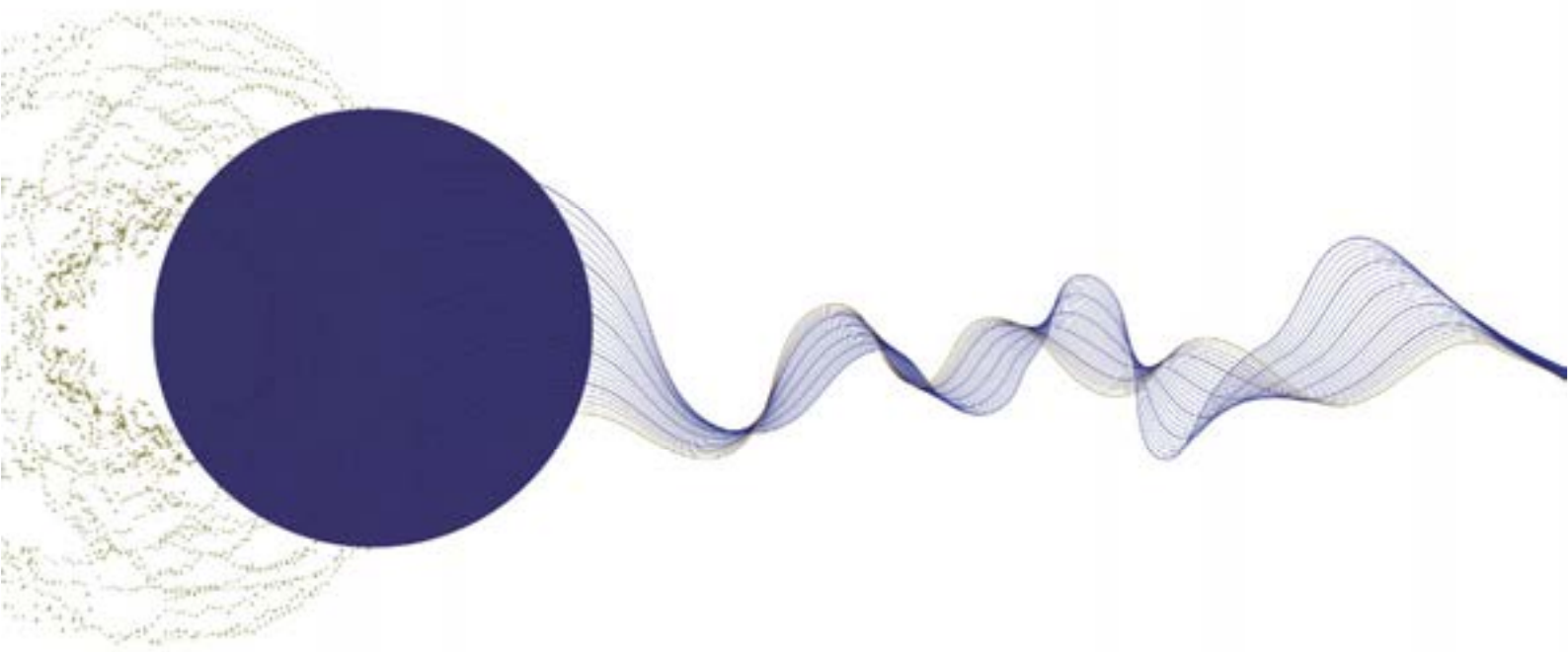




ANALIZA KLINICZNA

Tislelizumab (Tevimbra®) w terapii 1. linii niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym

WERSJA 2.0,
MARZEC 2025, KRAKÓW



HTA Consulting

ul. Starowiślna 17/3, 31-038 Kraków
tel.: +48 (0) 12 421-88-32

hta.pl

Projekt zakończono: 25 marca 2025 roku (wersja 1.0)

W dniu 19 sierpnia 2025 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.423.1.41.2025.7.JSi dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego (wersja 2.0)

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

BeiGene Poland sp. z o. o.

Rondo Ignacego Daszyńskiego 2b
00-843 Warszawa

[REDACTED]

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	7
1. Wstęp	11
1.1. Cel analizy klinicznej	11
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	11
2. Metodyka analizy klinicznej	13
2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej	13
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	13
2.3. Wyszukiwanie badań	15
2.3.1. Strategia wyszukiwania	15
2.3.2. Przeszukane źródła informacji medycznej	16
2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji	17
2.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań	17
2.5. Ekstrakcja danych z badań	18
2.6. Analiza statystyczna	18
2.6.1. Porównanie bezpośrednie	18
2.6.2. Porównanie pośrednie	19
3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych	21
3.1. Przeszukanie dla interwencji	21
3.2. Przeszukanie dla komparatorów	24
4. Charakterystyka i analiza homogeniczności badań	27
4.1. Badanie RATIONALE-307	27
4.2. Analiza homogeniczności badań	29
5. Wyniki analizy klinicznej	41
5.1. Porównanie bezpośrednie TIS + PAC + KAR vs P-CTH	41
5.1.1. Progresja choroby	41
5.1.2. Przeżycie całkowite	43
5.1.3. Odpowiedź na leczenie	46
5.1.4. Zaprzeszanie terapii	48
5.1.5. Zdarzenia niepożądane	49
5.1.6. Jakość życia pacjentów	54
5.2. Porównanie pośrednie	56
5.2.1. Progresja choroby	56
5.2.2. Przeżycie całkowite	56
5.2.3. Zdarzenia niepożądane	57
5.3. Porównanie o charakterze jakościowym	58
5.3.1. Odpowiedź na leczenie	58
5.3.2. Zdarzenia niepożądane	58

6.	Ocena korzyści klinicznej.....	61
7.	Poszerzona analiza bezpieczeństwa	62
8.	Opracowania wtórne	70
9.	Wnioski	78
10.	Ograniczenia	80
11.	Dyskusja.....	81
12.	Ocena zgodności analizy z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku	83
	Bibliografia.....	84
	Tabele, rysunki i wykresy.....	93
Aneks A.	Wyniki przeszukań.....	97
A.1.	Przeszukanie dla interwencji	97
A.1.1.	Strategia wyszukiwania	97
A.1.2.	Dodatkowe źródła	100
A.1.3.	Badania wykluczone	102
A.2.	Przeszukanie dla komparatorów – aktualizacja SLR.....	106
A.2.1.	Strategia wyszukiwania	106
A.2.2.	Dodatkowe źródła	117
A.2.1.	Badania wykluczone	119
Aneks B.	Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej.....	122
B.1.	Badania dla tislelizumabu	122
B.1.1.	RATIONALE-307	122
B.2.	Badania dla komparatorów.....	127
B.2.1.	Badania dla pembrolizumabu	127
B.2.2.	Badania dla atezolizumabu.....	148
B.2.3.	Badanie dla niwolumabu i ipilimumabu	153
B.2.4.	Badania dla cemiplimabu.....	160
B.3.	Badania wchodzące do NMA dla terapii niebędących komparatorami w niniejszej analizie.....	170
Aneks C.	Pozostałe wyniki badania RATIONALE-307	209
C.1.	Ekspozycja na leczenie	209
Aneks D.	Wyniki porównania pośredniego metodą Büchera.....	210
D.1.	Porównanie TIS + PAC + KAR vs ATEZO w zakresie PFS.....	210
D.2.	Porównanie TIS + PAC + KAR vs NIWO + IPI + CTH	210
Aneks E.	Poszerzona analiza bezpieczeństwa	211
E.1.	EMA (ADDREPORTS)	212
E.2.	Raporty WHO/VigiBase	212
Aneks F.	Formularze do oceny wiarygodności badań	215
F.1.	Formularz do oceny wiarygodności RCT	215
F.2.	Formularz do oceny wiarygodności przeglądów systematycznych wg AMSTAR II	217

Indeks skrótów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATEZO	Atezolizumab
CEM	Cemiplimab
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (<i>Confidence interval</i>)
CrL	Przedział wiarygodności (<i>Credible interval</i>)
DoR	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (<i>Duration of Response</i>)
ECOG	Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
HR	Ryzyko względne (<i>Hazard ratio</i>)
IPI	Ipilimumab
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention to Treat Analysis</i>)
KAR	Karboplatyna
LSM	Średnia najmniejszych kwadratów (<i>Least squares mean</i>)
MD	Różnica średnich (<i>Mean difference</i>)
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy badanej/kontrolnej
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NIV	Niwolumab (<i>Nivolumab</i>)
NMA	Metaanaliza sieciowa (<i>Network meta-analysis</i>)
NNH	Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej, zamiast porównywanej, spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego zdarzenia niepożądanego – efektu szkodliwego (<i>Number needed to harm</i>)
NNT	Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu niekorzystnego epizodu klinicznego lub uzyskać pozytywny efekt u jednego z nich (<i>Number needed to treat</i>)
ORR	Ogólna odpowiedź na leczenie (<i>Overall response rate</i>)

OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall survival</i>)
p	Poziom istotności statystycznej (wartość p)
PAC	Paklitaksel (<i>Paclitaxel</i>)
PBR	Pembrolizumab
P-CTH	Chemioterapia oparta na pochodnych platyny
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (<i>Progression-free survival</i>)
RECIST	Kryteria odpowiedzi oceny na leczenie w guzach litych (<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenie(a) niepożądane (<i>Serious adverse event(s)</i>)
TEAE	Zdarzenie(a) niepożądane występujące w trakcie leczenia (<i>Treatment-emergent adverse event(s)</i>)
TIS	Tislelizumab
TRAE	Zdarzenie(a) niepożądane uznane za związane z leczeniem (<i>Treatment-related adverse event(s)</i>)

Streszczenie

CEL

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa tislelizumabu (Tevimbra®) stosowanego w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) o typie płaskonabłonkowym, ze znanym statusem białka PD-L1, spełniających kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

METODYKA

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań dotyczących raportów HTA. Przeszukano w sposób systematyczny elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL) oraz dodatkowe źródła.

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej dotyczący interwencji – tislelizumabu skojarzonego z paklitakselem i karboplatiną (TIS + PAC + KAR). Poszukiwano randomizowanych prób klinicznych, a także badań obserwacyjnych i przeglądów systematycznych. Natomiast ze względu na spodziewany brak bezpośrednich porównań schematu TIS + PAC + KAR z większością komparatorów (pembrolizumabu (PBR), atezolizumabu (ATEZO), cemiplimabu (CEM), cemiplimabu w skojarzeniu z paklitakselem i pochodną platyny (CEM + PAC + P), pembrolizumabu w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną (PBR + PAC + KAR) i niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny (NIV + IPI + P-CTH) poszukiwano badań umożliwiających porównanie pośrednie interwencji z wymienionymi komparatorami.

WYNIKI PRZESZUKANIA BAZ INFORMACJI MEDYCZNEJ

Przeszukanie dla interwencji

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne fazy III (RATIONALE-307) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo schematu TIS + PAC + KAR ze schematem złożonym z chemioterapii opartej na pochodnych platyny (P-CTH). Nie odnaleziono badań efektywności rzeczywistej. W wyniku przeszukania zidentyfikowano 10 przeglądów systematycznych obejmujących ocenę TIS + PAC + KAR w porównaniu z innymi terapiami stosowanymi w populacji docelowej niniejszej analizy.

Aktualizacja przeszukania przeprowadzonego w celu porównania metodą metaanalizy sieciowej TIS + PAC + KAR z komparatorami PBR, ATEZO, CEM i CEM + PAC + P, PBR + PAC + KAR, NIV + IPI + P-CTH

Otrzymany od Zamawiającego dokument z porównaniem pośrednim przeprowadzonym metodą NMA uwzględnił 8 badań dla komparatorów spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej.. Dodatkowo autorzy NMA włączyli do sieci porównań 10 badań, które uwzględniają komparator niebędący przedmiotem niniejszej analizy. W wyniku dwóch aktualizacji przeglądu systematycznego otrzymanego od Zamawiającego

przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy klinicznej nie odnaleziono żadnego nowego badania randomizowanego spełniającego kryteria włączenia do analizy klinicznej i porównania pośredniego NMA [1, 2]

CHARAKTERYSTYKA BADAŃ KLINICZNYCH

W badaniu RATIONALE-307 przeprowadzono randomizację 1:1:1 ze stratyfikacją według ekspresji PD-L1 (<1% vs 1%-49% vs ≥50%) oraz stadium zaawansowania choroby (IIIB vs IV). Do badania włączono 360 pacjentów, 120 zrandomizowano do grupy badanej TIS + PAC + KAR, 119 do grupy kontrolnej P-CTH. Pozostali pacjenci zostali zrandomizowani do grupy, w ramach której stosowano TIS w skojarzeniu z nab-paklitaksemem (nab-PAC) i KAR. Ze względu na brak refundacji nab-PAC w Polsce schemat TIS + nab-PAC + KAR nie był przedmiotem niniejszej analizy. W toku kwalifikacji do badania wymagano wyników testu odnośnie do obecności i poziomu ekspresji PD-L1, co odpowiada populacji z wniosku refundacyjnego.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania RATIONALE-307 była zbliżona pomiędzy grupami. Mediana wieku pacjentów wynosiła 60 lat w grupie badanej i 62 lata w grupie kontrolnej. U większości pacjentów stopień sprawności wg ECOG wynosił 1 (74%). Około 80% w obu grupach paliło papierosy w przeszłości lub w momencie badania przesiewowego. Choroba w stadium przerzutowym występowała u 68%% pacjentów leczonych TIS + PAC + KAR i 64% u leczonych P-CTH

W ramach badania RATIONALE-307 pacjenci w grupie badanej (TIS + PAC + KAR) otrzymywali dożylnie TIS w dawce 200 mg w skojarzeniu z PAC w dawce 175 mg/m² i karboplatinę o docelowym AUC 5 mg/ml/min pc.. W grupie kontrolnej (P-CTH) pacjenci stosowali PAC w skojarzeniu z karboplatiną w dawkach, które stosowano w grupie badanej. Terapie podawano w 3-tygodniowych cyklach. P-CTH podawano przez 4–6 cykli (zgodnie z decyzją badacza), progresji choroby wg kryteriów RECIST v1.1 lub nieakceptowanego poziomu toksyczności, z zależności od tego, co wystąpiło jako pierwsze. W badaniu dozwolono zmianę leczenia (*cross-over*) u pacjentów z grupy C i rozpoczęcie monoterapii TIS, jeśli stwierdzono progresję choroby według niezależnej komisji. Monoterapię TIS otrzymało 71 pacjentów (59%) wcześniej leczonych w ramach grupy P-CTH. Ponadto 6 pacjentów po stwierdzonej progresji otrzymało leczenie lekiem antyPD-1 lub antyPD-L1.

WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ

Porównanie bezpośrednie TIS + PAC + KAR vs P-CTH

Skuteczność terapii

Analiza uwzględniająca ponad 50-miesięczną medianę okresu obserwacji badania RATIONALE-307 wykazała, że leczenie pacjentów TIS + PAC + KAR w porównaniu z P-CTH wiąże się z istotnym statystycznie:

- wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby w ocenie niezależnej komisji i 55-procentową redukcją ryzyka wystąpienia progresji (HR = 0,45 [0,33; 0,62]),
- wydłużeniem czasu przeżycia całkowitego i 33-procentową redukcją ryzyka wystąpienia zgonu (HR = 0,67 [0,49; 0,92]).

Dostępne dla prawie 17-miesięcznej mediany okresu obserwacji dane dotyczące odpowiedzi na leczenie wykazały, że leczenie schematem TIS + PAC + KAR w porównaniu z P-CTH wiąże się ze znamienym statystycznie zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie ([RR = 1,55 [1,25; 1,92]]). Uzyskane w grupie badanej odpowiedzi były ponad dwukrotnie dłuższe niż w grupie kontrolnej (8,2 mies. vs 4,2 mies.).

Bezpieczeństwo terapii

Stosowanie terapii TIS + PAC + KAR w porównaniu do P-CTH wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia (TEAE; ang. *treatment emergent adverse events*) prowadzących do modyfikacji leczenia i ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE; ang. *serious adverse events*). W odniesieniu do poszczególnych TEAE raportowanych niezależnie od nasilenia leczenie TIS + PAC + KAR w porównaniu do P-CTH wiązało się natomiast z istotnym statystycznie zwiększeniem ryzyka wystąpienia:

- wzrostu poziomu enzymu wątrobowego ALT (RR = 2,02 [1,38; 2,96]; NNH = 4 [2; 8]),
- wzrostu poziomu enzymu wątrobowego AST (RR = 3,41 [2,00; 5,84]; NNH = 3 [2; 5]),
- zmniejszenia apetytu (RR = 1,42 [1,02; 1,98]; NNH = 7 [3; 89]),
- zapalenia płuc (RR = 1,95 [1,05; 3,61]; NNH = 5 [3; 9]),
- wysypki (RR = 6,34 [2,28; 17,60]; NNH = 5 [3; 9]).
- wzrostu poziomu bilirubiny we krwi (RR = 1,95 [1,11; 3,43]; NNH = 8 [4; 42]).

W odniesieniu do poszczególnych TRAE raportowanych niezależnie od nasilenia leczenie TIS + PAC + KAR w porównaniu do P-CTH wiązało się natomiast z istotnym statystycznie zwiększeniem ryzyka wystąpienia:

- wzrostu poziomu enzymu wątrobowego ALT (RR = 1,84 [1,25; 2,72]; NNH = 5 [3; 12]),
- wzrostu poziomu enzymu wątrobowego AST (RR = 3,23 [1,83; 5,68]; NNH = 4 [2; 6]),
- wysypki (RR = 5,85 [2,09; 16,34]; NNH = 6 [4; 11]),
- wzrostu poziomu bilirubiny we krwi (RR = 1,95 [1,11; 3,43]; NNH = 6 [4; 11]).

Nie odnotowano natomiast znamiennych statystycznie różnic pomiędzy TIS + PAC + KAR i P-CTH względem szczegółowych TEAE i TRAE o nasileniu co najmniej 3. stopnia.

Jakość życia pacjentów

W grupie TIS + PAC + KAR w porównaniu z P-CTH nie zaobserwowano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy grupą pacjentów leczonych schematem w zakresie globalnego stanu zdrowia oraz poszczególnych domen kwestionariusza EORTC-QLQ-C30. Odnotowano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupą badaną i kontrolną w 12. tygodniu wskazujące na przewagę TIS + PAC + KAR nad P-CTH odnośnie do zmniejszenia nasilenia kaszlu, duszności i krwiotłucia, które oceniano kwestionariuszem EORT-QLQ-LC13

Porównanie pośrednie TIS + PAC + KAR vs pozostałe komparatory

Skuteczność terapii



Uzupełniające zestawienie jakościowe wyników badań odnośnie do odpowiedzi na leczenie wskazało, że w przypadku schematu TIS + PAC + KAR ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) występuje u wysokiego, bo wynoszącego 74% odsetka pacjentów. W przypadku komparatorów ORR uzyskiwano u 27–63 pacjentów. U 6% pacjentów schemat TIS + PAC + KAR przyczyniła się do wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie. Natomiast

wśród pacjentów leczonych komparatorami tego typu odpowiedź na leczenie wystąpiła maksymalnie u 4% pacjentów.

Bezpieczeństwo terapii

[Redacted text block]

WNIOSKI

Schemat TIS + PAC + KAR to skuteczna i bezpieczna opcja leczenia 1. linii dla pacjentów z zaawansowanym płaskonabłonkowym NDRP.

Wyniki badania rejestracyjnego RATIONALE-307 wykazały, że stosowanie schematu TIS + PAC + KAR w porównaniu z P-CTH przyczynia się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego pacjentów. Wysoki efekt terapeutyczny terapii TIS + PAC + KAR w porównaniu z P-CTH widoczny jest także w odniesieniu do uzyskiwania ogólnej odpowiedzi na leczenie. Stosowanie TIS + PAC + KAR w porównaniu z P-CTH wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia TEAE prowadzących do modyfikacji leczenia oraz SAE. Jednocześnie występowanie tego typu zdarzeń nie miało wpływu na pogorszenie jakości życia – u pacjentów stosujących schemat TIS + PAC + KAR w porównaniu z P-CTH nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy w globalnej ocenie jakości życia. Co istotne obserwowano znamienne statystycznie różnice wskazujące na przewagę TIS + PAC + KAR nad P-CTH odnośnie do zmniejszenia nasilenia kaszlu, duszności i krwiotłucia, oraz obniżenia nasilenia kaszlu i bólu w klatce piersiowej.

[Redacted text block]

1. Wstęp

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa tiselizumabu (Tevimbra®) stosowanego w skojarzeniu z karboplatiną oraz paklitakselem w leczeniu 1. linii dorosłych pacjentów z zaawansowanym płaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) ze znanym statusem białka PD-L1, spełniających kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań [3].

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej (Tabela 1). Opis problemu zdrowotnego, w tym opis dostępnych wskaźników epidemiologicznych, populacji docelowej, charakterystykę interwencji oraz technologii opcjonalnych przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego [4].

Tabela 1.

