla raka płuca w populacji ogólnej zostaną przedstawione w przyszłych publikacjach, zgodnie z planem analizy statystycznej. Należy jednak wspomnieć, że drugorzędowe punkty końcowe takie jak: przeżycie wolne od choroby (DFS) w populacji z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  w tkance nowotworowej, a także przeżycie całkowite (OS) w populacji z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$  oraz w populacji z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  nie będą omawiane w tej analizie klinicznej, ze względu na fakt, że nie odnoszą się one do wnioskowanej populacji.

Eksploracyjne punkty końcowe jakie będą omawiane w ramach badania PEARLS/KEYNOTE-091, przedstawiono w Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024. Wśród nich można wyróżnić:

- ocenę jakości życia związaną ze zdrowiem (ang. *Health-Related Quality of Life*, HRQoL) według kwestionariusza Europejskiej Organizacji do Badań i Leczenia Raka (ang. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*, EORTC) - kwestionariusza ogólnego jakości życia pacjentów z nowotworami *Quality of Life Questionnaire Core 30* (EORTC QLQ-C30) w określonych punktach czasowych,
- ocenę rozwoju przeciwciał przeciwleukowych przeciwko pembrolizumabowi (ocena immunogenności).

Na chwilę obecną dostępne są wstępne wyniki dla oceny jakości życia związanej ze zdrowiem. Pozostałe punkty eksploracyjne zostaną omówione w następnych analizach okresowej.

Tab. 12. Zestawienie punktów końcowych badań klinicznych włączonych do analizy.

| Badanie  | Pierwszorzędowe punkty końcowe  | Drugorzędowe punkty końcowe  | Punkty eksploracyjne*   |
|--|---|--|---|
| PEARLS/KEY-NOTE-091  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeżycie wolne od choroby (DFS) w całej populacji, oceniane przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1;</li> <li>- przeżycie wolne od choroby (DFS) w populacji z ekspresją PD-L1 <math>\geq</math> 50% w tkance nowotworowej, oceniane przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeżycie wolne od choroby (DFS) w populacji z ekspresją PD-L1 <math>\geq</math> 1% w tkance nowotworowej, oceniane przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1;</li> <li>- przeżycie całkowite (OS) w całej populacji;</li> <li>- przeżycie całkowite (OS) w populacji z ekspresją PD-L1 <math>\geq</math> 50%;</li> <li>- przeżycie całkowite (OS) w populacji z ekspresją PD-L1 <math>\geq</math> 1%;</li> <li>- przeżycie specyficzne dla raka płuca (LCSS) w populacji ogólnej;</li> <li>- bezpieczeństwo</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (HRQoL),</li> <li>- farmakokinetyka pembrolizumabu,</li> <li>- przeciwciała przeciwleukowe przeciwko pembrolizumabowi (ocena immunogenności),</li> <li>- zapewnienie jakości w chirurgii,</li> <li>- eksploracyjna ocena biomarkerów predykcyjnych i dynamiki immunologicznej (badania translacyjne)</li> </ul> |
| * Dane zaczerpnięto z Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024 |   |  |   |

## 4.3 Analiza skuteczności

### 4.3.1 Skuteczność pembrolizumabu w porównaniu z placebo/brakiem leczenia (porównanie bezpośrednie)

Skuteczność pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IB, II lub IIIA stadium zaawansowania (według 7 wersji klasyfikacji TNM) po całkowitej resekcji, oceniono na podstawie jednego randomizowanego badania klinicznego: PEARLS/KEYNOTE-091. Komparatorem w badaniu dla leczenia pembrolizumabem było placebo. Wyniki skuteczności przedstawiono wyłącznie dla:

- pacjentów ogółem (populacja ITT) i jeśli to było możliwe dla pacjentów z populacji ITT wykazujących ekspresję PD-L1 <50%,
- pacjentów, którzy przyjęli chemioterapię adjuwantową i jeśli to było możliwe dla pacjentów z tej subpopulacji, którzy wykazywali ekspresję PD-L1 <50%, zgodnie z wnioskowanym wskazaniem.

W tabeli poniżej (Tab. 13) przedstawiono dane jakie udało się uzyskać dla analizowanych subpopulacji i skąd zostały one zaczerpnięte.

Wyniki skuteczności z badania PEARLS/KEYNOTE-091 przedstawiono w oparciu o publikację O'Brien 2022 (główna publikacja badania), dane z Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024 oraz [REDACTED].

Skuteczność pembrolizumabu przedstawiono w oparciu o następujące punkty końcowe:

- przeżycie wolne od choroby (DFS),
- przeżycie całkowite (OS).

Tab. 13. Zestawienie przedstawiające punkty końcowe jakie zostały odnalezione dla danej populacji wraz ze źródłem z którego dane wyniki zostały zaczerpnięte.

| Populacja   | Punkt końcowy | Źródło informacji  |
|---|---------------|--|
| ITT ogółem  | DFS           | Druga analiza pośrednia (O'Brien 2022)<br>Trzecia analiza pośrednia (Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024) |
| ITT ogółem  | OS            | Druga analiza pośrednia (O'Brien 2022)<br>Trzecia analiza pośrednia (Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024) |
| ITT wykazująca ekspresję PD-L1 <50%                                     | DFS           | Druga analiza pośrednia (O'Brien 2022)<br>Trzecia analiza pośrednia (Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024) |
| Subpopulacja ITT: pacjenci, którzy przyjęli chemioterapię uzupełniającą | DFS           | Trzecia analiza pośrednia (Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024)   |
| Subpopulacja ITT: pacjenci, którzy przyjęli chemioterapię uzupełniającą | OS            | Trzecia analiza pośrednia (Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024)   |

| Populacja   | Punkt końcowy | Źródło informacji  |
|---|---------------|--|
| Subpopulacja ITT: pacjenci, którzy przyjęli chemioterapię uzupełniającą i wykazywała ekspresję PD-L1 <50% | DFS           | Trzecia analiza pośrednia (Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024) |
| Subpopulacja ITT: pacjenci, którzy przyjęli chemioterapię uzupełniającą i wykazywała ekspresję PD-L1 <50% | OS            | Trzecia analiza pośrednia (Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024) |

#### 4.3.1.1 Przeżycie wolne od choroby (DFS)

Przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS) w populacji ogólnej oraz w populacji z ekspresją PD-L1  $\geq$  50% w tkance nowotworowej stanowiło pierwszorzędowe punkty końcowe w badaniu PEARLS/KEYNOTE-091. Wyniki dla populacji z ekspresją PD-L1  $\geq$  50% w tkance nowotworowej nie zostały uwzględnione w analizie klinicznej, ponieważ wnioskowana populacja cechuje się ekspresją PD-L1 <50%.

W badaniu PEARLS/KEYNOTE-091 pacjenci byli kwalifikowani do udziału w badaniu niezależnie od poziomu statusu PD-L1, jednak tkanka musiała być uznana za zadowalającą do scharakteryzowania statusu PD-L1. W związku z tym, pacjenci musieli dostarczyć próbkę guza podczas badania przesiewowego do badania ekspresji PD-L1 w centralnym laboratorium patologicznym. Pacjenci, których próbki były nieodpowiednie do oznaczenia PD-L1, nie byli randomizowani. Z kolei stratyfikacji pacjentów dokonywano według stadium choroby (IB vs. II vs. IIIA), przyjęcia chemioterapii adjuwantowej (tak vs. nie), statusu PD-L1 (ujemny (TPS<1%) vs. słabo dodatni (TPS=1-49%) vs. silnie dodatni (TPS $\geq$ 50%)) oraz regionu (Europa Zachodnia vs. Europa Wschodnia vs. Azja vs. reszta świata).

##### 4.3.1.1.1 Populacja ogólna (populacja ITT)

Przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS) w populacji ogólnej było pierwszorzędowym punktem końcowym. Populację docelową, w której oceniano skuteczność pembrolizumabu (populacja określona jako ITT - ang. *intention-to-treat*), stanowili wszyscy pacjenci losowo przydzieleni do grupy leczenia. DFS oceniano przez badaczy wg kryteriów RECIST 1.1.

W Tab. 14 przedstawiono wyniki przeżycia wolnego od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS) w grupie pacjentów z populacji ogólnej (populacja ITT) z badania PEARLS/KEYNOTE-091.

Do czasu przeprowadzenia drugiej analizy okresowej (ang. *second interim analysis*, IA2, data odcięcia: 20.09.2021 r.) z badania PEARLS/KEYNOTE-091, w populacji ogólnej nawrót choroby odnotowano u 212 (36,0%) z 590 uczestników w grupie pembrolizumabu i u 260 (44,0%) z 587 chorych z grupy placebo. Mediana przeżycia wolnego od choroby wynosiła 53,6 mies. (95%CI: 39,2; nie uzyskano) w grupie pembrolizumabu, w porównaniu do 42,0 mies. (95%CI: 31,3; nie uzyskano) w grupie placebo. Redukcja ryzyka nawrotu choroby wyniosła 24% w grupie pacjentów leczonych pembrolizumabem w porównaniu do placebo (HR=0,76; 95%CI: 0,63; 0,91; p=0,0014). Wyniki porównania DFS w obu grupach terapeutycznych przedstawiono na Ryc. 2.

Wyniki przeżycia wolnego od choroby nie były spójne we wszystkich analizowanych subpopulacjach. Różnice w wynikach DFS zaobserwowano w subpopulacji: obecnych palaczy

(HR=0,42; 95%CI: 0,23; 0,77), osób, które nie otrzymały chemioterapii adjuwantowej (HR=1,25; 95%CI: 0,76; 2,05), osób z rakiem płaskonabłonkowym (HR=1,04; 95%CI: 0,75; 1,45) i z mutacją genu *EGFR* (HR=0,44; 95%CI: 0,23; 0,84) (Ryc. 3). W interpretacji analizy podgrup należy mieć jednak na uwadze fakt, iż niektóre z podgrup miały zbyt małą liczebność chorych, niewystarczającą do wykazania lub niewykazania różnic. Dodatkowo - brak stratyfikacji w analizie niektórych podgrup (stratyfikacja była jedynie w oparciu o zaawansowanie choroby, wcześniejszą chemioterapię adjuwantową, status PD-L1 oraz region w którym prowadzono badanie) może powodować istnienie błędu alokacji (tj. zaburzenia rozkładu czynników prognostycznych i rokowniczych w porównywanych podgrupach, a tym samym zaburzenie warunków całej randomizacji). Dlatego też wyniki analiz w podgrupach należy traktować z należytą ostrożnością.

Tab. 14. Skuteczność leczenia pembrolizumabem w porównaniu do placebo w populacji ogólnej (ITT): przeżycie wolne od choroby (DFS).

| Parametr   | PEARLS/KEYNOTE-091 (IA2)      |                   |
|--|-------------------------------|-------------------|
|  | Pembrolizumab (N=590)         | Placebo (N=587)   |
| Mediana obserwacji (zakres), m-ce                      | 32,4 (0,6; 68,0)*             |                   |
| Liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie, n (%) | 212 (36,0)                    | 260 (44,0)        |
| Mediana DFS (95% CI), m-ce                             | 53,6 (39,2; NU)               | 42,0 (31,3; NU)   |
| HR (95% CI) p-value**                                  | HR=0,76 (0,63; 0,91) p=0,0014 |                   |
| Wskaźnik DFS w ciągu 12 m-cy (95% CI), %^              | 78,7 (75,1; 81,9)             | 71,6 (67,7; 75,1) |
| Wskaźnik DFS w ciągu 18 m-cy (95% CI), %^              | 73,4 (69,6; 76,9)             | 64,3 (60,3; 68,1) |
| Wskaźnik DFS w ciągu 24 m-cy (95% CI), %^              | 67,4 (63,2; 71,2)             | 59,5 (55,2; 63,4) |
| Wskaźnik DFS w ciągu 30 m-cy (95% CI), %^              | 63,7 (59,3; 67,8)             | 55,1 (50,7; 59,3) |
| Wskaźnik DFS w ciągu 36 m-cy (95% CI), %^              | 58,1 (53,1; 62,8)             | 50,1 (45,1; 54,8) |
| Wskaźnik DFS w ciągu 42 m-cy (95% CI), %^              | 54,4 (48,7; 59,8)             | 49,2 (44,1; 54,1) |

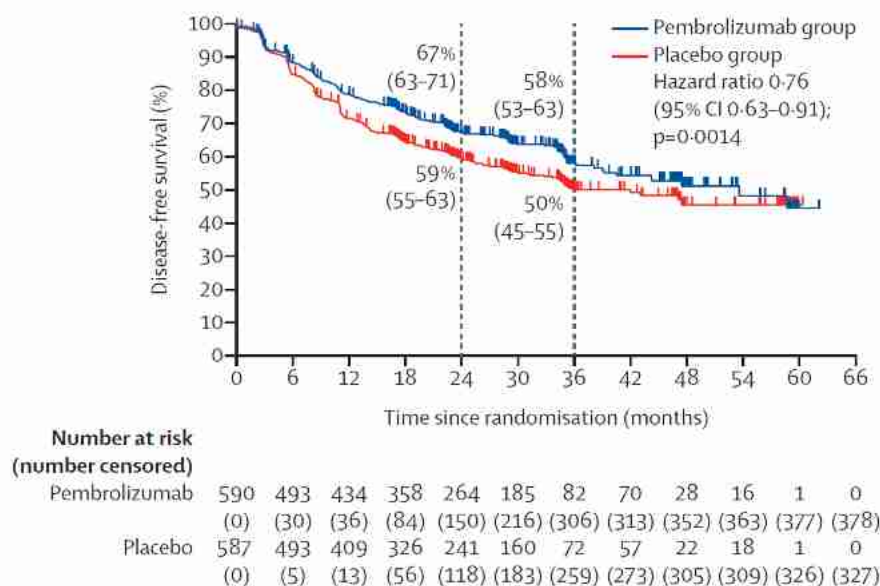
CI - przedział ufności, NU - nie uzyskano

\* Dane uzupełniono na podstawie ChPL dla Keytruda (ChPL Keytruda®);

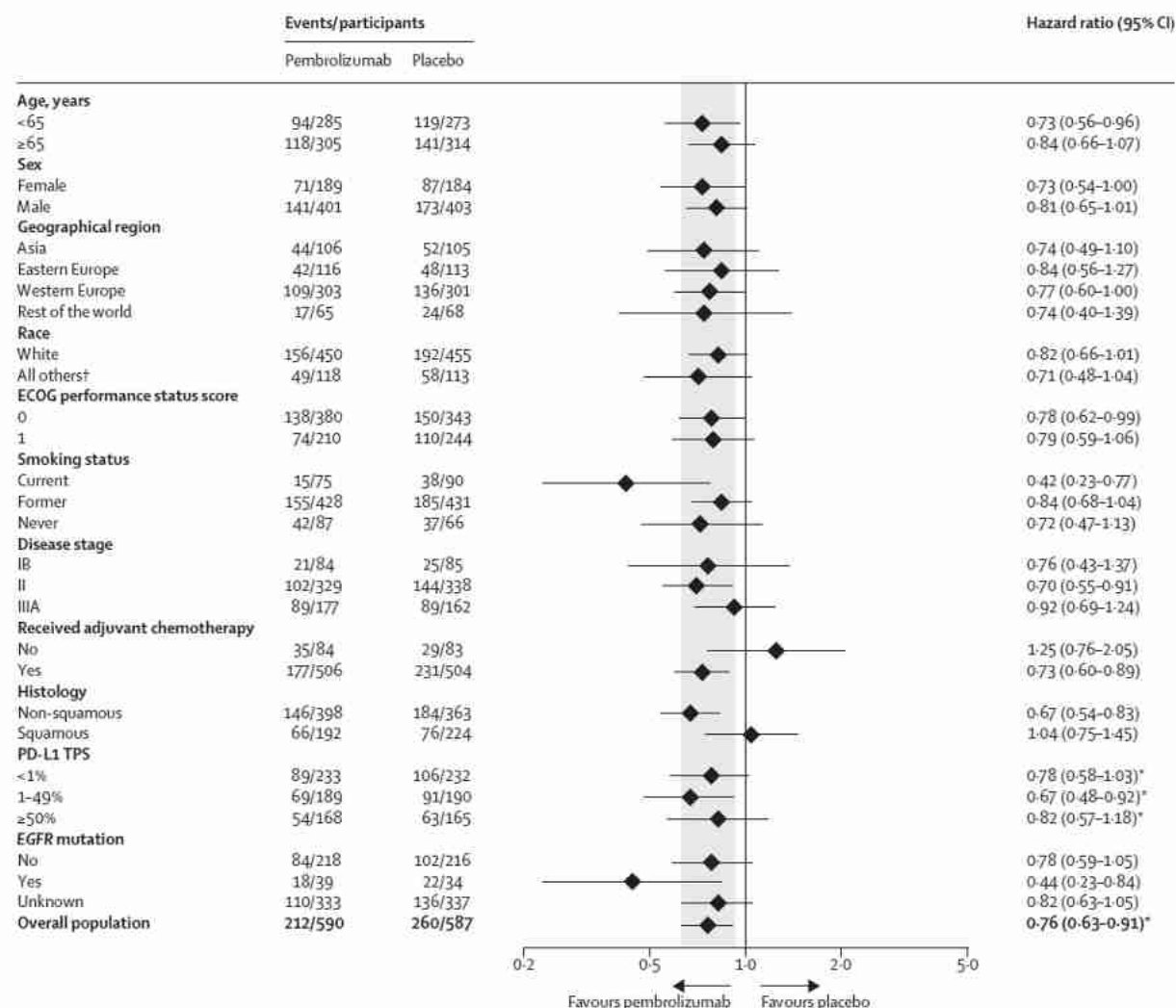
\*\* Na podstawie wielowymiarowego modelu regresji Coxa z leczeniem dostawanym za pomocą następujących zmiennych towarzyszących: stopień zaawansowania (IB vs. II vs. IIIA), stan PD-L1 (50% vs. 1-49% vs. <1%), chemioterapia uzupełniająca (tak vs. nie), region (Europa Zachodnia vs. Europa Wschodnia vs. Reszta świata vs. Azja), histologia (rak płaskonabłonkowy vs. niepłaskonabłonkowy) i palenie (nigdy vs. obecnie vs. dawniej);

^ Dane uzupełnione na podstawie Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024.

Ryc. 2. Analiza przeżycia wolnego od choroby (DFS) w populacji ogólnej (ITT) w badaniu PEARLS/KEYNOTE-091 (O'Brien 2022).



Ryc. 3. Analiza skuteczności pembrolizumabu w porównaniu do placebo w populacji ogólnej (ITT): przeżycie wolne od choroby (DFS) - analiza subpopulacji w badaniu KEYNOTE-091 (O'Brien 2022).



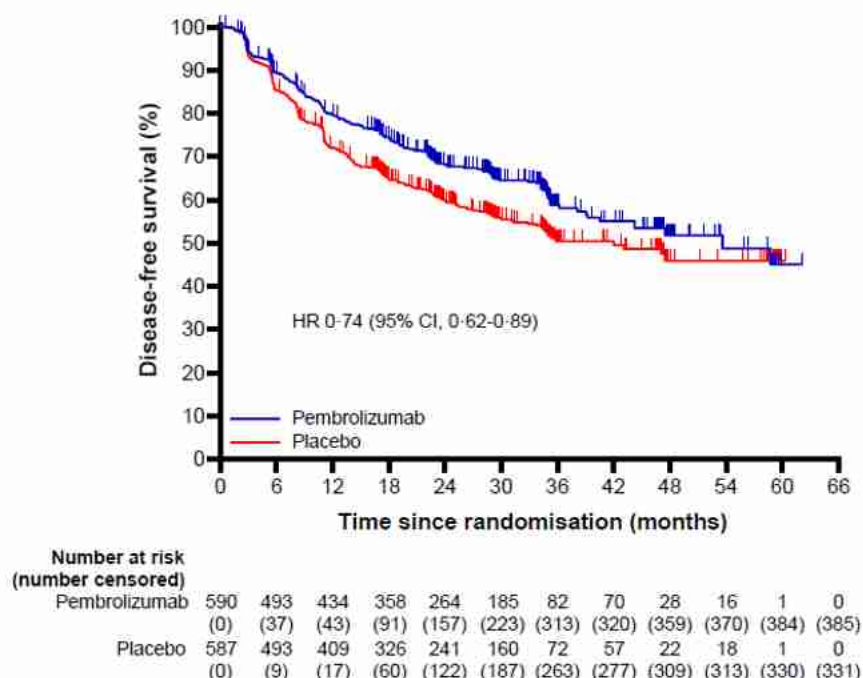


\* Współczynniki ryzyka skorygowano o czynniki stratyfikacji podczas randomizacji oraz dodatkowe czynniki histologiczne (płaskonabłonkowy vs niepłaskonabłonkowy) i status palenia (nigdy vs były lub obecny); wszystkie pozostałe współczynniki ryzyka i związane nimi 95% CI uzyskano z jednowymiarowego modelu Coxa z leczeniem jako pojedynczą zmienną towarzyszącą.

† Obejmuje kategorie rasowe Indian amerykańskich lub rdzennych mieszkańców Alaski, Azjatów, czarnoskórych lub Afroamerykanów, wielokrotnych i innych.

Retrospektywny przegląd danych wykazał, że 7 (1,0%) z 590 uczestników w grupie pembrolizumabu i 4 (1,0%) z 587 uczestników z grupy placebo miało nawrót choroby przed randomizacją. W analizie wrażliwości, która została określona w protokole badania PEARLS/KEYNOTE-091, pacjenci ci byli cenzurowani w dniu randomizacji. Redukcja ryzyka nawrotu choroby wyniosła 26% w grupie pacjentów leczonych pembrolizumabem w porównaniu do placebo (HR=0,74; 95%CI: 0,62; 0,89). Wyniki porównania DFS w obu grupach leczonych przedstawiono na Ryc. 4.

Ryc. 4. Analiza wrażliwości skuteczności pembrolizumabu w porównaniu do placebo w populacji ogólnej (ITT): przeżycie wolne od choroby (DFS).



Zdarzenia DFS wystąpiły częściej w populacji placebo 260 (44,3%) z 587 uczestników w porównaniu do 212 (35,9%) z 590 grupy pembrolizumabu. Wśród zdarzeń DFS zaobserwowano nawrót choroby (212 (36,1%) pacjentów z grupy placebo vs. 157 (26,6%) z grupy pembrolizumabu), w tym nawroty lokalne i/lub regionalne, odległe przerzuty lub oba, a także nowe nowotwory (32 (5,5%) pacjentów z grupy placebo vs. 21 (3,6%) z grupy pembrolizumabu). W trakcie analizy DFS zmarło 12 (2,0%) pacjentów z grupy placebo i 27 (4,6%) z grupy pembrolizumabu. Szczegółowe dane dotyczące zdarzeń jakie wystąpiły w trakcie analizy DFS w populacji ogólnej (ITT) przedstawiono w Tab. 15.

Tab. 15. Rodzaj zdarzeń, jakie wystąpiły w trakcie analizy DFS w populacji ogólnej (ITT) (Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024).

| Rodzaj pierwszego zdarzenia w analizie DFS | PEARLS/KEYNOTE-091 (IA2) |                 |
|--|--------------------------|-----------------|
|  | Pembrolizumab (N=590)    | Placebo (N=587) |
| Brak zdarzenia, n (%)                      | 378 (64,1)               | 327 (55,7)      |
| Wystąpienie zdarzenia, n (%)               | 212 (35,9)               | 260 (44,3)      |
| Nawrót choroby przed randomizacją, n (%)   | 7 (1,2)                  | 4 (0,7)         |
| Nawrót choroby w trakcie analizy, n (%)    | 157 (26,6)               | 212 (36,1)      |
| Lokalny i/lub regionalny, n (%)            | 56 (9,5)                 | 70 (11,9)       |
| Przerzut odległy, n (%)                    | 68 (11,5)                | 101 (17,2)      |
| Oba, n (%)                                 | 33 (5,6)                 | 41 (7,0)        |
| Nowy nowotwór, n (%)                       | 21 (3,6)                 | 32 (5,5)        |
| Zgon, n (%)                                | 27 (4,6)                 | 12 (2,0)        |

Trzecia analiza okresowa (ang. *third interim analysis*, IA3, data odcięcia danych: 24.01.2023 r.) według protokołu badania PEARLS/KEYNOTE-091 przedstawia ostateczną analizę DFS. Ostatecznie w IA3 podano, że pembrolizumab zmniejszył ryzyko wystąpienia nawrotu choroby o 19% w porównaniu do placebo (HR=0,81; 95%CI: 0,68; 0,96; p=0,0081). Mediana miesięcy bez nawrotu choroby uległa zwiększeniu zarówno w grupie pembrolizumabu, jak i placebo (odpowiednio: 53,8 i 43,0). W Tab. 16 przedstawiono porównanie danych dla przeżycia wolnego od choroby w populacji ITT z IA2 i IA3.

Tab. 16. Porównanie danych z drugiej analizy okresowej i z trzeciej analizy okresowej dla przeżycia wolnego od choroby w populacji ogólnej (ITT) w badaniu PEARLS/KEYNOTE-091<sup>§</sup>.

| Parametr  | IA2                        | IA3 (ostatnia analiza dla DFS) |
|---|----------------------------|--------------------------------|
| Wystąpienie zdarzenia, n (%) <sup>*</sup>                             | 472 (86,0%)                | 561 (102,0%)                   |
| Zdarzenia w grupie pembrolizumab vs. placebo                          | 35,9% vs. 44,3%            | 44,7% vs. 50,6%                |
| Mediana DFS (95% CI), m-ce <sup>**</sup><br>pembrolizumab vs. placebo | 53,6 vs. 42,0              | 53,8 vs. 43,0                  |
| HR (95% CI) p-value <sup>^^</sup>                                     | 0,76 (0,63; 0,91) p=0,0014 | 0,81 (0,68; 0,96) p=0,0081     |

§ Dane zaczerpnięto z Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024;

\* Frakcja informacyjna, odsetek zaobserwowanych zdarzeń w czasie analizy podzielony przez zdarzenia docelowe określone w protokole podczas analizy końcowej;

\*\* Na podstawie metody limitu iloczynu (Kapłana-Meiera) dla danych cenzurowanych (pembrolizumab vs. placebo);

<sup>^</sup> Na podstawie wielowymiarowego modelu regresji Coxa z leczeniem skorygowanym o następujące zmienne towarzyszące: stadium (IB vs. II vs. IIIA), status PD-L1 ( $\geq 50\%$  vs. 1-49% vs.  $< 1\%$ ), chemioterapia adjuwantowa (tak vs. nie), region (Europa Zachodnia vs. Europa Wschodnia vs. Reszta Świata vs. Azja), histologia (płaskonabłonkowy vs. niepłaskonabłonkowy) i status palenia tytoniu (nigdy vs. były/obecny);

<sup>^^</sup> Jednostronna wartość p. W przypadku DFS opiera się to na teście permutacji z wielowymiarowym modelem regresji Coxa; w przypadku OS opiera się to na teście Walda z wielowymiarowym modelem regresji Coxa.

#### 4.3.1.1.1 Populacja wykazująca ekspresję PD-L1 <50%

Wykazywanie przez pacjenta z niedrobnokomórkowym rakiem płuca ekspresji PD-L1 <50%, jest jednym z kryteriów włączenia go do leczenia pembrolizumabem we wnioskowanym wskazaniu.





W populacji ogólnej (ITT) łącznie 189 (32,0%) z 590 pacjentów z grupy placebo wykazywało ekspresję PD-L1 na poziomie 1-49% oraz 190 (32,0%) z 587 grupy placebo. Ekspresję PD-L1 <1% wykazywało 233 (39,0%) pacjentów z grupy pembrolizumabu i 232 (40,0%) z grupy placebo. W obu grupach zostało ocenione przeżycie wolne od choroby (DFS). Łącznie 844 (71,7%) z 1 177 pacjentów wykazało ekspresję PD-L1 <50%.

W drugiej analizie okresowej (publikacja O'Brien 2022, data odcięcia danych: 20.09.2021 r.) przedstawiono wyniki DFS dla subpopulacji z ekspresją PD-L1 1-49% oraz <1%. Wyniki nie były szczegółowe, ale autorzy publikacji zaobserwowali wystąpienie zdarzenia w trakcie analizy DFS u 89 (38,2%) z 233 pacjentów leczonych pembrolizumabem w grupie PD-L1 <1% w porównaniu do 106 (45,7%) z 232 z grupy placebo z taką samą ekspresją PD-L1. Z kolei w grupie pacjentów, którzy wykazywali ekspresję PD-L1 na poziomie 1-49% i przyjmowali pembrolizumab, u 69 (36,5%) z 189, zaobserwowano wystąpienie zdarzenia w trakcie analizy DFS. W grupie placebo z taką samą ekspresją PD-L1 zaobserwowano wystąpienie jakiegokolwiek zdarzenia u 91 (47,9%) pacjentów z 190. Redukcja ryzyka nawrotu choroby wyniosła 22% w grupie pacjentów z ekspresją PD-L1 <1% i przyjmującej pembrolizumab w porównaniu do placebo (HR=0,78; 95%CI: 0,59; 1,05). Z kolei w grupie osób z ekspresją PD-L1 1-49%, redukcja ryzyka nawrotu choroby wyniosła 33% w grupie (HR=0,67; 95%CI: 0,48; 0,92).

Na podstawie wyników z trzeciej analizy okresowej (data odcięcia danych: 24.01.2023 r.) wiadomo, że pembrolizumab zarówno w grupie pacjentów z PD-L1 1-49%, jak i w grupie z PD-L1 <1% wydłużył przeżycie wolne od choroby w porównaniu do placebo. W grupie pacjentów PD-L1 1-49% którzy przyjęli pembrolizumab wystąpiło 87 (46,0%) zdarzeń w trakcie analizy DFS w porównaniu do grupy placebo, w której wystąpiło ich 104 (54,7%). Z kolei w grupie pacjentów z PD-L1 <1% w grupie osób przyjmujących pembrolizumab w trakcie analizy DFS zaobserwowano 112 (48,1%) zdarzeń, a w grupie placebo 118 (50,9%). Redukcja ryzyka nawrotu choroby wyniosła 26% w grupie osób z ekspresją PD-L1 1-49% i przyjmującej pembrolizumab w porównaniu do placebo (HR=0,74; 95%CI: 0,55; 0,98). Z kolei w grupie pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%, redukcja ryzyka nawrotu choroby wyniosła 16% (HR=0,84; 95%CI: 0,64; 1,09). Szczegółowe dane dotyczące skuteczności leczenia pembrolizumabem w odniesieniu do przeżycia wolnego od choroby w zależności od analizowanej subpopulacji wykazującej ekspresję PD-L1 przedstawiono w Tab. 17.

Wyniki przeżycia bez nawrotu choroby były zgodne zarówno w populacji ogólnej, jak i w subpopulacji z ekspresją PD-L1 <1% oraz PD-L1 1-49% (Ryc. 5).

Tab. 17. Skuteczność leczenia pembrolizumabem w porównaniu do placebo w zależności od ekspresji PD-L1 (populacja ITT): przeżycie wolne od choroby (DFS)^.

| Parametr   | PEARLS/KEYNOTE-091 (IA3)  |   |
|--|---|---|
|  | Pembrolizumab   | Placebo   |
| <b>PD-L1 &lt;1%</b>                                    | <b>N=233</b>  | <b>N=232</b>  |
| Liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie, n (%) | 112 (48,1)  | 118 (50,9)  |
| Mediana DFS (95% CI), m-ce*                            |  |  |
| HR (95% CI)**  | HR=0,84 (0,64; 1,09)  |   |
| <b>PD-L1 1-49%</b>                                     | <b>N=189</b>  | <b>N=190</b>  |
| Liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie, n (%) | 87 (46,0)   | 104 (54,7)  |
| Mediana DFS (95% CI), m-ce*                            |  |  |

| Parametr      | PEARLS/KEYNOTE-091 (IA3) |         |
|---------------|--------------------------|---------|
|               | Pembrolizumab            | Placebo |
| HR (95% CI)** | HR=0,74 (0,55; 0,98)     |         |

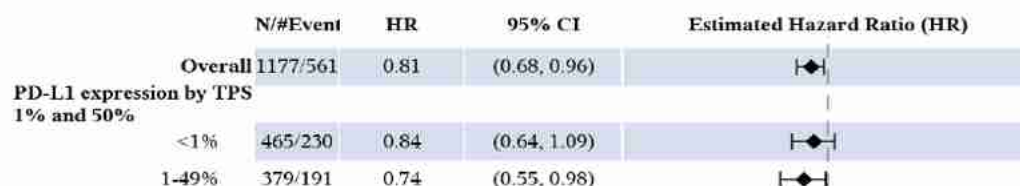
CI - przedział ufności

\* ██████████;

\*\* Na podstawie wielowymiarowego modelu regresji Coxa z leczeniem dostawanym za pomocą następujących zmiennych towarzyszących: stopień zaawansowania (IB vs. II vs. IIIA), stan PD-L1 (50% vs. 1-49% vs. <1%), chemioterapia uzupełniająca (tak vs. nie), region (Europa Zachodnia vs. Europa Wschodnia vs. Reszta świata vs. Azja), histologia (rak płaskonabłonkowy vs. niepłaskonabłonkowy) i palenie (nigdy vs. obecnie vs. dawniej);

^ Dane uzupełnione na podstawie Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024.

Ryc. 5. Analiza skuteczności pembrolizumabu w porównaniu do placebo w zależności od ekspresji PD-L1 (populacja ITT): przeżycie wolne od choroby (DFS) (Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024).



W trzeciej analizie okresowej przedstawiono także wyniki skumulowane dla populacji wykazującej ekspresję PD-L1 <50%. Łącznie w badaniu pacjentów, którzy wykazywali ekspresję PD-L1 <50% było 422 zarówno w grupie pembrolizumabu, jak i w grupie placebo. Wśród nich w trakcie analizy DFS u 199 (47,2%) z grupy pembrolizumabu zaobserwowano wystąpienie zdarzenia, a w grupie placebo u 222 (52,6%). Redukcja ryzyka nawrotu choroby wyniosła 21% w grupie osób z ekspresją PD-L1 <50% i przyjmującej pembrolizumab w porównaniu do placebo (HR=0,79; 95%CI: 0,65; 0,96). Szczegółowe dane dotyczące skuteczności leczenia pembrolizumabem w odniesieniu do przeżycia wolnego od choroby w odniesieniu do subpopulacji wykazującej ekspresję PD-L1 <50% przedstawiono w Tab. 18.

W interpretacji analizy podgrup należy mieć jednak na uwadze fakt, iż niektóre z podgrup miały zbyt małą liczebność chorych, niewystarczającą do wykazania lub niewykazania różnic. Dodatkowo - brak stratyfikacji w analizie niektórych podgrup (stratyfikacja była jedynie w oparciu o zaawansowanie choroby, wcześniejszą chemioterapię adjuwantową, status PD-L1 oraz region w którym prowadzono badanie) może powodować istnienie błędu alokacji (tj. zaburzenia rozkładu czynników prognostycznych i rokowniczych w porównywanych podgrupach, a tym samym zaburzenie warunków całej randomizacji). Dlatego też wyniki analiz w podgrupach należy traktować z należytą ostrożnością.

Tab. 18. Skuteczność leczenia pembrolizumabem w porównaniu do placebo w subpopulacji z ekspresją PD-L1 <50% (populacja ITT): przeżycie wolne od choroby (DFS)^.

| Parametr   | PEARLS/KEYNOTE-091 (IA3) |                 |
|--|--------------------------|-----------------|
|  | Pembrolizumab (N=422)    | Placebo (N=422) |
| Liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie, n (%) | 199 (47,2)               | 222 (52,6)      |
| Mediana DFS (95% CI), m-ce*                            | ██████████               | ██████████      |
| HR (95% CI)**  | HR=0,79 (0,65; 0,96)     |                 |

CI - przedział ufności

\* ██████████ ██████████;

\*\* Na podstawie wielowymiarowego modelu regresji Coxa z leczeniem dostawanym za pomocą następujących zmiennych towarzyszących: stopień zaawansowania (IB vs. II vs. IIIA), stan PD-L1 (50% vs. 1-49% vs. <1%), chemioterapia uzupełniająca (tak vs. nie), region (Europa Zachodnia vs. Europa Wschodnia vs. Reszta świata vs. Azja), histologia (rak płaskonabłonkowy vs. niepłaskonabłonkowy) i palenie (nigdy vs. obecnie vs. dawniej);

^ Dane uzupełnione na podstawie Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024.

#### 4.3.1.1.2 Populacja przyjmująca chemioterapię uzupełniającą przed badaniem

W badaniu PEARLS/KEYNOTE-091 zgodnie z kryteriami włączenia, chemioterapia adjuwantowa nie była obowiązkowa, ale rozważano ją u pacjentów w stadium zaawansowania choroby IB ( $T \geq 4$  cm) i zdecydowanie ją zalecano w stadium II i IIIA, zgodnie z krajowymi i lokalnymi wytycznymi. W badaniu PEARLS/KEYNOTE-091 ponad 86% wszystkich pacjentów po całkowitej resekcji otrzymało chemioterapię uzupełniającą. Chemioterapia adjuwantowa jest jednym z kryteriów włączenia do leczenia za pomocą pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu, w związku z czym wyniki dla tej subpopulacji zostały zaprezentowane w analizie klinicznej.

W Tab. 19 przedstawiono wyniki przeżycia wolnego od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS) w grupie pacjentów z populacji ogólnej (populacja ITT), która przyjęła chemioterapię adjuwantową z badania PEARLS/KEYNOTE-091.

W trzeciej analizie okresowej (data odcięcia danych: 24.01.2023 r.) przedstawiono wyniki dla przeżycia wolnego od choroby (DFS) w populacji ITT, która przyjęła przed badaniem chemioterapię adjuwantową. Do grupy pacjentów, która przejęła chemioterapię uzupełniającą, a następnie otrzymała pembrolizumab, należało 506 osób. Do grupy placebo z kolei należało 504 osoby. Do daty odcięcia danych zdarzenie powodujące wykluczenie z analizy DFS odnotowano u 225 (44,5%) uczestników z grupy pembrolizumabu i u 262 (52,0%) z grupy placebo. Mediana przeżycia wolnego od choroby wynosiła 53,8 mies. (95%CI: 46,2; 70,4) w grupie pembrolizumabu, w porównaniu do 40,5 mies. (95%CI: 32,9; 47,4) w grupie placebo. Redukcja ryzyka nawrotu choroby wyniosła 24% w grupie pacjentów leczonych pembrolizumabem w porównaniu do placebo (HR=0,76; 95%CI: 0,64; 0,91; p=0,0015). Wyniki porównania DFS w obu grupach leczonych przedstawiono na Ryc. 6.

W interpretacji analizy podgrup należy mieć jednak na uwadze fakt, iż niektóre z podgrup miały zbyt małą liczebność chorych, niewystarczającą do wykazania lub niewykazania różnic. Dodatkowo - brak stratyfikacji w analizie niektórych podgrup (stratyfikacja była jedynie w oparciu o zaawansowanie choroby, wcześniejszą chemioterapię adjuwantową, status PD-L1 oraz region w którym prowadzono badanie) może powodować istnienie błędu alokacji (tj. zaburzenia rozkładu czynników prognostycznych i rokowniczych w porównywanych podgrupach, a tym samym zaburzenie warunków całej randomizacji). Dlatego też wyniki analiz w podgrupach należy traktować z należytą ostrożnością.

Tab. 19. Skuteczność leczenia pembrolizumabem w porównaniu do placebo w populacji ogólnej (ITT), która przyjęła chemioterapię uzupełniającą: przeżycie wolne od choroby (DFS)^.

| Parametr   | PEARLS/KEYNOTE-091 (IA3)      |                   |
|--|-------------------------------|-------------------|
|  | Pembrolizumab (N=506)         | Placebo (N=504)   |
| Liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie, n (%) | 225 (44,5)                    | 262 (52,0)        |
| Mediana DFS (95% CI), m-ce                             | 53,8 (46,2; 70,4)             | 40,5 (32,9; 47,4) |
| HR (95% CI)* p-value**                                 | HR=0,76 (0,64; 0,91) p=0,0015 |                   |
| Wskaźnik DFS w ciągu 12 m-cy (95% CI), %               | 78,7 (74,8; 82,1)             | 71,0 (66,8; 74,7) |

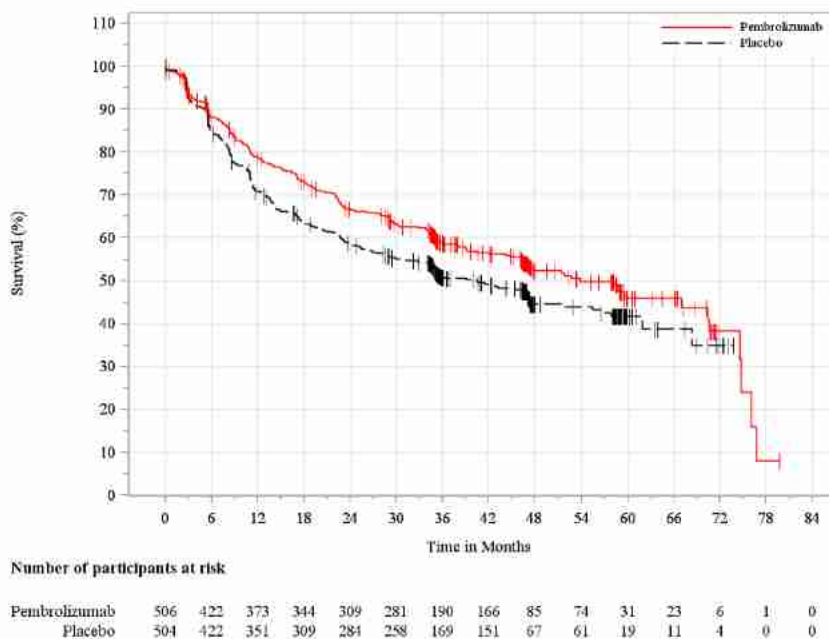
CI - przedział ufności

\* Na podstawie wielowymiarowego modelu regresji Coxa z leczeniem dostawanym za pomocą następujących zmiennych towarzyszących: stopień zaawansowania (IB vs. II vs. IIIA), stan PD-L1 (50% vs. 1-49% vs. <1%), chemioterapia uzupełniająca (tak vs. nie), region (Europa Zachodnia vs. Europa Wschodnia vs. Reszta świata vs. Azja), histologia (rak płaskonabłonkowy vs. niepłaskonabłonkowy) i palenie (nigdy vs. obecnie vs. dawniej);

\*\* Jednostronna wartość p na podstawie testu Walda w wieloczynnikowym modelu regresji Coxa;

^ Dane uzupełnione na podstawie Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024.

Ryc. 6. Analiza przeżycia wolnego od choroby (DFS) w populacji ogólnej (ITT), która przyjęła chemioterapię adjuwantową w badaniu PEARLS/KEYNOTE-091 (Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024).



#### 4.3.1.1.2.1 Populacja wykazująca ekspresję PD-L1 <50%

Populacja z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB, II lub IIIA po całkowitej resekcji i chemioterapii adjuwantowej oraz wykazująca ekspresję PD-L1 <50% stanowi populację wnioskowaną.

Trzecia analiza okresowa (data odcięcia danych: 24.01.2023 r.) przedstawiają wyniki przeżycia wolnego od choroby (DFS) w populacji osób, które przyjęły chemioterapię uzupełniającą i wykazywały następujące ekspresje PD-L1: <1%, 1-49%, <50% oraz otrzymały następnie pembrolizumab w porównaniu do placebo.

W każdej z 3 analizowanych subpopulacji w wyniku leczenia pembrolizumabem nastąpiła redukcja ryzyka nawrotu choroby w porównaniu do placebo. W grupie PD-L1 <1% redukcja wynosiła 25% (HR=0,75; 95%CI: 0,56; 0,99), w grupie PD-L1 1-49% -30% (HR=0,70; 95%CI: 0,51; 0,96) i w grupie PD-L1 <50% - 28% (HR=0,72; 95%CI: 0,59; 0,89). Zdarzenia takie jak nawrót choroby czy wystąpienie nowego nowotworu odnotowano u 92 pacjentów z PD-L1 <1% z grupy pembrolizumabu w porównaniu do 108 pacjentów z grupy placebo. Wśród pacjentów z PD-L1 1-49%, którzy przyjęli pembrolizumab odnotowano 76 przypadków wystąpienia zdarzenia w porównaniu do grupy placebo, w której wystąpiło ich 108. Subpopulacja z PD-L1 <50% przedstawia skumulowane dane dla subpopulacji z PD-L1 <1% i PD-L1 1-49%. Łącznie w grupie pacjentów, która przyjęła pembrolizumab zaobserwowano 168 zdarzeń w porównaniu do placebo, w którym wystąpiło ich 199. Szczegółowe dane dotyczące skuteczność leczenia

pembrolizumabem w odniesieniu do przeżycia wolnego od choroby w zależności od analizowanej subpopulacji wykazującej ekspresję PD-L1 przedstawiono w Tab. 20. Z kolei wyniki porównania DFS w subpopulacji z PD-L1 <1% i PD-L1 1-49% przedstawiona na Ryc. 7 i Ryc. 8.

W interpretacji analizy podgrup należy mieć jednak na uwadze fakt, iż niektóre z podgrup miały zbyt małą liczebność chorych, niewystarczającą do wykazania lub niewykazania różnic. Dodatkowo - brak stratyfikacji w analizie niektórych podgrup (stratyfikacja była jedynie w oparciu o zaawansowanie choroby, wcześniejszą chemioterapię adjuwantową, status PD-L1 oraz region w którym prowadzono badanie) może powodować istnienie błędu alokacji (tj. zaburzenia rozkładu czynników prognostycznych i rokowniczych w porównywanych podgrupach, a tym samym zaburzenie warunków całej randomizacji). Dlatego też wyniki analiz w podgrupach należy traktować z należytą ostrożnością.

Tab. 20. Skuteczność leczenia pembrolizumabem w porównaniu do placebo w subpopulacji, która przyjęła chemioterapię uzupełniającą w zależności od ekspresji PD-L1 (populacja ITT): przeżycie wolne od choroby (DFS)<sup>^</sup>.

| Parametr   | PEARLS/KEYNOTE-091 (IA3) |              |
|--|--------------------------|--------------|
|  | Pembrolizumab            | Placebo      |
| <b>PD-L1 &lt;1%</b>                                    | <b>N=198</b>             | <b>N=198</b> |
| Liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie, n (%) | 92 (46,5)                | 108 (54,5)   |
| Mediana DFS (95% CI), m-ce*                            | ██████████               | ██████████   |
| HR (95% CI)**  | HR=0,75 (0,56; 0,99)     |              |
| <b>PD-L1 1-49%</b>                                     | <b>N=165</b>             | <b>N=165</b> |
| Liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie, n (%) | 76 (46,1)                | 91 (55,2)    |
| Mediana DFS (95% CI), m-ce*                            | ██████████               | ██████████   |
| HR (95% CI)**  | HR=0,70 (0,51; 0,96)     |              |
| <b>PD-L1 &lt;50%</b>                                   | <b>N=363</b>             | <b>N=363</b> |
| Liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie, n (%) | 168 (46,3)               | 199 (54,8)   |
| Mediana DFS (95% CI), m-ce*                            | ██████████               | ██████████   |
| HR (95% CI)**  | HR=0,72 (0,59; 0,89)     |              |

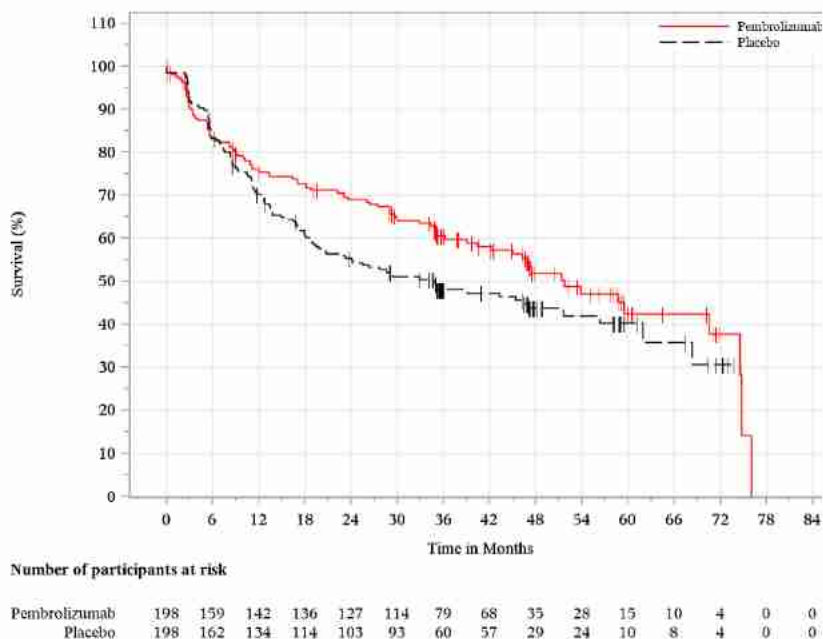
CI - przedział ufności

\* ██████████;

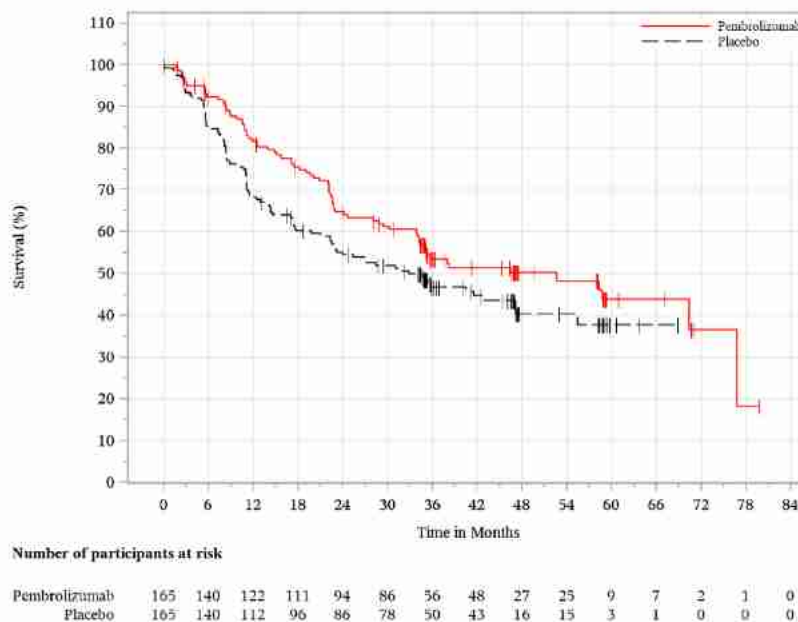
\*\* Na podstawie wielowymiarowego modelu regresji Coxa z leczeniem dostawanym za pomocą następujących zmiennych towarzyszących: stopień zaawansowania (IB vs. II vs. IIIA), stan PD-L1 (50% vs. 1-49% vs. <1%), chemioterapia uzupełniająca (tak vs. nie), region (Europa Zachodnia vs. Europa Wschodnia vs. Reszta świata vs. Azja), histologia (rak płaskonabłonkowy vs. niepłaskonabłonkowy) i palenie (nigdy vs. obecnie vs. dawniej);

<sup>^</sup> Dane uzupełnione na podstawie Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024.

Ryc. 7. Analiza przeżycia wolnego od choroby (DFS) w subpopulacji, która przyjęła chemioterapię adjuwantową i wykazywała ekspresję PD-L1 <1% w badaniu PEARLS/KEYNOTE-091 (Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024).



Ryc. 8. Analiza przeżycia wolnego od choroby (DFS) w subpopulacji, która przyjęła chemioterapię adjuwantową i wykazywała ekspresję PD-L1 1-49% w badaniu PEARLS/KEYNOTE-091 (Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024).





### 4.3.1.2 Przeżycie całkowite (OS)

Przeżycia całkowite (ang. *overall survival*, OS) w całej populacji ITT, w populacji wykazującej ekspresję PD-L1  $\geq 50\%$  w tkance nowotworowej i w populacji z PD-L1  $\geq 1\%$  w tkance nowotworowej, były drugorzędowymi punktami końcowymi w analizie skuteczności pembrolizumabu w badaniu PEARLS/KEYNOTE-091. OS oceniane było przez badacza.

W tej analizie klinicznej wyniki OS dla populacji z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$  i  $\geq 1\%$  nie są przedstawione, ponieważ populacje te nie są populacjami wnioskowanymi.

#### 4.3.1.2.1 Populacja ogólna (populacja ITT)

Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) w całej populacji ITT było drugorzędowym punktem końcowym. Punkt ten został opisany w drugiej analizie okresowej (ang. *second interim analysis*, IA2, data odcięcia danych: 20.09.2021 r).

W Tab. 21 przedstawiono wyniki IA2 dotyczące analizy przeżycia całkowitego (OS) wśród wszystkich pacjentów z populacji ITT, którzy wzięli udział w badaniu PEARLS/KEYNOTE-091.

Do czasu przeprowadzenia IA2 z badania PEARLS/KEYNOTE-091 w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB, II lub IIIA po całkowitej resekcji, wystąpiło 98 (17,0%) zgonów w grupie otrzymującej pembrolizumab oraz 111 (19,0%) w grupie placebo. Mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w obu grupach (HR=0,87; 95%CI: 0,67; 1,15; p=0,17). Dane dotyczące OS z drugiej analizy okresowej były niedojrzałe. Analiza OS jest kontynuowana w następnych badaniach.

Wyniki porównania OS w obu grupach leczonych z IA2 przedstawiono na Ryc. 9.

Tab. 21. Skuteczność leczenia pembrolizumabem w porównaniu do placebo w populacji ogólnej (ITT): przeżycie całkowite (OS)<sup>^</sup>.

| Parametr   | PEARLS/KEYNOTE-091 (IA2)      |                   |
|--|-------------------------------|-------------------|
|  | Pembrolizumab (N=590)         | Placebo (N=587)   |
| Liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie, n (%) | 98 (16,6)                     | 111 (18,9)        |
| Mediana OS (95% CI), m-ce*                             | NU (NU; NU)                   | NU (NU; NU)       |
| HR (95% CI)** p-value***                               | HR=0,87 (0,67; 1,15) p=0,1681 |                   |
| Wskaźnik OS w ciągu 12 m-cy (95% CI), %*               | 95,2 (93,1; 96,7)             | 95,2 (93,1; 96,7) |

CI - przedział ufności, NU - nie uzyskano

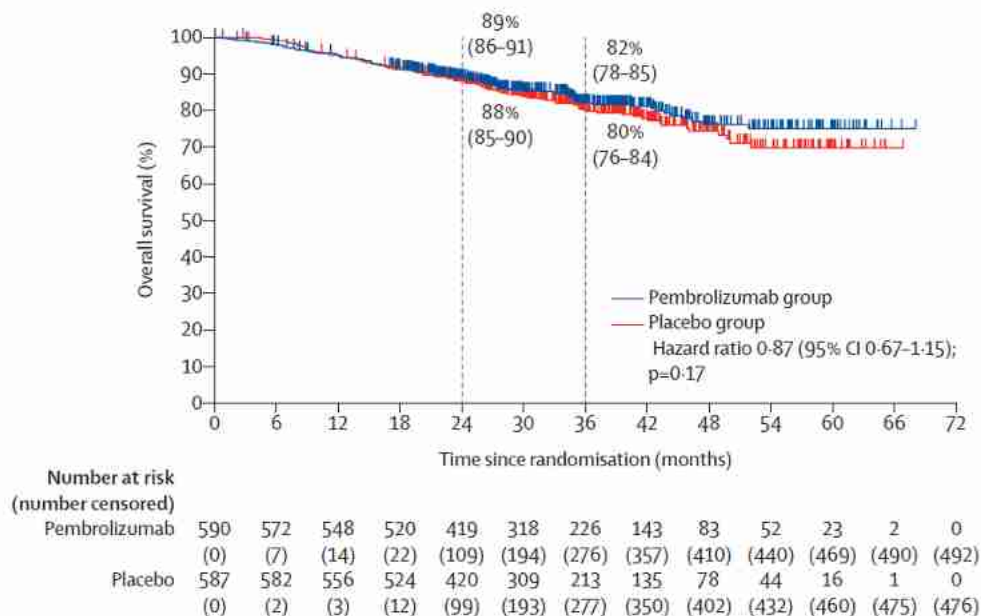
\* Zastosowano metodę Kapłana-Meiera dla danych cenzurowanych;

\*\* Na podstawie wielowymiarowego modelu regresji Coxa z leczeniem dostawanym za pomocą następujących zmiennych towarzyszących: stopień zaawansowania (IB vs. II vs. IIIA), stan PD-L1 (50% vs. 1-49% vs. <1%), chemioterapia uzupełniająca (tak vs. nie), region (Europa Zachodnia vs. Europa Wschodnia vs. Reszta świata vs. Azja), histologia (rak płaskonabłonkowy vs. niepłaskonabłonkowy) i palenie (nigdy vs. obecnie vs. dawniej);

\*\*\* Jednostronna wartość p na podstawie testu Walda w wieloczynnikowym modelu regresji Coxa;

<sup>^</sup> Dane uzupełnione na podstawie Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024.

Ryc. 9. Analiza przeżycia całkowitego (OS) w populacji ogólnej (ITT) w badaniu PEARLS/KEYNOTE-091 (O'Brien 2022).



W trzeciej analizie okresowej (ang. *third interim analysis*, IA3, data odcięcia danych: 24.01.2023 r.) wyniki przeżycia całkowitego nie osiągnęły istotności statystycznej (Tab. 22). OS będzie nadal badane w następnej analizie.

Wyniki porównania OS w obu grupach leczonych z IA3 przedstawiono na Ryc. 10.

Tab. 22. Skuteczność leczenia pembrolizumabem w porównaniu do placebo w populacji ogólnej (ITT): przeżycie całkowite (OS)<sup>^</sup>.

| Parametr   | PEARLS/KEYNOTE-091 (IA3)             |                   |
|--|--------------------------------------|-------------------|
|  | Pembrolizumab (N=590)                | Placebo (N=587)   |
| Liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie, n (%) | 136 (23,1)                           | 154 (26,2)        |
| Mediana OS (95% CI), m-ce*                             | NU (NU; NU)                          | NU (77,9; NU)     |
| HR (95% CI)** p-value***                               | HR=0,87; 95%CI: 0,69; 1,10; p=0,1179 |                   |
| Wskaźnik OS w ciągu 12 m-cy (95% CI), %*               | 95,2 (93,1; 96,7)                    | 95,2 (93,1; 96,7) |

CI - przedział ufności, NU - nie uzyskano

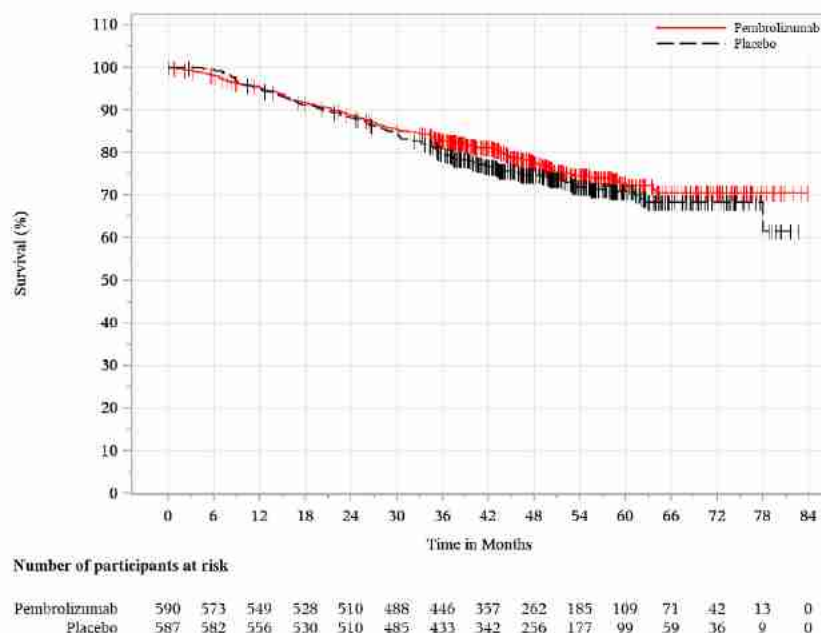
\* Zastosowano metodę Kaplana-Meiera dla danych cenzurowanych;

\*\* Na podstawie wielowymiarowego modelu regresji Coxa z leczeniem dostawanym za pomocą następujących zmiennych towarzyszących: stopień zaawansowania (IB vs. II vs. IIIA), stan PD-L1 (50% vs. 1-49% vs. <1%), chemioterapia uzupełniająca (tak vs. nie), region (Europa Zachodnia vs. Europa Wschodnia vs. Reszta świata vs. Azja), histologia (rak płaskonabłonkowy vs. niepłaskonabłonkowy) i palenie (nigdy vs. obecnie vs. dawniej);

\*\*\* Jednostronna wartość p na podstawie testu Walda w wieloczynnikowym modelu regresji Coxa;

<sup>^</sup> Dane uzupełnione na podstawie Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024.

Ryc. 10. Analiza przeżycia całkowitego (OS) w populacji ogólnej (ITT) w badaniu PEARLS/KEYNOTE-091 (Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024).



#### 4.3.1.2 Populacja przyjmująca chemioterapię uzupełniającą przed badaniem

W trzeciej analizie okresowej (IA3) (data odcięcia danych 24.01.2023 r.) przeżycie całkowite (OS) oceniano także w subpopulacji, jaką byli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IB, II lub IIIA stadium zaawansowania po całkowitej resekcji i którzy przed rozpoczęciem badania PEARLS/KEYNOTE-091 przyjęli chemioterapię adjuwantową.

W czasie przeprowadzania tej analizy wyniki OS nie były jeszcze w pełni dojrzałe i nie została osiągnięta mediana przeżycia całkowitego zarówno w grupie pembrolizumabu, jak i placebo (Tab. 23). Eksploracyjna analiza OS wykazała tendencję na korzyść pembrolizumabu w porównaniu z placebo. Leczenie pembrolizumabem osób, które przyjęły chemioterapię uzupełniającą, zredukowało ryzyko zgonu o 21% w porównaniu do placebo (HR=0,79; 95%CI: 0,62; 1,01; p=0,0322).

Wyniki porównania OS w obu grupach leczonych z IA3 przedstawiono na Ryc. 11.