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

Obszar	Kryteria włączenia
Populacja	• Dorośli pacjenci w pierwszej linii leczenia zaawansowanego, niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) o typie płaskonabłonkowym ze znanym statusem białka PD-L1, spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.
Interwencja	• Tislelizumab w skojarzeniu z paklitaksem i karboplatiną (TIS + PAC + KAR).
Komparator	Pacjenci z ekspresją PD-L1 wynoszącą $\geq 50\%$ komórek nowotworowych: • pembrolizumab w monoterapii (PBR) • atezolizumab w monoterapii (ATEZO) • cemiplimab w monoterapii (CEM). Pacjenci z ekspresją PD-L1 wynoszącą $< 50\%$ komórek nowotworowych: • pembrolizumab + paklitaksel + karboplatyna (PBR + PAC + KAR) • nivolumab + ipilimumab chemioterapia oparta na pochodnych platyny (NIV + IPI + P-CTH) Pacjenci z ekspresją PD-L1 wynoszącą $\geq 1\%$ komórek nowotworowych: • cemiplimab w skojarzeniu z paklitaksem i pochodną platyny (CEM + PAC + P) Niezależnie od ekspresji PD-L1: • standardowa dwulekowa chemioterapia oparta o pochodną platyny^a (P-CTH).
Punkty końcowe	• Przetrwanie całkowite. • progresja choroby, • odpowiedź na leczenie i czas jej trwania. • bezpieczeństwo terapii, • jakość życia pacjentów.
Metodyka	• Badania kliniczne z randomizacją, • badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej), • przeglądy systematyczne, • porównania pośrednie.

a) Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej (APD. Rozdz. 3; [4]) są to schematy dwulekowe złożone z pochodnych platyny (cisplatyna lub karboplatyna) w skojarzeniu z jednym z leków: etopozyd, winorelbina, gemcytabina, docetaksel, paklitaksel.

2. Metodyka analizy klinicznej

2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

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

- określenie kryteriów włączenia badań do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie źródeł informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie klinicznej,
- selekcja badań w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia,
- opracowanie wyników badań,
- analiza istotności statystycznej i klinicznej wyników badań włączonych do analizy,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji terapeutycznych i opracowanie wniosków.

2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy włączone zostały badania spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatora i metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych, a dodatkowo niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia (Tabela 2).

Strategia wyszukiwania badań została zaprojektowana celem odnalezienia doniesień naukowych dla ocenianej interwencji (TIS + PAC + KAR) oraz komparatorów (P-CTH, PBR, ATEZO, CEM i CEM + PAC + P, PBR + PAC + KAR, NIV + IPI + P-CTH). Spodziewając się braku badań bezpośrednio porównujących TIS+ PAC + KAR z PBR, ATEZO, CEM i CEM + PAC + P, PBR + PAC + KAR, NIV + IPI + P-CTH przeprowadzono odrębne przeszukania ukierunkowane na identyfikację badań randomizowanych umożliwiających odpowiednie porównania.

Tabela 2.

Kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej – przeszukanie dla interwencji (TIS + PAC + KAR)

Obszar	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	• Dorośli pacjenci w pierwszej linii leczenia zaawansowanego, niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) o typie płaskonabłonkowym ze znanym statusem białka PD-L1, spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.	• Pacjenci leczeni w ramach 2. i kolejnych linii terapii zaawansowanego NDRP.
Interwencja	• Tislelizumab w skojarzeniu z paklitaksem i karboplatiną (TIS + PAC + KAR)	• x
Komparator	Pacjenci z ekspresją PD-L1 wynoszącą $\geq 50\%$ komórek nowotworowych: • pembrolizumab w monoterapii (PBR), • atezolizumab w monoterapii (ATEZO) • cemiplimab w monoterapii (CEM), Pacjenci z ekspresją PD-L1 wynoszącą $< 50\%$ komórek nowotworowych: • Pembrolizumab + paklitaksel + karboplatyna (PBR + PAC + KAR) • Niwolumab + ipilimumab chemioterapia oparta na pochodnych platyny (NIV + IPI + P-CTH) Pacjenci z ekspresją PD-L1 wynoszącą $\geq 1\%$ komórek nowotworowych: • Cemiplimab w skojarzeniu z paklitaksem i pochodną platyny (CEM + PAC + P) Niezależnie od ekspresji PD-L1: • chemioterapia oparta na pochodnych platyny* (P-CTH)	• x
Punkty końcowe	• Przetrwanie całkowite, • progresja choroby, • odpowiedź na leczenie i czas jej trwania, • bezpieczeństwo terapii, • jakość życia pacjentów.	• x
Metodyka	• Randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, • badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej), • przeglądy systematyczne, • porównania pośrednie.	• Badania kliniczne bez randomizacji, w tym badania jednoramienne i badania bez grupy kontrolnej, • opisy pojedynczych przypadków, • opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi.
Inne	• Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, • badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, a także raporty z badań klinicznych oraz badania opublikowane w postaci doniesień konferencyjnych – wyłącznie jako uzupełnienie badań opublikowanych w postaci pełnotekstowej.	• Badania opublikowane wyłącznie w formie doniesień konferencyjnych.

a) Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej (APD, Rozdz. 3, [4]) są to schematy dwulekowe złożone z pochodnych platyny (cisplatyna lub karboplatyna) w skojarzeniu z jednym z leków III generacji (etopozyd, winorelbina, gemcytabina, docetaksel, paklitaksel).

Tabela 3.

Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej – przeszukanie systematyczne (SLR) przeprowadzone w celu porównania pośredniego metodą NMA (aktualizacja SLR na podstawie [1])

Obszar	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci w pierwszej linii leczenia zaawansowanego, niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) o typie płaskonabłonkowym ze znanym statusem białka PD-L1.	Pacjenci leczeni w ramach 2. i kolejnych linii terapii zaawansowanego NDRP.
Interwencja	Pacjenci z ekspresją PD-L1 wynoszącą $\geq 50\%$ komórek nowotworowych: - pembrolizumab w monoterapii (PBR) - atezolizumab w monoterapii (ATEZO) - cemiplimab w monoterapii (CEM). Pacjenci z ekspresją PD-L1 wynoszącą $< 50\%$ komórek nowotworowych: - pembrolizumab + paklitaksel + karboplatyna (PBR + PAC + KAR) - niwolumab + ipilimumab + chemioterapia oparta na pochodnych platyny (NIV + IPI + P-CTH) Pacjenci z ekspresją PD-L1 wynoszącą $\geq 1\%$ komórek nowotworowych: - cemiplimab w skojarzeniu z paklitaksellem i pochodną platyny (CEM + PAC + P)	x
Komparator	chemioterapia oparta na pochodnych platyny	x
Punkty końcowe	- Przeżycie całkowite. - progresja choroby, - bezpieczeństwo terapii.	x
Metodyka	Badania kliniczne z randomizacją z grupą kontrolną.	- Badania kliniczne bez randomizacji, w tym badania jednoramienne i badania bez grupy kontrolnej, - opisy pojedynczych przypadków, - opracowania wtórne.
Inne	- Badania opublikowane w języku angielskim - badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, a także raporty z badań klinicznych oraz badania opublikowane w postaci doniesień konferencyjnych – wyłącznie jako uzupełnienie badań opublikowanych w postaci pełnotekstowej.	x

2.3. Wyszukiwanie badań

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

2.3.1. Strategia wyszukiwania

Przeszukiwanie elektronicznych baz informacji medycznej dla interwencji przeprowadzono z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących interwencji (słowa kluczowe dla tislelizumabu) i populacji.

Strategia wyszukiwania dla interwencji została zaprojektowana iteracyjnie. W procesie tym uczestniczyło dwóch analityków (■■■■■■■■■■), którzy dokonywali kolejnych prób i korekt wyszukiwania, celem identyfikacji właściwych słów kluczowych, które następnie wykorzystano do zaprojektowania finalnej wersji strategii wyszukiwania. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą doniesienia raportujące wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa.

Ostateczne przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię przeprowadziła jedna osoba (■■■■■■■■■■). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez innego analityka (■■■■■■■■■■). Strategie wraz z wynikami wyszukiwania dla interwencji przedstawiono w Aneksie A.1.1.

2.3.2. Przeszukane źródła informacji medycznej

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

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

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

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- The Cochrane Library (CENTRAL),
- rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- Strony internetowe towarzystw naukowych dotyczących tematyki onkologicznej m.in.:
 - ASCO (*American Society of Clinical Oncology*),
 - ESMO (*The European Society for Medical Oncology*),
 - AACR (*American Association for Cancer Research*),
 - SITC (*Society for Immunotherapy of Cancer*),
 - ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*),
 - AMCP (*Academy of Managed Care Pharmacy Foundation*)
 - WCLC (*World Conference Lung Cancer*),
 - PTOK (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej),

- o strony internetowe z raportami z badań opublikowanymi przez producentów produktów leczniczych (m.in. BeiGene).

Przeszukanie źródeł informacji medycznej dla interwencji przeprowadzono w maju 2024 roku, a jego aktualizacje w październiku 2024 roku oraz w marcu 2025 roku.

W ramach niniejszej analizy klinicznej (analiza firmy HTA Consulting) przeszukanie aktualizacyjne ww. SLR przeprowadzono w grudniu 2024 i w marcu 2025 roku.

2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji

W ramach przeszukań dla schematu TIS + PAC + KAR oraz aktualizacji przeszukania dla komparatorów na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków (■■■■■■■■■■). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II) ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka (■■■■■■■■■■). Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów wynosił 100%.

2.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, ang. *Risk of Bias version 2*) zaproponowaną w najnowszym opracowaniu *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (ver. 6.5) przez *The Cochrane* [5]. Ocena ta pozwala określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność i obejmuje kilka kluczowych parametrów, które zgrupowano w 5 domenach:

- domena 1: generacja kodu przydziału losowego w procesie randomizacji i ukrycie kodu alokacji,
- domena 2: odstępstwa od przypisanych interwencji (zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych)
- domena 3: analiza danych niekompletnych,
- domena 4: metoda pomiaru wyników,
- domena 5: selektywne raportowanie wyników [6, 7].

Ryzyko błędu w każdym z obszarów oceniane jest w oparciu o informacje przedstawione w publikacji i innych dokumentach zebranych w czasie przeglądu systematycznego, ze szczególnym uwzględnieniem

ocenianego problemu zdrowotnego i przyjmuje ono jedną z trzech wartości: niskie, wysokie oraz niejasne ryzyko (pewne zastrzeżenia).

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności, badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (m.in. liczebność, wiek, płeć),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (droga podania, schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia i obserwacji, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa terapii oraz jakości życia pacjentów,
- metodyki (typ i podtyp badania, testowana hipoteza wyjściowa, metoda zaślepienia i randomizacji, ukrycie kodu alokacji, rodzaj analizy wyników, utrata z badania).

Przeglądy systematyczne oceniono przy użyciu skali AMSTAR II [8].

Formularze do ww. skal oceny wiarygodności badań i przeglądów systematycznych zostały przedstawione w Aneksie (Aneks D).

2.5. Ekstrakcja danych z badań

Ekstrakcja danych z badań włączonych do analizy została przeprowadzona przez jednego analityka (■■■■). Następnie poprawność ekstrakcji podlegała weryfikacji przez innego analityka (■■■).

Ekstrakcja danych przeprowadzona i opisana w taki sposób, że:

- jeżeli wynik pochodził z publikacji głównej¹ lub suplementu do niej – nie podawano wtedy informacji o źródle danych pod tabelami w rozdziałach z wynikami analizy klinicznej,
- jeżeli wynik pochodził z publikacji innej niż główna – wtedy pod tabelami z wynikami w przypisach podawano informację o publikacji źródłowej.

2.6. Analiza statystyczna

2.6.1. Porównanie bezpośrednie

Analiza statystyczna została przeprowadzona przez jednego analityka (■■■■). Poprawność przeprowadzenia analizy statystycznej podlegała weryfikacji przez innego analityka (■■■). Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów

¹ Publikacje główne oznaczono w Rozdz. 3.

względnych (RR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (*number needed to treat*) lub NNH (*number needed to harm*) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie, a parametr RD tylko w sytuacji, gdy kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną nie była istotna statystycznie. Wyniki dla punktów końcowych zależnych od czasu prezentowano w postaci hazardów względnych (HR, *hazard ratio*). Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p. Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ($p \leq 0,05$). We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności. Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel oraz Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

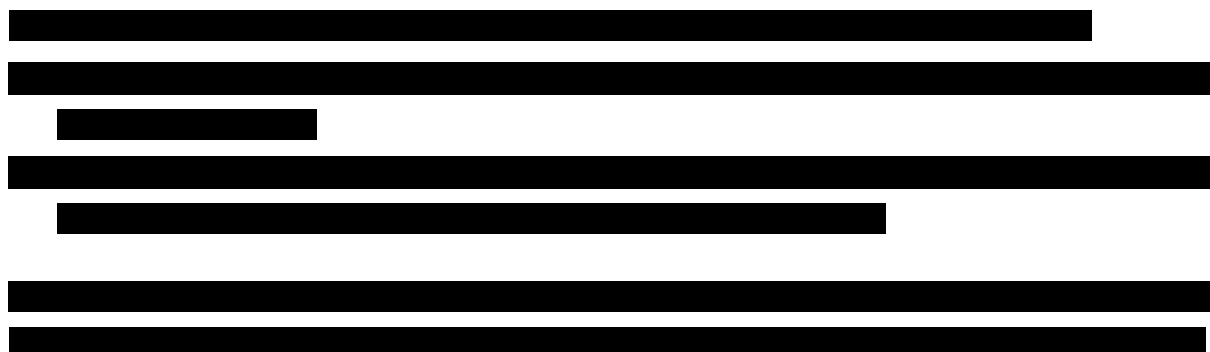
2.6.2. Porównanie pośrednie

METAANALIZA SIECIOWA

Metaanaliza sieciowa (NMA; ang. *Network meta-analysis*) to metoda syntezy dowodów naukowych, które uogólnia porównanie pośrednie metodą Büchera na większą sieć. NMA uwzględnia zarówno dowody bezpośrednie (tj. porównania „*head to head*” bezpośrednio), jak i dowody pośrednie (tj. porównania metod leczenia, które można wykonać tylko za pośrednictwem jednego lub więcej „wspólnych” węzłów leczenia w całej sieci badań).

Istnieją 2 główne założenia na których opiera się NMA tj. przechodniości i spójności.

- Przechodniość oznacza, że badania włączone do sieci leczenia są podobne pod każdym względem, który wpływa na względne efekty leczenia (tj. zakłada się, że rozkład modyfikatorów efektów jest porównywalny w badaniach i nie ma niezmiernego czynnika zakłócającego).
- spójność oznacza, że dowody bezpośrednie i pośrednie są zgodne, a zatem zawsze, gdy względny efekt można wyprowadzić bezpośrednio (z badań typu *head-to-head*) lub pośrednio (za pomocą wspólnego komparatora), oba podejścia doprowadzą do podobnych wniosków.



Z uwagi na fakt, że w ramach NMA interwencja TIS + PAC + KAR była porównywana z terapiami stanowiącymi komparatory w populacjach ze zdefiniowanym poziomem ekspresji PD-L1 w analizie przedstawiono wyniki NMA dla:

- populacji pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 ($\geq 50\%$) – porównanie z PBR, ATEZO, CEM;
- populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $< 50\%$, która ze względu na sposób raportowania wyników została podzielona w analizie na wyniki dla populacji z ekspresją PD-L1 1–49% i $< 1\%$ – porównanie z PBR + PAC + KAR, i NIV + IPI + P-CTH,
- populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ – porównanie z CEM + PAC + P.

PORÓWNANIE POŚREDNIE METODĄ BUCHERA

W ramach porównania pośredniego z dostosowaniem metodą Büchera [9] interwencję ocenianą (TIS + PAC + KAR) i komparator porównano najpierw ze wspólną grupą referencyjną (P-CTH), wyznaczając ryzyko względne (HR/RR) wraz z przedziałem ufności, a następnie obliczono wartości HR/RR wraz z 95-procentowymi przedziałami ufności [95%CI].

Porównanie pośrednie przeprowadzono w pierwszej kolejności dla możliwie jak najbardziej zbliżonych okresów obserwacji w badaniach i dodatkowo dla najdłuższego okresu obserwacji z któregośkolwiek ramienia. W przypadku braku zbliżonych okresów obserwacji przeprowadzano porównanie pośrednie dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji z każdego z porównywanych badań.

ZESTAWIENIE JAKOŚCIOWE WYNIKÓW BADAŃ

W ramach zestawień jakościowych dla punktów końcowych związanych z odpowiedzią na leczenie przedstawiano dane dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji. W przypadku zestawień dotyczących punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem poszukiwano danych dla zbliżonych okresów obserwacji.

3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

3.1. Przeszukanie dla interwencji

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 2310 pozycji bibliograficznych (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 2151 publikacji. Po wstępnej selekcji na podstawie tytułów i abstraktów do analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 52 publikacje.

Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło jedno randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną **RATIONALE-307** porównujące skuteczność i bezpieczeństwo tislelizumabu skojarzonego z paklitaksemem i karboplatiną (TIS + PAC + KAR) z paklitaksemem i karboplatiną (PAC + KAR), opisane w 16 publikacjach.

Ponadto kryteria kwalifikacji spełniło 10 przeglądów systematycznych opisanych w 10 publikacjach. Nie zidentyfikowano natomiast żadnego badania dotyczącego efektywności rzeczywistej dla interwencji spełniającego kryteria kwalifikacji do analizy klinicznej (Tabela 4, Rysunek 1)

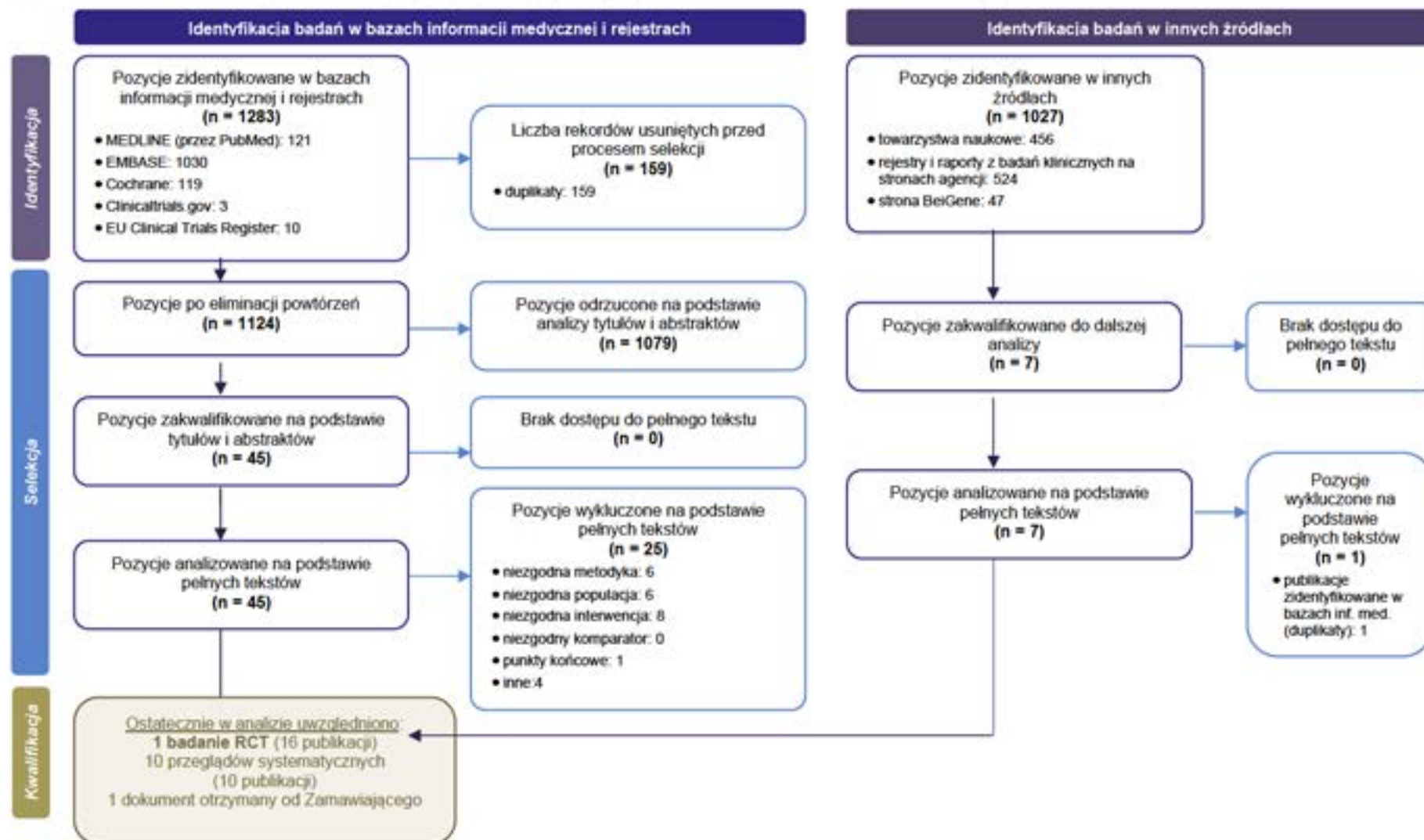
Tabela 4.
Publikacje włączone do analizy klinicznej – przeszukanie dla interwencji

L.p.	Publikacja	Typ publikacji	Ref
Badanie RATIONALE-307			
1.	Wang 2021a*	Publikacja pełnotekstowa	[9]
2.	Lu 2021	Abstrakt i poster konferencyjny	[10, 11]
3.	Lu 2023	Abstrakt i poster konferencyjny	[12, 13]
4.	Wang 2020a	Abstrakt i poster konferencyjny	[14, 15]
5.	Wang 2020b	Abstrakt i poster konferencyjny	[16, 17]
6.	Wang 2021b	Publikacja pełnotekstowa	[18]
7.	Wang 2021c	Abstrakt i prezentacja konferencyjna	[19, 20]
8.	Wang 2021d	Abstrakt, poster prezentacja konferencyjna	[21–23]
9.	Wang 2021e	Abstrakt konferencyjny	[24]
10.	Wang 2022	Abstrakt i poster konferencyjny	[25, 26]
11.	Wang 2024a	Publikacja pełnotekstowa	[27]
12.	Wang 2024b	Abstrakt i poster konferencyjny	[28, 29]
13.	Yu 2021	Abstrakt konferencyjny	[30, 31]
14.	Yu 2022	Abstrakt i poster konferencyjny	[32, 33]
15.	NCT03594747	Raport z clinicaltrials.gov	[34]

L.p.	Publikacja	Typ publikacji	Ref
16.	Raport EMA EPAR oceniający tislelizumab w NDRP		[35]
Przeglądy systematyczne			
1.	Daei Sorkhabi 2023	Publikacja pełnotekstowa	[36]
2.	Fu 2025	Publikacja pełnotekstowa	[37]
3.	Girad 2025	Publikacja pełnotekstowa	[38]
4.	Li 2023	Publikacja pełnotekstowa	[39]
5.	Liu 2021	Publikacja pełnotekstowa	[40]
6.	Liu 2023a	Publikacja pełnotekstowa	[41]
7.	Liu 2025	Publikacja pełnotekstowa	[42]
8.	Messori 2023	Publikacja pełnotekstowa	[43]
9.	Siciliano 2022	Publikacja pełnotekstowa	[44]
10.	Zhao 2022	Publikacja pełnotekstowa	[45]

*Publikacja główna.