W interpretacji analizy podgrup należy mieć jednak na uwadze fakt, iż niektóre z podgrup miały zbyt małą liczebność chorych, niewystarczającą do wykazania lub niewykazania różnic. Dodatkowo - brak stratyfikacji w analizie niektórych podgrup (stratyfikacja była jedynie w oparciu o zaawansowanie choroby, wcześniejszą chemioterapię adjuwantową, status PD-L1 oraz region w którym prowadzono badanie) może powodować istnienie błędu alokacji (tj. zaburzenia rozkładu czynników prognostycznych i rokowniczych w porównywanych podgrupach, a tym samym zaburzenie warunków całej randomizacji). Dlatego też wyniki analiz w podgrupach należy traktować z należyłą ostrożnością.

Tab. 23. Skuteczność leczenia pembrolizumabem w porównaniu do placebo w populacji ogólnej (ITT), która przyjęła chemioterapię uzupełniającą: przeżycie całkowite (OS)<sup>^</sup>.

| Parametr   | PEARLS/KEYNOTE-091 (IA3)             |                   |
|--|--------------------------------------|-------------------|
|  | Pembrolizumab (N=506)                | Placebo (N=504)   |
| Liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie, n (%) | 113 (22,3)                           | 138 (27,4)        |
| Mediana OS (95% CI), m-ce*                             | NU (NU; NU)                          | NU (NU; NU)       |
| HR (95% CI)** p-value***                               | HR=0,79; 95%CI: 0,62; 1,01; p=0,0322 |                   |
| Wskaźnik OS w ciągu 12 m-cy (95% CI), %*               | 95,6 (93,4; 97,1)                    | 95,0 (92,7; 96,6) |

CI - przedział ufności, NU - nie uzyskano

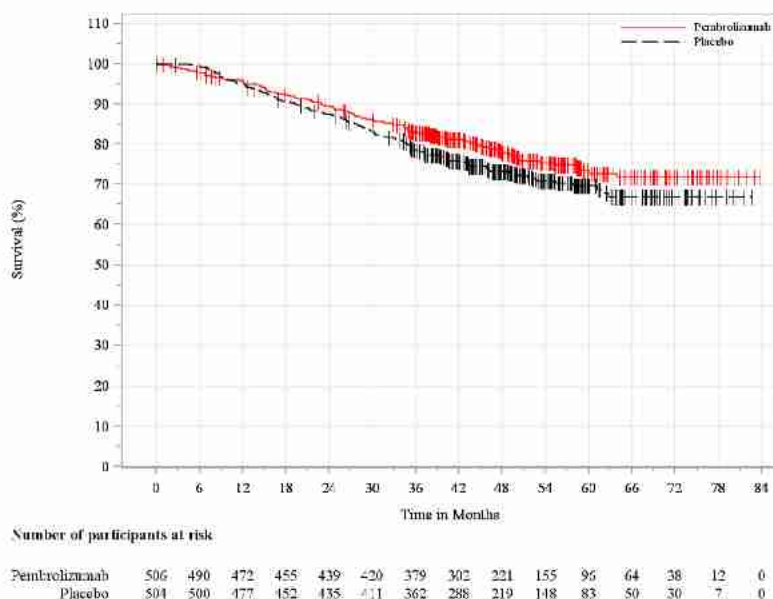
\* Zastosowano metodę Kaplana-Meiera dla danych cenzurowanych;

\*\* Na podstawie wielowymiarowego modelu regresji Coxa z leczeniem dostawanym za pomocą następujących zmiennych towarzyszących: stopień zaawansowania (IB vs. II vs. IIIA), stan PD-L1 (50% vs. 1-49% vs. <1%), chemioterapia uzupełniająca (tak vs. nie), region (Europa Zachodnia vs. Europa Wschodnia vs. Reszta świata vs. Azja), histologia (rak płaskonabłonkowy vs. niepłaskonabłonkowy) i palenie (nigdy vs. obecnie vs. dawniej);

\*\*\* Jednostronna wartość p na podstawie testu Walda w wieloczynnikowym modelu regresji Coxa;

<sup>^</sup> Dane uzupełnione na podstawie Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024.

Ryc. 11. Analiza przeżycia całkowitego (OS) w populacji ogólnej (ITT), która przyjęła chemioterapię adjuwantową w badaniu PEARLS/KEYNOTE-091 (Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024).



#### 4.3.1.2.2.1 Populacja wykazująca ekspresję PD-L1 <50%

W trzeciej analizie okresowej (IA3) (data odcięcia danych: 24.01.2023 r.) analizowano przeżycie całkowite (OS) w subpopulacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IB, II lub IIIA stadium zaawansowania (według 7 edycji klasyfikacji TNM<sup>3</sup>), wykazujących ekspresję PD-L1 <1%, 1-49% i <50%, po całkowitej resekcji oraz chemioterapii uzupełniającej. Mediany przeżyć całkowitych dla tych subpopulacji nie są znane. Redukcja ryzyka zgonu została odnotowana w każdej z 3 analizowanych subpopulacji w wyniku leczenia pembrolizumabem

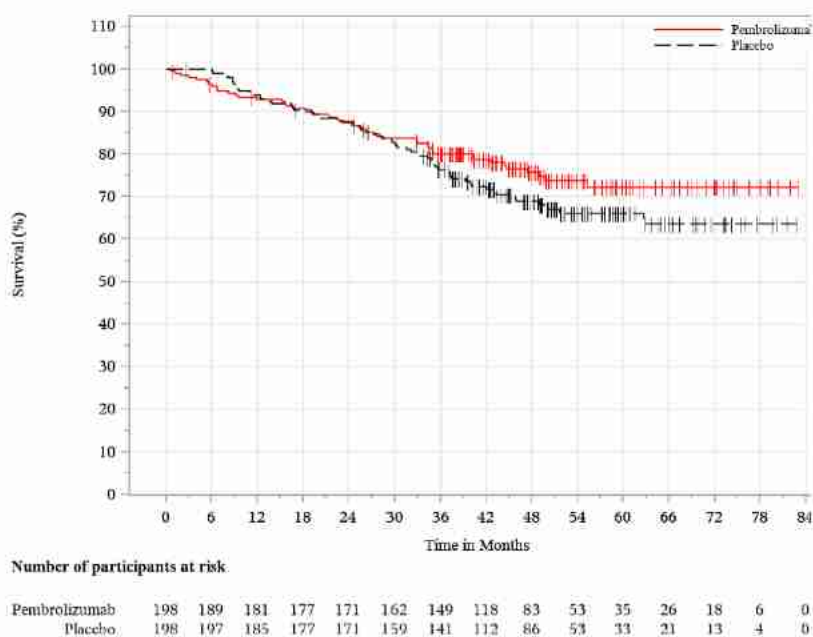
<sup>3</sup> Do badania KEYNOTE-091 włączano uczestników z NDRP w stadium IB, II lub IIIA zgodnie z klasyfikacją stopnia zaawansowania nowotworu według 7 edycji TNM, co odpowiada stadium IB (T2a = 4cm) do IIIB [(T3-4 (>7cm), N2] zgodnie z 8 edycją TNM.

w porównaniu do placebo. W grupie PD-L1 <1% redukcja wynosiła 22% (HR=0,78; 95%CI: 0,53; 1,14), w grupie PD-L1 1-49% - 41% (HR=0,69; 95%CI: 0,45; 1,08) i w grupie PD-L1 <50% - 26% (HR=0,74; 95%CI: 0,55; 0,98).

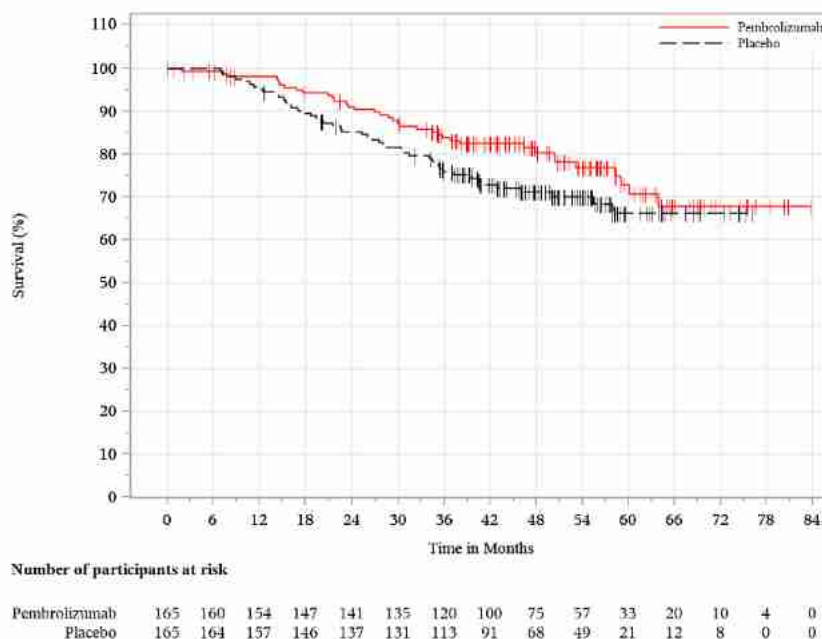
Wyniki porównania OS w analizowanych subpopulacjach leczonych pembrolizumabem lub placebo przedstawiono na Ryc. 12 i Ryc. 13.

W interpretacji analizy podgrup należy mieć jednak na uwadze fakt, iż niektóre z podgrup miały zbyt małą liczebność chorych, niewystarczającą do wykazania lub niewykazania różnic. Dodatkowo - brak stratyfikacji w analizie niektórych podgrup (stratyfikacja była jedynie w oparciu o zaawansowanie choroby, wcześniejszą chemioterapię adjuwantową, status PD-L1 oraz region w którym prowadzono badanie) może powodować istnienie błędu alokacji (tj. zaburzenia rozkładu czynników prognostycznych i rokowniczych w porównywanych podgrupach, a tym samym zaburzenie warunków całej randomizacji). Dlatego też wyniki analiz w podgrupach należy traktować z należytą ostrożnością.

Ryc. 12. Analiza przeżycia całkowitego (OS) w subpopulacji, która przyjęła chemioterapię adjuwantową i wykazywała ekspresję PD-L1 <1% w badaniu PEARLS/KEYNOTE-091 (Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024).



Ryc. 13. Analiza przeżycia całkowitego (OS) w subpopulacji, która przyjęła chemioterapię adjuwantową i wykazywała ekspresję PD-L1 1-49% w badaniu PEARLS/KEYNOTE-091 (Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024).



#### 4.3.1.3 Przeżycie specyficzne dla raka płuca (LCSS)

Przeżycie specyficzne dla raka płuca (ang. *lung cancer-specific survival*, LCSS) w populacji ogólnej stanowiło drugorzędowy punkt końcowy w badaniu PEARLS/KEYNOTE-091. Analiza tego punktu końcowego nie została przeprowadzona ani w drugiej analizie okresowej ani w trzeciej analizie okresowej, ze względu na ograniczoną liczbę obserwowanych zdarzeń LCSS.

#### 4.3.1.4 Jakość życia

Jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL) jest eksploracyjnym punktem końcowym w badaniu PEARLS/KEYNOTE-091. W badaniu PEARLS/KEYNOTE-091 oceniano jakość życia pacjentów za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Kopia kwestionariusza została przedstawiona w aneksie 8.8.3. Jakość życia oceniano w populacji określonej jako *PRO FAS* (N=1 161), gdzie *PRO* (ang. *patient-reported outcome*) odnosi się do wszystkich pacjentów, którzy zgłoszali zdarzenie, z kolei *FAS* (ang. *full analysis set*) odnosi się do w pełni wykonanej analizy.

Pacjenci mogą uzyskać ogólny wynik od 0 do 100. Minimalna istotna różnica dla kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wynosi 10 punktów. W badaniu PEARLS/KEYNOTE-091 różnica 10 punktów w obrębie pomiarów u jednego pacjenta lub między dwoma ramionami została uznana za klinicznie istotną. Wyniki zgłaszane przez pacjentów oceniano jako eksploracyjny punkt końcowy.

W oparciu o wczesne wyniki, które przedstawiono w Tab. 24, ogólny stan zdrowia/jakość życia były stabilne w czasie zarówno w grupie pembrolizumabu, jak i placebo. Wyniki porównania ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (GHS/QoL) w obu grupach leczonych przedstawiono również na Ryc. 14.

Tab. 24. Podsumowanie i analiza ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (GHS/QoL) w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB, II lub IIIA po całkowitej resekcji w badaniu PEARLS/KEYNOTE-091 (populacja *PRO FAS*) (Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024).

| Podsumowanie              | Pembrolizumab (N=580)             |      |              | Placebo (N=581)     |      |              |
|---------------------------|-----------------------------------|------|--------------|---------------------|------|--------------|
|                           | n                                 | (%)  | 95% CI*      | n                   | %    | 95% CI*      |
| Poprawa                   | 145                               | 25,0 | (21,5; 28,7) | 200                 | 34,4 | (30,6; 38,4) |
| Stabilność                | 268                               | 46,2 | (42,1; 50,4) | 271                 | 46,6 | (42,5; 50,8) |
| Poprawa + stabilność      | 413                               | 71,2 | (67,3; 74,9) | 471                 | 81,1 | (77,6; 84,2) |
| Pogorszenie               | 110                               | 19,0 | (15,9; 22,4) | 83                  | 14,3 | (11,5; 17,4) |
| Niepotwierdzone           | 23                                | 4,0  | (2,5; 5,9)   | 20                  | 3,4  | (2,1; 5,3)   |
| Brak oceny                | 34                                | 5,9  | (4,1; 8,1)   | 7                   | 1,2  | (0,5; 2,5)   |
| Analiza                   | Różnica w % poprawy               |      |              |                     |      |              |
|                           | Estymata (95% CI)**               |      |              | p-value**           |      |              |
| Pembrolizumab vs. placebo | -9,4 (-14,6; -4,2)                |      |              | 0,0004 <sup>^</sup> |      |              |
| Analiza                   | Różnica w % poprawy + stabilności |      |              |                     |      |              |
|                           | Estymata (95% CI)**               |      |              | p-value**           |      |              |
| Pembrolizumab vs. placebo | -9,9 (-14,7; -5,0)                |      |              | <0,001 <sup>^</sup> |      |              |

\* Na podstawie metody dwumianowego dokładnego przedziału ufności;

\*\* Na podstawie niestratyfikowanej metody Miettinen i Nurminen;

<sup>^</sup> Dwustronna wartość p dla testów. H0: różnica w % = 0 w porównaniu z H1: różnica w % ≠ 0.

Poprawa jest definiowana jako 10-punktowy lub większy wzrost wyniku (w kierunku dodatnim) w dowolnym momencie badania i potwierdzona przez 10-punktowy lub większy wzrost wyniku podczas następnego wizyty.

Stabilność jest definiowana jako 10-punktowy lub większy wzrost (w kierunku dodatnim) lub mniej niż 10-punktowa zmiana wyniku (w kierunku dodatnim lub ujemnym) od wartości wyjściowej i potwierdzona przez mniej niż 10-punktową zmianę wyniku podczas następnego wizyty; LUB mniej niż 10-punktowa zmiana wyniku i 10-punktowy lub większy wzrost wyniku podczas następnego wizyty.

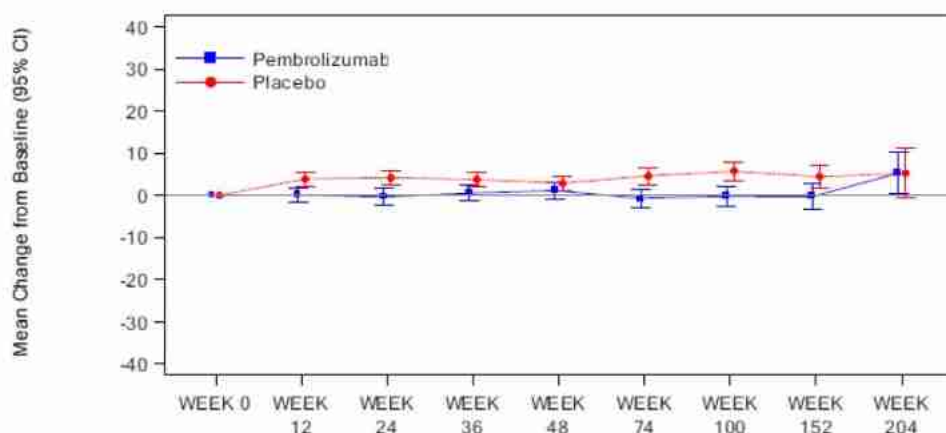
Poprawa + stabilność jest definiowana jako połączenie poprawy i stabilności.

Pogorszenie jest definiowane jako pogorszenie wyniku o ≥10 punktów w stosunku do wartości wyjściowej w dowolnym momencie badania, gdy kryteria poprawy lub stabilności nie są spełnione.

Niepotwierdzone definiuje się jako niespełnienie kryteriów poprawy lub stabilności z potwierdzeniem lub pogorszeniem.

Brak oceny definiuje się jako uczestników, którzy nie mają dostępnych ocen wyjściowych lub po linii podstawowej.

Data odcięcia danych: 20.09.2021

Ryc. 14. Średnia zmiana ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (GHS/QoL) w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB, II lub IIIA po całkowitej resekcji w badaniu PEARLS/KEYNOTE-091 (populacja *PRO FAS*) (Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024).

Number of Participants

|               |     |     |     |     |     |     |     |     |    |
|---------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| Pembrolizumab | 565 | 511 | 480 | 443 | 438 | 402 | 327 | 223 | 65 |
| Placebo       | 578 | 544 | 512 | 494 | 487 | 405 | 341 | 217 | 56 |

## 4.4 Analiza bezpieczeństwa

### 4.4.1 Bezpieczeństwo pembrolizumabu w porównaniu z placebo/brakiem leczenia (porównanie bezpośrednie)

Bezpieczeństwo pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB, II lub IIIA (według 7 wersji klasyfikacji TNM) po całkowitej resekcji, oceniano na podstawie jednego randomizowanego badania klinicznego: PEARLS/KEYNOTE-091. Komparatorem w badaniu dla pembrolizumabu było placebo rozumiane także jako brak leczenia.

W ramach niniejszej analizy klinicznej, wyniki bezpieczeństwa pembrolizumabu przedstawiono w oparciu o publikację O'Brien 2022 - główna publikacja badania PEARLS/KEYNOTE-091. Wyniki bezpieczeństwa pembrolizumabu przedstawiono dla populacji *as treated* tj. u wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę pembrolizumabu lub placebo (w grupie kontrolnej).

Bezpieczeństwo pembrolizumabu przedstawiono w oparciu o następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane ogółem;
- częste zdarzenia niepożądane jakiegokolwiek stopnia nasilenia;
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
- zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu.

W badaniu PEARLS/KEYNOTE-091, mediana czasu trwania leczenia wyniosła 11,7 mies. (zakres: 0,03-18,86) w grupie pembrolizumabu i 11,8 mies. (zakres: 0,03-18,10) w grupie placebo.

#### 4.4.1.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

W Tab. 25 przedstawiono dane dotyczące porównania bezpieczeństwa leczenia adjuwantowego przy zastosowaniu pembrolizumabu w odniesieniu do jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych wraz z uwzględnieniem stopnia nasilenia objawów oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Wystąpienie jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego odnotowano u 96,0% pacjentów z grupy leczonych pembrolizumabem i u 91,0% pacjentów z grupy placebo. Z grupy osób leczonych pembrolizumabem, 34,0% z nich doświadczyło zdarzeń 3.-5. stopnia. Wśród chorych otrzymujących placebo, u 26,0% z nich odnotowano zdarzenie 3.-5. stopnia.

W badaniu PEARLS/KEYNOTE-091 odnotowano istotną statystycznie różnicę między grupą pacjentów leczonych pembrolizumabem a placebo, w zakresie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego o dowolnym stopniu nasilenia (RR=1,05, 95%CI: 1,02; 1,09;



p=0,001). Leczenie pembrolizumabem w porównaniu do placebo wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego 3.-5. stopnia (RR=1,32; 95%CI: 1,11; 1,58; p=0,002).

Tab. 25. Porównanie bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu do placebo: zdarzenia niepożądane ogółem.

| Zdarzenie niepożądane           | Pembrolizumab |     |      | Placebo |     |      | RR (95% CI),<br>p-value         | RD (95% CI),<br>p-value           | NNH<br>(95% CI)                    |
|---------------------------------|---------------|-----|------|---------|-----|------|---------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
|                                 | n             | N   | %    | n       | N   | %    |                                 |                                   |                                    |
| Jakiegokolwiek AE               | 556           | 580 | 96,0 | 529     | 581 | 91,0 | 1,05 (1,02;<br>1,09)<br>p=0,001 | 0,05 (0,02;<br>0,08)<br>p=0,001   | 20,78 NNT<br>(13,08;<br>50,48) NNT |
| Jakiegokolwiek AE 1.-2. stopnia | 358           | 580 | 62,0 | 379     | 581 | 65,0 | 0,95 (0,87;<br>1,03)<br>p=0,215 | -0,04 (-0,09;<br>0,02)<br>p=0,214 | -                                  |
| Jakiegokolwiek AE 3.-5. stopnia | 198           | 580 | 34,0 | 150     | 581 | 26,0 | 1,32 (1,11;<br>1,58)<br>p=0,002 | 0,08 (0,03;<br>0,14)<br>p=0,002   | 12,02 NNT<br>(7,37; 32,56)<br>NNT  |
| Ciężkie AE*                     | 142           | 580 | 24,0 | 90      | 581 | 15,0 | 1,58 (1,25;<br>2,00)<br>p<0,001 | 0,09 (0,04;<br>0,14)<br>p<0,0001  | 11,12 NNT<br>(7,37; 22,62)<br>NNT  |

AE - (ang. *adverse event*) zdarzenie niepożądane

\* ciężkimi AE, które wystąpiły u co najmniej 1% pacjentów były: zapalenie płuc (odpowiednio 2% i 2% pacjentów), zapalenie pęcherzyków płucnych (odpowiednio 2% i 1% pacjentów) oraz biegunka (odpowiednio 1% i <1% pacjentów)

#### 4.4.1.2 Częste zdarzenia niepożądane

W Tab. 26 zestawiono częste zdarzenia niepożądane z jakiegokolwiek przyczyny tj. zarejestrowane u co najmniej 5% pacjentów w którejkolwiek z analizowanych grup wraz z uwzględnieniem stopnia nasilenia objawów.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych 1.-2. stopnia zarówno w grupie leczonych pembrolizumabem, jak i w grupie placebo należały: wzrost masy ciała (odpowiednio 21,4% i 27,4%), ból stawów (odpowiednio 17,9% i 12,7%), biegunka (odpowiednio 17,1% i 13,9%) oraz zmęczenie (odpowiednio 16,4% i 14,8%). W grupie pacjentów leczonych pembrolizumabem często odnotowywano niedoczynność tarczycy (20,5%) oraz świąd (21,4%).

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych 3.-5. stopnia odnotowanych w grupie pacjentów leczonych pembrolizumabem w porównaniu do otrzymujących placebo należały: nadciśnienie (odpowiednio: 6,0% i 5,5%), zapalenie pęcherzyków płucnych (odpowiednio: 4,7% i 2,1%), biegunka (odpowiednio: 1,2% i 0,3%) oraz wzrost masy ciała (odpowiednio: 1,0% i 1,5%).

Leczenie pembrolizumabem wiązało się z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia: wzrostu masy ciała 1.-2. stopnia (RR=0,80; 95%CI: 0,65; 0,98; p=0,031) oraz parestezji 1.-2. stopnia (RR=0,56; 95%CI: 0,32; 0,99; p=0,047).

Stosowanie pembrolizumabu wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia: świądu 1.-2. stopnia (RR=1,73; 95%CI: 1,32; 2,25; p<0,001), niedoczynności tarczycy 1.-2. stopnia (RR=4,42; 95%CI: 2,95; 6,60; p<0,001), bólu stawów 1.-2. stopnia (RR=1,41; 95%CI: 1,07; 1,85; p=0,15), nadczynności tarczycy 1.-2. stopnia (RR=3,59; 95%CI: 2,13; 6,08; p<0,001), zapalenia nosogardła 1.-2. stopnia (RR=1,57; 95%CI: 1,02; 2,40; p=0,040), wysypki 1.-2. stopnia

(RR=1,62; 95%CI: 1,04; 2,54; p=0,034), wysypki plamisto-grudkowej 1.-2. stopnia (RR=2,00; 95%CI: 1,19; 3,38; p=0,009), bólu mięśni 1.-2. stopnia (RR=2,34; 95%CI: 1,29; 4,23; p=0,005), produktywnego kaszlu 1.-2. stopnia (RR=2,47; 95%CI: 1,37; 4,45; p=0,003) i zapalenia pęcherzyków płucnych 1.-2. stopnia (RR=2,25; 95%CI: 1,15; 4,41; p=0,017).

Wśród zdarzeń niepożądanych 3.-5. stopnia nie odnotowano znamiennych różnic między grupą pacjentów leczonych pembrolizumabem a grupą placebo.

Tab. 26. Porównanie bezpieczeństwa leczenia pembrolizumabem z placebo: zdarzenia niepożądane z jakiegokolwiek przyczyny u  $\geq 5\%$  w którejkolwiek z analizowanych grup.

| Zdarzenie niepożądane                | Pembrolizumab |     |      | Placebo |     |      | RR (95% CI),<br>p-value          | RD (95% CI),<br>p-value            | NNH<br>(95% CI)                    |
|--------------------------------------|---------------|-----|------|---------|-----|------|----------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
|                                      | n             | N   | %    | n       | N   | %    |                                  |                                    |                                    |
| Wzrost masy ciała 1.-2. stopnia      | 127           | 580 | 21,9 | 159     | 581 | 27,4 | 0,80 (0,65;<br>0,98)<br>p=0,031  | -0,05 (-0,10;<br>-0,01)<br>p=0,030 | 18,28 NNH<br>(9,60;<br>191,09) NNH |
| Wzrost masy ciała 3.-5. stopnia      | 6             | 580 | 1,0  | 9       | 581 | 1,5  | 0,67 (0,24;<br>1,86)<br>p=0,441  | -0,01 (-0,02;<br>0,01)<br>p=0,437  | -                                  |
| Świąd 1.-2. stopnia                  | 124           | 580 | 21,4 | 72      | 581 | 12,4 | 1,73 (1,32;<br>2,25)<br>p<0,001  | 0,09 (0,05;<br>0,13)<br>p<0,001    | 11,13 NNT<br>(7,54; 21,24)<br>NNT  |
| Świąd 3.-5. stopnia                  | 1             | 580 | 0,2  | 2       | 581 | 0,3  | 0,50 (0,05;<br>5,51)<br>p=0,572  | 0,00 (-0,01;<br>0,00)<br>p=0,564   | -                                  |
| Niedoczynność tarczycy 1.-2. stopnia | 119           | 580 | 20,5 | 27      | 581 | 4,6  | 4,42 (2,95;<br>6,60)<br>p<0,001  | 0,16 (0,12;<br>0,20)<br>p<0,001    | 6,30 NNT<br>(5,11; 8,22)<br>NNT    |
| Niedoczynność tarczycy 3.-5. stopnia | 1             | 580 | 0,2  | 0       | 581 | 0,0  | 3,01 (0,12;<br>73,62)<br>p=0,500 | 0,00 (0,00;<br>0,01)<br>p=0,478    | -                                  |
| Ból stawów 1.-2. stopnia             | 104           | 580 | 17,9 | 74      | 581 | 12,7 | 1,41 (1,07;<br>1,85)<br>p=0,015  | 0,05 (0,01;<br>0,09)<br>p=0,014    | 19,25 NNT<br>(10,72;<br>94,37) NNT |
| Ból stawów 3.-5. stopnia             | 4             | 580 | 0,7  | 1       | 581 | 0,2  | 4,01 (0,45;<br>35,74)<br>p=0,214 | 0,01 (0,00;<br>0,01)<br>p=0,178    | -                                  |
| Biegunka 1.-2. stopnia               | 99            | 580 | 17,1 | 81      | 581 | 13,9 | 1,22 (0,93;<br>1,60)<br>p=0,142  | 0,03 (-0,01;<br>0,07)<br>p=0,141   | -                                  |
| Biegunka 3.-5. stopnia               | 7             | 580 | 1,2  | 2       | 581 | 0,3  | 3,51 (0,73;<br>16,81)<br>p=0,117 | 0,01 (0,00;<br>0,02)<br>p=0,094    | -                                  |
| Zmęczenie 1.-2. stopnia              | 95            | 580 | 16,4 | 86      | 581 | 14,8 | 1,11 (0,85;<br>1,45)<br>p=0,459  | 0,02 (-0,03;<br>0,06)<br>p=0,459   | -                                  |
| Zmęczenie 3.-5. stopnia              | 1             | 580 | 0,2  | 3       | 581 | 0,5  | 0,33 (0,03;<br>3,20)<br>p=0,342  | 0,00 (-0,01;<br>0,00)<br>p=0,317   | -                                  |
| Kaszel 1.-2. stopnia                 | 86            | 580 | 14,8 | 98      | 581 | 16,9 | 0,88 (0,67;<br>1,15)<br>p=0,342  | -0,02 (-0,06;<br>0,02)<br>p=0,341  | -                                  |
| Kaszel 3.-5. stopnia                 | 1             | 580 | 0,2  | 0       | 581 | 0,0  | 3,01 (0,12;<br>73,62)<br>p=0,500 | 0,00 (0,00;<br>0,01)<br>p=0,478    | -                                  |