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – przeszukanie dla interwencji



3.2. Przeszukanie dla komparatorów

_____ kryteria włączenia do niniejszej analizy spełniło 8 badań randomizowanych.

Dodatkowo autorzy NMA włączyli do sieci porównań 10 badań, które uwzględniają terapie niestanowiące komparatory w niniejszej analizie (Tabela 6). Cztery spośród 10 badań dla terapii niestanowiących komparatorów niniejszej analizy zostało włączonych do sieci porównań w zakresie OS i PFS. Pozostałe 6 badań zostało włączonych do sieci porównań w zakresie oceny bezpieczeństwa terapii. Charakterystyki tych badań zostały przedstawione w Aneksie (B.3).

W wyniku aktualizacji ww. SLR przeprowadzonej przez autorów niniejszej analizy odnaleziono łącznie 1673 pozycje. Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 1514 publikacji. Po wstępnej selekcji na podstawie tytułów i abstraktów do analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 13 publikacji, jednak nie zidentyfikowano żadnego nowego badania spełniającego kryteria kwalifikacji do analizy klinicznej. Zidentyfikowano i włączono natomiast 8 nowych publikacji (raportów EPAR EMA) do wcześniej włączonych badań (Rysunek 2).

Tabela 5.
Badania włączone do analizy klinicznej

L.p.	Badanie	Porównanie	Publikacja	Typ publikacji	Ref
1.	KEYNOTE-407	PBR + P-CTH vs P-CTH	Paz-Ares 2018	Publikacja pełnotekstowa	[46]
2.	KEYNOTE-407 (China ext)	PBR + P-CTH vs P-CTH	Cheng 2021	Publikacja pełnotekstowa	[47]
			Cheng 2022	Abstrakt konferencyjny	[48]
			Reck 2016	Publikacja pełnotekstowa	[49]
3.	KEYNOTE-024	PBR vs P-CTH	Reck 2019	Publikacja pełnotekstowa	[50]
			Satouchi 2021	Publikacja pełnotekstowa	[51]
4.	KEYNOTE-042	PBR vs P-CTH	Mok 2019	Publikacja pełnotekstowa	[52]
			De Castro 2023	Publikacja pełnotekstowa	[53]
5.	IMpower110	ATEZO vs P-CTH	Jassem 2021	Publikacja pełnotekstowa	[54]
			Herbst 2020	Publikacja pełnotekstowa	[55]
6.	CheckMate 9LA	NIV + IPI + P-CTH vs P-CTH	Paz-Ares 2021	Publikacja pełnotekstowa	[56]
			Carbone 2021	Abstrakt konferencyjny	[57]
7.	EMPOWER-Lung1	CEM vs P-CTH	Sezer 2021*	Publikacja pełnotekstowa	[58]
			Özgüroğlu 2023	Publikacja pełnotekstowa	[59]
			Klickap 2023	Publikacja pełnotekstowa	[60]
			Gogishvili 2022	Publikacja pełnotekstowa	[61]
8.	EMPOWER- Lung-3*	CEM + P-CTH vs P-CTH	Kalinka 2023	Abstrakt konferencyjny	[62]
			Makharadze 2023	Publikacja pełnotekstowa	[63]

- a) Brak uwzględnienia badania w NMA dla OS i PFS w subpopulacjach pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 ($\geq 50\%$) oraz 1–49%, w której CEM+ P-CTH stanowi komparator dla TIS.

Tabela 6.

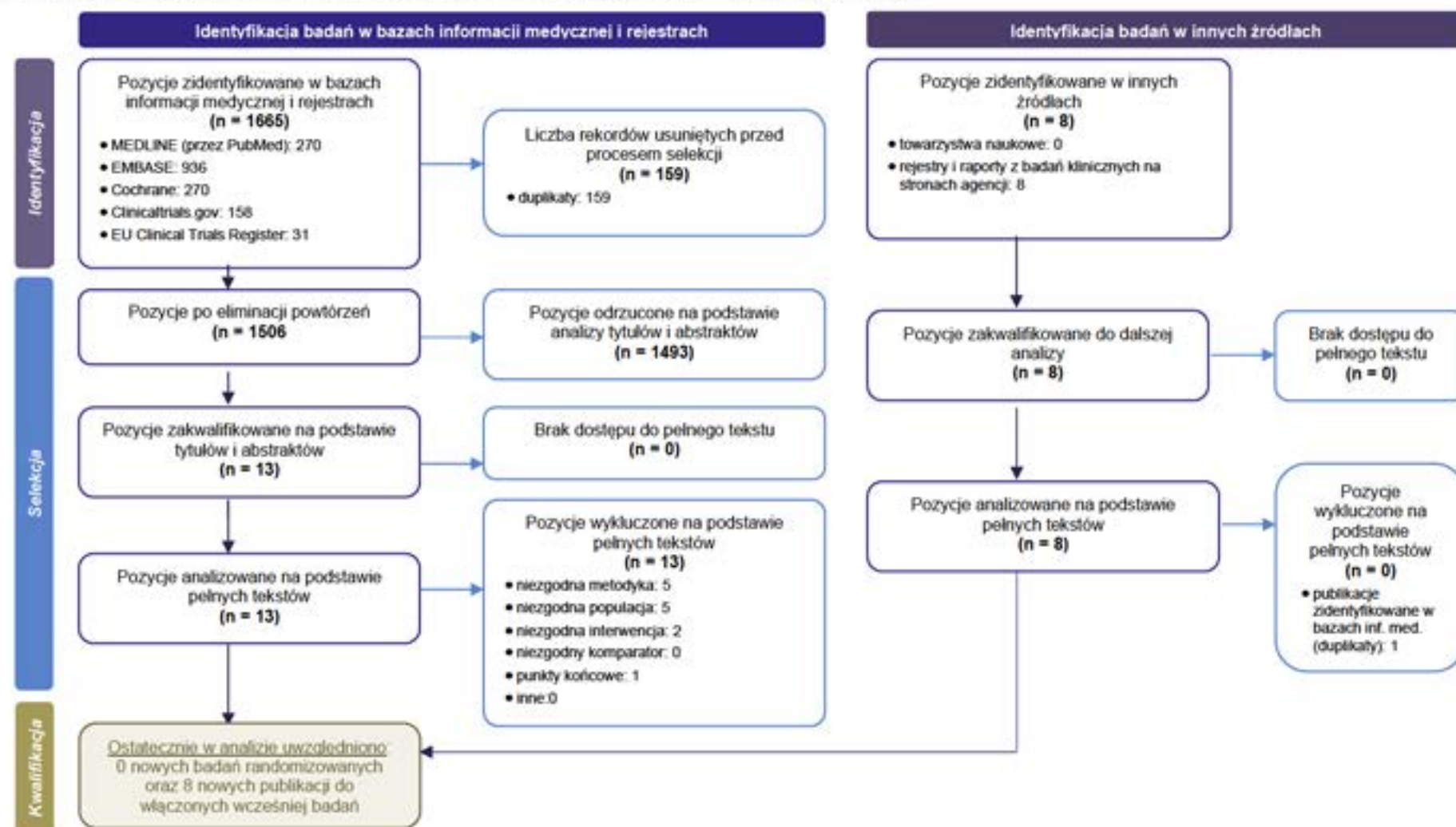
Badania włączone do NMA dla populacji docelowej uwzględniające komparatory niebędące przedmiotem niniejszej analizy

L.p.	Badanie	Porównanie	Publikacja	Typ publikacji	Ref
1.	IMpower131	ATEZO + PAC + KAR vs ATEZO + nab-PAC + KAR vs PAC + KAR	Jotte 2020	Publikacja pełnotekstowa	[64]
2.	CheckMate 227-A	NIV + IPI vs P-CTH	Hellman 2019	Publikacja pełnotekstowa	[65]
3.	GEMSTONE-302	SUG + P-CTH vs P-CTH	Zhou 2023	Publikacja pełnotekstowa	[66]
4.	POSEIDON	DURW + TREM + P-CTH vs P-CTH	Johnson 2022	Publikacja pełnotekstowa	[67]
5.	KEYNOTE-189*	PBR + P-CTH vs P-CTH	Gandhi 2018	Publikacja pełnotekstowa	[68]
			Rodríguez-Abreu 2021	Publikacja pełnotekstowa	[69]
6.	KEYNOTE-021*	PBR + P-CTH vs P-CTH	Langer 2016	Publikacja pełnotekstowa	[70]
			Awad 2021	Publikacja pełnotekstowa	[71]
			Sociński 2018	Publikacja pełnotekstowa	[72]
7.	IMpower150*	ATEZO + BEW + P-CTH vs BEW + P-CTH	Sociński 2021	Publikacja pełnotekstowa	[73]
			Jotte 2020	Publikacja pełnotekstowa	[64]
8.	IMpower130*	ATEZO + P-CTH vs P-CTH	West 2019	Publikacja pełnotekstowa	[74]
9.	ONO-4538-52/TASUKI-52*	NIV + BEW + P-CTH vs BEW + P-CTH	Sugawara 2021	Publikacja pełnotekstowa	[75]
10.	RATIONALE-304*	TIS + PMX + P vs P-CTH	Lu 2021	Publikacja pełnotekstowa	[76]

DURW – durvalumab; TREM – tremelimumab;

a) Badania włączone wyłącznie do NMA dla TRAE ≥ 3 st. (analiza niezależna od histologii nowotworu).

Rysunek 2.
Schemat selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – aktualizacja SLR



4. Charakterystyka i analiza homogeniczności badań

4.1. Badanie RATIONALE-307

Badanie RATIONALE-307 to wieloośrodkowa, otwarta próba kliniczna III fazy przeprowadzona w układzie grup równoległych (typ badania IIA wg AOTMiT). Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa TIS w skojarzeniu z chemioterapią w 1. linii leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym płaskonabłonkowym NDRP.

Pacjentów poddano randomizacji 1:1:1 (TIS + PAC + KAR vs TIS + nab-PAC + KAR vs PAC + KAR) ze stratyfikacją według stadium choroby (IIIB vs IV) i ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych (<1% vs 1%-49% vs ≥50%). Przydziału pacjentów do grupy badanej dokonano za pośrednictwem interaktywnego systemu odpowiedzi (IRT; ang. *interactive response technology system*). W toku kwalifikacji do badania wymagano wyników testu odnośnie do obecności i poziomu ekspresji PD-L1, co odpowiada populacji z wniosku refundacyjnego.

Do badania włączano pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym, wcześniej nieleczonym systemowo płaskonabłonkowym NDRP, bez kwalifikacji do leczenia operacyjnego lub radioterapii. Pacjenci musieli spełnić wymóg stanu sprawności ≤1 wg ECOG.

360 pacjentów spełniło kryteria włączenia do badania (populacja ITT). Przydzielono ich do jednej z grup:

- 120 do grupy A: TIS + PAC + KAR,
- 119 do grupy B: P-CTH (TIS + nab-PAC + KAR),
- 121 do grupy C: P-CTH (PAC+ KAR; Rysunek 3).

Ze względu na brak refundacji nab-PAC w Polsce schemat TIS + nab-PAC + KAR nie był przedmiotem niniejszej analizy i nie przedstawiano charakterystyki pacjentów ani wyników dla chorych przydzielonych do grupy B.

Pacjenci otrzymywali leczenie według schematu:

- grupa badana (TIS + PAC + KAR):
 - TIS dożylnie w dawce 200 mg co 3 tygodnie, w 1. dniu każdego cyklu leczenia, wlew w 1. cyklu trwał 60 minut, jeżeli procedura była dobrze tolerowana czas wlewu w pozostałych cyklach wynosił 30 minut,
 - PAC dożylnie w dawce 175 mg/m² co 3 tygodnie w 1. dniu każdego cyklu leczenia,
 - KAR dożylnie w dawce AUC 5, podawana po zakończeniu podania PAC;

- grupa kontrolna (P-CTH):
 - PAC dożylnie w dawce 175 mg/m² co 3 tygodnie w 1. dniu każdego cyklu leczenia,
 - KAR dożylnie w dawce AUC 5, podawana po zakończeniu podania PAC.

Podawanie TIS było prowadzone do momentu braku korzyści klinicznej lub wystąpienia nieakceptowalnego poziomu toksyczności. P-CTH podawano przez 4–6 cykli (zgodnie z decyzją badacza), do progresji choroby wg kryteriów RECIST v1.1 lub nieakceptowanego poziomu toksyczności, z zależności od tego, co wystąpiło jako pierwsze. W badaniu dozwolono *cross-over* pacjentów z grupy C i rozpoczęcie monoterapii TIS, jeśli stwierdzono progresję choroby według niezależnej komisji. Monoterapię TIS otrzymało 71 pacjentów (59%). Ponadto 6 pacjentów po stwierdzonej progresji otrzymało leczenie lekiem antyPD-1 lub antyPD-L1.

Charakterystyka wyjściowa populacji badania była porównywalna między grupami. Mediana wieku pacjentów wynosiła 60 lat w grupie badanej i 62 lata w grupie kontrolnej. Kobiety stanowiły odpowiednio 11% i 8% pacjentów. Do badania włączano wyłącznie pacjentów z wynikiem 0–1 w skali ECOG, a u większości pacjentów w obu grupach (74%) stopień sprawności wynosił 1. Około 80% pacjentów w obu grupach paliło papierosy w przeszłości lub w momencie badania przesiewowego. Choroba w stadium przerzutowym występowała u 68% i 64% pacjentów odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej, a najczęstszą lokalizacją przerzutów były kości (20% vs 17%).

Badanie RATIONALE-307 zostało zakończone, a wyniki raportowano dla 4 okresów obserwacji:

- 1: w dniu odcięcia danych (*cut-off*) 6 grudnia 2019 roku mediana okresu obserwacji [95% CI] wyniosła 8,6 mies. [8,1; 9,0],
- 2: w dniu odcięcia danych (*cut-off*) 30 września 2020 roku mediana okresu obserwacji wyniosła 16,7 mies.,
- 3: w dniu odcięcia danych (*cut-off*) 15 lipca 2022 roku mediana okresu obserwacji wyniosła 20,5 mies.,
- 4: w dniu odcięcia danych (*cut-off*) 28 kwietnia 2023 roku mediana okresu obserwacji (zakres) wyniosła 50,3 mies. (46,5–57,0); analiza *ad-hoc*.

Najnowsze wyniki badania RATIONALE-307 obejmują analizę, w ramach której określano długoterminowe wyniki leczenia TIS + PAC + KAR, odnoszące się do OS jak i wpływ *cross-over* na wyniki leczenia grupy kontrolnej. Spośród wszystkich pacjentów leczonych KAR + PAC 77 (64%) rozpoczęło leczenie terapią antyPD-1 lub antyPD-L1, w tym 71 (59%) TIS w monoterapii.

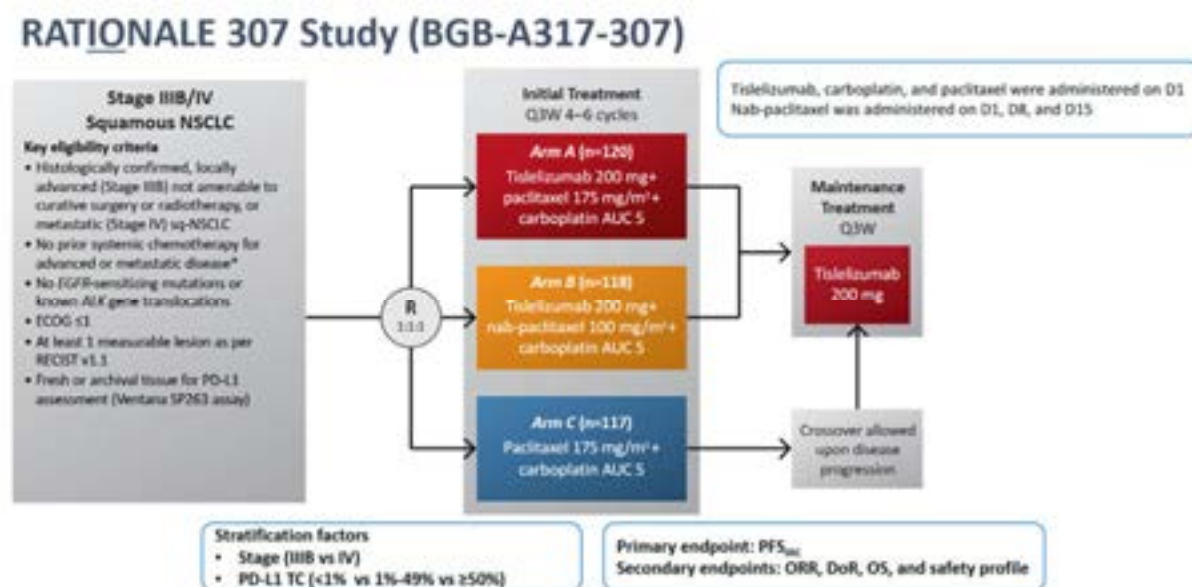
Pierwszorzędownym punktem końcowym badania RATIONALE-307 było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w populacji ITT, oceniane przez niezależną komisję, określone jako czas od randomizacji do pierwszej obiektywnie udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi pierwsze, wg RECIST v1.1. Pozostałe punkty końcowe (drugorzędowe) to odpowiedź na leczenie (ORR), określone jako odsetek pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź (CR) lub częściowa odpowiedź (PR), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR), przeżycie całkowite (OS) oraz bezpieczeństwo terapii i jakość życia pacjentów.

Analizę skuteczności przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT), uwzględniając wszystkich zrandomizowanych pacjentów. Bezpieczeństwo oceniono zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT; ang. *modified intention to treat*), uwzględniając pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku.

Ryzyko błędu systematycznego wg RoB 2 Cochrane w badaniu RATIONALE-307 oceniono jako niskie we wszystkich analizowanych obszarach. Pomimo braku zaślepienia w badaniu nie zaobserwowano odstępstw od stosowania przypisanej interwencji wynikających z kontekstu badania, zatem zgodnie z algorytmem oceny wiarygodności badania wg Cochrane ryzyko błędu w domenie 2. pozostaje niskie. Sponsorem badania była firma BeiGene Ltd.

Szczegółową charakterystykę i ocenę wiarygodności badania RATIONALE-307 przedstawiono w Aneksie (A.2).

Rysunek 3.
Schemat badania RATIONALE-307



Źródło grafiki: [15]

4.2. Analiza homogeniczności badań

Obserwowano nieznaczne różnice względem metodyki pomiędzy badaniami spełniającymi kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej. Wszystkie badania zostały zaprojektowane jako wieloośrodkowe próby kliniczne III fazy w układzie grup równoległych. W większości badań pacjenci i badacze byli świadomi rodzaju przyjmowanych terapii, natomiast w 3 (KEYNOTE-407, KEYNOTE-407 China ext. oraz EMPOWER-Lung 3) spośród 9 badań zastosowano podwójne zaślepienie. W 4 badaniach pierwszorzędnym punktem końcowym było PFS, a w 5 OS. We wszystkich badaniach stosowano stratyfikację ze względu na poziom ekspresji PD-L1 i/lub typ histologiczny nowotworu (Tabela 7).

Pewne różnice pomiędzy ocenianymi badaniami zidentyfikowano w charakterystyce pacjentów dotyczącej stadium zaawansowania NDRP. W badaniu RATIONALE-307 około 1/3 pacjentów miało lokalnie zaawansowany NDRP, natomiast w badaniach dla komparatorów udział pacjentów z tym stopniem zaawansowania był mniejszy (0–16%). Umiarkowaną heterogeniczność obserwowano względem pochodzenia pacjentów. Badanie kliniczne dla TIS+ PAC+ KAR (RATIONALE-307) zostało przeprowadzone wśród pacjentów pochodzenia azjatyckiego (100%), podobnie w badaniu KEYNOTE-407 China ext, natomiast w pozostałych badaniach dla komparatorów dominowali pacjenci rasy białej (78–90%). Populacje włączonych badań różniły się pod względem odsetka pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP, ale jak zaznaczono wyżej w większości badań ujęto stratyfikację ze względu na typ histologiczny co umożliwiało wyodrębnienie homogennych grup pacjentów pod względem tej cechy (Tabela 8).