| Zdarzenie niepożądane                                       | Pembrolizumab |     |      | Placebo |     |      | RR (95% CI),<br>p-value           | RD (95% CI),<br>p-value           | NNH<br>(95% CI)                     |
|---|---------------|-----|------|---------|-----|------|-----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|
|   | n             | N   | %    | n       | N   | %    |                                   |                                   |                                     |
| Nadciśnienie 1.-2. stopnia                                  | 32            | 580 | 5,5  | 42      | 581 | 7,2  | 0,76 (0,49;<br>1,19)<br>p=0,234   | -0,02 (-0,05;<br>0,01)<br>p=0,232 | -                                   |
| Nadciśnienie 3.-5. stopnia                                  | 35            | 580 | 6,0  | 32      | 581 | 5,5  | 1,10 (0,69;<br>1,74)<br>p=0,700   | 0,01 (-0,02;<br>0,03)<br>p=0,700  | -                                   |
| Duszność 1.-2. stopnia                                      | 58            | 580 | 10,0 | 65      | 581 | 11,2 | 0,89 (0,64;<br>1,25)<br>p=0,511   | -0,01 (-0,05;<br>0,02)<br>p=0,511 | -                                   |
| Duszność 3.-5. stopnia                                      | 8             | 580 | 1,4  | 7       | 581 | 1,2  | 1,14 (0,42;<br>3,14)<br>p=0,793   | 0,00 (-0,01;<br>0,01)<br>p=0,792  | -                                   |
| Nadczynność tarczycy 1.-2. stopnia                          | 61            | 580 | 10,5 | 17      | 581 | 2,9  | 3,59 (2,13;<br>6,08)<br>p<0,001   | 0,08 (0,05;<br>0,10)<br>p<0,001   | 13,17 NNT<br>(9,58; 21,08)<br>NNT   |
| Nadczynność tarczycy 3.-5. stopnia                          | 1             | 580 | 0,2  | 0       | 581 | 0,0  | 3,01 (0,12;<br>73,62)<br>p=0,500  | 0,00 (0,00;<br>0,01)<br>p=0,478   | -                                   |
| Zakażenia górnych dróg oddechowych 1.-2. stopnia            | 53            | 580 | 9,1  | 55      | 581 | 9,5  | 0,97 (0,67;<br>1,38)<br>p=0,847   | 0,00 (-0,04;<br>0,03)<br>p=0,847  | -                                   |
| Zakażenia górnych dróg oddechowych 3.-5. stopnia            | 0             | 580 | 0,0  | 0       | 581 | 0,0  | -                                 | -                                 | -                                   |
| Nudności 1.-2. stopnia                                      | 51            | 580 | 8,8  | 37      | 581 | 6,4  | 1,38 (0,92;<br>2,07)<br>p=0,121   | 0,02 (-0,01;<br>0,05)<br>p=0,118  | -                                   |
| Nudności 3.-5. stopnia                                      | 1             | 580 | 0,2  | 0       | 581 | 0,0  | 3,01 (0,12;<br>73,62)<br>p=0,500  | 0,00 (0,00;<br>0,01)<br>p=0,478   | -                                   |
| Zapalenie nosogardła 1.-2. stopnia                          | 50            | 580 | 8,6  | 32      | 581 | 5,5  | 1,57 (1,02;<br>2,40)<br>p=0,040   | 0,03 (0,00;<br>0,06)<br>p=0,038   | 32,12 NNT<br>(16,51;<br>587,00) NNT |
| Zapalenie nosogardła 3.-5. stopnia                          | 0             | 580 | 0,0  | 0       | 581 | 0,0  | -                                 | -                                 | -                                   |
| Wysypka 1.-2. stopnia                                       | 47            | 580 | 8,1  | 29      | 581 | 5,0  | 1,62 (1,04;<br>2,54)<br>p=0,034   | 0,03 (0,00;<br>0,06)<br>p=0,032   | 32,13 NNT<br>(16,80;<br>368,13) NNT |
| Wysypka 3.-5. stopnia                                       | 2             | 580 | 0,3  | 0       | 581 | 0,0  | 5,01 (0,24;<br>104,11)<br>p=0,298 | 0,00 (0,00;<br>0,01)<br>p=0,246   | -                                   |
| Zwiększona aktywność aminotransferazy alaniny 1.-2. stopnia | 42            | 580 | 7,2  | 31      | 581 | 5,3  | 1,36 (0,87;<br>2,13)<br>p=0,183   | 0,02 (-0,01;<br>0,05)<br>p=0,181  | -                                   |
| Zwiększona aktywność aminotransferazy alaniny 3.-5. stopnia | 4             | 580 | 0,7  | 3       | 581 | 0,5  | 1,34 (0,30;<br>5,94)<br>p=0,704   | 0,00 (-0,01;<br>0,01)<br>p=0,703  | -                                   |
| Ból pleców 1.-2. stopnia                                    | 44            | 580 | 7,6  | 46      | 581 | 7,9  | 0,96 (0,64;<br>1,43)<br>p=0,833   | 0,00 (-0,03;<br>0,03)<br>p=0,833  | -                                   |
| Ból pleców 3.-5. stopnia                                    | 1             | 580 | 0,2  | 0       | 581 | 0,0  | 3,01 (0,12;<br>73,62)<br>p=0,500  | 0,00 (0,00;<br>0,01)<br>p=0,478   | -                                   |

| Zdarzenie niepożądane   | Pembrolizumab |     |     | Placebo |     |     | RR (95% CI),<br>p-value           | RD (95% CI),<br>p-value          | NNH<br>(95% CI)                     |
|---|---------------|-----|-----|---------|-----|-----|-----------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|
|   | n             | N   | %   | n       | N   | %   |                                   |                                  |                                     |
| Ból głowy 1.-2. stopnia   | 43            | 580 | 7,4 | 45      | 581 | 7,7 | 0,96 (0,64;<br>1,43)<br>p=0,831   | 0,00 (-0,03;<br>0,03)<br>p=0,831 | -                                   |
| Ból głowy 3.-5. stopnia   | 2             | 580 | 0,3 | 1       | 581 | 0,2 | 2,00 (0,18;<br>22,03)<br>p=0,570  | 0,00 (0,00;<br>0,01)<br>p=0,562  | -                                   |
| Astenia 1.-2. stopnia   | 41            | 580 | 7,1 | 29      | 581 | 5,0 | 1,42 (0,89;<br>2,25)<br>p=0,139   | 0,02 (-0,01;<br>0,05)<br>p=0,137 | -                                   |
| Astenia 3.-5. stopnia   | 3             | 580 | 0,5 | 3       | 581 | 0,5 | 1,00 (0,20;<br>4,94)<br>p=0,998   | 0,00 (-0,01;<br>0,01)<br>p=0,998 | -                                   |
| Wysypka plamistogrudkowa 1.-2. stopnia                            | 40            | 580 | 6,9 | 20      | 581 | 3,4 | 2,00 (1,19;<br>3,38)<br>p=0,009   | 0,03 (0,01;<br>0,06)<br>p=0,008  | 28,95 NNT<br>(16,68;<br>109,36) NNT |
| Wysypka plamistogrudkowa 3.-5. stopnia                            | 3             | 580 | 0,5 | 0       | 581 | 0,0 | 7,01 (0,36;<br>135,46)<br>p=0,197 | 0,01 (0,00;<br>0,01)<br>p=0,132  | -                                   |
| Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianu 1.-2. stopnia | 39            | 580 | 6,7 | 28      | 581 | 4,8 | 1,40 (0,87;<br>2,24)<br>p=0,166   | 0,02 (-0,01;<br>0,05)<br>p=0,164 | -                                   |
| Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianu 3.-5. stopnia | 2             | 580 | 0,3 | 4       | 581 | 0,7 | 0,50 (0,09;<br>2,72)<br>p=0,424   | 0,00 (-0,01;<br>0,00)<br>p=0,414 | -                                   |
| Zmniejszony apetyt 1.-2. stopnia                                  | 40            | 580 | 6,9 | 26      | 581 | 4,5 | 1,54 (0,95;<br>2,49)<br>p=0,077   | 0,02 (0,00;<br>0,05)<br>p=0,074  | -                                   |
| Zmniejszony apetyt 3.-5. stopnia                                  | 1             | 580 | 0,2 | 1       | 581 | 0,2 | 1,00 (0,06;<br>15,98)<br>p=0,999  | 0,00 (0,00;<br>0,00)<br>p=0,999  | -                                   |
| Zmniejszona masa ciała 1.-2. stopnia                              | 39            | 580 | 6,7 | 25      | 581 | 4,3 | 1,56 (0,96;<br>2,55)<br>p=0,073   | 0,02 (0,00;<br>0,05)<br>p=0,070  | -                                   |
| Zmniejszona masa ciała 3.-5. stopnia                              | 0             | 580 | 0,0 | 0       | 581 | 0,0 | -                                 | -                                | -                                   |
| Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi 1.-2. stopnia              | 38            | 580 | 6,6 | 32      | 581 | 5,5 | 1,19 (0,75;<br>1,88)<br>p=0,456   | 0,01 (-0,02;<br>0,04)<br>p=0,455 | -                                   |
| Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi 3.-5. stopnia              | 0             | 580 | 0,0 | 0       | 581 | 0,0 | -                                 | -                                | -                                   |
| Ból mięśni 1.-2. stopnia  | 35            | 580 | 6,0 | 15      | 581 | 2,6 | 2,34 (1,29;<br>4,23)<br>p=0,005   | 0,03 (0,01;<br>0,06)<br>p=0,004  | 28,96 NNT<br>(17,30;<br>88,90) NNT  |
| Ból mięśni 3.-5. stopnia  | 2             | 580 | 0,3 | 0       | 581 | 0,0 | 5,01 (0,24;<br>104,11)<br>p=0,298 | 0,00 (0,00;<br>0,01)<br>p=0,246  | -                                   |
| Produktywny kaszel 1.-2. stopnia                                  | 37            | 580 | 6,4 | 15      | 581 | 2,6 | 2,47 (1,37;<br>4,45)<br>p=0,003   | 0,04 (0,01;<br>0,06)<br>p=0,002  | 26,33 NNT<br>(16,21;<br>70,07) NNT  |
| Produktywny kaszel 3.-5. stopnia                                  | 0             | 580 | 0,0 | 0       | 581 | 0,0 | -                                 | -                                | -                                   |

| Zdarzenie niepożądane                      | Pembrolizumab |     |     | Placebo |     |     | RR (95% CI),<br>p-value          | RD (95% CI),<br>p-value           | NNH<br>(95% CI)                         |
|--|---------------|-----|-----|---------|-----|-----|----------------------------------|-----------------------------------|---|
|  | n             | N   | %   | n       | N   | %   |                                  |                                   |   |
| Zaparcie 1.-2. stopnia                     | 35            | 580 | 6,0 | 41      | 581 | 7,1 | 0,86 (0,55;<br>1,32)<br>p=0,482  | -0,01 (-0,04;<br>0,02)<br>p=0,481 | -                                       |
| Zaparcie 3.-5. stopnia                     | 0             | 580 | 0,0 | 0       | 581 | 0,0 | -                                | -                                 | -                                       |
| Choroba przypominająca grypę 1.-2. stopnia | 34            | 580 | 5,9 | 32      | 581 | 5,5 | 1,06 (0,67;<br>1,70)<br>p=0,794  | 0,00 (-0,02;<br>0,03)<br>p=0,794  | -                                       |
| Choroba przypominająca grypę 3.-5. stopnia | 0             | 580 | 0,0 | 0       | 581 | 0,0 | -                                | -                                 | -                                       |
| Zapalenie płuc 1.-2. stopnia               | 27            | 580 | 4,7 | 12      | 581 | 2,1 | 2,25 (1,15;<br>4,41)<br>p=0,017  | 0,03 (0,01;<br>0,05)<br>p=0,014   | 38,61 NNT<br>(21,47;<br>191,71) NNT     |
| Zapalenie płuc 3.-5. stopnia               | 7             | 580 | 1,2 | 4       | 581 | 0,7 | 1,75 (0,52;<br>5,96)<br>p=0,368  | 0,01 (-0,01;<br>0,02)<br>p=0,362  | -                                       |
| Gorączka 1.-2. stopnia                     | 31            | 580 | 5,3 | 33      | 581 | 5,7 | 0,94 (0,58;<br>1,52)<br>p=0,803  | 0,00 (-0,03;<br>0,02)<br>p=0,802  | -                                       |
| Gorączka 3.-5. stopnia                     | 1             | 580 | 0,2 | 1       | 581 | 0,2 | 1,00 (0,06;<br>15,98)<br>p=0,999 | 0,00 (0,00;<br>0,00)<br>p=0,999   | -                                       |
| Sucha skóra 1.-2. stopnia                  | 31            | 580 | 5,3 | 21      | 581 | 3,6 | 1,48 (0,86;<br>2,54)<br>p=0,157  | 0,02 (-0,01;<br>0,04)<br>p=0,154  | -                                       |
| Sucha skóra 3.-5. stopnia                  | 0             | 580 | 0,0 | 0       | 581 | 0,0 | -                                | -                                 | -                                       |
| Ból kończyn 1.-2. stopnia                  | 18            | 580 | 3,1 | 30      | 581 | 5,2 | 0,60 (0,34;<br>1,07)<br>p=0,082  | -0,02 (-0,04;<br>0,00)<br>p=0,077 | -                                       |
| Ból kończyn 3.-5. stopnia                  | 0             | 580 | 0,0 | 1       | 581 | 0,2 | 0,33 (0,01;<br>8,18)<br>p=0,501  | 0,00 (-0,01;<br>0,00)<br>p=0,478  | -                                       |
| Parestezje 1.-2. stopnia                   | 18            | 580 | 3,1 | 32      | 581 | 5,5 | 0,56 (0,32;<br>0,99)<br>p=0,047  | -0,02 (-0,05;<br>0,00)<br>p=0,043 | 41,59 NNH<br>(21,12;<br>1361,80)<br>NNH |
| Parestezje 3.-5. stopnia                   | 0             | 580 | 0,0 | 0       | 581 | 0,0 | -                                | -                                 | -                                       |

AE - (ang. *adverse event*) zdarzenie niepożądane

\* ciężkimi AE, które wystąpiły u co najmniej 1% pacjentów były: zapalenie płuc (odpowiednio 2% i 2% pacjentów), zapalenie płuc 3.-5. stopnia (odpowiednio 2% i 1% pacjentów) oraz biegunka (odpowiednio 1% i <1% pacjentów)

#### 4.4.1.3 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

W Tab. 27 zestawiono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące z częstością  $\geq 5\%$  w którejkolwiek z analizowanych grup, wraz z uwzględnieniem stopnia nasilenia objawów.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia nasilenia, związanych ze stosowaniem pembrolizumabu należą: niedoczynność tarczycy (20%), świąd (18%), biegunka (13%), zmęczenie (11%). W grupie pacjentów przyjmujących placebo najczęściej odnotowywano świąd (10%).

Leczenie pembrolizumabem wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem zarówno w 1.-2. stopniu, jaki i 3.-5. (odpowiednio RR=1,25; 95%CI: 1,12; 1,39;  $p<0,001$  i RR=3,53; 95%CI: 2,30; 5,42;  $p<0,001$ ).

Stosowanie pembrolizumabu wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia takich zdarzeń jak: niedoczynność tarczycy (RR=5,96; 95%CI: 3,72; 9,55;  $p<0,001$ ), świąd (RR=1,78; 95%CI: 1,32; 2,40;  $p<0,001$ ), biegunka (RR=1,48; 95%CI: 1,04; 2,11;  $p=0,031$ ), nadczynność tarczycy (RR=3,54; 95%CI: 2,02; 6,21;  $p<0,001$ ), ból stawów (RR=1,75; 95%CI: 1,12; 2,75;  $p=0,014$ ), wysypka plamisto-grudkowa (RR=2,70; 95%CI: 1,44; 5,04;  $p=0,002$ ) i wysypka (RR=1,94; 95%CI: 1,10; 3,45;  $p=0,023$ ). Wszystkie powyżej wymienione zdarzenia związane z leczeniem odnoszą się do stopnia 1.-2.

Wśród zdarzeń niepożądanych o stopniu nasilenia 3.-5. nie odnotowano znamiennej różnicy między grupą, która otrzymała pembrolizumab, a grupą placebo.

Tab. 27. Porównanie bezpieczeństwa leczenia pembrolizumabem z placebo: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem u  $\geq 5\%$  w którejkolwiek z analizowanych grup.

| Zdarzenie niepożądane                | Pembrolizumab |     |      | Placebo |     |      | RR (95% CI),<br>p-value         | RD (95% CI),<br>p-value         | NNH<br>(95% CI)                     |
|--------------------------------------|---------------|-----|------|---------|-----|------|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|
|                                      | n             | N   | %    | n       | N   | %    |                                 |                                 |                                     |
| Jakiegokolwiek AE 1.-2. stopnia      | 348           | 580 | 60,0 | 280     | 581 | 48,2 | 1,25 (1,12; 1,39)<br>$p<0,001$  | 0,12 (0,06; 0,17)<br>$p<0,001$  | 8,47 NNT<br>(5,71; 16,35)<br>NNT    |
| Jakiegokolwiek AE 3.-5. stopnia      | 88            | 580 | 15,2 | 25      | 581 | 4,3  | 3,53 (2,30; 5,42)<br>$p<0,001$  | 0,11 (0,08; 0,14)<br>$p<0,001$  | 9,20 NNT<br>(7,03; 13,31)<br>NNT    |
| Niedoczynność tarczycy 1.-2. stopnia | 113           | 580 | 19,5 | 19      | 581 | 3,3  | 5,96 (3,72; 9,55)<br>$p<0,001$  | 0,16 (0,13; 0,20)<br>$p<0,001$  | 6,17 NNT<br>(5,06; 7,89)<br>NNT     |
| Niedoczynność tarczycy 3.-5. stopnia | 1             | 580 | 0,2  | 0       | 581 | 0,0  | 3,01 (0,12; 73,62)<br>$p=0,500$ | 0,00 (0,00; 0,01)<br>$p=0,478$  | -                                   |
| Świąd 1.-2. stopnia                  | 103           | 580 | 17,8 | 58      | 581 | 10,0 | 1,78 (1,32; 2,40)<br>$p<0,001$  | 0,08 (0,04; 0,12)<br>$p<0,001$  | 12,86 NNT<br>(8,53; 26,15)<br>NNT   |
| Świąd 3.-5. stopnia                  | 1             | 580 | 0,2  | 2       | 581 | 0,3  | 0,50 (0,05; 5,51)<br>$p=0,572$  | 0,00 (-0,01; 0,00)<br>$p=0,564$ | -                                   |
| Biegunka 1.-2. stopnia               | 68            | 580 | 11,7 | 46      | 581 | 7,9  | 1,48 (1,04; 2,11)<br>$p=0,031$  | 0,04 (0,00; 0,07)<br>$p=0,029$  | 26,27 NNT<br>(13,84; 256,54)<br>NNT |
| Biegunka 3.-5. stopnia               | 6             | 580 | 1,0  | 1       | 581 | 0,2  | 6,01 (0,73; 49,77)<br>$p=0,096$ | 0,01 (0,00; 0,02)<br>$p=0,057$  | -                                   |
| Zmęczenie 1.-2. stopnia              | 60            | 580 | 10,3 | 50      | 581 | 8,6  | 1,20 (0,84; 1,72)<br>$p=0,313$  | 0,02 (-0,02; 0,05)<br>$p=0,312$ | -                                   |
| Zmęczenie 3.-5. stopnia              | 2             | 580 | 0,3  | 3       | 581 | 0,5  | 0,67 (0,11; 3,98)<br>$p=0,658$  | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>$p=0,655$ | -                                   |
| Nadczynność tarczycy 1.-2. stopnia   | 53            | 580 | 9,1  | 15      | 581 | 2,6  | 3,54 (2,02; 6,21)<br>$p<0,001$  | 0,07 (0,04; 0,09)<br>$p<0,001$  | 15,25 NNT<br>(10,83; 25,77)<br>NNT  |

| Zdarzenie niepożądane                                       | Pembrolizumab |     |     | Placebo |     |     | RR (95% CI),<br>p-value           | RD (95% CI),<br>p-value          | NNH<br>(95% CI)                     |
|---|---------------|-----|-----|---------|-----|-----|-----------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|
|   | n             | N   | %   | n       | N   | %   |                                   |                                  |                                     |
| Nadczynność tarczycy 3.-5. stopnia                          | 2             | 580 | 0,3 | 0       | 581 | 0,0 | 5,01 (0,24;<br>104,11)<br>p=0,298 | 0,00 (0,00;<br>0,01)<br>p=0,246  | -                                   |
| Ból stawów 1.-2. stopnia                                    | 49            | 580 | 8,4 | 28      | 581 | 4,8 | 1,75 (1,12;<br>2,75)<br>p=0,014   | 0,04 (0,01;<br>0,06)<br>p=0,013  | 27,56 NNT<br>(15,42;<br>129,34) NNT |
| Ból stawów 3.-5. stopnia                                    | 3             | 580 | 0,5 | 1       | 581 | 0,2 | 3,01 (0,31;<br>28,81)<br>p=0,340  | 0,00 (0,00;<br>0,01)<br>p=0,316  | -                                   |
| Wysypka plamistogrudkowa 1.-2. stopnia                      | 35            | 580 | 6,0 | 13      | 581 | 2,2 | 2,70 (1,44;<br>5,04)<br>p=0,002   | 0,04 (0,02;<br>0,06)<br>p=0,001  | 26,34 NNT<br>(16,45;<br>65,96) NNT  |
| Wysypka plamistogrudkowa 3.-5. stopnia                      | 3             | 580 | 0,5 | 0       | 581 | 0,0 | 7,01 (0,36;<br>135,46)<br>p=0,197 | 0,01 (0,00;<br>0,01)<br>p=0,132  | -                                   |
| Wysypka 1.-2. stopnia                                       | 33            | 580 | 5,7 | 17      | 581 | 2,9 | 1,94 (1,10;<br>3,45)<br>p=0,023   | 0,03 (0,00;<br>0,05)<br>p=0,020  | 36,18 NNT<br>(19,63;<br>230,97) NNT |
| Wysypka 3.-5. stopnia                                       | 2             | 580 | 0,3 | 0       | 581 | 0,0 | 5,01 (0,24;<br>104,11)<br>p=0,298 | 0,00 (0,00;<br>0,01)<br>p=0,246  | -                                   |
| Zwiększona aktywność aminotransferazy alaniny 1.-2. stopnia | 29            | 580 | 5,0 | 22      | 581 | 3,8 | 1,32 (0,77;<br>2,27)<br>p=0,315   | 0,01 (-0,01;<br>0,04)<br>p=0,313 | -                                   |
| Zwiększona aktywność aminotransferazy alaniny 3.-5. stopnia | 4             | 580 | 0,7 | 2       | 581 | 0,3 | 2,00 (0,37;<br>10,90)<br>p=0,421  | 0,00 (0,00;<br>0,01)<br>p=0,412  | -                                   |

AE - (ang. *adverse event*) zdarzenie niepożądane

#### 4.4.1.4 Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym

W Tab. 28 zestawiono częstość występowania zdarzeń niepożądanych potencjalnie o podłożu immunologicznym, niezależnie od częstości występowania, wraz z uwzględnieniem stopnia nasilenia objawów. Potencjalne zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym zostały zdefiniowane przez sponsora badania.

Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym i reakcje na wlew odnotowano u 226 (39%) z 580 uczestników leczonych pembrolizumabem, w tym 46 (8%) chorych doświadczyło zdarzeń 3.-5. stopnia. Wśród pacjentów z grupy placebo, u 75 (13%) z 581, odnotowano zdarzenie niepożądane o podłożu immunologicznym, z czego 11 (2%) z nich doświadczyło zdarzenia o stopniu 3.-5.

Leczenie pembrolizumabem wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia: jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego o podłożu immunologicznym zarówno o stopniu 1.-2., jak i 3.-5. (odpowiednio RR=2,82; 95%CI: 2,17; 3,66; p<0,001 i RR=4,19; 95%CI: 2,19; 8,01; p<0,001), niedoczynności tarczycy o stopniu 1.-2. (RR=4,42; 95%CI: 2,95; 6,60; p<0,001), nadczynności tarczycy o stopniu 1.-2. (RR=3,59; 95%CI: 2,13; 6,08; p<0,001) i zapalenia pęcherzyków płucnych o stopniu 1.-2. (RR=2,47; 95%CI: 1,31; 4,65; p=0,005).

Wśród zdarzeń o stopniu 3.-5. nie odnotowano istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupą pacjentów leczonych pembrolizumabem a grupą placebo.

Tab. 28. Porównanie bezpieczeństwa leczenia pembrolizumabem z placebo: zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym w którejkolwiek z analizowanych grup.

| Zdarzenie niepożądane                        | Pembrolizumab |     |      | Placebo |     |      | RR (95% CI),<br>p-value            | RD (95% CI),<br>p-value          | NNH<br>(95% CI)                     |
|--|---------------|-----|------|---------|-----|------|------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|
|  | n             | N   | %    | n       | N   | %    |                                    |                                  |                                     |
| Jakiegokolwiek AE 1.-2. stopnia              | 180           | 580 | 31,0 | 64      | 581 | 11,0 | 2,82 (2,17;<br>3,66)<br>p<0,001    | 0,20 (0,15;<br>0,25)<br>p<0,001  | 5,00 NNT<br>(4,07; 6,46)<br>NNT     |
| Jakiegokolwiek AE 3.-5. stopnia              | 46            | 580 | 7,9  | 11      | 581 | 1,9  | 4,19 (2,19;<br>8,01)<br>p<0,001    | 0,06 (0,04;<br>0,09)<br>p<0,001  | 16,56 NNT<br>(11,76;<br>27,97) NNT  |
| Niedoczynność tarczycy 1.-2. stopnia         | 119           | 580 | 20,5 | 27      | 581 | 4,6  | 4,42 (2,95;<br>6,60)<br>p<0,001    | 0,16 (0,12;<br>0,20)<br>p<0,001  | 6,30 NNT<br>(5,11; 8,22)<br>NNT     |
| Niedoczynność tarczycy 3.-5. stopnia         | 1             | 580 | 0,2  | 0       | 581 | 0,0  | 3,01 (0,12;<br>73,62)<br>p=0,500   | 0,00 (0,00;<br>0,01)<br>p=0,478  | -                                   |
| Nadczynność tarczycy 1.-2. stopnia           | 61            | 580 | 10,5 | 17      | 581 | 2,9  | 3,59 (2,13;<br>6,08)<br>p<0,001    | 0,08 (0,05;<br>0,10)<br>p<0,001  | 13,17 NNT<br>(9,58; 21,08)<br>NNT   |
| Nadczynność tarczycy 3.-5. stopnia           | 1             | 580 | 0,2  | 0       | 581 | 0,0  | 3,01 (0,12;<br>73,62)<br>p=0,500   | 0,00 (0,00;<br>0,01)<br>p=0,478  | -                                   |
| Zapalenie pęcherzyków płucnych 1.-2. stopnia | 32            | 580 | 5,5  | 13      | 581 | 2,2  | 2,47 (1,31;<br>4,65)<br>p=0,005    | 0,03 (0,01;<br>0,05)<br>p=0,004  | 30,49 NNT<br>(18,20;<br>93,78) NNT  |
| Zapalenie pęcherzyków płucnych 3.-5. stopnia | 8             | 580 | 1,4  | 4       | 581 | 0,7  | 2,00 (0,61;<br>6,62)<br>p=0,254    | 0,01 (0,00;<br>0,02)<br>p=0,244  | -                                   |
| Ciężkie reakcje skórne 1.-2. stopnia         | 5             | 580 | 0,9  | 2       | 581 | 0,3  | 2,50 (0,49;<br>12,86)<br>p=0,271   | 0,01 (0,00;<br>0,01)<br>p=0,254  | -                                   |
| Ciężkie reakcje skórne 3.-5. stopnia         | 11            | 580 | 1,9  | 2       | 581 | 0,3  | 5,51 (1,23;<br>24,75)<br>p=0,026   | 0,02 (0,00;<br>0,03)<br>p=0,012  | 64,42 NNT<br>(36,23;<br>290,40) NNT |
| Zapalenie okrężnicy 1.-2. stopnia            | 10            | 580 | 1,7  | 4       | 581 | 0,7  | 2,50 (0,79;<br>7,94)<br>p=0,119    | 0,01 (0,00;<br>0,02)<br>p=0,106  | -                                   |
| Zapalenie okrężnicy 3.-5. stopnia            | 4             | 580 | 0,7  | 1       | 581 | 0,2  | 4,01 (0,45;<br>35,74)<br>p=0,214   | 0,01 (0,00;<br>0,01)<br>p=0,178  | -                                   |
| Niewydolność nadnerczy 1.-2. stopnia         | 6             | 580 | 1,0  | 0       | 581 | 0,0  | 13,02 (0,74;<br>230,64)<br>p=0,080 | 0,01 (0,00;<br>0,02)<br>p=0,022  | -                                   |
| Niewydolność nadnerczy 3.-5. stopnia         | 4             | 580 | 0,7  | 0       | 581 | 0,0  | 9,02 (0,49;<br>167,08)<br>p=0,140  | 0,01 (0,00;<br>0,01)<br>p=0,072  | -                                   |
| Zapalenie wątroby 1.-2. stopnia              | 1             | 580 | 0,2  | 2       | 581 | 0,3  | 0,50 (0,05;<br>5,51)<br>p=0,572    | 0,00 (-0,01;<br>0,00)<br>p=0,564 | -                                   |
| Zapalenie wątroby 3.-5. stopnia              | 9             | 580 | 1,6  | 2       | 581 | 0,3  | 4,51 (0,98;<br>20,77)<br>p=0,053   | 0,01 (0,00;<br>0,02)<br>p=0,033  | -                                   |
| Zapalenie przysadki 1.-2. stopnia            | 4             | 580 | 0,7  | 0       | 581 | 0,0  | 9,02 (0,49;<br>167,08)<br>p=0,140  | 0,01 (0,00;<br>0,01)<br>p=0,072  | -                                   |



| Zdarzenie niepożądane                       | Pembrolizumab |     |     | Placebo |     |     | RR (95% CI),<br>p-value           | RD (95% CI),<br>p-value          | NNH<br>(95% CI) |
|---|---------------|-----|-----|---------|-----|-----|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------|
|   | n             | N   | %   | n       | N   | %   |                                   |                                  |                 |
| Zapalenie przysadki 3.-5. stopnia           | 3             | 580 | 0,5 | 0       | 581 | 0,0 | 7,01 (0,36;<br>135,46)<br>p=0,197 | 0,01 (0,00;<br>0,01)<br>p=0,132  | -               |
| Zapalenie tarczycy 1.-2. stopnia            | 6             | 580 | 1,0 | 1       | 581 | 0,2 | 6,01 (0,73;<br>49,77)<br>p=0,096  | 0,01 (0,00;<br>0,02)<br>p=0,057  | -               |
| Zapalenie tarczycy 3.-5. stopnia            | 0             | 580 | 0,0 | 0       | 581 | 0,0 | -                                 | -                                | -               |
| Reakcje na infuzje 1.-2. stopnia            | 5             | 580 | 0,9 | 4       | 581 | 0,7 | 1,25 (0,34;<br>4,64)<br>p=0,736   | 0,00 (-0,01;<br>0,01)<br>p=0,736 | -               |
| Reakcje na infuzje 3.-5. stopnia            | 0             | 580 | 0,0 | 0       | 581 | 0,0 | -                                 | -                                | -               |
| Zapalenie mięśnia sercowego 1.-2. stopnia   | 1             | 580 | 0,2 | 0       | 581 | 0,0 | 3,01 (0,12;<br>73,62)<br>p=0,500  | 0,00 (0,00;<br>0,01)<br>p=0,478  | -               |
| Zapalenie mięśnia sercowego 3.-5. stopnia   | 4             | 580 | 0,7 | 1       | 581 | 0,2 | 4,01 (0,45;<br>35,74)<br>p=0,214  | 0,01 (0,00;<br>0,01)<br>p=0,178  | -               |
| Zapalenie nerek 1.-2. stopnia               | 4             | 580 | 0,7 | 0       | 581 | 0,0 | 9,02 (0,49;<br>167,08)<br>p=0,140 | 0,01 (0,00;<br>0,01)<br>p=0,072  | -               |
| Zapalenie nerek 3.-5. stopnia               | 0             | 580 | 0,0 | 0       | 581 | 0,0 | -                                 | -                                | -               |
| Zapalenie trzustki 1.-2. stopnia            | 2             | 580 | 0,3 | 1       | 581 | 0,2 | 2,00 (0,18;<br>22,03)<br>p=0,570  | 0,00 (0,00;<br>0,01)<br>p=0,562  | -               |
| Zapalenie trzustki 3.-5. stopnia            | 0             | 580 | 0,0 | 1       | 581 | 0,2 | 0,33 (0,01;<br>8,18)<br>p=0,501   | 0,00 (-0,01;<br>0,00)<br>p=0,478 | -               |
| Zapalenie mięśni 1.-2. stopnia              | 1             | 580 | 0,2 | 0       | 581 | 0,0 | 3,01 (0,12;<br>73,62)<br>p=0,500  | 0,00 (0,00;<br>0,01)<br>p=0,478  | -               |
| Zapalenie mięśni 3.-5. stopnia              | 0             | 580 | 0,0 | 0       | 581 | 0,0 | -                                 | -                                | -               |
| Sarkoidoza 1.-2. stopnia                    | 0             | 580 | 0,0 | 0       | 581 | 0,0 | -                                 | -                                | -               |
| Sarkoidoza 3.-5. stopnia                    | 1             | 580 | 0,2 | 0       | 581 | 0,0 | 3,01 (0,12;<br>73,62)<br>p=0,500  | 0,00 (0,00;<br>0,01)<br>p=0,478  | -               |
| Cukrzyca typu 1 1.-2. stopnia               | 0             | 580 | 0,0 | 0       | 581 | 0,0 | -                                 | -                                | -               |
| Cukrzyca typu 1 3.-5. stopnia               | 1             | 580 | 0,2 | 0       | 581 | 0,0 | 3,01 (0,12;<br>73,62)<br>p=0,500  | 0,00 (0,00;<br>0,01)<br>p=0,478  | -               |
| Zapalenie naczyń krwionośnych 1.-2. stopnia | 0             | 580 | 0,0 | 0       | 581 | 0,0 | -                                 | -                                | -               |
| Zapalenie naczyń krwionośnych 3.-5. stopnia | 1             | 580 | 0,2 | 0       | 581 | 0,0 | 3,01 (0,12;<br>73,62)<br>p=0,500  | 0,00 (0,00;<br>0,01)<br>p=0,478  | -               |

#### 4.4.1.5 Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

Zdarzenia niepożądane doprowadziły do przerwania leczenia u 221 (38%) pacjentów z grupy pembrolizumabu i 145 (25% w grupie placebo. Żadne ze zdarzeń niepożądanych, które doprowadziły do przerwania nie wystąpiły z częstością wyższą lub równą 5%, w związku z czym nie były one uwzględniane w analizie.