W NMA nie przedstawiono wyników porównania pośredniego TIS + PAC+ KAR vs ATEZO w populacji pacjentów z ekspresją $\geq 50\%$ w zakresie PFS co było spowodowane brakiem tego typu wyników dla podgrupy obejmującej wyłącznie pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP w badaniu IMpower110 (Tabela 10). Mając na uwadze to ograniczenie, w ramach niniejszej analizy przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Büchera TIS + PMX + P vs ATEZO względem PFS opierając się na danych z badania IMpower110. W porównaniu tym uwzględniono szerszą populację pacjentów stosujących ATEZO tj. pacjentów z niepłasko i płaskonabłonkowym NDRP (Tabela 11).

Jak zaznaczono w Rozdz.3.2 autorzy NMA włączyli poza badaniami spełniającymi kryteria włączenia do niniejszej analizy dodatkowo 10 badań, które uwzględniają komparator niebędący przedmiotem niniejszej analizy. Spośród 10 badań 4 (IMpower131, GEMSTONE-302, POSEIDON, CheckMate 227) zostały włączone do sieci porównań względem OS, PFS w populacji docelowej, czyli pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP. Pozostałe 9 badań zostało włączonych do sieci porównującej terapie w zakresie występowania TRAE ≥ 3 .st. niezależnie od histologii NDRP i poziomu ekspresji PD-L1 (Rysunek 4, Rysunek 5, Rysunek 6, Rysunek 7, Rysunek 8, , Rysunek 9, Rysunek 10, Rysunek 11). Szerzej opisana analiza homogeniczności wszystkich badań włączonych do NMA znajduje się w dokumencie źródłowym przedstawiającym wyniki NMA [2].

Tabela 7.
Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy w zakresie metodyki

Badanie	Porównanie	Faza badania	Zasłepienie	Pierwszorzędowy punkt końcowy	Czynniki stratyfikacji	Cross-over	Najdłuższa mediana OB. uwzględniona w NMA
Badania dla komparatorów uwzględnione w NMA							
RATIONALE-307	TIS + PAC + KAR vs P-CTH	III	NIE	PFS	• stadium choroby (IIIB vs IV); • ekspresja PD-L1 w komórkach nowotworowych (<1% vs 1%-49% vs ≥50%).	TAK	50,3 mies.
KEYNOTE-407	PBR + P-CTH vs P-CTH	III	Podwójne	PFS	• stosowany rodzaj taksanu (paklitaksel vs nab-paklitaksel) • poziom ekspresji PD-L1 (≥1% vs <1%) • region geograficzny/miejsce rekrutacji pacjentów (Wschodnia Azja vs reszta świata)	TAK	56,9 mies.
KEYNOTE-407 (China ext.)	PBR + P-CTH vs P-CTH	III	Podwójne	PFS	• stosowany rodzaj taksanu (paklitaksel vs nab-paklitaksel) • poziom ekspresji PD-L1 (≥1% vs <1%) stratyfikacją według statusu	TAK	28,1 mies.
KEYNOTE-024	PBR vs P-CTH	III	NIE	PFS	• stan sprawności ECOG (0 vs 1), • typ histologiczny nowotworu (płaskonabłonkowy vs niepłaskonabłonkowy) • miejsce rekrutacji (Azja Wschodnia vs pozostałe regiony)	TAK	59,9 mies.
KEYNOTE-042	PBR vs P-CTH	III	NIE	OS	• region geograficzny/miejsce rekrutacji pacjentów (Wschodnia Azja vs reszta świata), • stan sprawności ECOG (0 vs 1), • typ histologiczny nowotworu (płaskonabłonkowy vs niepłaskonabłonkowy NDRP), • ekspresja PD-L1 (1%-49% vs ≥50%)	NIE	61,1 mies.
IMpower110	ATEZO vs P-CTH	III	NIE	OS	• płeć (męska vs żeńska), • stopień sprawności ECOG (0 vs 1), • typ histologiczny nowotworu (niepłaskonabłonkowy vs płaskonabłonkowy) • ekspresja PD-L1 (TC1/2/3 i/ lub jakkolwiek IC vs TC0 i C1/2/3).	NIE	42,6 mies.
CheckMate 9LA	NIV + IPI + P-CTH vs P-CTH	III	NIE	OS	• poziom ekspresji PD L1 (≥1% vs <1%), • płeć, • typ histologiczny (niepłaskonabłonkowy vs płaskonabłonkowy)	NIE	30,7 mies.

Badanie	Porównanie	Faza badania	Zaślepienie	Pierwszorzędowy punkt końcowy	Czynniki stratyfikacji	Cross-over	Najdłuższa mediana OB. uwzględniona w NMA
EMPOWER-Lung 1	CEM vs P-CTH	III	NIE	OS	• typ histologiczny nowotworu (płaskonabłonkowy vs niepłaskonabłonkowy) • miejsce rekrutacji (Europa vs Azja vs pozostałe regiony)	TAK	10,8 mies.
EMPOWER-Lung 3	CEM + P-CTH vs P-CTH	III	Podwójne	OS	• typ histologiczny nowotworu (niepłaskonabłonkowy vs płaskonabłonkowy); • poziom ekspresji PD-L1 (<1 vs 1–49% vs ≥50%)	NIE	28,4 mies.
Badania włączone do NMA uwzględniające komparatory niebędące przedmiotem niniejszej analizy							
IMpower131	ATEZO + KAR + PAC vs ATEZO + KAR + n-PAC vs KAR + n-PAC	III	NIE	PFS, OS	• płeć (męska vs żeńska), • przerzuty do wątroby (tak vs nie), • ekspresja PD-L1 (TC3 i jakiegokolwiek IC vs TC0/1/2 i IC2/3 vs TC0/1/2 i IC0/1)	NIE	bd
CheckMate 227	NIV + IPI vs P-CTH	III	NIE	OS	• typ histologiczny nowotworu (płaskonabłonkowy vs niepłaskonabłonkowy)	NIE	66,7 mies.
GEMSTONE-302	SUGE vs P-CTH	III	Podwójne	PFS	• stopień sprawności ECOG (0 vs 1), • typ histologiczny nowotworu (płaskonabłonkowy vs niepłaskonabłonkowy), • poziom ekspresji PD-L1 (<1 vs 1–49% vs ≥50%),	TAK	17,8 mies.
POSEIDON	TRE + DURW + P-CTH vs DURW + P-CTH vs P-CTH	III	NIE	PFS	• stadium zaawansowania nowotworu (IVA vs IVB) • typ histologiczny nowotworu (niepłaskonabłonkowy vs płaskonabłonkowy); • poziom ekspresji PD-L1 (<50% i ≥50%)	NIE	34,9 mies.

OB. – obserwacja; DURW – durwatumab; SUGE – sugemalimab

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

Badanie	Leczenie	N	Wiek (lata)	Kobiety (%)	Rasa (%)			Typ histologiczny NDRP (%)		Stadium zaawansowania (%)		ECOG (%)	
					Biała	Azjatycka	Inna	N	P	Lokalnie zaawansowany	Przerzutowy	0	1
Badania dla komparatorów uwzględnione w NMA													
RATIONALE-307	TIS + PAC + KAR	120	60 (41–74)	11%	0%	100%	0%	0%	100%	32%	68%	26%	74%
	P-CTH*	121	62 (34–74)	8%	0%	100%	0%	0%	100%	36%	64%	26%	74%
KEYNOTE-024	PBR	154	64,5 (33–90)	40%	bd	bd	bd	81%	19%	0%	100%	35%	64%
	P-CTH	151	66,0 (38–85)	37%	bd	bd	bd	82%	18%	0%	100%	35%	65%
KEYNOTE-042	PBR	637	63,0 (57–69)	29%	bd	bd	bd	62%	38%	12%	88%	31%	69%
	P-CTH	637	63,0 (57–69)	29%	bd	bd	bd	61%	39%	13%	87%	30%	70%
KEYNOTE-407	PBR + P-CTH	278	65 (29–87)	21%	bd	bd	bd	0%	98%	0%	100%	26%	74%
	P-CTH	281	65 (36–88)	16%	bd	bd	bd	0%	98%	0%	100%	32%	68%
KEYNOTE-407 (China ext.)	PBR + P-CTH	65	63 (31–76)	5%	0%	100%	0%	0%	98%	0%	100%	31%	69%
	P-CTH	60	63 (39–78)	5%	0%	100%	0%	0%	100%	0%	100%	18%	82%
IMpower110	ATEZO	277	64 (30–81)	29%	82%	16%	2%	69%	31%	0%	100%	35%	65%
	P-CTH	277	65 (30–87)	30%	87%	11%	2%	70%	30%	0%	100%	37%	63%
CheckMate 9LA	NIV + IPI + P-CTH	361	65 (35–81)	30%	89%	8%	3%	69%	31%	0%	100%	31%	68%
	P-CTH	358	65 (26–86)	30%	88%	8%	4%	69%	31%	0%	100%	31%	68%
EMPOWER-Lung1	CEM	356	63 (58–69)	12%	79%	11%	10%	55%	45%	18%	82%	27%	73%
	P-CTH	354	64 (57–69)	17%	78%	11%	11%	57%	43%	15%	85%	27%	73%
EMPOWER-Lung3	CEM + PAC+ P	312	63 (57–68)	14%	96%	14%	0%	57%	43%	14%	86%	16%	83%
	P-CTH	154	63 (57–68)	16%	90%	10%	0%	56%	44%	16%	84%	12%	87%

Badanie	Leczenie	N	Wiek (lata)	Kobiety (%)	Rasa (%)			Typ histologiczny NDRP (%)		Stadium zaawansowania (%)		ECOG (%)	
					Biała	Azjatycka	Inna	N	P	Lokalnie zaawansowany	Przerzutowy	0	1
Badania włączone do NMA uwzględniające komparatory niebędące przedmiotem niniejszej analizy													
IMpower131	ATEZO + KAR + PAC	338	66 (43–85)	18%	86%	10%	4%	0%	100%	0%	100%	32%	68%
	P-CTH	340	65 (38–86)	19%	85%	11%	4%	0%	100%	0%	100%	32%	67%
CheckMate 227	NIV + IPI	583	64 (26–87)	33%	bd	bd	bd	72%	28%	0%	100%	35%	65%
	P-CTH	583	64 (29–87)	34%	bd	bd	bd	72%	28%	0%	100%	33%	66%
GEMSTONE-302	SUGE	320	62 (56–67)	21%	0%	100%	0%	60%	40%	0%	100%	18%	82%
	P-CTH	159	64 (56–68)	19%	0%	100%	0%	60%	40%	0%	100%	16%	84%
POSEIDON	TRE + DURW + P-CTH	338	63 (27–87)	20%	61%	29%	10%	63%	37%	0%	100%	33%	67%
	P-CTH	337	64 (32–84)	26%	53%	36%	11%	63%	37%	0%	100%	32%	68%

N – niepłaskonabłonkowy; P – płaskonabłonkowy

a) PAC + KAR

Tabela 9.

Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy w zakresie wyników skuteczności w grupie kontrolnej^a dla populacji pacjentów leczonych w 1. linii z płaskonabłonkowym NDRP

Badanie	Skład grupy kontrolnej (P-CTH)	Mediana OB.	Mediana OS	Mediana PFS
Badania dla komparatorów uwzględnione w NMA				
RATIONALE-307	PAC + KAR	50,3 mies.	19,4 mies. [bd, bd]	5,5 mies. [4,2; 5,6]
KEYNOTE-024	PAC lub GEM + KAR/CIS	25,2 mies.	14,2 mies.	bd
KEYNOTE-042	PMX/PAC + KAR	12,8 mies.	bd	bd
KEYNOTE-407	PAC/nab-PAC + KAR	56,9 mies.	11,6 mies. [10,1; 13,7]	5,1 mies. [4,3; 6]
KEYNOTE-407 China ext.	PAC/nab-PAC + KAR	44,9 mies.	bd	bd
IMpower110	PMX lub GEM + KAR/CIS	31,3 mies.	16,5 mies. [bd, bd]	bd
ChekMate9LA	PAC + KAR	13,2 mies.	9,1 mies. [7,2; 11,6]	4,3 mies. [4,2; 4,7]
EMPOWER-Lung 1	PAC + KAR	10,8 mies.	bd	bd
EMPOWER-Lung 3	PAC + KAR	28,4 mies.	bd	bd

a) Ze względu na ograniczone raportowanie median OS i PFS dla subpopulacji pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 (≥50%) przedstawiono wyniki dla szerszej populacji tj. pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP.

Tabela 10.

Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy w zakresie dostępności punktów końcowych dla populacji pacjentów leczonych w 1. linii z płaskonabłonkowym NDRP

Badanie	Porównanie	OS	PFS
RATIONALE-304	TIS + PAC + P vs P-CTH	✓	✓
KEYNOTE-024	PBR vs P-CTH	✓	✓
KEYNOTE-042	PBR vs P-CTH	✓	✓
KEYNOTE-407	PBR+ PAC + KAR vs P-CTH	✓	✓
KEYNOTE-407 China ext.	PBR+ PAC + KAR vs P-CTH	✓	✓
ChekMate9LA	NIV + IPI + P-CTH vs P-CTH	✓	✓
IMpower110	ATEZO vs P-CTH	✓	X (dane łączne dla niepłasko i płaskonabłonkowego NDRP)
EMPOWER-Lung 1	CEM vs P-CTH	✓	✓
EMPOWER-Lung 3	CEM + PAC+ P vs P-CTH	✓	✓

Tabela 11.

Podejście do analizy poszczególnych punktów końcowych w ramach porównania TIS + PAC + KAR z komparatorami dla populacji pacjentów leczonych w 1. linii z płaskonabłonkowym NDRP

Komparator dla TIS + PAC + KAR	POPULACJA	OS	PFS	Odpowiedź na leczenie	Bezpieczeństwo
P-CTH	Niezależnie od ekspresji PD-L1	Porównanie bezpośrednie (badanie RATIONALE-307)			
PBR		Porównanie pośrednie metodą NMA			
ATEZO	≥50%	Porównanie pośrednie metodą NMA	Porównanie pośrednie metodą Büchera	Zestawienie wyników	Porównanie pośrednie metodą NMA (TRAE ≥3.st.) oraz zestawienie szczegółowych TEAE i TRAE ≥3.st
CEM		Porównanie pośrednie metodą NMA			
PBR + PBR + KAR	1–49%	Porównanie pośrednie metodą NMA			
NIV + IPI +P-CTH		Porównanie pośrednie metodą Büchera			
PBR + PAC + KAR	<1%	Porównanie pośrednie metodą NMA			
NIV + IPI +P-CTH		Porównanie pośrednie metodą NMA			
CEM + PAC+ P	≥1%	Porównanie pośrednie metodą NMA			

[Redacted content]

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



5. Wyniki analizy klinicznej

5.1. Porównanie bezpośrednio TIS + PAC + KAR vs P-CTH

5.1.1. Progresa choroby

Stosowanie schematu TIS + PAC + KAR w porównaniu ze schematem P-CTH wiązało się z istotną statystycznie, 55-procentową redukcją ryzyka wystąpienia progresji choroby ocenianej wg niezależnej komisji (Tabela 12).

W 36. mies. od randomizacji estymowane prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji w ocenie badacza było prawie 6-krotnie wyższe u pacjentów leczonych TIS + PAC + KAR niż u pacjentów leczonych P-CTH (Tabela 13).

Autorzy badania przeprowadzili analizę w warstwach dla przeżycia wolnego od progresji choroby. W ramach analiz warstwowych nie wykazano statystycznie istotnej interakcji pomiędzy wyodrębnionymi podgrupami (wartość p dla interakcji >0,05), co oznacza, że przewaga TIS + PAC + KAR nad P-CTH odnośnie do PFS dotyczy całej analizowanej populacji niezależnie od obecności (lub braku) porównywanych cech (Tabela 14).

Tabela 12.
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania TIS + PAC + KAR vs PAC + KAR w leczeniu 1. linii płaskonabłonkowego NDRP

Mediana okresu obserwacji [95% CI]	TIS + PAC + KAR		P-CTH		TIS + PAC + KAR vs P-CTH	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p*
W ocenie niezależnej komisji						
50,3 mies. (46,5–57,0) *	120	7,7 mies. [6,7; 9,9] ^b	121	5,5 mies. [4,2; 5,6] ^b	0,45 [0,33; 0,62]	bd
16,7 mies. [bd] ^a	120	7,7 mies. [6,7; 10,4] ^a	121	5,5 mies. [4,2; 5,6] ^b	0,45 [0,33; 0,62]	<0,0001
8,6 mies. [8,1; 9,0]	120	7,6 mies. [6,0; 9,8]	121	5,5 mies. [4,2; 5,7]	0,52 [0,37; 0,74]	<0,001
W ocenie badacza						
16,7 mies. [bd]	120	9,6 mies. [7,6; 11,8]	121	5,5 mies. [4,2; 5,7]	0,34 [0,25; 0,47]	bd
8,6 mies. [8,1; 9,0]	120	9,6 mies. [7,6; 11,8]	121	5,5 mies. [4,2; 5,8]	0,36 [0,25; 0,52]	<0,0001

*Wartość raportowana przez autorów badania; **Wartość raportowana w posterze konferencyjnym Wang 2022 [26].

a) Dane pochodzą z posteru konferencyjnego Wang 2024b [29].

b) Dane pochodzą z publikacji Wang 2024a

Tabela 13.

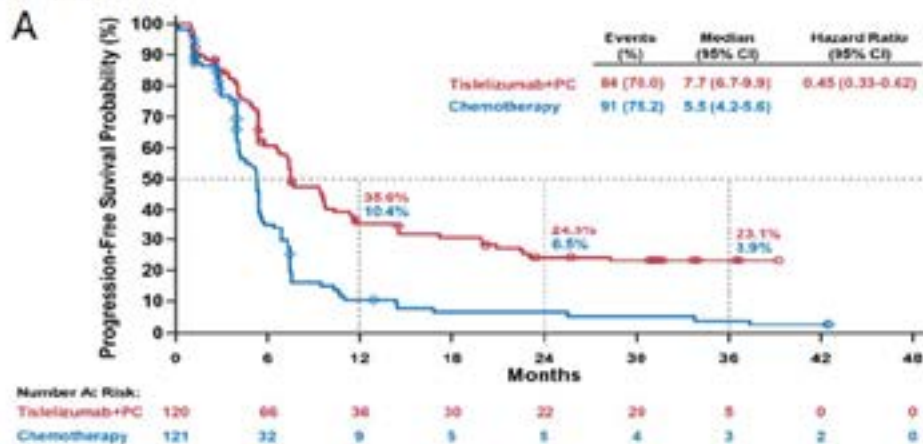
Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji choroby (PFS) dla porównania TIS + PAC + KAR vs P-CTH w leczeniu 1. linii płaskonabłonkowego NDRP

Mediana okresu obserwacji	Czas od randomizacji	TIS + PAC + KAR		P-CTH	
		N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
50,3 mies.	12 mies.	120	35,6% [bd; bd]	121	10,4% [bd; bd]
	24 mies.	120	24,3% [bd; bd]	121	6,5% [bd; bd]
	36 mies.	120	23,1% [bd; bd]	121	3,9% [bd; bd]

Dane pochodzą z posteru konferencyjnego Wang 2024b [29].

Wykres 1.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania TIS + PAC + KAR vs P-CTH w leczeniu 1. linii płaskonabłonkowego NDRP



Źródło grafiki: poster konferencyjny Wang 2024b [29]. Mediana okresu obserwacji 50,3 mies. (data odcięcia danych: 28 kwietnia 2023 roku)

Tabela 14.

Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) dla porównania TIS + PAC + KAR vs P-CTH w leczeniu 1. linii płaskonabłonkowego NDRP (data odcięcia danych: 30 września 2020 roku)

Podgrupa		n/N	TIS + PAC + KAR vs P-CTH	
			HR [95% CI]	Wartość p dla interakcji
Ogółem		166/241	0,47 [0,34; 0,64]	x
Wiek	<65	120/166	0,45 [0,31; 0,66]	0,688
	≥65	46/75	0,52 [0,29; 0,94]	
Płeć	Żeńska	15/23	0,34 [0,12; 0,99]	0,523
	Męska	151/218	0,49 [0,36; 0,69]	
ECOG	0	44/63	0,64 [0,35; 1,17]	0,221
	1	122/178	0,41 [0,28; 0,60]	
Palenie tytoniu	Nigdy	36/47	0,41 [0,21; 0,80]	0,645
	Obecnie lub w przeszłości	130/194	0,49 [0,34; 0,70]	
Stadium choroby	IIIB	56/82	0,38 [0,22; 0,67]	0,400
	IV	110/159	0,51 [0,35; 0,75]	
Przerzuty do wątroby	Tak	21/29	0,53 [0,21; 1,30]	0,738
	Nie	145/212	0,45 [0,32; 0,63]	
PD-L1	<1%*	62/92	0,57 [0,34; 0,94]	0,353
	≥1%	102/144	0,42 [0,28; 0,63]	

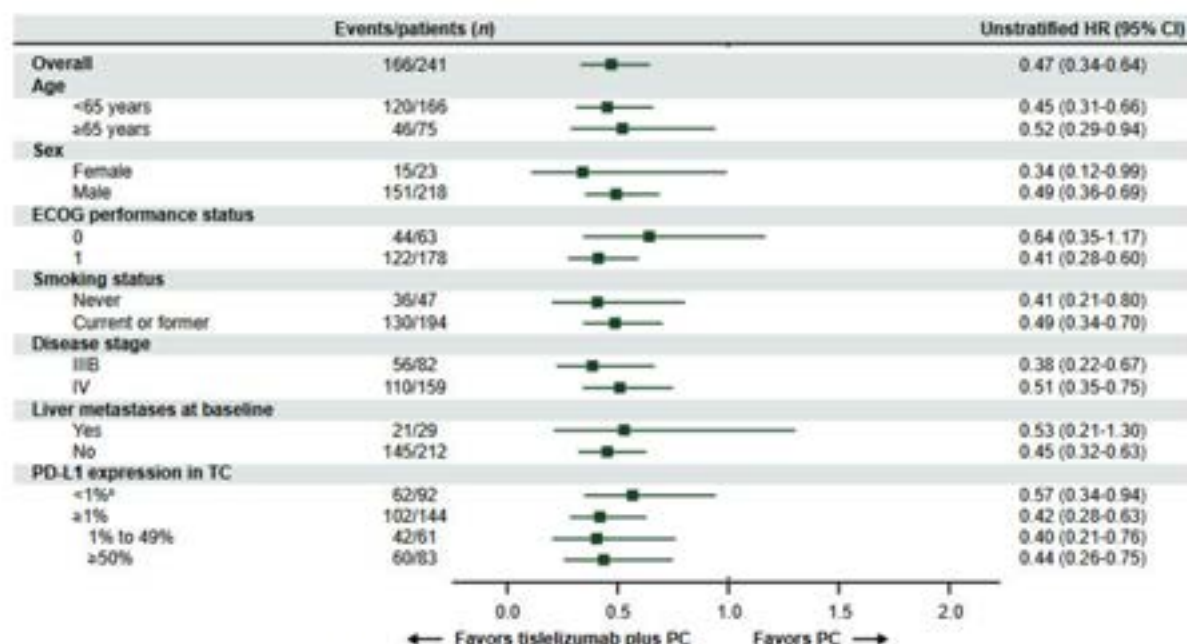
Podgrupa	n/N	TIS + PAC + KAR vs P-CTH	
		HR [95% CI]	Wartość p dla interakcji
1–49%	42/61	0,40 [0,21; 0,76]	0,975
≥50%	60/83	0,44 [0,26; 0,75]	
≥1%	102/144	0,42 [0,28; 0,63]	

Dane pochodzą z publikacji Wang 2024a [27]. Mediana okresu obserwacji: 16,7 mies.

* W podgrupie nie uwzględniono pacjentów z nieoszacowaną ekspresją PD-L1.

Wykres 2.

Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) dla porównania TIS + PAC + KAR vs P-CTH w leczeniu 1. linii płaskonabłonkowego NDRP (data odcięcia danych: 30 września 2020 roku)



Źródło grafiki: publikacja Wang 2024a [27]. Mediana okresu obserwacji: 16,7 mies.

5.1.2. Przeżycie całkowite

Odnotowana wartość HR wykazała istotną statystycznie, 33-procentową redukcję ryzyka zgonu występującą w grupie TIS + PAC + KAR w porównaniu z grupą P-CTH. Potwierdzeniem skuteczności schematu zawierającego TIS były wyniki z cenzorowaniem pacjentów z grupy P-CTH, którzy rozpoczęli leczenie TIS lub innego leku antyPD-L1 lub antyPD-1 po wcześniej stwierdzonej progresji choroby – w analizie uwzględniającej *cross-over* wykazano, że stosowanie TIS + PAC + KAR przyczynia się do znamiennej statystycznie 47-procentowej redukcji ryzyka w porównaniu z P-CTH (Tabela 15, Wykres 3, Wykres 4).

Estymowany odsetek pacjentów z przeżyciem całkowitym w 48. miesiącu od randomizacji wynosił 32% w grupie leczonej TIS + PAC + KAR i 19% w grupie P-CTH, a w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 35 cykli TIS odsetek ten wyniósł 97,5% (Tabela 16, Tabela 17).

Autorzy badania RATIONALE-307 przeprowadzili analizę warstwową dla przeżycia całkowitego pacjentów wyodrębnionych ze względu na wiek, płeć stan sprawności ECOG, stadium choroby, palenie

tytoniu oraz ekspresję PD-L1. Należy zaznaczyć, że w analizie uwzględniono dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 16,7 mies. Nie wykazano istotnej statystycznie interakcji pomiędzy wyodrębnionymi podgrupami (wartość p dla interakcji >0,05) co oznacza, że obserwowany efekt terapeutyczny TIS + PAC + KAR odnośnie do przeżycia całkowitego dotyczy całej analizowanej populacji niezależnie od obecności (lub braku) analizowanych cech (Tabela 18, Wykres 5).

Tabela 15.
Przeżycie całkowite (OS) dla porównania TIS + PAC + KAR vs P-CTH w leczeniu 1. linii płaskonabłonkowego NDRP

Mediana okresu obserwacji	TIS + PAC + KAR		P-CTH		TIS + PAC + KAR vs P-CTH	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p
Wyniki bez uwzględnienia cross-over						
50,3 mies. ^a	120	26,1 mies. [bd; bd]	121	19,4 mies. [bd; bd]	0,67 [0,49; 0,92]	bd
20,5 mies. ^b	120	26,1 mies. [19,0; 33,8]	121	19,4 mies. [16,0; 23,4]	0,69 [0,50; 0,95]	bd
16,7 mies. ^b	120	22,8 mies. [19,1; NE]	121	20,2 mies. [16,0; NE]	0,68 [0,46; 1,01]	bd
8,6 mies.	120	NR [NR; NR]	121	NR [NR; NR]	bd	bd
Wyniki z uwzględnieniem cross-over						
50,3 mies. ^a	120	26,1 mies. [19,0; 33,8]	121	16,0 mies. [13,3; 20,5]	0,53 [0,34; 0,84]	bd
16,7 mies. (bd) ^b	120	22,8 mies. [19,1; NE]	121	17,2 mies. [12,2; NE]	0,57 [0,35; 0,93]	bd

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

a) Dane pochodzą z publikacji Wang 2024b [28].

b) Dane pochodzą z publikacji Wang 2024a [27].

Tabela 16.
Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym (OS) dla porównania TIS + PAC + KAR vs P-CTH w leczeniu 1. linii płaskonabłonkowego NDRP

Mediana okresu obserwacji	Czas od randomizacji	TIS + PAC + KAR		P-CTH	
		N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
20,5 mies. ^a	12 mies.	120	72,7% [63,7%; 79,9%]	121	69,8% [60,3%; 77,4%]
	24 mies.	120	53,0% [43,6%; 61,6%]	121	40,4% [31,2%; 49,4%]
	36 mies.	120	38,2% [29,4%; 46,9%]	121	29,1% [20,9%; 37,8%]
50,3 mies. ^b	48 mies.	120	32,2% [23,8%; 40,9%]	121	19,2% [12,0%; 27,7%]

a) Dane pochodzą z publikacji Wang 2024a [27].

b) Dane pochodzą z publikacji Wang 2024b [28].

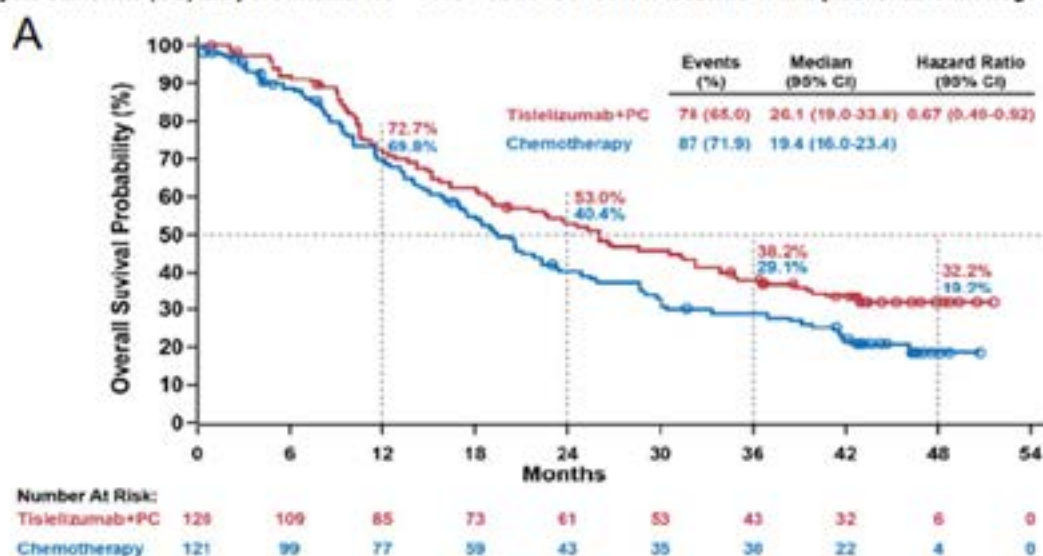
Tabela 17.
Estymowany odsetek pacjentów z przeżyciem całkowitym (OS) w populacji pacjentów, którzy otrzymali ≥35 cykli leczenia TIS

Czas od randomizacji	TIS + PAC + KAR	
	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
48 mies.	42	97,5% [83,5%; 99,6%]

Dane pochodzą z posteru konferencyjnego Wang 2024b [29].

Wykres 3.

Przeżycie całkowite (OS) dla porównania TIS + PAC + KAR vs P-CTH w leczeniu 1. linii płaskonabłonkowego NDRP

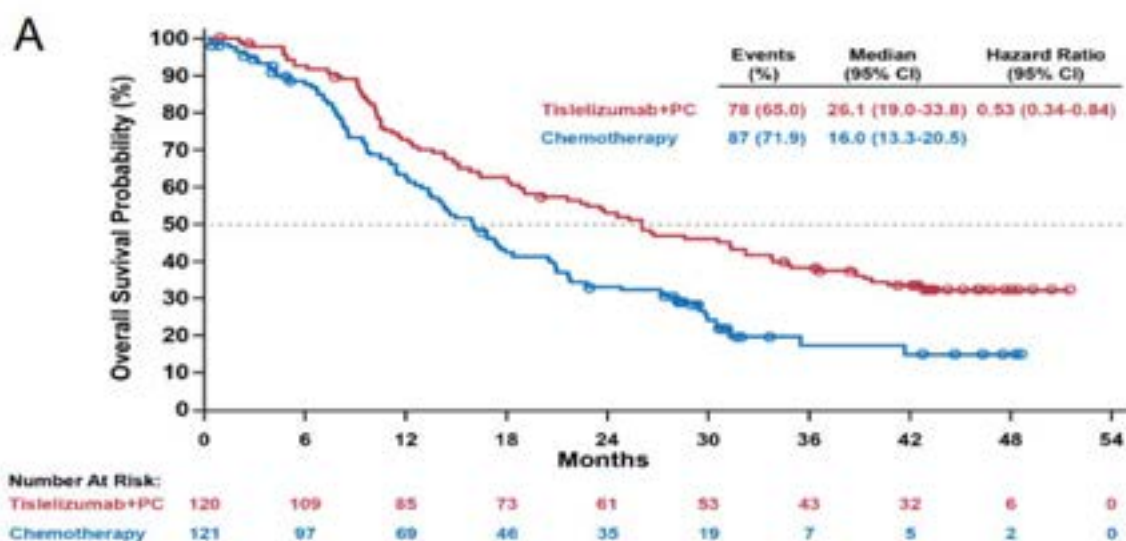


Mediana okresu obserwacji: 50,3 mies. (data odcięcia danych: 28 kwietnia 2023 roku)

Źródło grafiki: poster konferencyjny Wang 2024b [29].

Wykres 4.

Przeżycie całkowite (OS) dla porównania TIS + PAC + KAR vs P-CTH w leczeniu 1. linii płaskonabłonkowego NDRP – analiza z uwzględnieniem cross-over



Źródło grafiki: plakat konferencyjny Wang 2024b [29]. Mediana okresu obserwacji: 50,3 mies.

Tabela 18.

Analiza w warstwach dla przeżycia całkowitego (OS) dla porównania TIS + PAC + KAR vs P-CTH w leczeniu 1. linii płaskonabłonkowego NDRP (data odcięcia danych: 30 września 2020 roku)

Podgrupa		n/N	TIS + PAC + KAR vs P-CTH	
			HR [95% CI]	Wartość p dla interakcji
Ogółem		100/241	0,778 [0,524; 1,154]	x
Wiek	<65	66/166	0,784 [0,483; 1,271]	0,930
	≥65	34/75	0,755 [0,381; 1,495]	
Płeć	Żeńska	8/23	0,331 [0,079; 1,390]	0,217
	Męska	92/218	0,847 [0,562; 1,278]	
ECOG	0	22/63	1,296 [0,544; 3,083]	0,183

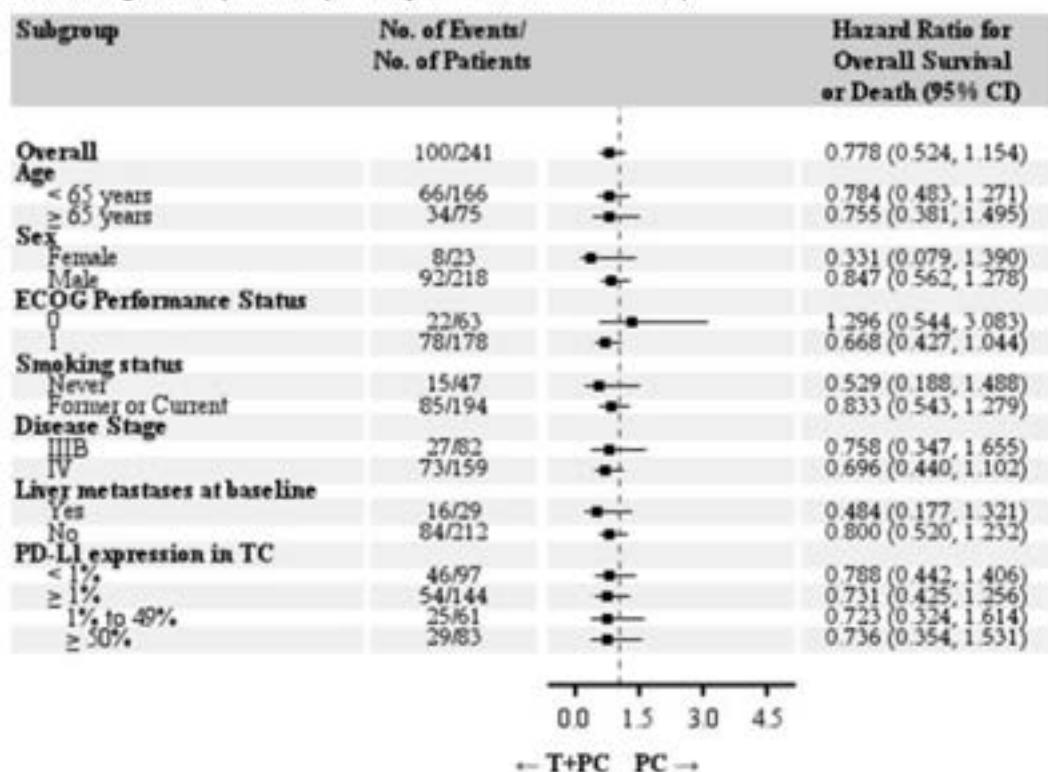
Podgrupa	n/N	TIS + PAC + KAR vs P-CTH			
		HR [95% CI]	Wartość p dla interakcji		
Palenie tytoniu	1	78/178	0,668 [0,427; 1,044]	0,427	
	Nigdy	15/47	0,529 [0,188; 1,488]		
	Obecnie lub w przeszłości	85/194	0,833 [0,543; 1,279]		
Stadium choroby	IIIB	27/82	0,758 [0,347; 1,655]	0,854	
	IV	73/159	0,696 [0,440; 1,102]		
Przerzuty do wątroby	Tak	16/29	0,484 [0,177; 1,321]	0,368	
	Nie	84/212	0,800 [0,520; 1,232]		
PD-L1	<1%*	46/97	0,788 [0,442; 1,406]	0,853	
	≥1%	54/144	0,731 [0,425; 1,256]		
	1–49%	25/61	0,723 [0,324; 1,614]		
	≥50%	29/83	0,736 [0,354; 1,531]		0,982
	<1%*	46/97	0,788 [0,442; 1,406]		

Dane pochodzą z raportu EMA oceniającego produkt leczniczy Tevimbra [35]. Mediana okresu obserwacji: 16,7 mies.

*W podgrupie uwzględniono pacjentów z nieoszacowaną ekspresją PD-L1.

Wykres 5.

Analiza w warstwach dla przeżycia całkowitego (OS) dla porównania TIS + PAC + KAR vs P-CTH w leczeniu 1. linii płaskonabłonkowego NDRP (data odcięcia danych: 30 września 2020 roku)



Źródło grafiki: raport EMA oceniający produkt leczniczy Tevimbra [35]. Mediana okresu obserwacji: 16,7 mies.

5.1.3. Odpowiedź na leczenie

Stosowanie TIS + PAC + KAR w porównaniu z P-CTH w ocenie niezależnej komisji przyczyniło się do istotnego statystycznie zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie

oraz częściowej odpowiedzi na leczenie. W przypadku całkowitej odpowiedzi na leczenie parametr względny (RR) nie wykazał istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą pacjentów stosujących TIS + PAC + KAR i P-CTH, podczas gdy parametr bezwzględny wykazał istotne statystycznie różnice wskazujące na przewagę schematu z zastosowaniem TIS w porównaniu ze schematem P-CTH w zakresie prawdopodobieństwa uzyskiwania przez pacjentów całkowitej odpowiedzi na leczenie (Tabela 19).

Tabela 19.
Odpowiedź na leczenie dla porównania TIS + PAC + KAR vs P-CTH w leczeniu 1. linii płaskonabłonkowego NDRP

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji ^a	TIS + PAC + KAR	P-CTH	TIS + PAC + KAR vs P-CTH	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
W ocenie niezależnej komisji					
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)*	16,7 mies.	89/120 (74%)	58/121 (48%)	1,55 [1,25; 1,92]	NNT = 4 [3; 7]
Całkowita odpowiedź na leczenie(CR)	16,7 mies.	7/120 (6%)	1/121 (1%)	7,06 [0,88; 56,50]	NNT = 20 [11; 195]
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	16,7 mies.	82/120 (68%)	57/121 (47%)	1,45 [1,16; 1,82]	NNT =5 [3; 12]
Stabilna choroba (SD)	16,7 mies.	16/120 (13%)	39/121 (32%)	0,41 [0,24; 0,70]	NNH = 5 [3; 11]
Progresja choroby (PD)	16,7 mies.	12/120 (10%)	11/121 (9%)	1,10 [0,51; 2,40]	0,01 [-0,07; 0,08]
Wskaźnik kontroli choroby (DCR)**	16,7 mies.	105/120 (88%)	97/121 (81%)	1,09 [0,98; 1,22]	0,07 [-0,02; 0,17]
W ocenie badacza					
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)*	16,7 mies.	84/120 (70%)	60/121 (50%)	1,41 [1,14; 1,75]	NNT = 5 [4; 13]
Całkowita odpowiedź na leczenie(CR)	16,7 mies.	1/120 (1%)	0/121 (0%)	3,02 [0,12; 73,52]	0,01 [-0,01; 0,03]
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	16,7 mies.	83/120 (69%)	60/121 (50%)	1,39 [1,12; 1,73]	NNT = 6 [4; 14]
Stabilna choroba (SD)	16,7 mies.	27/120 (23%)	45/121 (37%)	0,61 [0,40; 0,91]	NNH = 6 [3; 30]
Progresja choroby (PD)	16,7 mies.	4/120 (3%)	5/121 (4%)	0,61 [0,40; 0,91]	0,01 [-0,06; 0,04]
Wskaźnik kontroli choroby (DCR)**	16,7 mies.	111/120 (93%)	105/121 (87%)	1,07 [0,98; 1,16]	0,06 [-0,02; 0,13]

Dane pochodzą z publikacji Wang 2024a [27].

*Obliczenia własne (CR + PR); **Obliczenia własne (CR + PR + SD).

a) Mediana okresu obserwacji raportowana w posterze konferencyjnym Wang 2022 dla tej samej daty odcięcia danych wynosi 18,7 mies. [95% CI: 18,0; 20,0] [26].

Tabela 20.
Odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów leczonych TIS + PAC + KAR, którzy otrzymali ≥ 35 cykli leczenia

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji (zakres)	n/N (%)
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	50,3 mies. (46,5–57,0)	42/42 (100%)
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	50,3 mies. (46,5–57,0)	11/42 (26%)
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	50,3 mies. (46,5–57,0)	31/42 (74%)

Dane pochodzą z posteru konferencyjnego Wang 2024b [29].

Tabela 21.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) dla porównania TIS + PAC + KAR vs P-CTH w leczeniu 1. linii płaskonabłonkowego NDRP

Mediana okresu obserwacji [95% CI]	TIS + PAC + KAR		P-CTH		TIS + PAC + KAR vs P-CTH	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	p
W ocenie niezależnej komisji						
8,6 mies. [8,1; 9,0]	89	8,2 mies. [5,0; NE]	60	4,2 mies. [2,8; 4,9]	bd	bd
16,7 mies. [bd]*	89	8,4 mies. [5,0; 15,8]	60	4,3 mies. [2,9; 5,4]	bd	bd
W ocenie badacza						
8,6 mies. [8,1; 9,0]	84	bd	60	bd	x	x
16,7 mies. [bd]*	84	10,6 mies. [7,0; 21,8]	60	4,8 mies. [2,9; 6,1]	bd	bd

NE – nie oszacowano (ang. not estimated); NR – nie osiągnięto (ang. not reached). *Mediana (zakres).

a) Dane pochodzą z publikacji Wang 2024a [27].

b) Dane pochodzą z charakterystyki produktu leczniczego Tevimbra [77].

c) Dane pochodzą z posteru konferencyjnego Wang 2024b [29].

Tabela 22.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) w populacji pacjentów leczonych TIS + PAC + KAR, którzy otrzymali ≥35 cykli leczenia

Mediana okresu obserwacji (zakres)	TIS + PAC + KAR	
	N	Mediana [95% CI]
50,3 mies. (46,5–57,0)	42	NR [bd* bd]

Dane pochodzą z posteru konferencyjnego Wang 2024b [29].

Tabela 23.

Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) dla porównania TIS + PAC + KAR vs PAC + KAR w leczeniu 1. linii płaskonabłonkowego NDRP – analiza w podgrupach według ekspresji PD-L1

Ekspresja PD-L1 (%)	TIS + PAC + KAR	P-CTH	TIS + PAC + KAR vs P-CTH	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNT [95% CI]
≥50	34/42 (81%)	22/41 (54%)	1,51 [1,10; 2,08]	NNT = 4 [3; 13]
1–49	21/30 (70%)	12/31 (39%)	1,81 [1,10; 2,98]	NNT = 4 [2; 14]
<1*	33/47 (71%)	22/45 (49%)	1,44 [1,01; 2,04]	NNT = 5 [3; 59]

Dane pochodzą z posteru konferencyjnego Wang 2022 [26]. Mediana okresu obserwacji 16,7 mies. Mediana raportowana w posterze konferencyjnym Wang 2022 dla tej samej daty odcięcia danych wynosi 18,7 mies. [95% CI: 18,0; 20,0].

*W podgrupie nie uwzględniono pacjentów z nieokreśloną ekspresją PD-L1.

5.1.4. Zaprzeszczenie terapii

W grupie leczonej TIS + PAC + KAR w porównaniu z pacjentami przyjmującymi P-CTH wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka zaprzestania terapii niezależnie od przyczyny (Tabela 24).

Tabela 24.

Zaprzeszczenie terapii dla porównania TIS + PAC + KAR vs PAC + KAR w leczeniu 1. linii płaskonabłonkowego NDRP

Przyczyna zaprzestania terapii	TIS + PAC + KAR	P-CTH	TIS + PAC + KAR vs P-CTH	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
Ogółem	89/120 (74%)	117/121 (97%)	0,77 [0,69; 0,86]	NNT = 5 [4; 8]
Progresja choroby*	54/120 (45%)	9/121 (7%)	ND	ND
Zdarzenia niepożądane	16/120 (13%)	16/121 (13%)	1,01 [0,53; 1,92]	0,001 [-0,08; 0,09]

Dane pochodzą z publikacji Wang 2024a [27]. Mediana okresu obserwacji: 16,7 mies. W trakcie leczenia (do progresji) interwencją badaną progresja wystąpiła u 54 chorych. Z kolei leczenie w grupie kontrolnej trwało 4-6 cykli i w jego trakcie progresja wystąpiła u 9 chorych. Ze względu na bardzo różne okresy interwencji odstąpiono od liczenia statystyk.

5.1.5. Zdarzenia niepożądane

Dla okresu obserwacji wynoszącego 16,7 mies. w grupie leczonej TIS + PAC + KAR w porównaniu do P-CTH odnotowano znamienne statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych występujących w czasie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*; TEAE) prowadzących do konieczności modyfikacji leczenia,
- ciężkich zdarzeń niepożądanych (ang. *serious adverse events*; SAE), w tym związanych z leczeniem (Tabela 25).

Stosowanie schematu TIS + PAC + KAR wiązało się z istotnie wyższym w porównaniu z P-CTH ryzykiem wystąpienia następujących TEAE:

- wzrostu poziomu enzymów wątrobowych, ALT i AST,
- zmniejszenia apetytu,
- spadku liczby płytek krwi,
- zapalenia płuc,
- wysypki,
- wzrostu poziomu bilirubiny we krwi (Tabela 26).

Leczenie schematem TIS + PAC + KAR wiązało się ze znamienne wyższym w porównaniu do P-CTH ryzykiem występowania TRAE:

- wysypki,
- wzrostu poziomu bilirubiny we krwi,
- wzrostu poziomu ALT i AST (Tabela 27).

Tabela 25.
Zdarzenia niepożądane dla porównania TIS + PAC + KAR vs PAC + KAR w leczeniu 1. linii płaskonabłonkowego NDRP

Punkt końcowy		TIS + PAC + KAR n/N (%)	P-CTH n/N (%)	TIS + PAC + KAR vs P-CTH	
				RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
TEAE ogółem		120/120 (100%)	117/117 (100%)	1,00 [0,98; 1,02]	0,00 [-0,02; 0,02]
TEAE ≥ 3 st.		107/120 (89%)	99/117 (85%)	1,05 [0,95; 1,16]	0,05 [-0,04; 0,13]
TEAE prowadzące do zaprzestania terapii	Ogółem	21/120 (18%)	18/117 (15%)	1,14 [0,64; 2,02]	0,02 [-0,07; 0,12]
	TIS	17/120 (14%)	NA	x	x
	CTH	11/120 (9%)	18/117 (15%)	0,60 [0,29; 1,21]	-0,06 [-0,15; 0,02]
TEAE prowadzące do zgonu		4/120 (3%)	5/117 (4%)	0,78 [0,21; 2,83]	-0,01 [-0,06; 0,04]
TEAE prowadzące do modyfikacji leczenia	Ogółem*	77/120 (64%)	51/117 (44%)	1,47 [1,15; 1,88]	NNH = 4 [3; 12]
	TIS	57/120 (48%)	NA	x	x
	CTH	65/120 (54%)	49/117 (42%)	1,29 [0,99; 1,69]	0,12 [-0,003; 0,25]
SAE ogółem		52/120 (43%)	29/117 (25%)	1,75 [1,20; 2,55]	NNH = 5 [3; 14]
SAE uznane za związane z leczeniem*	Ogółem	31/120 (26%)	17/117 (15%)	1,78 [1,04; 3,03]	NNH = 8 [4; 83]
	Związane z TIS	25/120 (21%)	NA	x	x
	Związane z CTH	18/120 (15%)	17/117 (15%)	1,03 [0,56; 1,90]	0,005 [-0,09; 0,10]
TRAE ogółem*		119/120 (99%)	117/117 (100%)	0,99 [0,97; 1,02]	-0,01 [-0,03; 0,01]

Punkt końcowy		TIS + PAC + KAR	P-CTH	TIS + PAC + KAR vs P-CTH	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
	Związane z TIS	105/120 (88%)	NA	x	x
	Związane z CTH	119/120 (99%)	117/117 (100%)	0,99 [0,97; 1,02]	-0,01 [-0,03; 0,01]
	Ogółem	104/120 (87%)	94/117 (80%)	1,08 [0,96; 1,21] OR = 1,59 [0,79; 3,19]	0,06 [-0,03; 0,16]
TRAE ≥3 st.*	Związane z TIS	46/120 (38%)	NA	x	x
	Związane z CTH	102/120 (85%)	94/117 (80%)	1,06 [0,94; 1,19]	0,05 [-0,05; 0,14]
	Ogółem	1/120 (1%)	3/117 (3%)	0,33 [0,03; 3,08]	-0,02 [-0,05; 0,02]
TRAE prowadzące do zgonu*	Związane z TIS	1/120 (1%)	NA	x	x
	Związane z CTH	1/120 (1%)	3/117 (3%)	0,33 [0,03; 3,08]	-0,02 [-0,05; 0,02]

Dane pochodzą z publikacji Wang 2024a [27]. Mediana okresu obserwacji: 16,7 mies.

*Dane pochodzą z raportu EMA oceniającego produkt leczniczy Tevimbra [35]

NA – nie dotyczy (ang. *not applicable*); SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane (*Serious adverse events*); TEAE – zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia (ang. *Treatment-emergent adverse events*); TRAE – zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (ang. *Treatment-related adverse events*).

Tabela 26.

TEAE, w tym ≥ 3 stopnia dla porównania TIS + PAC + KAR vs P-CTH w leczeniu 1. linii płaskonabłonkowego NDRP

Punkt końcowy	Ogółem				≥ 3 stopnia			
	TIS + PAC + KAR	P-CTH	TIS + PAC + KAR vs P-CTH		TIS + PAC + KAR	P-CTH	TIS + PAC + KAR vs P-CTH	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Niedokrwistość	107/120 (89%)	94/117 (80%)	1,11 [1,00; 1,24]	0,09 [-0,003; 0,18]	12/120 (10%)	15/117 (13%)	0,78 [0,38; 1,59]	-0,03 [-0,11; 0,05]
Łysienie	78/120 (65%)	72/117 (62%)	1,06 [0,87; 1,28]	0,03 [-0,09; 0,16]	0/120 (0%)	0/117 (0%)	x	x
Spadek liczby neutrofilów	78/120 (65%)	68/117 (58%)	1,12 [0,91; 1,37]	0,07 [-0,05; 0,19]	64/120 (53%)	53/117 (45%)	1,18 [0,91; 1,53]	0,08 [-0,05; 0,21]
Spadek liczby białych krwinek	67/120 (56%)	62/117 (53%)	1,05 [0,83; 1,33]	0,03 [-0,10; 0,16]	28/120 (23%)	28/117 (24%)	0,98 [0,62; 1,54]	-0,01 [-0,11; 0,10]
Leukopenia	58/120 (48%)	57/117 (49%)	0,99 [0,76; 1,29]	-0,004 [-0,13; 0,12]	19/120 (16%)	22/117 (19%)	0,84 [0,48; 1,47]	-0,03 [-0,13; 0,07]
Wzrost poziomu ALT	56/120 (47%)	27/117 (23%)	2,02 [1,38; 2,96]	NNH = 4 [2; 8]	3/120 (3%)	0/117 (0%)	6,83 [0,36; 130,73]	0,03 [-0,01; 0,06]
Zmniejszony apetyt	54/120 (45%)	37/117 (32%)	1,42 [1,02; 1,98]	NNH = 7 [3; 89]	2/120 (2%)	1/117 (1%)	1,95 [0,18; 21,22]	0,01 [-0,02; 0,04]
Neutropenia	53/120 (44%)	56/117 (48%)	0,92 [0,70; 1,22]	-0,04 [-0,16; 0,09]	40/120 (33%)	47/117 (40%)	0,83 [0,59; 1,16]	-0,07 [-0,19; 0,05]
Wzrost poziomu AST	49/120 (41%)	14/117 (12%)	3,41 [2,00; 5,84]	NNH = 3 [2; 5]	2/120 (2%)	0/117 (0%)	4,88 [0,24; 100,49]	0,02 [-0,01; 0,04]
Spadek liczby płytek krwi	44/120 (37%)	29/117 (25%)	1,48 [1,00; 2,19]	NNH = 8 [4; 420]	6/120 (5%)	2/117 (2%)	2,93 [0,60; 14,20]	0,03 [-0,01; 0,08]
Zaparcia	40/120 (33%)	27/117 (23%)	1,44 [0,95; 2,19]	0,10 [-0,01; 0,22]	0/120 (0%)	0/117 (0%)	x	x
Ból kończyny	40/120 (33%)	27/117 (23%)	1,44 [0,95; 2,19]	0,10 [-0,01; 0,22]	3/120 (3%)	0/117 (0%)	6,83 [0,36; 130,73]	0,03 [-0,01; 0,06]
Nudności	37/120 (31%)	35/117 (30%)	1,03 [0,70; 1,52]	0,01 [-0,11; 0,13]	1/120 (1%)	1/117 (1%)	0,97 [0,06; 15,41]	-0,0002 [-0,02; 0,02]
Trombocytopenia	35/120 (29%)	33/117 (28%)	1,03 [0,69; 1,55]	0,01 [-0,11; 0,12]	8/120 (7%)	7/117 (6%)	1,11 [0,42; 2,97]	0,01 [-0,06; 0,07]
Hipoalbuminemia	30/120 (25%)	19/117 (16%)	1,54 [0,92; 2,58]	0,09 [-0,01; 0,19]	1/120 (1%)	0/117 (0%)	2,93 [0,12; 71,10]	0,01 [-0,01; 0,03]
Astenia	30/120 (25%)	24/117 (21%)	1,22 [0,76; 1,95]	0,04 [-0,06; 0,15]	0/120 (0%)	1/117 (1%)	0,33 [0,01; 7,90]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Wzrost poziomu bilirubiny we krwi	30/120 (25%)	15/117 (13%)	1,95 [1,11; 3,43]	NNH = 8 [4; 42]	0/120 (0%)	0/117 (0%)	x	x
Wymioty	28/120 (23%)	20/117 (17%)	1,37 [0,82; 2,28]	0,06 [-0,04; 0,16]	1/120 (1%)	2/117 (2%)	0,49 [0,04; 5,30]	-0,01 [-0,04; 0,02]
Hipostezja	27/120 (23%)	20/117 (17%)	1,32 [0,78; 2,21]	0,05 [-0,05; 0,16]	0/120 (0%)	0/117 (0%)	x	x
Wysypka	26/120 (22%)	4/117 (3%)	6,34 [2,28; 17,60]	NNH = 5 [3; 9]	4/120 (3%)	0/117 (0%)	8,78 [0,48; 161,23]	0,03 [-0,003; 0,07]
Hiponatremia	26/120 (22%)	20/117 (17%)	1,27 [0,75; 2,14]	0,05 [-0,05; 0,15]	2/120 (2%)	3/117 (3%)	0,65 [0,11; 3,82]	-0,01 [-0,05; 0,03]
Ból stawów	26/120 (22%)	20/117 (17%)	1,27 [0,75; 2,14]	0,05 [-0,05; 0,15]	0/120 (0%)	0/117 (0%)	x	x

Punkt końcowy	Ogółem				≥3 stopnia			
	TIS + PAC + KAR	P-CTH	TIS + PAC + KAR vs P-CTH		TIS + PAC + KAR	P-CTH	TIS + PAC + KAR vs P-CTH	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Hipokaliemia	26/120 (22%)	16/117 (14%)	1,58 [0,90; 2,80]	0,08 [-0,02; 0,18]	3/120 (3%)	2/117 (2%)	1,46 [0,25; 8,59]	0,01 [-0,03; 0,04]
Zapalenie płuc	26/120 (22%)	13/117 (11%)	1,95 [1,05; 3,61]	NNH = 9 [5; 80]	6/120 (5%)	3/117 (3%)	1,95 [0,50; 7,62]	0,02 [-0,02; 0,07]
Gorączka	25/120 (21%)	18/117 (15%)	1,35 [0,78; 2,35]	0,05 [-0,04; 0,15]	0/120 (0%)	0/117 (0%)	x	x
Krwiotłucie	24/120 (20%)	13/117 (11%)	1,80 [0,96; 3,36]	0,09 [-0,003; 0,18]	2/120 (2%)	0/117 (0%)	4,88 [0,24; 100,49]	0,02 [-0,01; 0,04]
Złe samopoczucie	24/120 (20%)	19/117 (16%)	1,23 [0,71; 2,12]	0,04 [-0,06; 0,14]	3/120 (3%)	0/117 (0%)	6,83 [0,36; 130,73]	0,03 [-0,01; 0,06]

Dane pochodzą z publikacji Wang 2024a [27]. Mediana okresu obserwacji 15,7 mies. Przedstawiono TEAE występujące u co najmniej 20% pacjentów.

Tabela 27.

TRAE, w tym ≥3 stopnia dla porównania TIS + PAC + KAR vs P-CTH w leczeniu 1. linii płaskonabłonkowego NDRP

Punkt końcowy	Ogółem				≥3 stopnia			
	TIS + PAC + KAR	P-CTH	TIS + PAC + KAR vs P-CTH		TIS + PAC + KAR	P-CTH	TIS + PAC + KAR vs P-CTH	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Niedokrwistość	99/120 (83%)	87/117 (74%)	1,11 [0,97; 1,27]	0,08 [-0,02; 0,19]	8/120 (7%)	11/117 (9%)	0,71 [0,30; 1,70]	-0,03 [-0,10; 0,04]
Łysienie	78/120 (65%)	72/117 (62%)	1,06 [0,87; 1,28]	0,03 [-0,09; 0,16]	0/120 (0%)	0/117 (0%)	x	x
Spadek liczby neutrofilów	77/120 (64%)	68/117 (58%)	1,10 [0,90; 1,35]	0,06 [-0,06; 0,18]	64/120 (53%)	53/117 (45%)	1,18 [0,91; 1,53]	0,08 [-0,05; 0,21]
Spadek liczby białych krwinek	66/120 (55%)	62/117 (53%)	1,04 [0,82; 1,31]	0,02 [-0,11; 0,15]	27/120 (23%)	28/117 (24%)	0,94 [0,59; 1,49]	-0,01 [-0,12; 0,09]
Leukopenia	58/120 (48%)	57/117 (49%)	0,99 [0,76; 1,29]	-0,004 [-0,13; 0,12]	19/120 (16%)	22/117 (19%)	0,84 [0,48; 1,47]	-0,03 [-0,13; 0,07]
Neutropenia	53/120 (44%)	56/117 (48%)	0,92 [0,70; 1,22]	-0,04 [-0,16; 0,09]	40/120 (33%)	47/117 (40%)	0,83 [0,59; 1,16]	-0,07 [-0,19; 0,05]
Wzrost poziomu ALT	51/120 (43%)	27/117 (23%)	1,84 [1,25; 2,72]	NNH = 5 [3; 12]	3/120 (3%)	0/117 (0%)	6,83 [0,36; 130,73]	0,03 [-0,01; 0,06]
Zmniejszony apetyt	50/120 (42%)	36/117 (31%)	1,35 [0,96; 1,91]	0,11 [-0,01; 0,23]	1/120 (1%)	1/117 (1%)	0,97 [0,06; 15,41]	-0,0002 [-0,02; 0,02]
Wzrost poziomu AST	43/120 (36%)	13/117 (11%)	3,23 [1,83; 5,68]	NNH = 4 [2; 6]	2/120 (2%)	0/117 (0%)	4,88 [0,24; 100,49]	0,02 [-0,01; 0,04]
Spadek liczby płytek krwi	42/120 (35%)	29/117 (25%)	1,41 [0,95; 2,10]	0,10 [-0,01; 0,22]	6/120 (5%)	2/117 (2%)	2,93 [0,60; 14,20]	0,03 [-0,01; 0,08]
Trombocytopenia	35/120 (29%)	33/117 (28%)	1,03 [0,69; 1,55]	0,01 [-0,11; 0,12]	8/120 (7%)	7/117 (6%)	1,11 [0,42; 2,97]	0,01 [-0,06; 0,07]
Nudności	34/120 (28%)	29/117 (25%)	1,14 [0,75; 1,75]	0,04 [-0,08; 0,15]	0/120 (0%)	1/117 (1%)	0,33 [0,01; 7,90]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Ból kończyny	33/120 (28%)	24/117 (21%)	1,34 [0,85; 2,12]	0,07 [-0,04; 0,18]	3/120 (3%)	0/117 (0%)	6,83 [0,36; 130,73]	0,03 [-0,01; 0,06]

Punkt końcowy	Ogółem				≥3 stopnia			
	TIS + PAC + KAR	P-CTH	TIS + PAC + KAR vs P-CTH		TIS + PAC + KAR	P-CTH	TIS + PAC + KAR vs P-CTH	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Wzrost poziomu bilirubiny we krwi	30/120 (25%)	15/117 (13%)	1,95 [1,11; 3,43]	NNH = 8 [4; 42]	0/120 (0%)	0/117 (0%)	x	x
Astenia	26/120 (22%)	23/117 (20%)	1,10 [0,67; 1,82]	0,02 [-0,08; 0,12]	0/120 (0%)	1/117 (1%)	0,33 [0,01; 7,90]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Hiposteza	25/120 (21%)	19/117 (16%)	1,28 [0,75; 2,20]	0,05 [-0,05; 0,14]	0/120 (0%)	0/117 (0%)	x	x
Wysypka	24/120 (20%)	4/117 (3%)	5,85 [2,09; 16,34]	NNH = 6 [4; 11]	4/120 (3%)	0/117 (0%)	8,78 [0,48; 161,23]	0,03 [-0,003; 0,07]
Zaparcia	24/120 (20%)	18/117 (15%)	1,30 [0,75; 2,27]	0,05 [-0,05; 0,14]	0/120 (0%)	0/117 (0%)	x	x
Wymioty	24/120 (20%)	15/117 (13%)	1,56 [0,86; 2,82]	0,07 [-0,02; 0,17]	0/120 (0%)	2/117 (2%)	0,20 [0,01; 4,02]	-0,02 [-0,05; 0,01]

Dane pochodzą z publikacji Wang 2024a [27]. Mediana okresu obserwacji: 16,7 mies.

5.1.6. Jakość życia pacjentów

Jakość życia pacjentów biorących udział w badaniu RATIONALE-307 oceniono za pomocą kwestionariuszy EORTC-QLQ-C30 i EORTC-QLQ-LC13.

Nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupą pacjentów leczonych schematem TIS + PAC + KAR a grupą otrzymującą P-CTH w zakresie globalnego stanu zdrowia oraz poszczególnych domen kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 (Tabela 28, Tabela 29).

Znamienne statystycznie różnice pomiędzy grupą badaną i kontrolną w 12. tygodniu wskazujące na przewagę TIS + PAC + KAR nad P-CTH raportowano odnośnie do zmniejszenia nasilenia kaszlu, duszności i krwiotłucia, które oceniano kwestionariuszem EORT-QLQ-LC13 (Tabela 30).