Leczenie pembrolizumabem wiązało się ze statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego prowadzącego do przerwania leczenia w porównaniu do braku leczenia (RR=1,53; 95%CI: 1,28; 1,82; p<0,001) (Tab. 29).

Tab. 29. Zdarzenia niepożądane o dowolnej przyczynie, które doprowadziły do przerwania leczenia u  $\geq 5\%$  uczestników w populacji *as treated*\*.

| Zdarzenie niepożądane                               | Pembrolizumab |     |    | Placebo |     |    | RR (95% CI), p-value         | RD (95% CI), p-value         | NNH (95% CI)                     |
|---|---------------|-----|----|---------|-----|----|------------------------------|------------------------------|----------------------------------|
|   | n             | N   | %  | n       | N   | %  |                              |                              |                                  |
| Jakiegokolwiek AE prowadzące do przerwania leczenia | 221           | 580 | 38 | 145     | 581 | 25 | 1,53 (1,28; 1,82)<br>p<0,001 | 0,13 (0,08; 0,18)<br>p<0,001 | 7,61 NNT<br>(5,42; 12,73)<br>NNT |

#### 4.4.1.6 Zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia

W Tab. 30 przedstawiono zdarzenia niepożądane, które prowadziły do zaprzestania leczenia wśród pacjentów przyjmujących pembrolizumab lub placebo, niezależnie od częstości występowania. Łącznie u 115 (20%) z 580 pacjentów z grupy pembrolizumabu odnotowano zdarzenia prowadzące do zaprzestania leczenia. Z kolei w grupie placebo zdarzeń tych doznało 34 (6%) pacjentów z 581.

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych prowadzących do zaprzestania leczenia w grupie pembrolizumabu należą: zapalenie pęcherzyków płucnych (3,6%) i biegunka (1,2%). W grupie placebo najczęściej odnotowano: zapalenie pęcherzyków płucnych (0,7%), zwiększoną aktywność aminotransferazy alaninowej (0,7%) i zwiększoną aktywność aminotransferazy asparaginowej (0,7%).

Leczenie pembrolizumabem w porównaniu do placebo, wiązało się istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia: jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego prowadzącego do zaprzestania leczenia (RR=3,39; 95%CI: 2,35; 4,88; p<0,001) i zapalenia pęcherzyków płucnych (RR=5,26; 95%CI: 1,82; 15,23; p=0,002).

Tab. 30. Zdarzenia niepożądane o dowolnej przyczynie, które doprowadziły do zaprzestania leczenia u  $\geq 2$  uczestników w populacji *as treated*\*.

| Zdarzenie niepożądane  | Pembrolizumab |     |      | Placebo |     |     | RR (95% CI), p-value         | RD (95% CI), p-value         | NNH (95% CI)                    |
|--|---------------|-----|------|---------|-----|-----|------------------------------|------------------------------|---------------------------------|
|  | n             | N   | %    | n       | N   | %   |                              |                              |                                 |
| Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia | 115           | 580 | 19,8 | 34      | 581 | 5,9 | 3,39 (2,35; 4,88)<br>p<0,001 | 0,14 (0,10; 0,18)<br>p<0,001 | 7,16 NNT<br>(5,64; 9,79)<br>NNT |

| Zdarzenie niepożądane                               | Pembrolizumab |     |     | Placebo |     |     | RR (95% CI),<br>p-value            | RD (95% CI),<br>p-value          | NNH<br>(95% CI)                    |
|---|---------------|-----|-----|---------|-----|-----|------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|
|   | n             | N   | %   | n       | N   | %   |                                    |                                  |                                    |
| Zapalenie pęcherzyków płucnych                      | 21            | 580 | 3,6 | 4       | 581 | 0,7 | 5,26 (1,82;<br>15,23)<br>p=0,002   | 0,03 (0,01;<br>0,05)<br>p=0,001  | 34,10 NNT<br>(21,76;<br>78,75) NNT |
| Biegunka  | 7             | 580 | 1,2 | 2       | 581 | 0,3 | 3,51 (0,73;<br>16,81)<br>p=0,117   | 0,01 (0,00;<br>0,02)<br>p=0,094  | -                                  |
| Zapalenie okrężnicy                                 | 5             | 580 | 0,9 | 1       | 581 | 0,2 | 5,01 (0,59;<br>42,74)<br>p=0,141   | 0,01 (0,00;<br>0,02)<br>p=0,101  | -                                  |
| Niedoczynność tarczycy                              | 5             | 580 | 0,9 | 0       | 581 | 0,0 | 11,02 (0,61;<br>198,83)<br>p=0,104 | 0,01 (0,00;<br>0,02)<br>p=0,040  | -                                  |
| Zapalenie przysadki                                 | 4             | 580 | 0,7 | 0       | 581 | 0,0 | 9,02 (0,49;<br>167,08)<br>p=0,140  | 0,01 (0,00;<br>0,01)<br>p=0,072  | -                                  |
| Śródmiąższowa choroba płuc                          | 4             | 580 | 0,7 | 1       | 581 | 0,2 | 4,01 (0,45;<br>35,74)<br>p=0,214   | 0,01 (0,00;<br>0,01)<br>p=0,178  | -                                  |
| Zapalenie wątroby                                   | 3             | 580 | 0,5 | 0       | 581 | 0,0 | 7,01 (0,36;<br>135,46)<br>p=0,197  | 0,01 (0,00;<br>0,01)<br>p=0,132  | -                                  |
| Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym         | 3             | 580 | 0,5 | 0       | 581 | 0,0 | 7,01 (0,36;<br>135,46)<br>p=0,197  | 0,01 (0,00;<br>0,01)<br>p=0,132  | -                                  |
| Zapalenie mięśnia sercowego                         | 3             | 580 | 0,5 | 1       | 581 | 0,2 | 3,01 (0,31;<br>28,81)<br>p=0,340   | 0,00 (0,00;<br>0,01)<br>p=0,316  | -                                  |
| Łuszczyca   | 3             | 580 | 0,5 | 0       | 581 | 0,0 | 7,01 (0,36;<br>135,46)<br>p=0,197  | 0,01 (0,00;<br>0,01)<br>p=0,132  | -                                  |
| Niewydolność naderczy                               | 2             | 580 | 0,3 | 0       | 581 | 0,0 | 5,01 (0,24;<br>104,11)<br>p=0,298  | 0,00 (0,00;<br>0,01)<br>p=0,246  | -                                  |
| Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej    | 2             | 580 | 0,3 | 4       | 581 | 0,7 | 0,50 (0,09;<br>2,72)<br>p=0,424    | 0,00 (-0,01;<br>0,00)<br>p=0,414 | -                                  |
| Niedokrwistość                                      | 2             | 580 | 0,3 | 0       | 581 | 0,0 | 5,01 (0,24;<br>104,11)<br>p=0,298  | 0,00 (0,00;<br>0,01)<br>p=0,246  | -                                  |
| Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginowej | 2             | 580 | 0,3 | 4       | 581 | 0,7 | 0,50 (0,09;<br>2,72)<br>p=0,424    | 0,00 (-0,01;<br>0,00)<br>p=0,414 | -                                  |
| Autoimmunologiczne zapalenie wątroby                | 2             | 580 | 0,3 | 0       | 581 | 0,0 | 5,01 (0,24;<br>104,11)<br>p=0,298  | 0,00 (0,00;<br>0,01)<br>p=0,246  | -                                  |
| Duszność  | 2             | 580 | 0,3 | 1       | 581 | 0,2 | 2,00 (0,18;<br>22,03)<br>p=0,570   | 0,00 (0,00;<br>0,01)<br>p=0,562  | -                                  |
| Zmęczenie   | 2             | 580 | 0,3 | 2       | 581 | 0,3 | 1,00 (0,14;<br>7,09)<br>p=0,999    | 0,00 (-0,01;<br>0,01)<br>p=0,999 | -                                  |
| Ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego         | 2             | 580 | 0,3 | 0       | 581 | 0,0 | 5,01 (0,24;<br>104,11)<br>p=0,298  | 0,00 (0,00;<br>0,01)<br>p=0,246  | -                                  |

| Zdarzenie niepożądane                  | Pembrolizumab |     |     | Placebo |     |     | RR (95% CI),<br>p-value           | RD (95% CI),<br>p-value         | NNH<br>(95% CI) |
|--|---------------|-----|-----|---------|-----|-----|-----------------------------------|---------------------------------|-----------------|
|  | n             | N   | %   | n       | N   | %   |                                   |                                 |                 |
| Obwodowa neuropatia czuciowa           | 2             | 580 | 0,3 | 1       | 581 | 0,2 | 2,00 (0,18;<br>22,03)<br>p=0,570  | 0,00 (0,00;<br>0,01)<br>p=0,562 | -               |
| Poliamigrafia reumatyczna              | 2             | 580 | 0,3 | 0       | 581 | 0,0 | 5,01 (0,24;<br>104,11)<br>p=0,298 | 0,00 (0,00;<br>0,01)<br>p=0,246 | -               |
| Posocznica                             | 2             | 580 | 0,3 | 0       | 581 | 0,0 | 5,01 (0,24;<br>104,11)<br>p=0,298 | 0,00 (0,00;<br>0,01)<br>p=0,246 | -               |
| Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi | 1             | 580 | 0,2 | 1       | 581 | 0,2 | 1,00 (0,06;<br>15,98)<br>p=0,999  | 0,00 (0,00;<br>0,00)<br>p=0,999 | -               |
| Bóle mięśni                            | 1             | 580 | 0,2 | 1       | 581 | 0,2 | 1,00 (0,06;<br>15,98)<br>p=0,999  | 0,00 (0,00;<br>0,00)<br>p=0,999 | -               |
| Świąd                                  | 1             | 580 | 0,2 | 1       | 581 | 0,2 | 1,00 (0,06;<br>15,98)<br>p=0,999  | 0,00 (0,00;<br>0,00)<br>p=0,999 | -               |

\* Łącznie 65 zdarzeń niepożądanych doprowadziło do przerwania leczenia u 1 uczestnika.

#### 4.4.1.7 Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu

W Tab. 31 przedstawiono zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu pacjenta. Wśród tych zdarzeń można wyróżnić zgon z jakiegokolwiek przyczyny, związaną z leczeniem i o podłożu immunologicznym.

Zdarzenia niepożądane doprowadziły do zgonu 11 (2%) pacjentów leczonych pembrolizumabem i 6 (1%) pacjentów z grupy placebo. Wśród pacjentów z grupy pembrolizumabu, 4 (1%) z nich zmarło z powodu zdarzeń związanych z leczeniem. Jeden z nich zmarł na skutek wstrząsu kardiogennego i zapalenia mięśnia sercowego, drugi z powodu wstrząsu septycznego i zapalenia mięśnia sercowego, trzeci z powodu zapalenia płuc i czwarty z powodu nagłej śmierci. Żaden zgon nie został przypisany leczeniu w grupie placebo. Leczenie pembrolizumabem nie wiązało się ze zwiększonym ryzykiem zgonu w porównaniu do placebo.

Tab. 31. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu w populacji *as treated*.

| Zdarzenie niepożądane                | Pembrolizumab |     |     | Placebo |     |     | RR (95% CI),<br>p-value           | RD (95% CI),<br>p-value          | NNH<br>(95% CI) |
|--------------------------------------|---------------|-----|-----|---------|-----|-----|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------|
|                                      | n             | N   | %   | n       | N   | %   |                                   |                                  |                 |
| <i>Zgon z dowolnej przyczyny</i>     |               |     |     |         |     |     |                                   |                                  |                 |
| Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane | 11            | 580 | 1,9 | 6       | 581 | 1,0 | 1,84 (0,68;<br>4,93)<br>p=0,228   | 0,01 (-0,01;<br>0,02)<br>p=0,220 | -               |
| Zapalenie mięśnia sercowego*         | 2             | 580 | 0,3 | 0       | 581 | 0,0 | 5,01 (0,24;<br>104,11)<br>p=0,298 | 0,00 (0,00;<br>0,01)<br>p=0,246  | -               |
| Zatrzymanie akcji serca              | 1             | 580 | 0,2 | 0       | 581 | 0,0 | 3,01 (0,12;<br>73,62)<br>p=0,500  | 0,00 (0,00;<br>0,01)<br>p=0,478  | -               |
| Śmierć sercowa                       | 1             | 580 | 0,2 | 0       | 581 | 0,0 | 3,01 (0,12;<br>73,62)<br>p=0,500  | 0,00 (0,00;<br>0,01)<br>p=0,478  | -               |

| Zdarzenie niepożądane                | Pembrolizumab |     |     | Placebo |     |     | RR (95% CI),<br>p-value           | RD (95% CI),<br>p-value          | NNH<br>(95% CI) |
|--------------------------------------|---------------|-----|-----|---------|-----|-----|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------|
|                                      | n             | N   | %   | n       | N   | %   |                                   |                                  |                 |
| Wstrząs kardiogeny*                  | 1             | 580 | 0,2 | 0       | 581 | 0,0 | 3,01 (0,12;<br>73,62)<br>p=0,500  | 0,00 (0,00;<br>0,01)<br>p=0,478  | -               |
| Samobójstwo                          | 1             | 580 | 0,2 | 0       | 581 | 0,0 | 3,01 (0,12;<br>73,62)<br>p=0,500  | 0,00 (0,00;<br>0,01)<br>p=0,478  | -               |
| Zawał mięśnia sercowego              | 1             | 580 | 0,2 | 1       | 581 | 0,2 | 1,00 (0,06;<br>15,98)<br>p=0,999  | 0,00 (0,00;<br>0,00)<br>p=0,999  | -               |
| Niedokrwienie mięśnia sercowego      | 1             | 580 | 0,2 | 0       | 581 | 0,0 | 3,01 (0,12;<br>73,62)<br>p=0,500  | 0,00 (0,00;<br>0,01)<br>p=0,478  | -               |
| Zapalenie płuc                       | 1             | 580 | 0,2 | 1       | 581 | 0,2 | 1,00 (0,06;<br>15,98)<br>p=0,999  | 0,00 (0,00;<br>0,00)<br>p=0,999  | -               |
| Infekcja dróg oddechowych            | 1             | 580 | 0,2 | 0       | 581 | 0,0 | 3,01 (0,12;<br>73,62)<br>p=0,500  | 0,00 (0,00;<br>0,01)<br>p=0,478  | -               |
| Posocznica                           | 1             | 580 | 0,2 | 0       | 581 | 0,0 | 3,01 (0,12;<br>73,62)<br>p=0,500  | 0,00 (0,00;<br>0,01)<br>p=0,478  | -               |
| Wstrząs septyczny*                   | 1             | 580 | 0,2 | 0       | 581 | 0,0 | 3,01 (0,12;<br>73,62)<br>p=0,500  | 0,00 (0,00;<br>0,01)<br>p=0,478  | -               |
| Nagła śmierć                         | 1             | 580 | 0,2 | 0       | 581 | 0,0 | 3,01 (0,12;<br>73,62)<br>p=0,500  | 0,00 (0,00;<br>0,01)<br>p=0,478  | -               |
| Pęknięcie tętniaka aorty             | 0             | 580 | 0,0 | 1       | 581 | 0,2 | 0,33 (0,01;<br>8,18)<br>p=0,501   | 0,00 (-0,01;<br>0,00)<br>p=0,478 | -               |
| Śmierć                               | 0             | 580 | 0,0 | 1       | 581 | 0,2 | 0,33 (0,01;<br>8,18)<br>p=0,501   | 0,00 (-0,01;<br>0,00)<br>p=0,478 | -               |
| Bakteryjne zapalenie płuc            | 0             | 580 | 0,0 | 1       | 581 | 0,2 | 0,33 (0,01;<br>8,18)<br>p=0,501   | 0,00 (-0,01;<br>0,00)<br>p=0,478 | -               |
| Pooperacyjne zapalenie płuc          | 0             | 580 | 0,0 | 1       | 581 | 0,2 | 0,33 (0,01;<br>8,18)<br>p=0,501   | 0,00 (-0,01;<br>0,00)<br>p=0,478 | -               |
| <b>Zgon związany z leczeniem**</b>   |               |     |     |         |     |     |                                   |                                  |                 |
| Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane | 4             | 580 | 0,7 | 0       | 581 | 0,0 | 9,02 (0,49;<br>167,08)<br>p=0,140 | 0,01 (0,00;<br>0,01)<br>p=0,072  | -               |
| Zapalenie mięśnia sercowego*         | 2             | 580 | 0,3 | 0       | 581 | 0,0 | 5,01 (0,24;<br>104,11)<br>p=0,298 | 0,00 (0,00;<br>0,01)<br>p=0,246  | -               |
| Wstrząs kardiogeny*                  | 1             | 580 | 0,2 | 0       | 581 | 0,0 | 3,01 (0,12;<br>73,62)<br>p=0,500  | 0,00 (0,00;<br>0,01)<br>p=0,478  | -               |
| Zapalenie płuc                       | 1             | 580 | 0,2 | 0       | 581 | 0,0 | 3,01 (0,12;<br>73,62)<br>p=0,500  | 0,00 (0,00;<br>0,01)<br>p=0,478  | -               |
| Wstrząs septyczny*                   | 1             | 580 | 0,2 | 0       | 581 | 0,0 | 3,01 (0,12;<br>73,62)<br>p=0,500  | 0,00 (0,00;<br>0,01)<br>p=0,478  | -               |

| Zdarzenie niepożądane                    | Pembrolizumab |     |     | Placebo |     |     | RR (95% CI),<br>p-value           | RD (95% CI),<br>p-value         | NNH<br>(95% CI) |
|--|---------------|-----|-----|---------|-----|-----|-----------------------------------|---------------------------------|-----------------|
|  | n             | N   | %   | n       | N   | %   |                                   |                                 |                 |
| Nagła śmierć                             | 1             | 580 | 0,2 | 0       | 581 | 0,0 | 3,01 (0,12;<br>73,62)<br>p=0,500  | 0,00 (0,00;<br>0,01)<br>p=0,478 | -               |
| <i>Zgon o podłożu immunologicznym***</i> |               |     |     |         |     |     |                                   |                                 |                 |
| Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane     | 2             | 580 | 0,3 | 0       | 581 | 0,0 | 5,01 (0,24;<br>104,11)<br>p=0,298 | 0,00 (0,00;<br>0,01)<br>p=0,246 | -               |
| Zapalenie mięśnia sercowego*             | 2             | 580 | 0,3 | 0       | 581 | 0,0 | 5,01 (0,24;<br>104,11)<br>p=0,298 | 0,00 (0,00;<br>0,01)<br>p=0,246 | -               |

\*Jeden uczestnik w grupie pembrolizumabu doświadczył zarówno wstrząsu kardiogenego, jak i zapalenia mięśnia sercowego. Drugi uczestnik w grupie pembrolizumabu doświadczył zarówno wstrząsu septycznego, jak i zapalenia mięśnia sercowego. U obu uczestników zdarzenia te były agresywnie leczone wysokimi dawkami kortykosteroidów i antybiotyków zgodnie z wytycznymi dotyczącymi zarządzania toksycznością zawartymi w protokole i lokalnej praktyce klinicznej;

\*\*Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem zostały przypisane przez badacza do badanego leczenia;

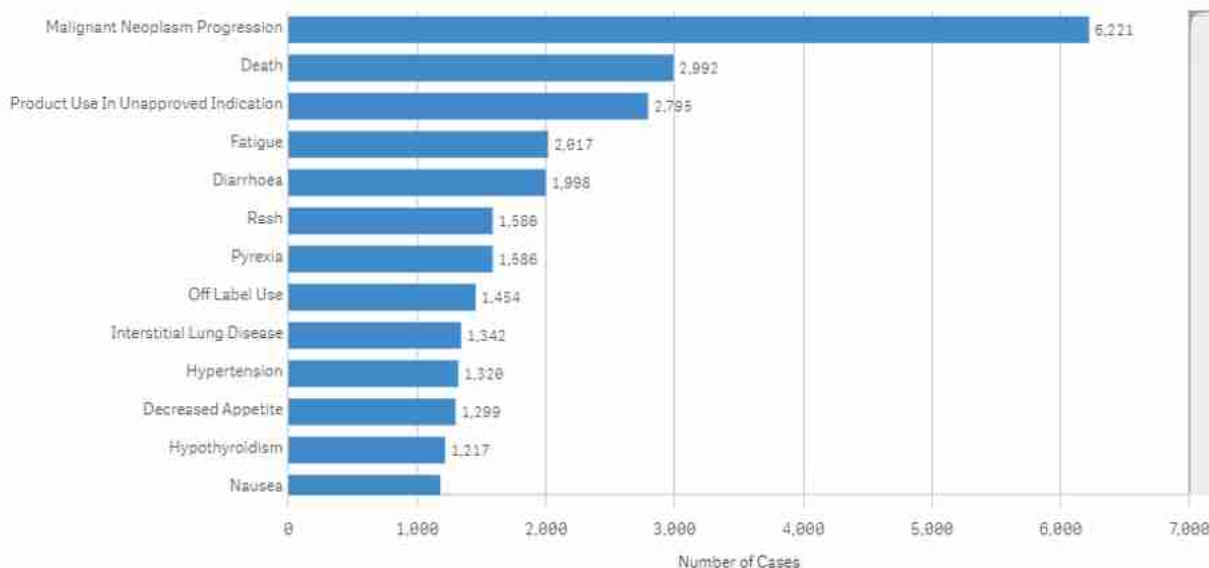
\*\*\*Zdarzenia niepożądane o potencjalnie immunologicznym podłożu były oparte na liście przygotowanej przez sponsora i były brane pod uwagę niezależnie od przypisania ich do leczenia badanego przez badacza.

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

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

Na stronie internetowej *Food and Drug Administration* (FDA) odnaleziono informacje o potencjalnych sygnałach poważnego ryzyka/nowych informacjach dotyczących bezpieczeństwa pembrolizumabu, które zostały zidentyfikowane 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*). Od stycznia do marca 2021 roku zgłoszono informacje o potencjalnym związku pembrolizumabu ze sklerodermą (ang. *scleroderma*) oraz ze stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych (ang. *cholangitis sclerosing*), od kwietnia do czerwca tego samego roku zgłoszono informacje o potencjalnym związku pembrolizumabu z martwiczym zapaleniem powięzi (ang. *necrotizing fasciitis*), a od lipca do września 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*). Jak wskazują informacje aktualne na dzień 14.06.2024 roku, FDA ocenia potrzebę podjęcia działań regulacyjnych (FAERS).

W latach 2014-2024, w systemie FEARS odnotowano 42 593 przypadków dotyczących zdarzeń niepożądanych preparatu Keytruda®. Najwięcej zdarzeń odnotowano w 2023 roku - 9 865 (23,2%). Najwięcej zdarzeń odnotowano w grupie wiekowej 65-85 lat - 16 707 przypadków zdarzeń niepożądanych (39,2%). Dla 13 482 przypadków (31,2%) nie sprecyzowano przedziału wiekowego, których dotyczyły odnotowane zdarzenia niepożądane. W latach 2014-2024, wśród występujących zdarzeń niepożądanych, odnotowano najwięcej: progresji nowotworu złośliwego (14,6%), zgonu (7,0%) oraz stosowania produktu w niezatwierdzonym wskazaniu (6,6%). Na Ryc. 15 przedstawiono liczbę odnotowanych przypadków zdarzeń niepożądanych w zależności od rodzaju zdarzenia - przedstawiono zdarzenia występujące u  $\geq 1180$  pacjentów (FAERS 2024).

**Ryc. 15. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem pembrolizumabem odnotowane w systemie FAERS (FAERS 2024).**

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

**Tab. 32. Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianej interwencji, raportowanych przez WHO (stan na czerwiec 2024, *VigiBase* 2024).**

| Zdarzenie niepożądane                        | Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu |
|--|--|
|  | Pembrolizumab                                      |
| 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%)   |



| Zdarzenie niepożądane  | Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu |
|--|--|
|  | Pembrolizumab                                      |
| 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%)   |
| 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%)   |

W Analizie problemu decyzyjnego przedstawiono dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa, odnalezione w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla preparatu Keytruda® (ChPL Keytruda®).

## 5 Ograniczenia

Do przeglądu systematycznego włączono jedno randomizowane badanie kliniczne PEARLS/KEYNOTE-091 dotyczące leczenia adjuwantowego pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IB, II lub IIIA stadium zaawansowania (według 7 edycji klasyfikacji TNM) za pomocą pembrolizumabu w porównaniu do braku leczenia (w badaniu zastosowano placebo). Badanie PEARLS/KEYNOTE-091 charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego wg Cochrane.

Jednym z ograniczeń tej analizy jest mała liczba badań (jedno randomizowane badanie kliniczne) zidentyfikowanych dla pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym niedrobnokomórkowego raka płuc we wczesnym stadium zaawansowania, w tym brak przeglądów systematycznych, badań obserwacyjnych oraz badań rzeczywistej praktyki klinicznej. Przyczyną powyższego może być fakt, że pembrolizumab w leczeniu adjuwantowym został zarejestrowany stosunkowo niedawno: w USA w styczniu 2023 roku, a w Europie we wrześniu 2023 roku. Podobną zależność odnotowano w trakcie oceny przez AOTMiT terapii atezolizumabem oraz ozymertynibem. Preparaty te, tak samo jak pembrolizumab stosowane są we wczesnym stadium raka płuca i zostały ocenione przez ESMO MCBS na ocenę A. W momencie oceny preparatów, nie były dostępne dane z badań rzeczywistej praktyki klinicznej. Pomimo tego, obie terapie otrzymały pozytywną rekomendację od Prezesa AOTMiT-u (Rekomendacja 2023\_39, Rekomendacja 2022\_42).

W trakcie przeglądu systematycznego znaleziono 2 przeglądy systematyczne: Olivares-Hernández 2023, który był opisem stanu wiedzy na temat obecnych i przyszłych metod immunoterapii dostępnych w leczeniu NDRP oraz Ponvilawan 2024, którego celem było określenie korzyści ze stosowania chemioterapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej w połączeniu z inhibitorami immunologicznymi punktu kontrolnego ukierunkowanymi na PD1/PD-L1 w resekcyjnym NDRP oraz ocena korzyści w zależności od zastosowanego leczenia (neoadjuwantowego, adjuwantowego i okołooperacyjnego). Badanie dla pembrolizumabu (PEARLS/KEYNOTE-091) zostało w publikacji Olivares-Hernández 2023 porównane z badaniem dla atezolizumabu (IMpower010), który nie jest punktem zainteresowania analizy klinicznej. Autorzy publikacji zasygnalizowali, że badania znacząco różnią się między sobą i ciężko je porównać. Z kolei w publikacji Ponvilawan 2024 nie przedstawiono wyników dla populacji wnioskowanej.

Analiza kliniczna została oparta na wynikach z drugiej analizy okresowej (IA2, data odcięcia danych: 20.09.2021 r.), które zostały przedstawione w publikacji O'Brien 2022 oraz na wynikach z trzeciej analizy okresowej (IA3, data odcięcia danych 24.01.2023 r.), opisanych w Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024. Przeżycie wolne od choroby zostało opisane w IA2 oraz IA3 i nie było więcej analizowane, ponieważ zostało dla tego punktu końcowego spełnione kryterium osiągnięcia. W przypadku przeżycia całkowitego, wyniki przedstawione w tej analizie klinicznej są niedojrzałe i powinny być zaktualizowane, po opublikowaniu analizy z ostatecznymi wynikami dla badania PEARLS/KEYNOTE-091. Autorzy publikacji O'Brien 2022 wskazują także na konieczność dodatkowych obserwacji pacjentów w celu ustalenia, czy korzyści w zakresie przeżycia bez choroby wynikające ze stosowania pembrolizumabu, przekładają się na korzyści w zakresie przeżycia całkowitego. Należy jednak wspomnieć, że do tej pory pojawiły się terapie, które w trakcie oceny przez AOTMiT nie miały dojrzałych wyników dotyczących przeżycia całkowitego lub nie były one istotne statystycznie. Wśród tych

terapii można wymienić leczenie atezolizumabem (Tecentriq®) oraz ozymertynibem (Tagrisso®).

Kolejnym z ograniczeń tej analizy jest fakt, że badanie PEARLS/KEYNOTE-091 rozpoczęło się w 2015 roku. Do badania włączano uczestników z NDRP w stopniu IB (T2a $\geq$ 4 cm), II lub IIIA zgodnie z klasyfikacją stopnia zaawansowania nowotworu według 7 klasyfikacji stopnia zaawansowania nowotworu opublikowanej przez *Union for International Cancer Control* (UICC) i *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) w 2010 roku. Jako czynnik stratyfikacji wykorzystano stopień zaawansowania nowotworu. Podczas prowadzenia badania w styczniu 2017 roku, wraz z publikacją 8 edycji TNM, wprowadzono istotną aktualizację wytycznych dotyczących oceny stopnia zaawansowania, która została wdrożona klinicznie w styczniu 2018 roku. Aby zachować spójność w zakresie kwalifikowalności uczestników i stratyfikacji, zastosowano system klasyfikacji stopnia zaawansowania nowotworu według 7 edycji TNM i kontynuowano go przez całe badanie. Wnioskowana populacja klasyfikowana będzie na podstawie 8. edycji klasyfikacji TNM opublikowanej w 2018 roku. Oznacza to, że do badania KEYNOTE-091 włączano uczestników z NDRP w stadium IB, II lub IIIA zgodnie z klasyfikacją stopnia zaawansowania nowotworu według 7 edycji TNM, co odpowiada stadium IB (T2a = 4cm) do IIIB [(T3-4 (>7cm), N2] zgodnie z 8 edycją TNM. Autorzy publikacji O'Brien 2022 również opisali to w artykule jako jedno z ograniczeń badania. Oczekuje się, że różnica w kryteriach oceny stopnia zaawansowania nie wpłynie na interpretację wyników z badania.

W niniejszej analizie klinicznej wyniki skuteczności przedstawiono dla populacji ogólnej, populacji, która przyjęła przed podaniem pembrolizumabu chemioterapię uzupełniającą i jeśli to było możliwe dla subpopulacji wykazującą ekspresję PD-L1 <50%. Populacja, która przyjęła chemioterapię adjuwantową i jednocześnie wykazywała ekspresję PD-L1 <50% odpowiada wnioskowanemu wskazaniu. Wyniki dla pacjentów z ekspresją PD-L1 <50% są ograniczone i nie zostały przedstawione dla wszystkich punktów końcowych. Wynika to z tego, że dana subpopulacja nie była głównym punktem zainteresowania autorów badania.

W odniesieniu do populacji wnioskowanej, brakuje osobnych wyników skuteczności dla pacjentów, którzy przyjęli chemioterapię adjuwantową, wykazywali ekspresję PD-L1 <50% i nie mieli mutacji w genie *EGFR* oraz *ALK*. Autorzy badania podają, że ograniczeniem analizy był brak wymogu testowania *EGFR* i *ALK*, co wykluczyło znacząco analizę podgrup na podstawie statusu *EGFR* i *ALK*.

Z uwagi na nieodnalezienie danych dotyczących zdarzeń niepożądanych wyłącznie dla subpopulacji, która przyjęła chemioterapię uzupełniającą i wykazywała ekspresję PD-L1 <50%, analiza bezpieczeństwa przeprowadzona została dla całej populacji badania, niezależnie od ekspresji PD-L1 oraz przyjęcia przed badaniem chemioterapii adjuwantowej. Niemniej jednak ocena bezpieczeństwa przeprowadzona w szerszej populacji stanowi wiarygodniejszą ocenę profilu bezpieczeństwa leku pod względem możliwości zidentyfikowania rzadkich działań niepożądanych. Bezpieczeństwo terapii oceniano w populacji *as treated*. Populację tą zdefiniowano jako: wszyscy pacjenci poddani randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę pembrolizumabu lub placebo (w grupie kontrolnej).

## 6 Dyskusja

### 6.1 Dostępne dane i zastosowane metody

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowaniu pembrolizumabu (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB, II, IIIA lub IIIB (według 8. edycji klasyfikacji TNM), z ekspresją PD-L1 <50%, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanzacji w genach *ALK* i *ROS1*, po całkowitej resekcji i uzupełniającej chemioterapii adjuwantowej.

Przeprowadzono przegląd systematyczny skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym niedrobnokomórkowego raka płuca w bazach MEDLINE, EMBASE i Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Poszukiwano badań pierwotnych i wtórnych spełniających predefiniowane kryteria. Ocenę wiarygodności badań pierwotnych przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Handbook.

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) oraz wymaganiami do analiz zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku (Rozporządzenie MZ 2021). 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 jedno randomizowane, potrójnie zaślepione badanie kliniczne III fazy (PEARLS/KEYNOTE-091) dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca we wczesnym stadium zaawansowania, w porównaniu do braku leczenia, które w badaniu zostało przedstawione jako placebo. Populację stanowili pacjenci, którzy byli po całkowitej resekcji guza nowotworowego. Chemioterapia uzupełniająca nie była wymagana, ale była rozważana u pacjentów z chorobą w stadium IB i zalecana u pacjentów z chorobą w stadium II i IIIA, zgodnie z krajowymi i lokalnymi wytycznymi.

Wyniki skuteczności z badania PEARLS/KEYNOTE-091, jakie zostały przedstawione w tej analizie klinicznej, odnoszą się do populacji ogólnej określonej jako ITT (ang. *intention-to-treat*), populacji, która przyjęła przed badaniem chemioterapię uzupełniającą i/lub wykazywała ekspresję PD-L1 <50%. Populację ITT stanowili wszyscy pacjenci losowo przydzieleni do grupy leczenia. Wyniki dla powyżej przedstawionych populacji zaprezentowano w głównej publikacji oraz suplementie do badania PEARLS/KEYNOTE-091 (O'Brien 2022), a także w Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024 i na stronie clinicaltrials.gov (NCT04424316). Do momentu przeprowadzenia drugiej analizy okresowej, którą opisano w publikacji O'Brien 2022 (data odcięcia danych: 20.09.2021 r.), mediana czasu trwania obserwacji analizowanej populacji wyniosła 32,4 mies. (zakres: 0,6-68). W przypadku trzeciej analizy okresowej (data odcięcia danych: 24.01.2023 r.), mediana czasu obserwacji wyniosła 46,7 (zakres: 0,6-84,2). Wyniki finalnej analizy danych z badania PEARLS/KEYNOTE-091 nie są jeszcze dostępne.

W badaniu PEARLS/KEYNOTE-091 pierwszorzędowymi punktami końcowymi było przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS) w całej populacji oraz w populacji z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$  w tkance nowotworowej. DFS oceniano według kryteriów RECIST 1.1 (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumor 1.1*). W tej analizie klinicznej pierwszorzędowy punkt końcowy jakim jest przeżycie wolne od choroby w populacji z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$  w tkance nowotworowej nie był uwzględniany, ze względu na to, że dana populacja nie jest populacją wnioskowaną. Z kolei drugorzędowymi punktami końcowymi były: DFS w populacji z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  w tkance nowotworowej oraz przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) w całej populacji i w populacjach z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$  i  $\geq 1\%$  w tkance nowotworowej, przeżycie specyficzne dla raka płuca (ang. *lung cancer-specific survival*, LCSS) przedstawione dla populacji ogólnej oraz bezpieczeństwo.

Bezpieczeństwo pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym oceniono w populacji określonej jako *as treated*. Zdefiniowano ją jako: wszyscy pacjenci poddani randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leczenia (N=580 w grupie pembrolizumabu; N=581 w grupie placebo).

## 6.2 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

Pacjenci, którzy przystąpili do badania PEARLS/KEYNOTE-091 w wyniku randomizacji mogli zostać przydzieleni do grupy, która otrzymywała pembrolizumab w dawce 200 mg lub placebo, co 3 tygodnie przez maksymalnie 18 cykli. Pacjenci przed badaniem mogli przyjąć chemioterapię uzupełniającą, ale nie było to wymagane. Placebo było roztworem soli fizjologicznej, przygotowanym przez farmaceutę. Dozowano go i podawano w taki sam sposób jak badany produkt.

Mediana czasu trwania obserwacji wśród pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca wyniosła 32,4 mies. (zakres: 0,6-68). Z kolei mediana czasu trwania leczenia w populacji *as treated* wynosiła 11,7 mies. (zakres: 0,03-18,86) w grupie pembrolizumabu i 11,8 mies. (zakres: 0,03-18,10) w grupie kontrolnej. Wśród populacji *as treated* mediana liczby podań pembrolizumabu wyniosła 17 (zakres: 1-18), a w grupie placebo 18 (zakres: 1-19). Najczęstszą przyczyną przerwania leczenia były zdarzenia niepożądane w grupie pembrolizumabu i postęp choroby w grupie placebo.

### Skuteczność pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym w porównaniu do braku leczenia (placebo) w populacji ogólnej (N=1 177) i subpopulacji wykazującej ekspresję PD-L1 <50% (N=844)

W badaniu PEARLS/KEYNOTE-091 jednym z pierwszorzędowych punktów końcowych, który został uwzględniony w analizie klinicznej było przeżycie wolne od choroby (DFS) w populacji ogólnej, oceniane przez badacza. Do czasu przeprowadzenia drugiej analizy okresowej (data odcięcia: 20.09.2021 r.) nawrót choroby, pojawienie się innego nowotworu lub zgon odnotowano u 212 uczestników z grupy pembrolizumabu i u 260 z grupy placebo. Mediana przeżycia wolnego od choroby wynosiła 53,6 mies. (95%CI: 39,2; nie uzyskano) w grupie pembrolizumabu, w porównaniu do 42,0 mies. (95%CI: 31,3; nie uzyskano) w grupie placebo. **Leczenie adjuwantowe przy użyciu pembrolizumabu w porównaniu do braku leczenia, wiązało się z istotną statystycznie redukcją ryzyka nawrotu choroby o 24% (HR=0,76; 95%CI: 0,63; 0,91; p=0,0014).**

Trzecia analiza okresowa (data odcięcia danych: 24.01.2023 r.) według protokołu badania PEARLS/KEYNOTE-091 przedstawiała ostateczną analizę DFS. W IA3 podano, że pembrolizumab zmniejszał ryzyko wystąpienia nawrotu choroby o 19% w porównaniu do placebo (HR=0,81; 95%CI: 0,68; 0,96; p=0,0081). Mediana miesięcy bez nawrotu choroby uległa zwiększeniu zarówno w grupie pembrolizumabu jak i placebo (odpowiednio: 53,8 i 43,0).

Wykazywanie przez pacjenta ekspresji PD-L1 <50% jest jednym z kryteriów włączenia pacjenta do leczenia pembrolizumabem we wnioskowanym wskazaniu. W związku z tym ważne było, aby przedstawić wyniki dla tej subpopulacji. Wyniki dla subpopulacji z PD-L1 <1% i 1-49% zostały przedstawione w drugiej analizie okresowej. Z kolei w trzeciej analizie okresowej przedstawiono skumulowane wyniki dla subpopulacji wykazującą ekspresję PD-L1 <50%. Wśród pacjentów z PD-L1 <50% w trakcie analizy DFS u 199 z grupy pembrolizumabu zaobserwowano nawrót choroby, nowy nowotwór lub zgon, a w grupie placebo 222. Redukcja ryzyka nawrotu choroby wyniosła 21% w grupie osób z ekspresją PD-L1 <50% i przyjmującej pembrolizumab w porównaniu do placebo (HR=0,79; 95%CI: 0,65; 0,96).

Przeżycie całkowite (OS) w całej populacji ITT było jednym z drugorzędowych punktów końcowych. Do czasu przeprowadzenia drugiej analizy okresowej z badania PEARLS/KEYNOTE-091 w populacji ogólnej, wystąpiło 98 zgonów w grupie otrzymującej pembrolizumab oraz 111 w grupie placebo. Mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w obu grupach (HR=0,87; 95%CI: 0,67; 1,15; p=0,168). Dane dotyczące OS z drugiej analizy pośredniej były niedojrzałe. W trzeciej analizie okresowej wyniki przeżycia całkowitego również nie osiągnęły istotności statystycznej i analiza OS będzie kontynuowana w następnych badaniach.

Przeżycie specyficzne dla raka płuca (ang. *lung cancer-specific survival*, LCSS) w populacji ogólnej stanowiło drugorzędowy punkt końcowy w badaniu PEARLS/KEYNOTE-091. Analiza tego punktu końcowego nie została przeprowadzona ani w drugiej analizie okresowej ani w trzeciej analizie okresowej, ze względu na ograniczoną liczbę obserwowanych zdarzeń LCSS.

Wyniki dotyczące skuteczności leczenia adjuwantowego przy zastosowaniu pembrolizumabu w porównaniu do braku leczenia uzupełniającego (placebo) w populacji ogólnej oraz w subpopulacji z ekspresją PD-L1 <50% w tkance nowotworowej przedstawiono w Tab. 33.

Tab. 33. Skuteczność leczenia pembrolizumabem w porównaniu do placebo w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca we wczesnym stadium rozwoju po całkowitej resekcji, na podstawie wyników z badania PEARLS/KEYNOTE-091.

| Punkt końcowy  | Pembrolizumab, n/N (%) | Placebo, n/N (%) | Porównanie, HR/RR (95% CI), p-value |
|--|------------------------|------------------|-------------------------------------|
| <i>Druga analiza okresowa (data odcięcia: 21.09.2021 r.)</i> |                        |                  |                                     |
| Pierwszorzędowy punkt końcowy                                |                        |                  |                                     |
| DFS wg badacza, liczba zdarzeń                               | 212/590 (36,0)         | 260/587 (44,0)   | HR=0,76 (0,63; 0,91)<br>p=0,001     |
| DFS wg badacza, liczba zdarzeń w subpopulacji z PD-L1 <50%   | b.d.                   | b.d.             | b.d.                                |
| Drugorzędowy punkt końcowy                                   |                        |                  |                                     |
| OS wg badacza, liczba zgonów                                 | 98/590 (16,6)          | 111/587 (18,9)   | HR=0,87 (0,67; 1,15)<br>p=0,168     |

| Punkt końcowy  | Pembrolizumab, n/N (%) | Placebo, n/N (%) | Porównanie, HR/RR (95% CI), p-value |
|--|------------------------|------------------|-------------------------------------|
| OS wg badacza, liczba zgonów w subpopulacji z PD-L1 <50%       | b.d.                   | b.d.             | b.d.                                |
| <i>Trzecia analiza okresowa (data odcięcia: 24.01.2023 r.)</i> |                        |                  |                                     |
| Pierwszorzędowy punkt końcowy                                  |                        |                  |                                     |
| DFS wg badacza, liczba zdarzeń                                 | 264/590 (44,7)         | 297/587 (50,6)   | HR=0,81 (0,68; 0,96)<br>p=0,008     |
| DFS wg badacza, liczba zdarzeń w subpopulacji z PD-L1 <50%     | 199/422 (47,2)         | 222/422 (52,6)   | HR=0,79 (0,65; 0,96)<br>p=b.d.      |
| Drugorzędowy punkt końcowy                                     |                        |                  |                                     |
| OS wg badacza, liczba zgonów                                   | 136/590 (23,1)         | 154/587 (26,2)   | HR=0,87; 95%CI: 0,69; 1,10; p=0,118 |
| OS wg badacza, liczba zgonów w subpopulacji z PD-L1 <50%       | b.d.                   | b.d.             | b.d.                                |

b.d. - brak danych

**Skuteczność pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym w porównaniu do braku leczenia (placebo) w populacji, która przyjęła chemioterapię uzupełniającą (N=1 010) i subpopulacji wykazującej ekspresję PD-L1 <50% (N=726)**

Przyjęcie chemioterapii uzupełniającej po całkowitej resekcji guza nowotworowego jest jednym z kryteriów kwalifikacji, aby włączyć pacjenta do programu lekowego we wnioskowanym wskazaniu. W trzeciej analizie okresowej (data odcięcia danych: 24.01.2023 r.) przedstawiono wyniki dla przeżycia wolnego od choroby (DFS) w populacji ITT, która przyjęła przed badaniem chemioterapię adjuwantową. Do daty odcięcia danych zdarzenie powodujące wykluczenie z analizy DFS odnotowano u 225 uczestników z grupy pembrolizumabu i u 262 z grupy placebo. Mediana przeżycia wolnego od choroby wynosiła 53,8 mies. (95%CI: 46,2; 70,4) w grupie pembrolizumabu, w porównaniu do 40,5 mies. (95%CI: 32,9; 47,4) w grupie placebo. **Redukcja ryzyka nawrotu choroby wyniosła 24% w grupie pacjentów leczonych pembrolizumabem w porównaniu do placebo (HR=0,76; 95%CI: 0,64; 0,91; p=0,0015).**

Z kolei w subpopulacji wykazującej PD-L1 <50% w grupie pacjentów, która przyjęła pembrolizumab zaobserwowano 168 zdarzeń w porównaniu do placebo, w którym wystąpiło ich 199. Redukcja ryzyka nawrotu choroby wyniosła 28% (HR=0,72; 95%CI: 0,59; 0,89).

W czasie przeprowadzania drugiej i trzeciej analizy okresowej, wyniki przeżycia całkowitego (OS) nie były jeszcze w pełni dojrzałe i nie została osiągnięta mediana przeżycia całkowitego zarówno w grupie pembrolizumabu, jak i placebo. **Eksploracyjna analiza OS wykazała tendencję na korzyść pembrolizumabu w porównaniu z placebo.** Leczenie pembrolizumabem osób, które przyjęły chemioterapię uzupełniającą, zredukowało ryzyko zgonu o 21% w porównaniu do placebo (HR=0,79; 95%CI: 0,62; 1,01; p=0,0322). Z kolei w przypadku pacjentów z PD-L1 <50%, redukcja ryzyka zgonu wyniosła 26% (HR=0,74; 95%CI: 0,55; 0,98).

Wyniki dotyczące skuteczności leczenia adjuwantowego przy zastosowaniu pembrolizumabu w porównaniu do braku leczenia uzupełniającego (placebo) w populacji, która przyjęła przed badaniem chemioterapię uzupełniającą i wykazywała ekspresję PD-L1 <50% przedstawiono w Tab. 34.

Tab. 34. Skuteczność leczenia pembrolizumabem w porównaniu do placebo w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca we wczesnym stadium rozwoju po całkowitej resekcji i chemioterapii uzupełniającej, na podstawie wyników z badania PEARLS/KEYNOTE-091.

| Punkt końcowy  | Pembrolizumab, n/N (%) | Placebo, n/N (%) | Porównanie, HR/RR (95% CI), p-value |
|--|------------------------|------------------|-------------------------------------|
| <i>Trzecia analiza okresowa (data odcięcia: 24.01.2023 r.)</i> |                        |                  |                                     |
| DFS wg badacza, liczba zdarzeń                                 | 225/506 (44,5)         | 262/504 (52,0)   | HR=0,76 (0,64; 0,91)<br>p=0,002     |
| DFS wg badacza, liczba zdarzeń w subpopulacji z PD-L1 <50%     | 168/363 (46,3)         | 199/363 (54,8)   | HR=0,72 (0,59; 0,89)<br>p=b.d.      |
| OS wg badacza, liczba zgonów                                   | 113/506 (22,3)         | 138/504 (27,4)   | HR=0,79; 95%CI: 0,62; 1,01; p=0,032 |
| OS wg badacza, liczba zgonów w subpopulacji z PD-L1 <50%       | 84/363 (23,1)          | 110/363 (30,3)   | HR=0,74; 95%CI: 0,55; 0,98; p=b.d.  |

b.d. - brak danych

*Bezpieczeństwo leczenia adjuwantowego przy zastosowaniu pembrolizumabu w porównaniu do braku leczenia uzupełniającego (placebo) w populacji as treated, niezależnie od ekspresji PD-L1 oraz przyjętej chemioterapii uzupełniającej (N=1 161)*

Bezpieczeństwo zostało opisane na podstawie wyników przedstawionych w publikacji O'Brien 2022 (druga analiza okresowa, data odcięcia danych: 20.09.2021 r.). Zgodnie z oczekiwaniami dotyczącymi badania kontrolowanego placebo, zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie pembrolizumabu niż w grupie placebo. Zdarzenia niepożądane były możliwe do opanowania, a uczestnicy w grupie pembrolizumabu otrzymali medianę 17 z planowanych 18 podań badanej interwencji.

Leczenie pembrolizumabem w porównaniu do braku leczenia (placebo) różniło się istotnie statystycznie w odniesieniu do wystąpienia:

- jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego dowolnego stopnia (RR=1,05; 95%CI: 1,02; 1,09; p=0,001);
- jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego 3.-5. stopnia (RR=1,32; 95%CI: 1,11; 1,58; p=0,002);
- ciężkiego zdarzenia niepożądanego (RR=1,58; 95%CI: 1,25; 2,00; p<0,001);
- zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (RR=1,53; 95%CI: 1,28; 1,82; p<0,001);
- zdarzenie niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia (RR=3,39; 95%CI: 2,35; 4,88; p<0,001).

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych 1.-2. stopnia zarówno w grupie leczonych pembrolizumabem, jak i w grupie placebo należały: wzrost masy ciała, ból stawów, biegunka oraz zmęczenie. Dodatkowo w grupie pacjentów leczonych pembrolizumabem często odnotowywano niedoczynność tarczycy oraz świąd. Z kolei do najczęstszych zdarzeń niepożądanych 3.-5. stopnia należały: nadciśnienie, zapalenie pęcherzyków płucnych, biegunka oraz wzrost masy ciała. Wśród zdarzeń, w których leczenie pembrolizumabem różniło się istotnie statystycznie w porównaniu do placebo, można wyróżnić:



- wzrost masy ciała 1.-2. stopnia (RR=0,80; 95%CI: 0,65; 0,98; p=0,031);
- świąd 1.-2. stopnia (RR=1,73; 95%CI: 1,32; 2,25; p<0,001);
- niedoczynność tarczycy 1.-2. stopnia (RR=4,42; 95%CI: 2,95; 6,60; p<0,001);
- ból stawów 1.-2. stopnia (RR=1,41; 95%CI: 1,07; 1,85; p=0,015);
- nadczynność tarczycy 1.-2. stopnia (RR=3,59; 95%CI: 2,13; 6,08; p<0,001);
- zapalenie nosogardła 1.-2. stopnia (RR=1,57; 95%CI: 1,02; 2,40; p=0,040);
- wysypka 1.-2. stopnia (RR=1,62; 95%CI: 1,04; 2,54; p=0,034);
- wysypka plamisto-grudkowa 1.-2. stopnia (RR=2,00; 95%CI: 1,19; 3,38; p=0,009);
- ból mięśni 1.-2. stopnia (RR=2,34; 95%CI: 1,29; 4,23; p=0,005);
- produktywny kaszel 1.-2. stopnia (RR=2,47; 95%CI: 1,37; 4,45; p=0,003);
- zapalenie pęcherzyków płucnych 1.-2. stopnia (RR=2,25; 95%CI: 1,15; 4,41; p=0,017);
- parestezje 1.-2. stopnia (RR=0,56; 95%CI: 0,32; 0,99; p=0,047).

Kolejnymi odnotowywanymi niepożądanymi zdarzeniami w badaniu PEARLS/KEYNOTE-091 były te, które zostały powiązane ze stosowanym leczeniem. **Leczenie pembrolizumabem wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia:**

- jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego 1.-2. stopnia (RR=1,25; 95%CI: 1,12; 1,39; p<0,001);
- jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego 3.-5. stopnia (RR=3,53; 95%CI: 2,30; 5,42; p<0,001);
- niedoczynności tarczycy 1.-2. stopnia (RR=5,96; 95%CI: 3,72; 9,55; p<0,001);
- świądu 1.-2. stopnia (RR=1,78; 95%CI: 1,32; 2,40; p<0,001);
- biegunki 1.-2. stopnia (RR=1,48; 95%CI: 1,04; 2,11; p=0,031);
- nadczynności tarczycy 1.-2. stopnia (RR=3,54; 95%CI: 2,02; 6,21; p<0,001);
- bólu stawów 1.-2. stopnia (RR=1,75; 95%CI: 1,12; 2,75; p=0,014);
- wysypki plamisto-grudkowej 1.-2. stopnia (RR=2,70; 95%CI: 1,44; 5,04; p=0,002);
- wysypki 1.-2. stopnia (RR=1,94; 95%CI: 1,10; 3,45; p=0,023).

Wystąpienie zdarzeń niepożądanych potencjalnie o podłożu immunologicznym odnotowano u 39% uczestników leczonych pembrolizumabem, w tym 8% chorych doświadczyło zdarzeń

3.-5. stopnia. Wśród pacjentów z grupy placebo, u 13%, odnotowano zdarzenie niepożądane o podłożu immunologicznym, z czego 2% z nich doświadczyło zdarzenia o stopniu 3.-5.

**Leczenie pembrolizumabem w porównaniu do braku leczenia (placebo) wiązało się ze statystycznie większym ryzykiem wystąpienia:**

- jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego 1.-2. stopnia (RR=2,82; 95%CI: 2,17; 3,66; p<0,001);
- jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego 3.-5. stopnia (RR=4,19; 95%CI: 2,19; 8,01; p<0,001);
- niedoczynności tarczycy 1.-2. stopnia (RR=4,42; 95%CI: 2,95; 6,60; p<0,001);
- nadczynności tarczycy 1.-2. stopnia (RR=3,59; 95%CI: 2,13; 6,08; p<0,001);
- zapalenia pęcherzyków płucnych 1.-2. stopnia (RR=2,47; 95%CI: 1,31; 4,65; p=0,005).

W badaniu PEARLS/KEYNOTE-091 oceniano także zdarzenia, które doprowadziły do całkowitego przerwania leczenia wśród chorych pacjentów. Łączenie u 20% pacjentów z grupy pembrolizumabu odnotowano zdarzenia prowadzące do przerwania leczenia. Z kolei w grupie placebo zdarzeń tych doznało 6% pacjentów.

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia w grupie pembrolizumabu należą: zapalenie pęcherzyków płucnych (3,6%) i biegunka (1,2%). Z kolei w grupie placebo najczęściej odnotowano: zapalenie pęcherzyków płucnych (0,7%), zwiększoną aktywność aminotransferazy alaninowej (0,7%) i zwiększoną aktywność aminotransferazy asparaginowej (0,7%).

**Leczenie pembrolizumabem w porównaniu do braku leczenia (placebo) wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia:**

- jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego (RR=3,39; 95%CI: 2,35; 4,88; p<0,001);
- zapalenia pęcherzyków płucnych (RR=5,26; 95%CI: 1,82; 15,23; p=0,002).

Zdarzenia niepożądane doprowadziły do zgonu 11 (2%) pacjentów leczonych pembrolizumabem i 6 (1%) pacjentów z grupy placebo. Wśród pacjentów z grupy pembrolizumabu, 4 (1%) z nich zmarło z powodu zdarzeń związanych z leczeniem. Jeden z nich zmarł na skutek wstrząsu kardiogenego i zapalenia mięśnia sercowego, drugi z powodu wstrząsu septycznego i zapalenia mięśnia sercowego, trzeci z powodu zapalenia płuc i czwarty z powodu nagłej śmierci. Żaden zgon nie został przypisany leczeniu w grupie placebo. **Leczenie pembrolizumabem nie wiązało się ze zwiększonym ryzykiem zgonu w porównaniu do placebo.**

## 6.3 Wyniki innych analiz

### 6.3.1 Metaanalizy i przeglądy systematyczne

#### 6.3.1.1 Olivares-Hernández 2023

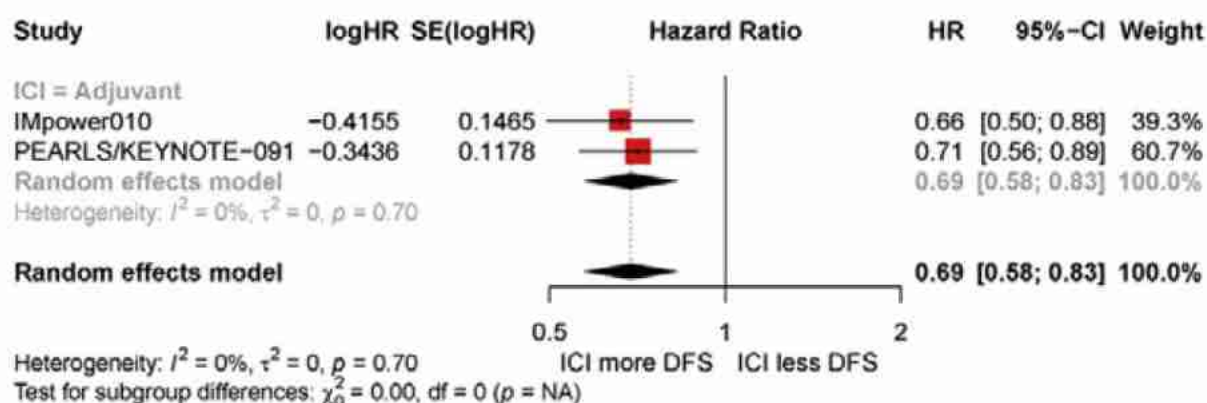
W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano badanie wtórne: Olivares-Hernández 2023. Celem przeglądu systematycznego Olivares-Hernández 2023, był opis stanu wiedzy na temat obecnych i przyszłych metod immunoterapii dostępnych w leczeniu NDRP. W przeglądzie tym krótko opisano badanie PEARLS/KEYNOTE-091. Przedstawiono czas trwania badania, a także średni wynik DFS. Wynik DFS wskazywał na przewagę pembrolizumabu nad brakiem leczenia, w zapobieganiu nawrotom choroby. Ten przegląd systematyczny nie został przedstawiony w części głównej analizy klinicznej z powodu powielenia wyników badania głównego, przedstawionego w publikacji O'Brien 2022. Co więcej, w ramach przeglądu omówiono różnice pomiędzy badaniem klinicznym pembrolizumabu (PEARLS/KEYNOTE-091), a badaniem klinicznym przeprowadzonym dla atezolizumabu (IMpower010). Atezolizumab nie jest punktem zainteresowania analizy klinicznej.

#### 6.3.1.2 Ponvilawan 2024

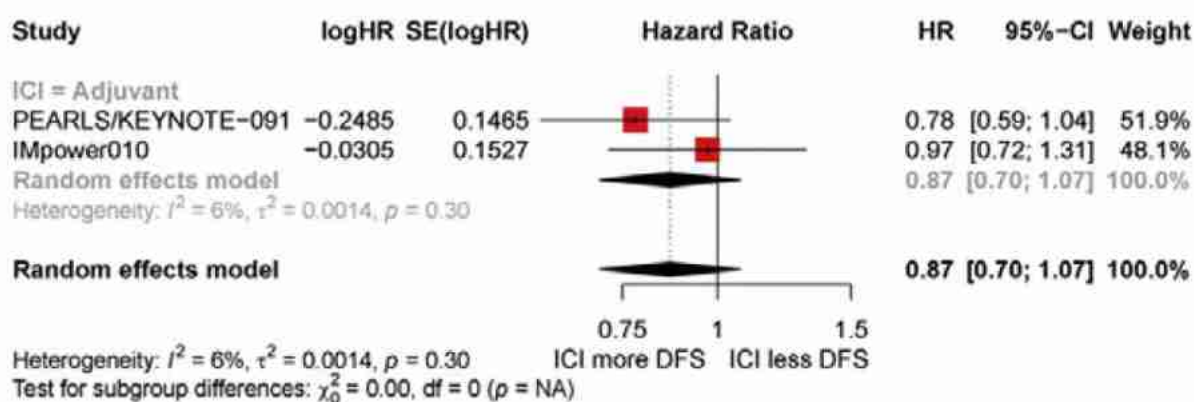
Kolejnym odnalezionym w wyniku przeglądu systematycznego badaniem wtórnym był Ponvilawan 2024. Celem przeglądu systematycznego Ponvilawan 2024 było określenie korzyści ze stosowania chemioterapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, w połączeniu z inhibitorami immunologicznymi punktu kontrolnego ukierunkowanymi na PD1/PD-L1 w resekcyjnym NDRP oraz ocena korzyści w zależności od zastosowanego leczenia (neoadjuwantowego, adjuwantowego i okołoperacyjnego). W publikacji tej przedstawiono wyniki z badania PEARLS/KEYNOTE-091 dla populacji ogólnej. Wnioskowana populacja musi wykazywać ekspresję PD-L1 <50%, w związku z czym przegląd ten nie włączono do części głównej analizy klinicznej, ze względu na niespełnienie kryterium kwalifikacji. Co więcej, pembrolizumab został zestawiony z atezolizumabem. Atezolizumab nie stanowi punktu zainteresowania analizy klinicznej, ponieważ jest refundowany wśród pacjentów z PD-L1  $\geq$ 50%.

W przeglądzie systematycznym Ponvilawan 2024 wyniki z badania PEARLS/KEYNOTE-091 zostały przedstawione za pomocą wykresów leśnych. Na ich podstawie wynika, że pembrolizumab pozwolił na redukcję ryzyka nawrotu choroby o 29% wśród pacjentów z pozytywnym PD-L1 (HR=0,71; 95%CI: 0,56; 0,89) (Ryc. 16), o 22% wśród pacjentów z negatywnym PD-L1 (HR=0,78; 95%CI: 0,59; 1,04) (Ryc. 17), o 30% wśród pacjentów z NDRP w II stadium zaawansowania (RR=0,70; 95%CI: 0,54; 0,90) (Ryc. 18) i o 8% w III stadium zaawansowania (RR=0,92; 95%CI: 0,69; 1,23) (Ryc. 19).