Tabela 28.
Średnia zmiana globalnej oceny jakości życia* kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w 6. i 12. tygodniu badania RATIONALE-307 dla porównania TIS + PAC + KAR vs P-CTH w leczeniu 1. linii płaskonabłonkowego NDRP

OI [tyg.]	TIS + PAC + KAR		P-CTH		TIS + PAC + KAR vs P-CTH	p*
	N	Średnia LSM [95% CI]*	N	Średnia LSM [95% CI]*	MD [95% CI]*	
6	120	2,1 [-1,4; 5,6]	117	1,6 [-1,9; 5,1]	0,5 [-4,2; 5,2]	0,8330
12	120	3,8 [-0,2; 7,8]	117	0,4 [-4,4; 5,2]	3,4 [-2,4; 9,2]	0,2536

Dane pochodzą z publikacji Wang 2021b [18]. Mediana okresu obserwacji: 8,6 mies.

*Wartość raportowana przez autorów badania.

LSM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*).

a) Zmiana względem wartości wyjściowych; Wynik dodatni oznacza poprawę.

Tabela 29.
Średnia zmiana wyników* w poszczególnych domenach kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w 6. i 12. tygodniu badania RATIONALE-307 dla porównania TIS + PAC + KAR vs P-CTH w leczeniu 1. linii płaskonabłonkowego NDRP

OI [tyg.]	TIS + PAC + KAR		P-CTH		TIS + PAC + KAR vs P-CTH
	N	Średnia (SD)*	N	Średnia (SD)*	MD [95% CI]**
Zmęczenie^b					
6	120	4,9 (17,74)	117	1,7 (16,30)	3,20 [-1,14; 7,54]
12	120	3,8 (22,56)	117	6,2 (16,92)	-2,40 [-7,47; 2,67]
Funkcjonowanie fizyczne^c					
6	120	-3,6 (14,60)	117	-2,8 (12,34)	-0,80 [-4,24; 2,64]
12	120	-4,5 (15,97)	117	-5,1 (11,64)	0,60 [-2,95; 4,15]

Dane pochodzą z publikacji Wang 2021b [18]. Mediana okresu obserwacji: 8,6 mies.

*Wartość raportowana przez autorów badania; **Obliczenia własne.

a) Zmiana względem wartości wyjściowych; b) Wynik ujemny oznacza poprawę; c) Wynik dodatni oznacza poprawę.

Tabela 30.

Średnia zmiana wyników^a w poszczególnych domenach kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 w 6. i 12. tygodniu badania RATIONALE-307 dla porównania TIS + PAC + KAR vs P-CTH w leczeniu 1. linii płaskonabłonkowego NDRP

OI [tyg.]	TIS + PAC + KAR		P-CTH		TIS + PAC + KAR vs P-CTH
	N	Średnia (SD) [*]	N	Średnia (SD) [*]	MD [95% CI] ^{**}
Kaszel^b					
6	120	-14,0 (25,09)	117	-12,3 (22,86)	-1,70 [-7,81; 4,41]
12	120	-20,1 (29,21)	117	-7,3 (23,22)	-12,80 [-19,51; -6,09]
Dysfagia^b					
6	120	0,9 (18,00)	117	0,3 (15,12)	0,60 [-3,63; 4,83]
12	120	0,0 (19,35)	117	1,7 (15,69)	-1,70 [-6,18; 2,78]
Duszność^b					
6	120	-1,5 (17,80)	117	-1,1 (15,60)	-0,40 [-4,66; 3,86]
12	120	-1,9 (18,14)	117	2,4 (15,17)	-4,30 [-8,55; -0,05]
Krwioplucie^b					
6	120	-7,5 (19,05)	117	-3,9 (18,85)	-3,60 [-8,43; 1,23]
12	120	-9,4 (19,77)	117	-2,3 (19,44)	-7,10 [-12,09; -2,11]
Ból ramienia lub barku^b					
6	120	2,8 (23,40)	117	-1,0 (26,59)	3,80 [-2,58; 10,18]
12	120	-0,3 (24,42)	117	1,1 (23,95)	-1,40 [-7,56; 4,76]
Ból w klatce piersiowej^b					
6	120	-5,9 (27,02)	117	-6,8 (22,07)	0,90 [-5,37; 7,17]
12	120	-5,9 (23,96)	117	-5,6 (24,09)	-0,30 [-6,42; 5,82]
Neuropatia obwodowa^b					
6	120	10,9 (29,24)	117	8,7 (25,12)	2,20 [-4,73; 9,13]
12	120	14,6 (28,54)	117	20,3 (29,70)	-5,70 [-13,12; 1,72]

Dane pochodzą z publikacji Wang 2021b [18]. Mediana okresu obserwacji: 8,6 mies.

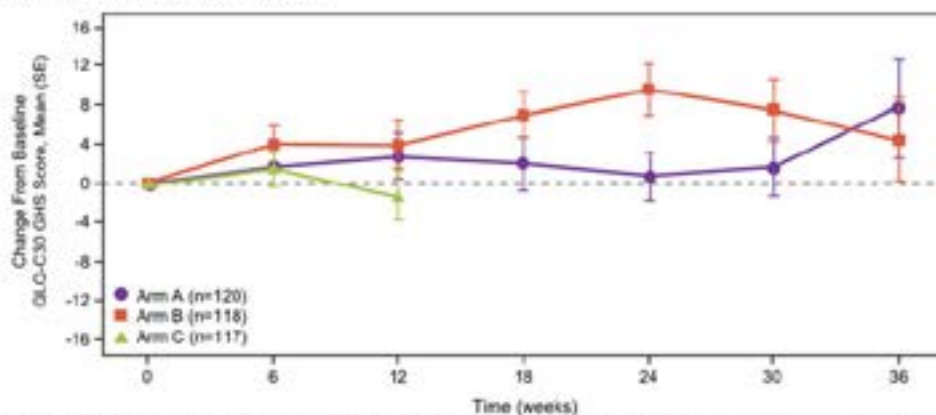
^{*}Wartość raportowana przez autorów badania; ^{**}Obliczenia własne.

a) Zmiana względem wartości wyjściowych.

b) Wynik ujemny oznacza poprawę.

Wykres 6.

Średnia najmniejszych kwadratów (LSM) dla zmiany wartości wyników jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w stosunku do wartości wyjściowej dla porównania TIS + PAC + KAR vs P-CTH w leczeniu 1. linii płaskonabłonkowego NDRP



ARM – A: grupa TIS + KAR+ PAC; ARM C* grupa P-CTH; ARM B – grupa stosująca leczenie oparte na nab-paklitakselu (terapii niefundownej w Polsce)

Źródło grafiki: publikacja Wang 2021b [18]. Mediana okresu obserwacji: 8,6 mies.

[illegible]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

	Category	Value
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		

5.3. Porównanie o charakterze jakościowym

5.3.1. Odpowiedź na leczenie

Z uwagi na ograniczone raportowanie odpowiedzi na leczenie w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 przedstawiono wyniki raportowane niezależnie od tej cechy populacji. ORR wystąpiła u 74% pacjentów leczonych schematem TIS + PAC + KAR. W przypadku leczenia terapiami będącymi komparatorami dla TIS + PAC + KAR odsetek pacjentów z ORR wahał się między 27 do 63%. Terapia TIS + PAC + KAR przyczyniła się do wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie u 6% pacjentów, natomiast wśród pacjentów leczonych komparatorami tego typu odpowiedź na leczenie wystąpiła maksymalnie u 4% pacjentów (Tabela 34).

Tabela 34.
Odpowiedź na leczenie u pacjentów w 1. linii leczenia płaskonabłonkowego NDRP – zestawienie wyników niezależnie od ekspresji PD-L1

Komparator	Badanie	Pacjenci z płaskonabłonkowym NDRP (%)	Mediana okresu obserwacji	ORR	CR	PR	SD	DCR (CR + PR + SD)	PD
TIS + PAC + KAR	RATIONALE-307	100%	16,7 mies.	89/120 (74%)	7/120 (6%)	82/120 (68%)	16/120 (13%)	105/120 (88%)	12/120 (10%)
PBR	KEYNOTE-024	19%	11,2 mies.	69/154 (45%)	6/154 (4%)	63/154 (41%)	38/154 (25%)	107/154 (69%)	34/154 (22%)
	KEYNOTE-042	36%	61,1 mies.	172/637 (27%) ^a	4/637 (<1%)	170/637 (27%)	246/637 (39%)	592/637 (92%) ^a	133/637 (21%)
ATEZO	IMpower110	25%	31,3 mies.	87/277 (31%)	bd	bd	bd	bd	bd
CEM	EMPOWER-Lung1 ^a	100%	37,1 mies.	84/123 (44%)	bd	bd	bd	bd	bd
PBR + PAC + KAR	KEYNOTE-407	100%	14,3 mies.	174/278 (63%)	6/278 (2%)	168/278 (60%)	65/278 (23%)	239/278 (86%) ^a	17/278 (6%)
NIV + IPI + P-CTH	CheckMate 9LA	31%	13,2 mies.	138/361 (38%)	8/361 (2%)	130/361 (36%)	164/361 (45%)	302/361 (84%) ^a	32/361 (9%)
CEM + P-CTH	EMPOWER-Lung3	100%	28,4 mies.	62/133 (47%)	bd	bd	bd	bd	bd
		43%	16,3 mies. ^c	135/312 (43%)	8/312 (3%)	127/312 (41%)	121/312 (39%)	256/312 (82%)	22/312 (7%)

a) Dane pochodzą z publikacji Castro 2023. b) Obliczenia własne. c) Dane pochodzą z publikacji Makharadze 2023.

5.3.2. Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia ≥ 3 . stopnia wystąpiły odpowiednio u 89% i 37–70% pacjentów stosujących TIS + PAC + KAR i komparatory. SAE wystąpiły u zbliżonego odsetka pacjentów leczonych TIS + PAC + KAR i PBR, PBR + PAC + KAR oraz NIV + IPI + P-CTH (odpowiednio u 43% i 41–57% pacjentów). Niższe odsetki SAE raportowano u pacjentów leczonych CEM w monoterapii lub w skojarzeniu (Tabela 35).

Tabela 35.

Zdarzenia niepożądane dla TIS + PAC + KAR oraz komparatorów – zestawienie wyników

Punkt końcowy	TIS + PAC + KAR	PBR		PBR + PAC + KAR	NIV + IPI + P-CTH	ATEZO	CEM	CEM + P-CTH
	RATIONALE-307 ^b mOB: 16,7 mies. ^b	KEYNOTE-024 ^c mOB: 11,2 mies.	KEYNOTE0-42 ^c mOB: 12,8 mies.	KEYNOTE-407	CheckMate 9LA ^a mOB: 9,7 mies.	IMpower110 ^d mOB: ok. 15 mies.	EMPOWER Lung-1 ^a mOB: 10,8 mies.	EMPOWER Lung-3 ^f mOB: 16,3 mies.
n/N (%)								
TEAE ogółem	120/120 (100%)	148/154 (96%)	610/636 (96%)	273/278 (98%)	355/358 (99%)	283/286 (92%)	313/355 (88%)	299/312 (96%)
TEAE ≥3 st.	107/120 (89%)	82/154 (53%)	318/636 (50%)	194/278 (70%)	bd	bd	132/355 (37%)	136/312 (44%)
TEAE prowadzące do zaprzestania terapii	21/120 (18%)	bd	bd	bd	100/358 (28%)	21/286 (7%)	23/355 (7%)	16/312 (5%)
TEAE prowadzące do zgonu	4/120 (3%)	bd	bd	bd	bd	12/286 (4%)	34/355 (10%)	19/312 (6%)
TEAE prowadzące do modyfikacji leczenia	77/120 (64%)	bd	bd	bd	bd	90/286 (32%)	100/355 (28%)	13/312 (4%)
SAE ogółem	52/120 (43%)	68/154 (44%)	259/636 (41%)	113/278 (41%)	203/358 (57%)	91/286 (32%)	100/355 (28%)	79/312 (25%)
SAE uznane za związane z leczeniem	31/120 (26%)	33/154 (21%)	87/636 (14%)	265/278 (95%)	70/278 (25%)	27/286 (9%)	bd	bd
TRAE ogółem	119/120 (99%)	113/154 (73%)	399/636 (63%)	152/(55%)	322/358 (90%)	180/286 (63%)	bd	bd
TRAE ≥3 st	104/120 (87%)	41/154 (27%)	113/636 (18%)	bd	bd	bd	bd	bd
TRAE prowadzące do zgonu	1/120 (1%)	bd	bd	bd	bd	0/286 (0%)	bd	bd

Tabela 36.

Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane (TEAE) ≥ 3 . stopnia dla TIS + PAC+ KAR oraz komparatorów – zestawienie wyników

	TIS + PAC + KAR	PBR		PBR + PAC + KAR	NIV + IPI + P-CTH	ATEZO	CEM	CEM + P-CTH
Punkt końcowy	RATIONALE-307 ^a mOB: 16,7 mies. ^b	KEYNOTE-024 ^a mOB:11,2 mies.	KEYNOTE0-42 ^a mOB:12,8 mies.	KEYNOTE-407 ^d	CheckMate 9LA ^a mOB:9,7 mies.	IMpower110 ^d mOB: ok. 15 mies.	EMPOWER Lung-1 ^a mOB:10,8 mies.	EMPOWER Lung-3 ^f mOB: 16,3 mies.
	n/N (%)							
Niedokrwistość	12/120 (10%)	7/154 (5%)	17/636 (3%)	43/278 (16%)	28/358 (8%)	5/286 (2%)	12/355 (3%)	31/312 (10%)
Leukopenia	19/120 (16%)	bd/154 (<1%)	bd/636 (<1%)	13/278 (5%)	bd	1/286 (<1%)	1/355 (<1%)	3/312 (1%)
Trombocytopenia	8/120 (7%)	0/154 (0%)	bd/636 (<1%)	19/278 (7%)	11/358 (3%)	1/286 (<1%)	0/355 (0%)	8/312 (3%)
Neutropenia	40/120 (33%)	0/154 (0%)	bd/636 (<1%)	63/278 (23%)	23/358 (6%)	2/286 (<1%)	2/355 (<1%)	18/312 (6%)
Zapalenie płuc	6/120 (5%)	3/154 (2%)	47/636 (7%)	18/278 (7%)	bd	7/286 (2%)	17/355 (5%)	9/312 (3%)
Zmniejszenie liczby białych krwinek	28/120 (23%)	0/154 (0%)	bd/636 (<1%) ^g	12/278 (4%)	bd	bd/289 (<2%) ^h	0/355 (0%)	10/312 (3%)
Zmniejszenie liczby neutrofilów	64/120 (53%)	0/154 (0%)	bd/636 (<1%) ^g	17/278 (6%)	bd	0/286(0%) ^f	1/355 (<1%)	bd/312 (<5%) ^h
Zmniejszenie liczby płytek krwi	6/120 (5%)	0/154 (0%)	bd/636 (<1%) ^g	5/278 (2%)	bd	0/286 (0%) ^f	0/355 (0%)	3/312 (1%)
Duszność	bd	bd	bd	17/358 (5%)	bd	bd	bd	bd

mOB – mediana okresu obserwacji

a) Przedstawiono AE ≥ 3 . stopnia występujące u co najmniej 5% pacjentów leczonych jedną z analizowanych terapii.

b) Dane pochodzą z raportu EMA dotyczącego oceny TIS.

c) Dane pochodzą z raportów EMA dotyczących oceny PBR.

d) Dane pochodzą z raportu EMA dotyczącego oceny PBR + PAC + KAR.

e) Dane pochodzą z raportu EMA dotyczącego oceny NIV + IPI + CTH. Raportowano TEAE występujące u co najmniej 10% pacjentów.

f) Dane pochodzą z raportu EMA dotyczącego oceny CEM + CTH.

g) Wpisano „bd” i wartość <1%, gdyż w źródle przedstawiano jedynie TEAE ≥ 3 . stopnia występujące u co najmniej 1% pacjentów z każdej z grup.h) Dane pochodzą z publikacji Herbst 2020 (mediana okresu obserwacji odpowiadająca tej, która została uwzględniona w raporcie EMA). Wpisano „bd” i wartość <2%, gdyż w źródle przedstawiano jedynie TEAE ≥ 3 . stopnia występujące u co najmniej 2% z każdej z grup.

6. Ocena korzyści klinicznej

Ocenę korzyści klinicznej przeprowadzono dla badania rejestracyjnego RATIONALE-307 zgodnie z algorytmem do oceny korzyści klinicznej wg ESMO – Magnitude of Clinical Benefit Scale, v. 1.1 (ESMO-MCBS) [78]. Do oceny zastosowano formularz 2a, przeznaczony do oceny terapii prawdopodobnie w przypadku których celem nie jest wyleczenie pacjenta, ale wydłużenie przeżycia i dla których pierwszorzędnym punktem końcowym jest OS. Zdefiniowanym w badaniu pierwszorzędnym punktem końcowym był PFS, jednakże zgodnie z instrukcją wypełniania formularzy ESMO MCBS jeżeli w badaniu wykazano istotną statystycznie poprawę OS jako drugorzędowego punktu końcowego, ocenę korzyści klinicznej należy przeprowadzić z wykorzystaniem formularza 2a. Maksymalna ocena korzyści klinicznej dla formularza nr 2a wynosi 5 punktów i świadczy o najwyższej korzyści klinicznej ocenianej interwencji.

W badaniu RATIONALE-307 uzyskano wynik 4/5 punktów w skali ESMO-MCBS (Rysunek 12) co wskazuje na wysoką korzyść kliniczną TIS + PAC + KAR [70].

Rysunek 12.
Ocena korzyści klinicznej TIS + PAC + KAR w badaniu RATIONALE-307 z wykorzystaniem formularza 2a ESMO-MCBS

Tislelizumab **RATIONALE 307**

PRELIMINARY SCORE

CURATIVE

NON-CURATIVE

ADJUSTMENTS

SCORE

INFORMATION

© 2024 | European Society for Medical Oncology | ESMO - MCBS 1.1 | All rights reserved worldwide.

Źródło grafiki: [70]

7. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania tislelizumabu, pembrolizumabu, atezolizumabu, cemiplimabu, niwolumabu, ipilimumabu i chemioterapii: cisplatyny, karboplatyny, etopozynu, winorelbiny, gemcytabiny, docetakselu, paklitakselu i pemetreksedu opublikowanych na stronach:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Agencji Rejestracji Leków i Produktów Spożywczych Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA),
- Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA).

TISLELIZUMAB

Na stronie URPL zidentyfikowano informacje o przyjętych przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC; ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) zmianach w treści ChPL i ulotek produktu leczniczego zawierającego tislelizumab. Modyfikacje treści dokumentów dotyczyły dodania informacji o zdarzeniach niepożądanych: celiakii występującej rzadko ($\leq 1/1000$) i związanych z nią objawach oraz o występującej z nieznana częstotliwością zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki [79].

Na stronie EMA odnaleziono komunikaty PRAC dotyczące zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem tislelizumabu – celiakii i niewydolności trzustki oraz twardziny.

Strony pozostałych agencji nie podają komunikatów bezpieczeństwa dotyczących tislelizumabu.

Tabela 37.
Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa dotyczących TIS

Data	Treść komunikatu	Ref.
URPL		
Maj 2024	Aktualizacja ChPL i ulotki produktu leczniczego o informacje na temat występowania celiakii i niewydolności trzustki podczas stosowania ATEZO, CEM, PBR, NIV, IPI i TIS	[79]
EMA		
Styczeń 2025	Sygnały o występowaniu twardziny układowej i ograniczonej podczas stosowania przeciwciał, m.in. ATEZO, CEM, PBR, NIV, IPI i TIS	[80]
Sierpień 2024	Sygnały o występowaniu mikroangiopatii zakrzepowej podczas stosowania ATEZO, CEM, PBR, NIV, IPI i TIS	[81]
Czerwiec 2024, kwiecień 2024	Sygnały o występowaniu celiakii podczas stosowania ATEZO, CEM, PBR, NIV, IPI i TIS	[82, 83]
	Sygnały o występowaniu niewydolności trzustki podczas stosowania ATEZO, CEM, PBR, NIV, IPI i TIS	

PEMBROLIZUMAB

Na stronie URPL odnaleziono komunikaty o przyjętych przez PRAC zmianach w treści ChPL oraz ulotki produktu leczniczego, dotyczące celiakii, niewydolności trzustki, zapalenia naczyń i zespołu Sjögrena.

Na stronie MHRA odnaleziono komunikat z 2017 roku o raportowanych odrzuceniach przeszczepu u pacjentów leczonych pembrolizumabem [84].