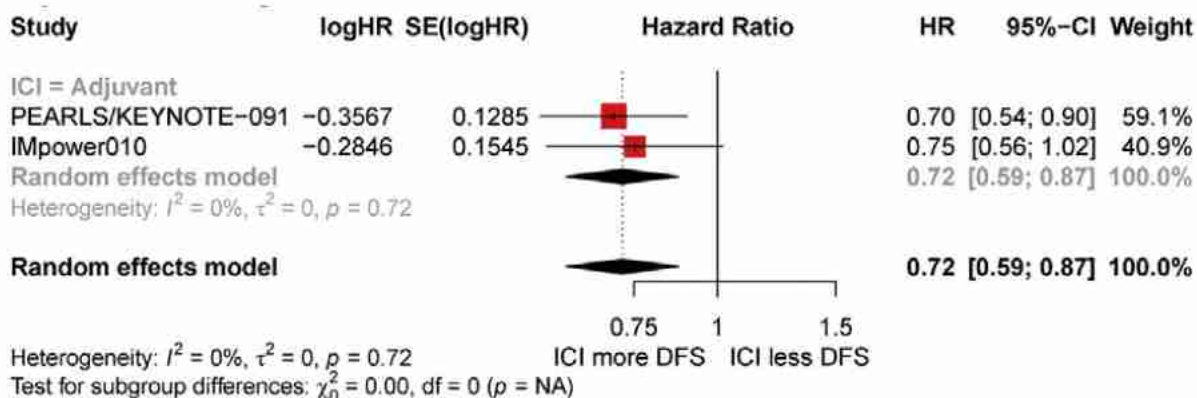
Ryc. 16. Przeżycie wolne od choroby wśród pacjentów z pozytywnym PD-L1.



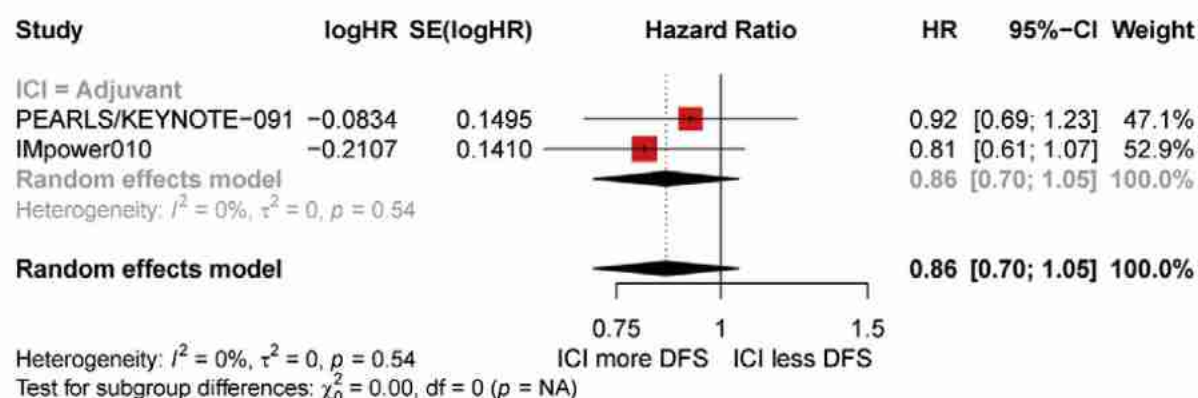
Ryc. 17. Przeżycie wolne od choroby wśród pacjentów z negatywnym PD-L1.



Ryc. 18. Przeżycie wolne od choroby wśród pacjentów z NDRP w II stadium zaawansowania.



Ryc. 19. Przeżycie wolne od choroby wśród pacjentów z NDRP w III stadium zaawansowania.



### 6.3.2 Peters 2022

W trakcie przeglądu systematycznego odnaleziono abstrakt konferencyjny Peters 2022 dostarczający danych na temat przeżycia wolnego od choroby w zależności od ekspresji PD-L1.

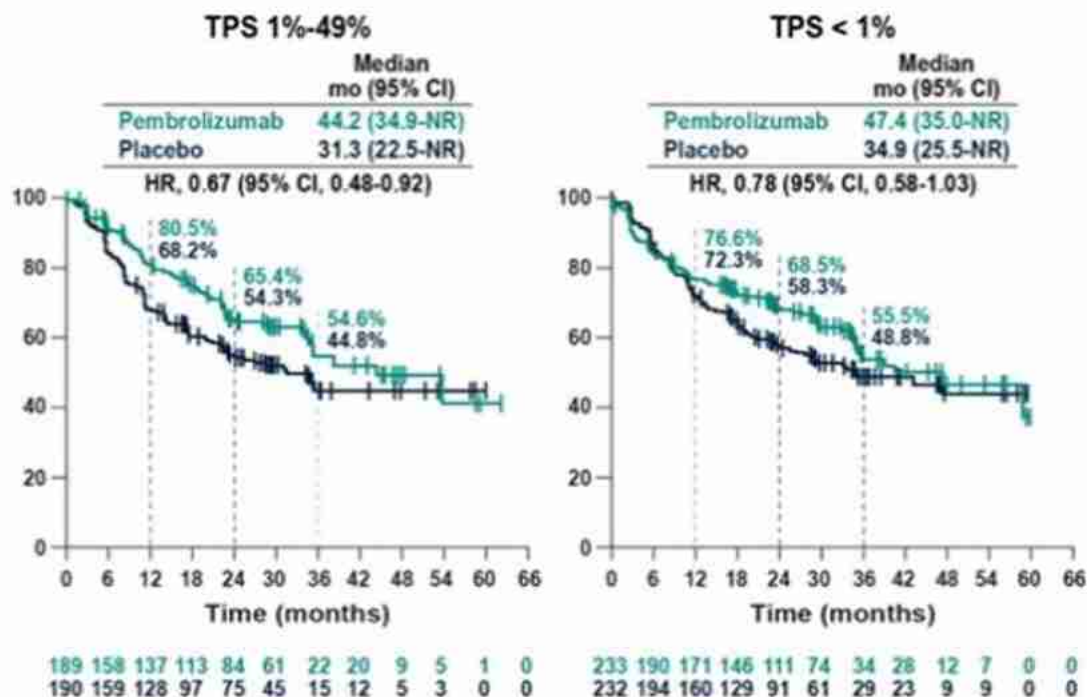
Spośród 1177 randomizowanych pacjentów, ekspresję PD-L1 <1% odnotowano u 39,5% pacjentów, 1-49% u 32,2% pacjentów i  $\geq 50\%$  u 28,3% pacjentów. Charakterystyka wyjściowa była ogólnie zrównoważona między ramionami pembrolizumabu i placebo w populacji ITT. Jako że populacja wykazująca ekspresję PD-L1  $\geq 50\%$  nie należy do populacji wnioskowanej, wyniki dla niej nie zostały przedstawione.

Dane dotyczące przeżycia wolnego od choroby z abstraktu konferencyjnego Peters 2022 zostały przedstawione w Tab. 35 oraz na Ryc. 20. Porównanie DFS w grupie pembrolizumabu i placebo w zależności od ekspresji PD-L1 przedstawia Ryc. 21. Wyniki potwierdzają korzyść ze stosowania pembrolizumabu w przypadku całkowicie wyciętego NDRP w stadium IB-IIIa i jeśli jest to zalecane - chemioterapii adjuwantowej, niezależnie od ekspresji PD-L1.

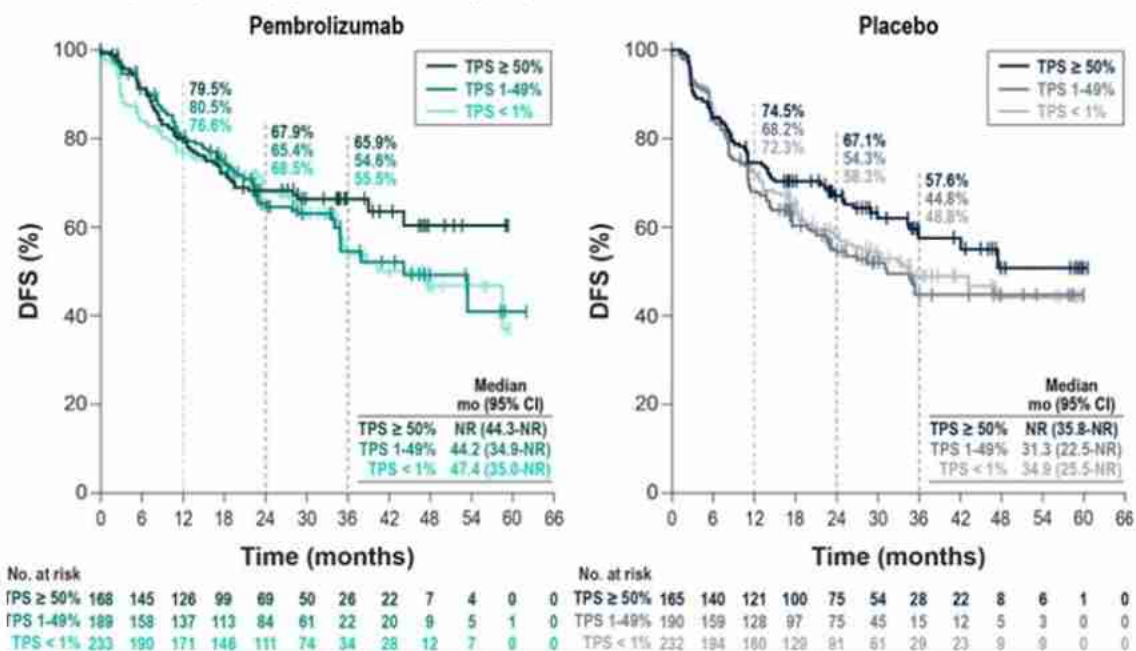
Tab. 35. Wyniki DFS w zależności od ekspresji PD-L1.

| Status PD-L1                      | Pembrolizumab     | Placebo (N=165) |
|-----------------------------------|-------------------|-----------------|
| <1%                               | N=233             | N=232           |
| Mediana DFS (95%CI), mies.        | 47,4 (35,0; NU)   | 34,9 (25,5; NU) |
| Estymata DFS po 12/24/36 mies., % | 76,6/68,5/55,5    | 72,3/58,3/48,8  |
| HR (95%CI)                        | 0,78 (0,58; 1,03) |                 |
| 1-49%                             | N=189             | N=190           |
| Mediana DFS (95%CI), mies.        | 44,2 (34,9; NU)   | 31,3 (22,5; NU) |
| Estymata DFS po 12/24/36 mies., % | 80,5/65,4/54,6    | 68,2/54,3/44,8  |
| HR (95%CI)                        | 0,67 (0,48; 0,92) |                 |

Ryc. 20. Wyniki DFS dla populacji wykazującej ekspresję PD-L1 <1% i 1-49% z badania PEARLS/KEY-NOTE-091 (Peters 2022a).



Ryc. 21. Porównanie wyników DFS w populacji, która przyjęła pembrolizumab lub placebo w zależności od wykazywanej przez nich ekspresji PD-L1 (Peters 2022a).



## 7 Wnioski

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym wykazano, że pembrolizumab w leczeniu adjuwantowym pacjentów we wczesnym stadium niedrobnokomórkowego raka płuca, wykazujących ekspresję PD-L1 <50% i będących po całkowitej resekcji oraz chemioterapii adjuwantowej, wiąże się z istotną statystycznie poprawą przeżycia wolnego od choroby w porównaniu do braku leczenia uzupełniającego. Jak wskazują wyniki badania PEARLS/KEYNOTE-091 leczenie adjuwantowe pembrolizumabem u pacjentów z NDRP po całkowitej resekcji i chemioterapii adjuwantowej, powoduje redukcję ryzyka nawrotu choroby o 24%. Eksploracyjna analiza przeżycia całkowitego wykazała tendencję na korzyść pembrolizumabu w porównaniu z placebo. Leczenie pembrolizumabem osób, które przyjęły chemioterapię uzupełniającą, wiązało się z większym prawdopodobieństwem zmniejszenia ryzyka zgonu o 21%. Ostateczne wyniki dotyczące przeżycia całkowitego będą zaprezentowane w przyszłych analizach okresowych, które nie zostały dotychczas opublikowane.

Profil bezpieczeństwa terapii adjuwantowej pembrolizumabem, był możliwy do kontrolowania. Zgodnie z oczekiwaniami dotyczącymi badania kontrolowanego placebo, zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie pembrolizumabu niż w grupie placebo. Podczas leczenia pembrolizumabem ryzyko względne wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych 3.-5. stopnia, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zaprzestania leczenia, było istotnie statystycznie wyższe w porównaniu do braku leczenia.

Leczenie pembrolizumabem różniło się istotnie statystycznie względem placebo w zakresie następujących zdarzeń niepożądanych: niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, ból stawów, ból mięśni, wysypka oraz zapalenie pęcherzyków płucnych. Co więcej, pembrolizumab, ze względu na mechanizm działania, powodował także większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym.

Na podstawie analizy eksploracyjnej i w oparciu o jej wczesne wyniki, ogólny stan zdrowia/jakość życia były stabilne w czasie zarówno w grupie pembrolizumabu, jak i placebo. Jakość życia oceniano za pomocą kwestionariusza EORT QLQ-C30.

Pembrolizumab, jako kolejny inhibitor PD-1 (obok atezolizumabu), w wyniku pozytywnej decyzji refundacyjnej stanowiłby leczenie uzupełniające wśród osób z NDRP z ekspresją PD-L1 <50%, bez mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1*, u których istnieje wysokie ryzyko nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny, wypełniając tym samym lukę terapeutyczną w obecnym programie lekowym, bowiem chorzy z ekspresją PD-L1 >50% mogą uzyskać dostęp do terapii atezolizumabem, natomiast chorzy z ekspresją PD-L1 <50% są pozbawieni dostępu do immunoterapii. Celem leczenia wczesnego etapu raka płuca jest wyleczenie choroby lub zapewnienie długoterminowej remisji, a pembrolizumab, realizując te cele terapeutyczne, staje się standardem terapii, ocenionym w skali ESMO-MCBS na najwyższą notę „A” dla terapii z intencją wyleczenia, rekomendowanym w najnowszych międzynarodowych wytycznych klinicznych z najwyższym poziomem rekomendacji.

## 8 Aneks

### 8.1 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych

Tab. 36. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym NDRP w bazie Medline (PubMed) na dzień 23.07.2024 r.

|     |   |         |
|-----|---|---------|
| 1.  | "carcinoma, non small cell lung"[MeSH Terms]                              | 75 368  |
| 2.  | "carcinomas non small cell lung"[Text Word]                               | 8       |
| 3.  | "non small cell lung carcinoma"[Text Word]                                | 5 881   |
| 4.  | "lung carcinoma non small cell"[Text Word]                                | 10      |
| 5.  | "lung carcinomas non small cell"[Text Word]                               | 1       |
| 6.  | "non small cell lung carcinomas"[Text Word]                               | 1 121   |
| 7.  | "carcinoma non small cell lung"[Text Word]                                | 75 553  |
| 8.  | "nonsmall cell lung cancer"[Text Word]                                    | 3 090   |
| 9.  | "non small cell lung cancer"[Text Word]                                   | 83 375  |
| 10. | "NSCLC"[Text Word]  | 66 004  |
| 11. | "carcinoma non small cell lung"[Text Word]                                | 75 553  |
| 12. | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11          | 108 447 |
| 13. | "pembrolizumab"[Supplementary Concept]                                    | 4 367   |
| 14. | "pembrolizumab"[Text Word]  | 10 466  |
| 15. | "Keytruda"[Text Word]   | 162     |
| 16. | "lambrolizumab"[Text Word]  | 23      |
| 17. | "MK-3475"[Text Word]  | 60      |
| 18. | "MK 3475"[Text Word]  | 60      |
| 19. | "MK3475"[Text Word]   | 52      |
| 20. | "SCH-900475"[Text Word]   | 2       |
| 21. | "SCH 900475"[Text Word]   | 2       |
| 22. | "SCH900475"[Text Word]  | 0       |
| 23. | "SCH900475"[Text Word]  | 0       |
| 24. | #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 | 10 500  |
| 25. | "adjuvant"[Text Word]   | 216 419 |
| 26. | "early stage"[Text Word]  | 123 711 |
| 27. | "early-stage"[Text Word]  | 123 711 |
| 28. | "resected"[Text Word]   | 83 959  |
| 29. | #25 OR #26 OR #27 OR #28  | 405 307 |
| 30. | #12 AND #24 AND #29   | 130     |

Tab. 37. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym NDRP w bazie Embase na dzień 23.07.2024 r.

|    |  |         |
|----|--|---------|
| 1. | 'non small cell lung cancer'/exp         | 230 072 |
| 2. | 'non-small cell lung cancer':ti,ab,kw    | 131 348 |
| 3. | 'nsccl':ti,ab,kw                         | 119 759 |
| 4. | 'non-small cell lung carcinoma':ti,ab,kw | 8 603   |



|     |  |         |
|-----|--|---------|
| 5.  | 'non-small-cell lung carcinomas':ti,ab,kw                        | 1 557   |
| 6.  | 'nonsmall cell lung cancer':ti,ab,kw                             | 6 334   |
| 7.  | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6                                 | 248 818 |
| 8.  | 'pembrolizumab'/exp  | 43 166  |
| 9.  | 'pembrolizumab':ti,ab,kw   | 21 917  |
| 10. | 'keytruda':ti,ab,kw  | 370     |
| 11. | 'lambrolizumab':ti,ab,kw   | 36      |
| 12. | 'mk-3475':ti,ab,kw   | 276     |
| 13. | 'mk 3475':ti,ab,kw   | 276     |
| 14. | 'mk3475':ti,ab,kw  | 286     |
| 15. | 'sch-900475':ti,ab,kw  | 1       |
| 16. | 'sch 900475':ti,ab,kw  | 1       |
| 17. | 'sch900475':ti,ab,kw   | 0       |
| 18. | #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 | 44 896  |
| 19. | 'adjuvant':ti,ab,kw  | 272 967 |
| 20. | 'early stage':ti,ab,kw   | 177 200 |
| 21. | 'early-stage':ti,ab,kw   | 177 214 |
| 22. | 'resected':ti,ab,kw  | 128 671 |
| 23. | #19 OR #20 OR #21 OR #22   | 549 144 |
| 24. | #7 AND #18 AND #23   | 710     |
| 25. | #7 AND #18 AND #23 AND [embase]/lim                              | 700     |

Tab. 38. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym NDRP w bazie Cochrane na dzień 23.07.2024 r.

|     |   |        |
|-----|---|--------|
| 1.  | MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees | 6 655  |
| 2.  | (Non Small Cell Lung Carcinoma):ti,ab,kw                            | 8 122  |
| 3.  | (Carcinomas, Non-Small-Cell Lung):ti,ab,kw                          | 101    |
| 4.  | (Lung Carcinoma, Non-Small-Cell):ti,ab,kw                           | 7 949  |
| 5.  | (Lung Carcinomas, Non-Small-Cell):ti,ab,kw                          | 101    |
| 6.  | (Non-Small-Cell Lung Carcinomas):ti,ab,kw                           | 101    |
| 7.  | (Carcinoma, Non-Small-Cell Lung):ti,ab,kw                           | 7 949  |
| 8.  | (Nonsmall Cell Lung Cancer):ti,ab,kw                                | 11 099 |
| 9.  | (Non-Small Cell Lung Cancer):ti,ab,kw                               | 16 300 |
| 10. | (NSCLC):ti,ab,kw  | 12 202 |
| 11. | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10           | 17 820 |
| 12. | (pembrolizumab):ti,ab,kw  | 3 358  |
| 13. | (Keytruda):ti,ab,kw   | 175    |
| 14. | (lambrolizumab):ti,ab,kw  | 2      |
| 15. | (MK-3475):ti,ab,kw  | 399    |
| 16. | (MK 3475):ti,ab,kw  | 399    |
| 17. | (MK3475):ti,ab,kw   | 12     |
| 18. | (SCH-900475):ti,ab,kw   | 2      |
| 19. | (SCH 900475):ti,ab,kw   | 2      |
| 20. | (SCH900475):ti,ab,kw  | 10     |
| 21. | #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20         | 3 376  |
| 22. | (adjuvant):ti,ab,kw   | 40 916 |

|     |                          |        |
|-----|--------------------------|--------|
| 23. | (early stage):ti,ab,kw   | 18 698 |
| 24. | (early-stage):ti,ab,kw   | 9 152  |
| 25. | (resected):ti,ab,kw      | 5 825  |
| 26. | #22 OR #23 OR #24 OR #25 | 59 738 |
| 27. | #11 AND #21 AND #26      | 123    |

## 8.2 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane

Tab. 39. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

| Bada-<br>nie | Randomi-<br>zacja | Ukrycie<br>kodu ran-<br>domizacji | Zaślepie-<br>nie bada-<br>czy i pa-<br>cjentów | Zaślepie-<br>nie<br>oceny<br>efektów | Niekom-<br>pletne dane<br>zaadreso-<br>wane | Selektywne<br>raportowa-<br>nie | Inne źró-<br>dła błę-<br>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
- Zaślepiecie 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
- Zaślepiecie oceny efektów
  - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego
  - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Niekompletne dane zaadresowane
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami ≤ 10%, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami > 10%, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego

- brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Selektywne raportowanie
  - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego
  - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego
  - niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Ogólna jakość
  - niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen - potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego
  - niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki - nieznane ryzyko błędu
  - wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników - wysokie ryzyko błędu

## 8.3 Kryteria Cook'a

Tab. 40. Ocena opracowań wtórnych wg kryteriów 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 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów) |         |

## 8.4 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych

| Kod badania     | Referencja  | Powód odrzucenia                    |
|-----------------|---|-------------------------------------|
| Agrafiotis 2023 | Agrafiotis AC, Van Schil PE. Operable non-small cell lung cancer: induction therapy, adjuvant therapy, or both? <i>Journal of Thoracic Disease</i> . 2023;15(7):3519-21.  | Komentarz redaktora                 |
| Ahn 2019        | Ahn MJ, Park S, Jung HA, et al. Phase II, prospective single-arm study of adjuvant pembrolizumab in N2 positive non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy followed by curative resection: Preliminary results. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2019;37.                                | Abstrakt konferencyjny              |
| 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;15(16):1415-28.   | Brak publikacji pełnotekstowej      |
| Barnet 2018     | Barnet MB, Cooper WA, Boyer MJ, Kao S. Immunotherapy in non-small cell lung cancer: Shifting prognostic paradigms. <i>Journal of Clinical Medicine</i> . 2018;7(6).   | Brak cech przeglądu systematycznego |
| Barron 2023     | Barron CC, Stefanova I, Cha Y, et al. Chronic immune-related adverse events in patients with cancer receiving immune checkpoint inhibitors: a systematic review. <i>Journal for ImmunoTherapy of Cancer</i> . 2023;11(8).   | Niewłaściwa populacja               |
| 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;20.   | Abstrakt konferencyjny              |
| Bogatsa 2024    | Bogatsa E, Lazaridis G, Stivanaki C, Timotheadou E. Neoadjuvant and Adjuvant Immunotherapy in Resectable NSCLC. <i>Cancers</i> . 2024;16(9).  | Brak cech przeglądu systematycznego |
| Botticelli 2023 | Botticelli A, Cirillo A, Pomati G, et al. Immune-related toxicity and soluble profile in patients affected by solid tumors: a network approach. <i>Cancer Immunology, Immunotherapy</i> . 2023;72(7):2217-31.   | Niewłaściwa populacja               |
| Cantor 2024     | Cantor DJ, Davis C, Ciunci C, et al. Brief Report: Long-Term Follow-Up of Adjuvant Pembrolizumab After Locally Ablative Therapy for Oligometastatic NSCLC. <i>JTO Clin Res Rep</i> . 2024;5(6):100667.  | Niewłaściwa populacja               |
| Das 2023        | Das M. Are We Getting Closer to the Promise of Cure? New Progress and Future Directions in the Treatment of Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>JCO Oncology Practice</i> . 2023;19(7):384-6.  | Brak publikacji pełnotekstowej      |
| Dunne 2024      | Dunne EG, Fick CN, Isbell JM, et al. The Emerging Role of Immunotherapy in Resectable Non-Small Cell Lung Cancer. <i>Annals of Thoracic Surgery</i> . 2024.   | Brak cech przeglądu systematycznego |
| Durm 2021       | Durm GA, Furqan M, Feldman LE, et al. A randomized phase II trial of adjuvant pembrolizumab versus observation following curative resection for stage I non-small cell lung cancer (NSCLC) with primary tumors between 1-4 cm: Big Ten Cancer Research Consortium BTCRC-LUN18-153. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2021;39(15 SUPPL). | Niewłaściwa populacja               |
| Gainor 2021     | Gainor JF. Adjuvant PD-L1 blockade in non-small-cell lung cancer. <i>The Lancet</i> . 2021;398(10308):1281-3.   | Komentarz                           |
| Ganguly 2022    | Ganguly S, Gogia A. Pembrolizumab as adjuvant therapy in non-small-cell lung cancer. <i>The Lancet Oncology</i> . 2022;23(12):e528.   | List do redakcji                    |

| Kod badania    | Referencja  | Powód odrzucenia                    |
|----------------|---|-------------------------------------|
| Grant 2023     | Grant MJ, Woodard GA, Goldberg SB. The Evolving Role for Systemic Therapy in Resectable Non-small Cell Lung Cancer. <i>Hematology/Oncology Clinics of North America</i> . 2023;37(3):513-31.  | Brak publikacji pełnotekstowej      |
| Guo 2022       | Guo WW, Zhang TW, Wang BL, et al. Clinical Efficacy and Safety Analysis of PD-1/PD-L1 Inhibitor vs. Chemotherapy in the Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>BioMed Research International</i> . 2022;2022.        | Niewłaściwa populacja               |
| Hofman 2020    | Hofman P. The power of immunotherapy plus platinum-based chemotherapy for locally advanced or early stage non-small cell lung cancer. <i>Annals of Translational Medicine</i> . 2020;8(5).  | Komentarz redaktora                 |
| Isaacs 2022    | Isaacs J, Stinchcombe TE. Neoadjuvant and Adjuvant Systemic Therapy for Early-Stage Non-small-Cell Lung Cancer. <i>Drugs</i> . 2022;82(8):855-63.   | Brak cech przeglądu systematycznego |
| Jasna 2022     | Jasna R, Jasmina MB, Ana F. NEW DEVELOPMENTS IN NEO-ADJUVANT AND ADJUVANT TREATMENT OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER. <i>Libri oncologici</i> . 2022;50(SUPPL 1):32-4.   | Brak cech przeglądu systematycznego |
| John 2023      | John A, Popat S. Adjuvant immune checkpoint inhibitor therapy for resected non-small-cell lung cancer: dessert, starters, or a sandwich? <i>Annals of Oncology</i> . 2023;34(10):829-30.  | Brak publikacji pełnotekstowej      |
| Kagamu 2024    | Kagamu H. Immunotherapy for non-small cell lung cancer. <i>Respiratory Investigation</i> . 2024;62(2):307-12.   | Brak cech przeglądu systematycznego |
| Kee 2022       | Kee W, Ng KYY, Lee JJX, Tan DSW. Myasthenia Gravis and Myocarditis After Administration of Pembrolizumab in a Patient With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer and Resected Thymoma. <i>Clinical Lung Cancer</i> . 2022;23(4):e293-e5.                                  | Niewłaściwa populacja               |
| Khaki 2023     | Khaki AR, Lythgoe MP, Prasad V. Adjuvant checkpoint inhibitor trials: Is disease-free survival an appropriate endpoint? <i>Journal of Cancer Policy</i> . 2023;35.  | Komentarz                           |
| Killock 2022   | Killock D. New PEARLS of adjuvant wisdom. <i>Nature Reviews Clinical Oncology</i> . 2022;19(11):676.  | Komentarz                           |
| Lefèvre 2024   | Lefèvre A, Tissot C. Pembrolizumab as adjuvant therapy in non-small-cell lung cancer. <i>Bulletin du Cancer</i> . 2024;111(4):334-6.  | List do redakcji                    |
| Li 2023        | Li Y, Juergens RA, Finley C, Swaminath A. Current and Future Treatment Options in the Management of Stage III NSCLC. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> . 2023;18(11):1478-91.   | Brak publikacji pełnotekstowej      |
| 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>Journal for ImmunoTherapy of Cancer</i> . 2023;11(10). | Niewłaściwa populacja               |
| Liu 2022       | Liu Y, Xu Y, Cheng X, et al. Research Trends and Most Influential Clinical Studies on Anti-PD1/PDL1 Immunotherapy for Cancers: A Bibliometric Analysis. <i>Frontiers in Immunology</i> . 2022;13.   | Niewłaściwa interwencja             |
| Luke 2023      | Luke JJ, Long GV, 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;30:S187.                | Abstrakt konferencyjny              |
| 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   | Abstrakt konferencyjny              |

| Kod badania             | Referencja  | Powód odrzucenia  |
|-------------------------|---|---|
|                         | non-small cell lung cancer patients. <i>Cancer Research</i> . 2024;84(6).   |   |
| Nagasaka 2023           | Nagasaka M, Ou SI. Stage as the Sole “Biomarker” for Adjuvant Pembrolizumab in Resected Stage IB to IIIA NSCLC without Considerations for PD-L1 Expression Level, <i>ALK/EGFR</i> Mutational Status, and Prior Adjuvant Chemotherapy per FDA Approval Indications of PEARLS/KEYNOTE-091? <i>Lung Cancer: Targets and Therapy</i> . 2023;14:101-9.     | Połączone wyniki dla pembrolizumabu i atezolizumabu   |
| 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>European Journal of Cancer</i> . 2023;195. | Połączone wyniki dla pembrolizumabu i atezolizumabu   |
| O'Brien 2016            | O'Brien MER, 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;34.                  | Abstrakt konferencyjny  |
| O'Brien 2022a           | O'Brien MER, 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;40(16).        | Abstrakt konferencyjny  |
| Olivares-Hernández 2023 | Olivares-Hernández A, del Portillo EG, Tamayo-Velasco Á, Figueroa-Pérez L, Zhilina-Zhilina S, Fonseca-Sánchez E, et al. Immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer: from current perspectives to future treatments-a systematic review. <i>Annals of Translational Medicine</i> . 2023;11(10).  | Przegląd dostępnych opcji leczenia nie spełniający kryteriów włączenia do analizy klinicznej, przedstawiony został w dyskusji w rozdziale 6.3.1.1 |
| Oselin 2023             | Oselin K, Shim BY, 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;41(16):8520.  | Abstrakt konferencyjny  |
| Pasqualotto 2023        | Pasqualotto E, Moraes FCAD, Chavez MP, 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</i> . 2023;15(21).   | Połączone wyniki dla pembrolizumabu i atezolizumabu   |
| 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;28:iii23.                                       | Abstrakt konferencyjny  |
| 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;33:5971-S2.  | Abstrakt konferencyjny, przedstawiony w dyskusji w rozdziale 6.3.2  |
| 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;20(1):1-6   | Brak cech przeglądu systematycznego   |

| Kod badania     | Referencja  | Powód odrzucenia  |
|-----------------|---|---|
| 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;36(1):24-8.   | Brak cech przeglądu systematycznego                                 |
| Ponvilawan 2024 | Ponvilawan B, Mahadevia H, Qasim H, 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;25(3):254-61.                          | Niewłaściwa populacja, przedstawiony w dyskusji w rozdziale 6.3.1.2 |
| Rizzo 2022      | Rizzo A, Mollica V, Marchetti A, Nuvola G, Rosellini M, Tasinari E, et al. Adjuvant PD-1 and PD-L1 Inhibitors and Relapse-Free Survival in Cancer Patients: The MOUSEION-04 Study. <i>Cancers.</i> 2022;14(17).   | Niewłaściwa interwencja, brak wyników dla KEYNOTE-091               |
| Ruck 2023       | 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>Annals of surgical oncology.</i> 2023. | Brak cech przeglądu systematycznego                                 |
| Sands 2020      | Sands J, Mandrekar SJ, Oxnard GR, et al. ALCHEMIST: Adjuvant targeted therapy or immunotherapy for high-risk resected NSCLC. <i>Journal of Clinical Oncology.</i> 2020;38(15).  | Abstrakt konferencyjny  |
| Sands 2021      | Sands JM, Mandrekar SJ, Kozono D, et al. Integration of immunotherapy into adjuvant therapy for resected non-small-cell lung cancer: ALCHEMIST chemo-IO (ACCIO). <i>Immunotherapy.</i> 2021;13(9):727-34  | Protokół do badania   |
| Sorscher 2022   | Sorscher S. Pembrolizumab as adjuvant therapy in non-small-cell lung cancer. <i>The Lancet Oncology.</i> 2022;23(12):e529.  | List do redakcji  |
| Takamori 2020   | Takamori S, Matsubara T, Haratake N, et al. Surgically Resected Second Primary Lung Adenocarcinoma After Pembrolizumab Administration. <i>Annals of Thoracic Surgery.</i> 2020;110(5):e377-e9.  | Komentarz   |
| Tan 2023        | Tan S, Sivakumar S, Segelov E, et al. Cardiovascular risk factor reporting in immune checkpoint inhibitor trials: A systematic review. <i>Cancer Epidemiology.</i> 2023;83.   | Niewłaściwa interwencja, brak wyników dla KEYNOTE-091               |
| 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>Frontiers in Oncology.</i> 2023;13.   | Brak cech przeglądu systematycznego                                 |
| Uprety 2022     | Uprety D. Pembrolizumab as adjuvant therapy in non-small-cell lung cancer. <i>The Lancet Oncology.</i> 2022;23(12):e527.  | List do redakcji  |
| Wahli 2023      | Wahli MN, Hayoz S, Hoch D, et al. The role of immune checkpoint inhibitors in clinical practice: an analysis of the treatment patterns, survival and toxicity rates by sex. <i>Journal of Cancer Research and Clinical Oncology.</i> 2023;149(7):3847-58.   | Niewłaściwa interwencja   |
| Walia 2023      | Walia A, Prasad V. Adjuvant and neoadjuvant use of immune checkpoint inhibitors in NSCLC. <i>Journal of Cancer Research and Clinical Oncology.</i> 2023;149(11):9513-5.   | List do redakcji  |
| Xu 2022         | Xu H, Feng H, Zhang W, Wei F, Zhou L, Liu L, et al. Prediction of immune-related adverse events in non-small cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors based on clinical and hematological markers: Real-world evidence. <i>Experimental Cell Research.</i> 2022;416(1).            | Niewłaściwa populacja   |
| 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>Translational Lung Cancer Research.</i> 2024;13(3):666-72.  | Opis przypadku  |

| Kod badania | Referencja   | Powód odrzucenia                    |
|-------------|--|-------------------------------------|
| Yi 2019     | Yi C, He Y, Xia H, et al. Review and perspective on adjuvant and neoadjuvant immunotherapies in NSCLC. <i>OncoTargets and Therapy</i> . 2019;12:7329-36.   | Brak cech przeglądu systematycznego |
| Zhao 2022   | Zhao Q, Liu C, Liu H, Chen J. Advances in immune neoadjuvant/adjuvant therapy-related adverse events of non-small cell lung cancer. <i>Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology</i> . 2022;18(3):171-6. | Brak cech przeglądu systematycznego |

## 8.5 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych

| Kod badania                       | Referencja  |
|-----------------------------------|---|
| O'Brien 2022 (PEARLS/KEYNOTE-091) | O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, et al. 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>The Lancet Oncology</i> . 2022;23(10):1274-86.<br>Nct. Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs Placebo for Participants With Non-small Cell Lung Cancer After Resection With or Without Standard Adjuvant Therapy (MK-3475-091/KEYNOTE-091). <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02504372">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02504372</a> . 2015. |

## 8.6 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych

| Kod badania | Referencja   | Powód odrzucenia   |
|-------------|--|--|
| Eucr 2015   | Eucr SI. Immunotherapeutic treatment with pembrolizumab (antibody) in patients with early stage non-small cell lung cancer. <a href="https://trialssearchwho.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000575-27-SI">https://trialssearchwho.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000575-27-SI</a> . 2015.  | Brak podanych wyników  |
| NCT04317534 | Nct. Adjuvant Pembrolizumab vs Observation Following Curative Resection for Stage I Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Primary Tumors Between 1-4 cm. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04317534">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04317534</a> . 2020.   | Niewłaściwa populacja  |
| NCT06268613 | Nct. A Study to Compare the Pharmacokinetics, Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Pembrolizumab (SB27, EU Sourced Keytruda, and US Sourced Keytruda) in Subjects With Stage II-IIIa NSCLC Following Complete Resection and Adjuvant Platinum-based Chemotherapy. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06268613">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06268613</a> . 2024. | Badanie w toku, brak wyników, badanie oceniające farmakokinetykę |

## 8.7 Zestawienie odrzuconych badań rzeczywistej praktyki klinicznej

| Kod badania | Referencja   | Powód odrzucenia       |
|-------------|--|------------------------|
| Hu 2024     | Hu X, Kao YH, Arunachalam A, et al. OA01.07 Real-World Patient Characteristics, Biomarker Testing, and Adjuvant Therapy for Resected NSCLC at U.S. Oncology Clinics, 2019-2023. 2024. p. e2-e3   | Abstrakt konferencyjny |
| Sidon 2020  | Sidon L, Dillon M, Power D, Dubash S. A real-world experience of immune checkpoint inhibitors: immunotherapy related adverse events for locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer. <i>Lung Cancer</i> . 2020;139:S49. | Niewłaściwa populacja  |



## 8.8 Skale i kwestionariusze zastosowane w badaniach włączonych do analizy

### 8.8.1 Skala sprawności ECOG

| Stopień sprawności | Definicja  |
|--------------------|--|
| 0                  | sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności                    |
| 1                  | obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy                            |
| 2                  | zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, spędza w łóżku około połowy dnia |
| 3                  | ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, spędza w łóżku ponad połowę dnia              |
| 4                  | konieczność opieki osoby drugiej, spędza w łóżku cały dzień  |
| 5                  | zgon   |

### 8.8.2 Kryteria odpowiedzi na leczenie guzów litych RECIST 1.1

Poniżej przedstawiono definicje zmian mierzalnych i niemierzalnych wg RECIST 1.1 (Tab. 41), kryteria odpowiedzi na leczenie guzów litych oraz definicje najlepszej ogólnej odpowiedzi na leczenie (Tab. 43).

Tab. 41. Zmiany mierzalne i niemierzalne wg kryteriów RECIST 1.1 (Eisenhauer 2009).

| Parametr            | Definicja  |
|---------------------|--|
| Zmiany mierzalne    | <ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiany o wielkości <math>\geq 10</math> mm w badaniu tomografii komputerowej (przy grubości warstwy <math>&lt; 5</math> mm),</li> <li>- pomiar suwmiarką <math>\geq 10</math> mm w badaniu klinicznym (zmiany, których nie można dokładnie zmierzyć suwmiarką, należy odnotować jako niemierzalne)</li> <li>- węzły chłonne <math>\geq 15</math> mm: zmiany mierzalne w osi krótkiej w badaniu tomografii komputerowej (przy grubości warstwy <math>&lt; 5</math> mm. Pomiar początkowy i podczas obserwacji dotyczy wyłącznie osi krótkiej.</li> </ul> |
| Zmiany niemierzalne | <ul style="list-style-type: none"> <li>- wszystkie inne zmiany, w tym małe zmiany (najdłuższa średnica <math>&lt; 10</math> mm lub patologiczne węzły chłonne z krótszą osią <math>\geq 10</math> mm ale <math>&lt; 15</math> mm),</li> <li>- zmiany kostne, zapalenie opon miękkich, wodobrzusze, wysięk opłucnowy/osierdziowy, zapalenie naczyń chłonnych skóry/pluc, zapalna choroba piersi i guzy brzuszne (nie będące w obserwacji w badaniach CT, MRI lub PET).</li> </ul>   |

Tab. 42. Kryteria odpowiedzi na leczenie guzów litych wg RECIST 1.1 (Eisenhauer 2009, Kruczała 2018).

| Odpowiedź na leczenie                                    | Zmiany docelowe   | Zmiany niedocelowe  |
|--|---|---|
| całkowita odpowiedź (ang. <i>complete response</i> , CR) | <ul style="list-style-type: none"> <li>- zniknięcie wszystkich zmian będących celem leczenia</li> <li>- wszelkie patologiczne węzły chłonne, niezależnie od tego, czy są to zmiany docelowe, muszą mieć redukcję w osi krótkiej do <math>&lt; 10</math> mm</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- zanik wszystkich zmian niedocelowych i normalizacja poziomu markera nowotworowego,</li> <li>- wszystkie węzły chłonne muszą mieć niepatologiczną wielkość (<math>&lt; 10</math> mm oś krótka)</li> </ul> |

| Odpowiedź na leczenie  | Zmiany docelowe   | Zmiany niedocelowe  |
|--|---|---|
| częściowa odpowiedź (ang. <i>partial response</i> , PR)                      | - $\geq 30\%$ zmniejszenie sumy średnic docelowych zmian, przyjmując jako odniesienie sumę średnic  | - nd  |
| brak całkowitej odpowiedzi i/lub brak progresji (ang. <i>non-CR/non-PD</i> ) | - nd  | - utrzymywanie się jednej lub więcej zmian niedocelowych i/lub utrzymanie poziomu markera nowotworowego powyżej normy   |
| progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i> , PD)                     | - $\geq 20\%$ wzrost sumy średnic docelowych zmian chorobowych, przyjmując jako odniesienie najmniejszą sumę w badaniu (obejmuje sumę wyjściową, jeśli jest najmniejsza w badaniu),<br>- oprócz względnego wzrostu o $\geq 20\%$ , bezwzględny wzrost musi wynosić $\geq 5$ mm lub pojawienie się co najmniej jednej nowej zmiany albo jednoznaczna progresja zmian niedocelowych | - pojawienie się jednej lub więcej nowych zmian i/lub jednoznaczne progresja istniejących zmian nie docelowych.<br>Jednoznaczna progresja zwykle nie powinna przebiegać statusu docelowej zmiany. Musi być reprezentatywna dla ogólnej zmiany stanu choroby, a nie dla pojedynczego wzrostu zmiany. |
| Stabilna choroba (ang. <i>stable disease</i> , SD)                           | - brak spełnienia kryteriów PR lub PD.  | - nd  |

Tab. 43. Najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1 (Eisenhauer 2009).

| Ocena odpowiedzi na leczenie zmiany docelowej | Ocena odpowiedzi na leczenie zmiany niedocelowej | Nowe zmiany    | Ogólna odpowiedź* |
|---|--|----------------|-------------------|
| CR  | CR   | Brak           | CR                |
| CR  | Non-CR/non-PD                                    | Brak           | PR                |
| CR  | Nie oceniane                                     | Brak           | PR                |
| PR  | Non-CR/non-PD/nie oceniane                       | Brak           | PR                |
| SD  | Non-CR/non-PD/nie oceniane                       | Brak           | SD                |
| PD  | Jakakolwiek                                      | Występują/brak | PD                |
| Jakakolwiek                                   | PD   | Występują/brak | PD                |
| Jakakolwiek                                   | Jakakolwiek                                      | Występują      | PD                |

\* w wyjątkowych okolicznościach jednoznaczna progresja w zmianie niebędącej zmianami docelowymi może być uznana za progresję choroby

### 8.8.3 Kwestionariusz EORTC QLQ-C30

Poniżej zamieszczono polską wersję ogólną kwestionariusza jakości życia pacjentów z nowotworami *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30* EORTC QLQ-C30 (EORTC 1995).

**EORTC QLQ-C30 (version 3.0.)**

AXSANA-Study

POLISH

Patient ID: PL - \_\_\_\_ - \_\_\_\_

Date:

Jesteśmy zainteresowani niektórymi sprawami związanymi z Panem/ią i Pana/i zdrowiem. Prosimy o odpowiedź na wszystkie pytania, wybierając numer, który najbardziej odpowiada Panu/i. Nie ma odpowiedzi „prawidłowych” lub „nieprawidłowych”. Wszystkie udzielone informacje pozostaną ściśle poufne.

|   | Wcale | Trochę | Znacznie | Bardzo |
|---|-------|--------|----------|--------|
| 1. Czy ma Pan/i kłopoty przy wykonywaniu męczących czynności, np. przy dźwiganiu ciężkiej torby z zakupami lub walizki? | 1     | 2      | 3        | 4      |
| 2. Czy <u>długi</u> spacer męczy Pana/ią?   | 1     | 2      | 3        | 4      |
| 3. Czy <u>krótki</u> spacer poza domem sprawia Panu/i trudności?  | 1     | 2      | 3        | 4      |
| 4. Czy musi Pan/i leżeć w łóżku lub siedzieć w fotelu w ciągu dnia?   | 1     | 2      | 3        | 4      |
| 5. Czy potrzebuje Pan/i pomocy przy jedzeniu, ubieraniu się, myciu się lub korzystaniu z toalety?                       | 1     | 2      | 3        | 4      |

**Czy w ostatnim tygodniu:**

|  | Wcale | Trochę | Znacznie | Bardzo |
|--|-------|--------|----------|--------|
| 6. Był/a Pan/i ograniczony/a w wykonywaniu pracy lub innych codziennych czynności? | 1     | 2      | 3        | 4      |
| 7. Był/a Pan/i ograniczony/a w realizowaniu swoich hobby lub innych przyjemności?  | 1     | 2      | 3        | 4      |
| 8. Odczuwał/a Pan/i duszności?   | 1     | 2      | 3        | 4      |
| 9. Miał/a Pan/i bóle?  | 1     | 2      | 3        | 4      |
| 10. Potrzebował/a Pan/i odpoczynku?  | 1     | 2      | 3        | 4      |
| 11. Miał/a Pan/i trudności ze snem?  | 1     | 2      | 3        | 4      |
| 12. Odczuwał/a Pan/i osłabienie?   | 1     | 2      | 3        | 4      |
| 13. Odczuwał/a Pan/i brak apetytu?   | 1     | 2      | 3        | 4      |
| 14. Odczuwał/a Pan/i nudności?   | 1     | 2      | 3        | 4      |
| 15. Wymiotował/a Pan/i?  | 1     | 2      | 3        | 4      |
| 16. Miewał/a Pan/i zaparcia?   | 1     | 2      | 3        | 4      |

Proszę wypełnić następną stronę

| <b>Czy w ostatnim tygodniu:</b>  | <b>Wcale</b> | <b>Trochę</b> | <b>Znacznie</b> | <b>Bardzo</b> |
|--|--------------|---------------|-----------------|---------------|
| 17. Miewał/a Pan/i biegunkę?   | 1            | 2             | 3               | 4             |
| 18. Był/a Pan/i zmęczony/a?  | 1            | 2             | 3               | 4             |
| 19. Ból przeszkadzał Panu/i w codziennych zajęciach?   | 1            | 2             | 3               | 4             |
| 20. Miał/a Pan/i trudności w skupianiu się np. przy czytaniu gazety lub oglądaniu telewizji? | 1            | 2             | 3               | 4             |
| 21. Czuł/a się Pan/i spięty/a?   | 1            | 2             | 3               | 4             |
| 22. Martwil/a się Pan/i?   | 1            | 2             | 3               | 4             |
| 23. Czuł/a się Pan/i rozdrażniony/a?   | 1            | 2             | 3               | 4             |
| 24. Czuł/a się Pan/i przygnębiony/a?   | 1            | 2             | 3               | 4             |
| 25. Miał/a Pan/i trudności w zapamiętywaniu?   | 1            | 2             | 3               | 4             |
| 26. Stan Pana/i zdrowia lub leczenie zakłócały Pana/i życie <u>rodzinne</u> ?                | 1            | 2             | 3               | 4             |
| 27. Stan Pana/i zdrowia lub leczenie przeszkadzały w Pana/i życiu <u>towarzyskim</u> ?       | 1            | 2             | 3               | 4             |
| 28. Stan Pana/i zdrowia lub leczenie powodowały kłopoty finansowe?                           | 1            | 2             | 3               | 4             |

**Przy następujących pytaniach proszę zakreślić cyfrę od 1 do 7, która najbardziej Pana/i dotyczy**

29. Jak ocenia Pan/i ogólny stan swojego zdrowia w ubiegłym tygodniu?

1            2            3            4            5            6            7

bardzo zły

doskonały

30. Jak ocenia Pan/i ogólną jakość swego życia w ubiegłym tygodniu?

1            2            3            4            5            6            7

bardzo zła

doskonała

## 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: 28.05.2024             |
| § 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 4.2.1, 4.2.1.4.2  |
| zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.  | Rozdział 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  | Rozdział 8.5   |
| opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych  | Aneks 8.1  |
| opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu  | Rozdział 4.2   |
| charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)   | Rozdział 4.2.1   |
| 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 4.3, 4.4  |
| 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.                              | Nie dotyczy  |

## Spis rycin

|   |    |
|---|----|
| Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych włączonych do opracowania (PRISMA). .....   | 22 |
| Ryc. 2. Analiza przeżycia wolnego od choroby (DFS) w populacji ogólnej (ITT) w badaniu PEARLS/KEYNOTE-091 (O'Brien 2022). .....   | 39 |
| Ryc. 3. Analiza skuteczności pembrolizumabu w porównaniu do placebo w populacji ogólnej (ITT): przeżycie wolne od choroby (DFS) - analiza subpopulacji w badaniu KEYNOTE-091 (O'Brien 2022). .....  | 39 |
| Ryc. 4. Analiza wrażliwości skuteczności pembrolizumabu w porównaniu do placebo w populacji ogólnej (ITT): przeżycie wolne od choroby (DFS). .....  | 40 |
| Ryc. 5. Analiza skuteczności pembrolizumabu w porównaniu do placebo w zależności od ekspresji PD-L1 (populacja ITT): przeżycie wolne od choroby (DFS) (Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024). .....   | 43 |
| Ryc. 6. Analiza przeżycia wolnego od choroby (DFS) w populacji ogólnej (ITT), która przyjęła chemioterapię adjuwantową w badaniu PEARLS/KEYNOTE-091 (Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024). .....   | 45 |
| Ryc. 7. Analiza przeżycia wolnego od choroby (DFS) w subpopulacji, która przyjęła chemioterapię adjuwantową i wykazywała ekspresję PD-L1 <1% w badaniu PEARLS/KEYNOTE-091 (Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024). .....   | 47 |
| Ryc. 8. Analiza przeżycia wolnego od choroby (DFS) w subpopulacji, która przyjęła chemioterapię adjuwantową i wykazywała ekspresję PD-L1 1-49% w badaniu PEARLS/KEYNOTE-091 (Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024). .....   | 47 |
| Ryc. 9. Analiza przeżycia całkowitego (OS) w populacji ogólnej (ITT) w badaniu PEARLS/KEYNOTE-091 (O'Brien 2022). .....   | 49 |
| Ryc. 10. Analiza przeżycia całkowitego (OS) w populacji ogólnej (ITT) w badaniu PEARLS/KEYNOTE-091 (Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024). .....  | 50 |
| Ryc. 11. Analiza przeżycia całkowitego (OS) w populacji ogólnej (ITT), która przyjęła chemioterapię adjuwantową w badaniu PEARLS/KEYNOTE-091 (Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024). .....  | 51 |
| Ryc. 12. Analiza przeżycia całkowitego (OS) w subpopulacji, która przyjęła chemioterapię adjuwantową i wykazywała ekspresję PD-L1 <1% w badaniu PEARLS/KEYNOTE-091 (Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024). .....  | 52 |
| Ryc. 13. Analiza przeżycia całkowitego (OS) w subpopulacji, która przyjęła chemioterapię adjuwantową i wykazywała ekspresję PD-L1 1-49% w badaniu PEARLS/KEYNOTE-091 (Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024). .....  | 53 |
| Ryc. 14. Średnia zmiana ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (GHS/QoL) w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB, II lub IIIA po całkowitej resekcji w badaniu PEARLS/KEYNOTE-091 (populacja PRO FAS) (Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024). ..... | 54 |
| Ryc. 15. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem pembrolizumabem odnotowane w systemie FAERS (FAERS 2024). .....   | 71 |
| Ryc. 16. Przeżycie wolne od choroby wśród pacjentów z pozytywnym PD-L1. ....  | 83 |
| Ryc. 17. Przeżycie wolne od choroby wśród pacjentów z negatywnym PD-L1. ....  | 83 |

|  |    |
|--|----|
| Ryc. 18. Przeżycie wolne od choroby wśród pacjentów z NDRP w II stadium zaawansowania.....   | 83 |
| Ryc. 19. Przeżycie wolne od choroby wśród pacjentów z NDRP w III stadium zaawansowania.....  | 84 |
| Ryc. 20. Wyniki DFS dla populacji wykazującej ekspresję PD-L1 <1% i 1-49% z badania PEARLS/KEYNOTE-091 (Peters 2022a).....                                       | 85 |
| Ryc. 21. Porównanie wyników DFS w populacji, która przyjęła pembrolizumab lub placebo w zależności od wykazywanej przez nich ekspresji PD-L1 (Peters 2022a)..... | 85 |

## Spis tabel

|  |    |
|--|----|
| Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO. ....  | 13 |
| Tab. 2. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego. ....   | 16 |
| Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg Wytycznych Przeprowadzenia Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016). ....   | 18 |
| Tab. 4. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym niedrobnokomórkowego raka płuca. ....       | 25 |
| Tab. 5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym niedrobnokomórkowego raka płuca – cd.....   | 25 |
| Tab. 6. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy. ....   | 27 |
| Tab. 7. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy. ....  | 27 |
| Tab. 8. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z poszczególnych badań pierwotnych zakwalifikowanych do analizy. ....   | 28 |
| Tab. 9. Charakterystyka pacjentów z badania PEARLS/KEYNOTE-091, niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1 (populacja ITT). ....   | 30 |
| Tab. 10. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w badaniach klinicznych zakwalifikowanych do analizy. ....   | 31 |
| Tab. 11. Charakterystyka pacjentów z badania PEARLS/KEYNOTE-091, niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1 (populacja ITT z chemioterapią adjuwantową) (Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024). .... | 32 |
| Tab. 12. Zestawienie punktów końcowych badań klinicznych włączonych do analizy.....  | 35 |
| Tab. 13. Zestawienie przedstawiające punkty końcowe jakie zostały odnalezione dla danej populacji wraz ze źródłem z którego dane wyniki zostały zaczerpnięte.....                                  | 36 |
| Tab. 14. Skuteczność leczenia pembrolizumabem w porównaniu do placebo w populacji ogólnej (ITT): przeżycie wolne od choroby (DFS). ....  | 38 |
| Tab. 15. Rodzaj zdarzeń, jakie wystąpiły w trakcie analizy DFS w populacji ogólnej (ITT) (Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024). ....  | 41 |
| Tab. 16. Porównanie danych z drugiej analizy okresowej i z trzeciej analizy okresowej dla przeżycia wolnego od choroby w populacji ogólnej (ITT) w badaniu PEARLS/KEYNOTE-091 <sup>5</sup> . ....  | 41 |
| Tab. 17. Skuteczność leczenia pembrolizumabem w porównaniu do placebo w zależności od ekspresji PD-L1 (populacja ITT): przeżycie wolne od choroby (DFS) <sup>^</sup> . ....                        | 42 |
| Tab. 18. Skuteczność leczenia pembrolizumabem w porównaniu do placebo w subpopulacji z ekspresją PD-L1 <50% (populacja ITT): przeżycie wolne od choroby (DFS) <sup>^</sup> . ....                  | 43 |
| Tab. 19. Skuteczność leczenia pembrolizumabem w porównaniu do placebo w populacji ogólnej (ITT), która przyjęła chemioterapię uzupełniającą: przeżycie wolne od choroby (DFS) <sup>^</sup> . ....  | 44 |



|  |    |
|--|----|
| Tab. 20. Skuteczność leczenia pembrolizumabem w porównaniu do placebo w subpopulacji, która przyjęła chemioterapię uzupełniającą w zależności od ekspresji PD-L1 (populacja ITT): przeżycie wolne od choroby (DFS)^. ....  | 46 |
| Tab. 21. Skuteczność leczenia pembrolizumabem w porównaniu do placebo w populacji ogólnej (ITT): przeżycie całkowite (OS)^. ....   | 48 |
| Tab. 22. Skuteczność leczenia pembrolizumabem w porównaniu do placebo w populacji ogólnej (ITT): przeżycie całkowite (OS)^. ....   | 49 |
| Tab. 23. Skuteczność leczenia pembrolizumabem w porównaniu do placebo w populacji ogólnej (ITT), która przyjęła chemioterapię uzupełniającą: przeżycie całkowite (OS)^. ....   | 51 |
| Tab. 24. Podsumowanie i analiza ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (GHS/QoL) w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB, II lub IIIA po całkowitej resekcji w badaniu PEARLS/KEYNOTE-091 (populacja PRO FAS) (Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024). .... | 54 |
| Tab. 25. Porównanie bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu do placebo: zdarzenia niepożądane ogółem. ....  | 56 |
| Tab. 26. Porównanie bezpieczeństwa leczenia pembrolizumabem z placebo: zdarzenia niepożądane z jakiegokolwiek przyczyny u $\geq 5\%$ w którejkolwiek z analizowanych grup. ....  | 57 |
| Tab. 27. Porównanie bezpieczeństwa leczenia pembrolizumabem z placebo: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem u $\geq 5\%$ w którejkolwiek z analizowanych grup. ....  | 61 |
| Tab. 28. Porównanie bezpieczeństwa leczenia pembrolizumabem z placebo: zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym w którejkolwiek z analizowanych grup. ....  | 63 |
| Tab. 29. Zdarzenia niepożądane o dowolnej przyczynie, które doprowadziły do przerwania leczenia u $\geq 5\%$ uczestników w populacji <i>as treated</i> *. ....   | 65 |
| Tab. 30. Zdarzenia niepożądane o dowolnej przyczynie, które doprowadziły do zaprzestania leczenia u $\geq 2$ uczestników w populacji <i>as treated</i> *. ....   | 65 |
| Tab. 31. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu w populacji <i>as treated</i> . ....  | 67 |
| Tab. 32. Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianej interwencji, raportowanych przez WHO (stan na czerwiec 2024, VigiBase 2024). ....  | 71 |
| Tab. 33. Skuteczność leczenia pembrolizumabem w porównaniu do placebo w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca we wczesnym stadium rozwoju po całkowitej resekcji, na podstawie wyników z badania PEARLS/KEYNOTE-091. ....   | 77 |
| Tab. 34. Skuteczność leczenia pembrolizumabem w porównaniu do placebo w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca we wczesnym stadium rozwoju po całkowitej resekcji i chemioterapii uzupełniającej, na podstawie wyników z badania PEARLS/KEYNOTE-091. ....                | 79 |
| Tab. 35. Wyniki DFS w zależności od ekspresji PD-L1. ....  | 84 |
| Tab. 36. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym NDRP w bazie Medline (PubMed) na dzień 23.07.2024 r. ....  | 87 |
| Tab. 37. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym NDRP w bazie Embase na dzień 23.07.2024 r. ....  | 87 |
| Tab. 38. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym NDRP w bazie Cochrane na dzień 23.07.2024 r. ....  | 88 |

|   |    |
|---|----|
| Tab. 39. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane. ....   | 89 |
| Tab. 40. Ocena opracowań wtórnych wg kryteriów Cook'a (Cook 1997).....                                    | 90 |
| Tab. 41. Zmiany mierzalne i niemierzalne wg kryteriów RECIST 1.1 (Eisenhauer 2009).....                   | 96 |
| Tab. 42. Kryteria odpowiedzi na leczenie guzów litych wg RECIST 1.1 (Eisenhauer 2009, Kruczała 2018)..... | 96 |
| Tab. 43. Najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1 (Eisenhauer 2009).....            | 97 |





|                                     |  |
|-------------------------------------|--|
| <b>Peters 2022a</b>                 | Peters S, Besse B, Marreaud S, Dafni U, Oselin K, Havel L. PD-L1 expression and outcomes of pembrolizumab and placebo in completed resected stage IB-IIIa NSCLC: subgroup analysis of PEARLS/KEYNOTE-091. Presented at the European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress; September 9-13, 2022. Paris, France.   |
| <b>Ponvilawan 2024</b>              | Ponvilawan B, Mahadevia H, Qasim H, 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;25(3):254-61.  |
| <b>PRISMA</b>                       | Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. <i>PLoS Med</i> . 2009 Jul 21;6(7):e1000100.  |
| <b>PTOK 2022</b>                    | Krzakowski M, Jassem J i wsp. Nowotwory klatki piersiowej. Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. <i>ONKOLOGIA W PRAKTYCE KLINICZNEJ – EDUKACJA 2022</i> , tom 8, nr 1   |
| <b>Rekomendacja Prezesa 2022_42</b> | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. <a href="https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlece-nia_mz/2022/018/REK/2022%2005%2010%20BP%20RP%20nr%2042_2022%20Tag_risso%20publikacja%20egz%20do%20podpisu%20PRTM_REOPTR.pdf">https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlece-nia_mz/2022/018/REK/2022%2005%2010%20BP%20RP%20nr%2042_2022%20Tag_risso%20publikacja%20egz%20do%20podpisu%20PRTM_REOPTR.pdf</a> [dostęp: 30.07.2024] |
| <b>Rekomendacja Prezesa 2023_39</b> | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlece-nia_mz/2023/004/REK/2023_04_07_BP_RP_nr_39_2023_Tecentriq_Publikacja_BIP_REOPTR.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlece-nia_mz/2023/004/REK/2023_04_07_BP_RP_nr_39_2023_Tecentriq_Publikacja_BIP_REOPTR.pdf</a> [dostęp: 29.07.2024]   |
| <b>Rozporządzenie MZ 2021</b>       | Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.   |
| <b>VigiBase 2024</b>                | <a href="https://www.vigiaccess.org/">https://www.vigiaccess.org/</a> [dostęp: 10.06.2024]   |
| <b>West 2022</b>                    | West H, Hu X, Burke T, et al. 89P: Treatment patterns, overall survival (OS), and disease-free survival (DFS) in early stage non-small cell lung cancer (NSCLC) following complete resection. <i>Ann Oncol</i> . 2022;33:S74.  |
| <b>West 2023</b>                    | West H, Hu X, Zhang S, et al. Treatment Patterns and Outcomes in Resected Early-stage Non-small Cell Lung Cancer: An Analysis of the SEER-Medicare Data. <i>Clin Lung Cancer</i> . 2023 May;24(3):260-268. doi: 10.1016/j.clcc.2022.12.005. Epub 2022 Dec 25. PMID: 36641325.  |