Komunikaty dotyczące PBR opublikowane na stronach EMA i FDA dotyczą m.in. występowania twardziny, celiakii, zespołu rozpadu guza i mikroangiopatii. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38.
Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa dotyczących PBR

Data	Treść komunikatu	Ref.
URPL		
Maj 2024	Aktualizacja ChPL i ulotki produktu leczniczego o informacje na temat występowania celiakii i niewydolności trzustki podczas stosowania ATEZO, CEM, PBR, NIV, IPI i TIS	[79]
Styczeń 2021	Aktualizacja ChPL i ulotki produktu leczniczego o informacje na temat występowania zapalenia naczyń	[85]
Październik 2020	Aktualizacja ChPL i ulotki produktu leczniczego o informacje na temat występowania zespołu Sjögrena	[86]
EMA		
Styczeń 2025	Sygnały o występowaniu twardziny układowej i ograniczonej podczas stosowania przeciwciał, m.in. ATEZO, CEM, PBR i TIS	[80]
Sierpień 2024	Sygnały o występowaniu mikroangiopatii zakrzepowej podczas stosowania ATEZO, CEM, PBR, NIV, IPI i TIS	[81]
Czerwiec 2024, kwiecień 2024	Sygnały o występowaniu celiakii podczas stosowania ATEZO, CEM, PBR, NIV, IPI i TIS	[82, 83]
	Sygnały o występowaniu niewydolności trzustki podczas stosowania ATEZO, CEM, PBR, NIV, IPI i TIS	
Sierpień 2023, maj 2023	Sygnały o występowaniu zespołu przeziąkania włósniczek	[87, 88]
FDA		
2022	Komunikat o potencjalnym zagrożeniu rogowiakiem kolczystokomórkowym	[89]
2021	Komunikat o potencjalnym zagrożeniu zespołem rozpadu guza	[90]
2021	Komunikat o potencjalnym zagrożeniu martwiczym zapaleniem powięzi	[91]
2021	Komunikat o potencjalnym zagrożeniu występowaniem twardziny i stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych	[92]

ATEZOLIZUMAB

Na stronie URPL odnaleziono komunikat z marca 2021 roku skierowany do fachowych pracowników ochrony zdrowia, dotyczący ryzyka ciężkich niepożądanych reakcji skórnych (SCARs) u pacjentów leczonych atezolizumabem (produkt leczniczy Tecentriq) [93]. Ponadto odnaleziono informacje z maja 2024 roku o przyjętych przez PRAC zmianach w treści ChPL oraz ulotki produktu leczniczego Tecentriq. Zmiany obejmowały dodanie celiakii jako rzadko występującego zdarzenia niepożądanego [79].

Na stronie brytyjskiej agencji MHRA odnaleziono komunikat dotyczący atezolizumabu o treści zbliżonej do komunikatu URPL na temat ryzyka ciężkich niepożądanych reakcji skórnych [94].

Strony EMA i FDA podają liczne komunikaty bezpieczeństwa dotyczące ATEZO, dotyczące m.in. celiakii, zaburzeń układu sercowo-naczyniowego i zdarzeń o podłożu immunologicznym. Odnaleziono komunikaty zebrano poniżej.

Tabela 39.
Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa dotyczących ATEZO

Data	Treść komunikatu	Ref.
URPL		
Maj 2024	Aktualizacja ChPL i ulotki produktu leczniczego o informacje na temat występowania celiakii i niewydolności trzustki podczas stosowania przeciwciał, m.in. ATEZO, CEM, PBR, NIV, IPI, TIS	[79]
Marzec 2021	Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia: ryzyko ciężkich niepożądanych reakcji skórnych	[93]
MHRA		
Czerwiec 2021	Zgłoszenia przypadków ciężkich skórnych reakcji niepożądanych: zespołu Stevensa - Johnsona i toksycznej nekrolizy naskórka	[94]
EMA		
Styczeń 2025	Sygnały o występowaniu twardziny układowej i ograniczonej podczas stosowania przeciwciał, m.in. ATEZO, CEM, PBR, NIV, IPI i TIS	[80]
Sierpień 2024	Sygnały o występowaniu mikroangiopatii zakrzepowej podczas stosowania przeciwciał, m.in. ATEZO, PBR, CEM, NIV, IPI i TIS	[81]
Czerwiec 2024, kwiecień 2024	Sygnały o występowaniu celiakii podczas stosowania przeciwciał, m.in. ATEZO, PBR, CEM, NIV, IPI i TIS Sygnały o występowaniu niewydolności trzustki podczas stosowania przeciwciał, m.in. ATEZO, PBR, CEM, NIV, IPI i TIS	[82, 83]
Luty 2024	Zalecenie aktualizacji ChPL w celu zmiany ostrzeżenia dotyczącego ryzyka wystąpienia AE o podłożu immunologicznym u pacjentów z historią wcześniejszej choroby autoimmunologicznej	[95]
Lipiec 2023	Aktualizacja ChPL: dodanie ostrzeżenia dotyczącego zapalenia rdzenia kręgowego i niedowładu nerwu twarzowego o podłożu immunologicznym oraz dodanie rzadko występujących AE: niedowład nerwu twarzowego i zapalenia rdzenia kręgowego i często występującego AE: suchość w ustach	[96]
Kwiecień 2023	Aktualizacja ChPL: dodanie AE: zaburzenia osierdzia, występującego często (monoterapia) i niezbyt często (w leczeniu skojarzonym)	[97]
Marzec 2023	Zalecenie aktualizacji ChPL w celu dodania ostrzeżenia o limfohistiocytozie hemofagocytarnej i uwzględnienie jej jako rzadko występujące AE oraz dodanie ostrzeżenia o ryzyku perforacji przewodu pokarmowego związanego z zapaleniem okrężnicy	[98]
Sierpień 2022	Zalecenie aktualizacji ChPL i dodanie zalecenia przerwania stosowania ATEZO w przypadku wystąpienia zapalenia mięśnia sercowego ≥ 2 stopnia oraz zalecenia monitorowania pacjentów z podejrzeniem zapalenia mięśnia sercowego Sygnały o występowaniu zapalenia nerwu wzrokowego	[99]
Marzec 2022, luty 2022, grudzień 2020	Sygnały o zapaleniu pęcherza o podłożu immunologicznym podczas stosowania przeciwciał, m.in. ATEZO, NIV	[100–102]
Marzec 2022	Sygnały o występowaniu stwardniającego zapalenia dróg żółciowych	[100]
Wrzesień 2021	Zalecenie aktualizacji ChPL w celu dodania pemfigoidu jako AE występującego rzadko	[103]
FDA		
2022	Komunikat o potencjalnym zagrożeniu rogówką kolczystokomórkowym	[89]
2021	Komunikat o potencjalnym zagrożeniu zespołem rozpadu guza	[90]

Data	Treść komunikatu	Ref.
2021	Komunikat o potencjalnym zagrożeniu występowaniem twardziny i stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych	[92]

CEMPLIMAB

Na stronie URPL odnaleziono komunikat z maja 2024 roku o przyjętych przez PRAC zmianach w treści ChPL. Zmiany obejmowały dodanie celiakii jako zdarzenia niepożądanego występującego z nieznaną częstością [79].

Na stronie MHRA nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dla CEM. Komunikaty opublikowane przez EMA i FDA dotyczyły m.in. twardziny, celiakii niewydolności trzustki. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 40.
Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa dotyczących CEM

Data	Treść komunikatu	Ref.
URPL		
Maj 2024	Aktualizacja ChPL i ulotki produktu leczniczego o informacje na temat występowania celiakii i niewydolności trzustki podczas stosowania przeciwciał, m.in. ATEZO, PBR, CEM, NIVO, IPI i TIS	[79]
EMA		
Styczeń 2025	Sygnały o występowaniu twardziny układowej i ograniczonej podczas stosowania przeciwciał, m.in. ATEZO, PBR, CEM, TIS	[80]
Sierpień 2024	Sygnały o występowaniu mikroangiopatii zakrzepowej podczas stosowania przeciwciał, m.in. ATEZO, PBR, CEM, NIVO, IPI i TIS	[81]
Czerwiec 2024, kwiecień 2024	Sygnały o występowaniu celiakii podczas stosowania przeciwciał, m.in. ATEZO, PBR, CEM, NIVO, IPI i TIS	[82, 83]
	Sygnały o występowaniu niewydolności trzustki podczas stosowania przeciwciał, m.in. ATEZO, PBR, CEM, NIVO, IPI i TIS	
Lipiec 2023	Zalecenie aktualizacji ChPL w celu dodania ostrzeżenia o limfohistiocytozie hemofagocytarnej i uwzględnienie jej jako AE występującego z nieznaną częstością	[96]
FDA		
2022	Komunikat o potencjalnym zagrożeniu rakiem kółczystokomórkowym	[89]
2021	Komunikat o potencjalnym zagrożeniu zespołem rozpadu guza	[90]
2021	Komunikat o potencjalnym zagrożeniu występowaniem twardziny i stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych	[92]

NIWOLUMAB

Na stronie URPL odnaleziono informacje o przyjętych przez PRAC zmianach w treści ChPL oraz ulotek produktu leczniczego zawierającego niwolumab. Modyfikacje dotyczyły możliwych zdarzeń niepożądanych, do których należały zespół uwalniania cytokin, limfohistiocytoza hemofagocytarnej i pemfigoid. Dodano również informację o możliwym odrzuceniu przeszczepu narządów miękkich podczas stosowania niwolumabu.

Na stronie EMA odnaleziono liczne komunikaty bezpieczeństwa dla niwolumabu, w tym zalecenia PRAC. Najczęściej pojawiające się sygnały dotyczyły toksycznej nekrozy naskórka, gruźlicy, twardziny oraz zapalenia mózgu.

Na stronie FDA zidentyfikowano raportowane w latach 2017–2023 sygnały dotyczące pojawiających się podczas terapii niwolumabem zdarzeń niepożądanych: odwarstwienia siatkówki i utraty wzroku, rogowiaka kolczystokomórkowego, zespołu uwalniania cytokin i gruźlicy, zespołu rozpadu guza, martwiczego zapalenia powięzi, twardziny i stwardniającym zapaleniu dróg żółciowych, odrzucenia przeszczepu narządu mięszonego oraz powikłań allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Ponadto odnaleziono cztery komunikaty bezpieczeństwa dotyczące zmian w ulotce produktu leczniczego.

Na stronie MHRA odnaleziono komunikaty bezpieczeństwa dotyczące niwolumabu informujące o zgłaszanych przypadkach ciężkich skórnych reakcji niepożądanych, zakażeń przewodu pokarmowego wywołanych wirusem cytomegalii (CMV) oraz o przypadkach odrzucania przeszczepów narządów mięszonego, w tym nerek i rogówki.

Tabela 41.
Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa dotyczących NIV

Data	Treść komunikatu	Ref.
URPL		
Lipiec 2023, marzec 2020	Aktualizacja ChPL o informacje na temat występowania zespołu uwalniania cytokin podczas stosowania niwolumabu w monoterapii oraz w skojarzeniu z ipilimumabem	[105, 106]
Kwiecień 2020	Aktualizacja ChPL i ulotki produktu leczniczego o informacje na temat występowania limfohistiocytozy hemofagocytarnej podczas stosowania niwolumabu w monoterapii oraz w skojarzeniu z ipilimumabem	[107]
Marzec 2017	Aktualizacja ChPL i ulotki produktu leczniczego o informacje na temat możliwości wystąpienia odrzucenia przeszczepu narządu mięszonego podczas stosowania niwolumabu w monoterapii oraz w skojarzeniu z ipilimumabem	[108]
Luty 2017	Aktualizacja ChPL o informacje na temat występowania pemfigoidu	[109]
EMA		
Styczeń 2025	Sygnały o występowaniu twardziny układowej i ograniczonej podczas stosowania przeciwciał, m.in. ATEZO, NIV, TIS	[80]
Sierpień 2024	Sygnały o występowaniu mikroangiopatii zakrzepowej podczas stosowania przeciwciał, w tym NIV	[81]
Czerwiec 2024, kwiecień 2024	Sygnały o występowaniu celiakii oraz niewydolności trzustki podczas stosowania przeciwciał, w tym NIV	[82, 83]
Październik 2023	Sygnały o niewydolności trzustki	[110]
Sierpień i maj 2023	Sygnały o zespole uwalniania cytokin i zespole przesiekania włóścików	[87, 88]
Maj i luty 2023	Sygnały o twardzinie ograniczonej	[88, 111]
Marzec 2023, czerwiec 2022	Sygnały o wybiórczej aplazji czerwonych krwinek i anemii aplastycznej	[112, 113]
Październik 2022	Zalecenie aktualizacji ulotki produktu leczniczego w celu skategoryzowania AE: limfopenia, leukopenia, neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość jako „zaburzenia krwi i układu limfatycznego”; AE: hiperglikemia, hipoglikemia, zmniejszenie masy ciała jako „zaburzenia metabolizmu i odżywiania”. Uzupełnienie informacji w ulotce o objawy cukrzycowej kwasicy ketonowej.	[114]
Grudzień 2021	Zalecenie aktualizacji ulotki produktu leczniczego w celu dodania informacji o liszajach, w tym liszaju twardzinowym występujących z nieznana częstotliwością oraz informacji o AE o podłożu immunologicznym	[115]

Data	Treść komunikatu	Ref.
Marzec 2020, październik 2019	Sygnały o limfohistocytozie hemofagocytarnej	[116, 117]
Luty 2020	Sygnały o liszaju twardzinowym	[118]
Kwiecień 2020, luty 2020, październik 2019	Sygnały o gruźlicy	[118–120]
Grudzień 2020, listopad 2020	Sygnały o eozynofilowym zapaleniu powięzi	[102, 121]
Grudzień 2020	Sygnały o zapaleniu pęcherza o podłożu immunologicznym	[102]
Wrzesień 2019	Zalecenie aktualizacji ulotki produktu leczniczego: zmiana ostrzeżenia o zapaleniu jelita grubego o podłożu immunologicznym i uwzględnienie zakażenia/reaktywacji wirusa CMV	[122]
Listopad 2018	Sygnały o niedoczynności przytarczyc	[123]
Luty 2019	Zalecenie aktualizacji ulotki produktu leczniczego o informacje dotyczące aseptycznego zapalenia opon mózgowych oraz sarkoidozy jako AE występujące z nieznaną częstotliwością oraz dodanie informacji wyjaśniających na temat niedokrwistości	[124]
Luty 2019, październik 2018	Sygnały o występowaniu twardziny	[124, 125]
Wrzesień 2018	Zalecenie aktualizacji ulotki produktu leczniczego o informację o zaburzeniach osierdza występujących niezbyt często w monoterapii i z nieznaną częstością w leczeniu skojarzonym z ipilimumabem	[126]
Lipiec 2018	Sygnały o rogowiatku kolczystokomórkowym	[127]
Czerwiec 2018	Sygnały o stwardniającym zapaleniu dróg żółciowych	[128]
Luty 2018	Zalecenie aktualizacji ulotki produktu leczniczego o zespół rozpadu guza – działanie niepożądane z nieznaną częstością występowania	[129]
Styczeń 2018	Sygnały o zespole rozpadu guza	[130]
Wrzesień 2017	Zalecenie aktualizacji ulotki produktu leczniczego w celu uwzględnienia zespołu Vogta-Koyanagi-Harady jak AE o nieznannej częstości występowania	[131]
Kwiecień 2017, grudzień 2016	Sygnały o odrzuceniu przeszczepu	[132, 133]
FDA		
Marzec 2024	Aktualizacja ulotki produktu leczniczego Opdivo o ostrzeżenia i środki ostrożności: dodanie informacji o odrzuceniu przeszczepu, w tym przeszczepu rogówki	[134]
Styczeń 2021	Aktualizacja ulotki produktu leczniczego Opdivo o ostrzeżenia i środki ostrożności: dodanie informacji na temat zapalenia płuc o podłożu immunologicznym, zapalenia wątroby o podłożu immunologicznym i hepatotoksyczności występujących w leczeniu skojarzonym z kabozyntynibem	
Marzec 2020	Uzupełnienie ostrzeżeń i środków ostrożności na temat stosowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i występujących AE	
Maj 2019	Aktualizacja ulotki produktu leczniczego o zalecenie rezygnacji z karmienia piersią przez kobiety w czasie przyjmowania Opdivo i 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki	
MHRA		
Czerwiec 2021	Zgłoszenia przypadków ciężkich skórnych reakcji niepożądanych: zespołu Stevensa - Johnsona i toksycznej nekrolizy naskórka	[94]
Październik 2019	Zalecenie badania pacjentów leczonych niwolumabem, u których wystąpiły objawy zapalenia jelita grubego w celu wykluczenia zakażenia wirusem CMV	[135]
Lipiec 2017	Przypadki odrzucenia przeszczepów narządów miękkich u pacjentów leczonych inhibitorami receptora PD-1, w tym niwolumabem	[84]

IPILIMUMAB

Na stronie URPL odnaleziono komunikat z maja 2024 roku o przyjętych przez PRAC zmianach w treści ChPL. Zmiany obejmowały dodanie zdarzeń niepożądanych: celiakii i niewydolności trzustki [79].

Na stronie MHRA odnaleziono komunikat o raportowanych przypadkach zakażenia cytomegalowirusem w obrębie przewodu pokarmowego [136].

Komunikaty bezpieczeństwa pochodzące ze stron EMA i FDA zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 42.
Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa dotyczących IPI

Data	Treść komunikatu	Ref.
URPL		
Maj 2024	Aktualizacja ChPL i ulotki produktu leczniczego o informacje na temat występowania celiakii i niewydolności trzustki podczas stosowania przeciwciał, m.in. ATEZO, PBR, CEM, NIVO, IPI i TIS	[79]
EMA		
Styczeń 2025	Sygnały o występowaniu twardziny układowej i ograniczonej podczas stosowania przeciwciał, m.in. ATEZO, PBR, CEM, TIS	[80]
Sierpień 2024	Sygnały o występowaniu mikroangiopatii zakrzepowej podczas stosowania przeciwciał, m.in. ATEZO, PBR, CEM, NIVO, IPI i TIS	[81]
Czerwiec 2024, kwiecień 2024, październik 2023	Sygnały o występowaniu celiakii podczas stosowania przeciwciał, m.in. ATEZO, PBR, CEM, NIVO, IPI i TIS	[82, 83, 110]
Czerwiec 2024, kwiecień 2024	Sygnały o występowaniu niewydolności trzustki podczas stosowania przeciwciał, m.in. ATEZO, PBR, CEM, NIVO, IPI i TIS	[82, 83]
Marzec 2023	Sygnały o wybiórczej aplazji czerwonych krwinek i anemii aplastycznej	[112]
FDA		
2021	Komunikat o potencjalnym zagrożeniu zespołem rozpadu guza	[90]
2021	Komunikat o potencjalnym zagrożeniu występowaniem martwiczego zapalenia powięzi	[91]

CISPLATYNA

Nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania cisplatyny na stronach URPL, EMA, FDA i MHRA.

KARBOPLATYNA

Nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania karboplatyny na stronach URPL, EMA, FDA i MHRA.

ETOPOZYD

Nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania etopozydnu na stronach URPL, EMA, FDA i MHRA.

WINORELBINA

Nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania winorelbiny na stronach URPL, EMA, FDA i MHRA.

GEMCYTABINA

Nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania gemcytabiny na stronach URPL, EMA, FDA i MHRA.

DOCETAKSEL

Na stronie FDA zidentyfikowano komunikat bezpieczeństwa z 2021 roku dotyczący ryzyka występowania rambdomiolizy u pacjentów stosujących produkt leczniczy Taxotere zawierający docetaksel [91]. W zaleceniach PRAC z 2020 roku odnaleziono rekomendację aktualizacji ChPL Taxotere i dodanie informacji o występowaniu zespołu rozpadu guza i zapalenia mięśni [137]. Na stronach pozostałych agencji regulatorowych nie zidentyfikowano komunikatów na temat bezpieczeństwa docetakselu.

PAKLITAKSEL

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

PEMETREKSED

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

8. Opracowania wtórne

Do analizy klinicznej włączono 10 przeglądów systematycznych. Wyniki przeglądów systematycznych potwierdziły znamioną statystycznie przewagę schematu TIS + PAC + KAR nad P-CTH w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP w 1. linii leczenia oraz porównywalną skuteczność z terapiami immunoterapeutycznymi będącymi komparatorami w niniejszej analizie (Tabela 43).

Na podstawie oceny przeprowadzonej skalą AMSTAR II wiarygodność przeglądów oceniono jako krytycznie niską lub niską (Tabela 44).

Tabela 43.
Charakterystyka i ocena AMSTAR II przeglądów systematycznych włączonych do analizy klinicznej

Cel	Źródła informacji med. (data przeszukania)	Porównywane interwencja	Liczba badań (liczba pacjentów)	Wnioski	Ocena w skali AMSTAR II
Daei Sorkhabi 2023 [36]					
Ocena skuteczności i bezpieczeństwa tiselizumabu oraz tiselizumabu w skojarzeniu w leczeniu NDRP (1. i kolejne linie leczenia, NDRP o typie płasko- i niepłaskonabłonkowym)	Embase, Scopus, PubMed, and the Web of Science, Google Scholar, Przeszukanie przeprowadzono 20 grudnia 2022 roku	Tiselizumab vs docetaksel Tiselizumab + chemioterapia vs chemioterapia	4 RCT (1565)	Przegląd uwzględnił jedno badanie dla TIS w skojarzeniu z PAC + KAR (RATIONALE-307) uwzględniające populację pacjentów leczonych w 1. linii z NDRP o typie płaskonabłonkowym. Wykazano istotną statystycznie poprawę w PFS i ORR w porównaniu z samą chemioterapią. Nie przeprowadzono analizy dotyczącej OS. SAE obserwowano u 33–38% pacjentów stosujących TIS w skojarzeniu z chemioterapią doprowadzając do zaprzestania terapii u 12,5-29,7% pacjentów	Niska
Fu 2025 [37]					
Ocena skuteczności leków z grupy inhibitorów punktów kontrolnych 1. linii zaawansowanego NDRP (o typie płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym)	PubMed, Embase, Cochrane Ostatnie przeszukanie przeprowadzono w październiku 2023 roku	Analizowane ICIs w monoterapii lub w skojarzeniu z CTH (NMA): • tiselizumab, • pembrolizumab, • atezolizumab, • niwolumab, • ipilimumab, • cemiplimab, • bewacyzumab, • awelumab, • durwolumab, • camrelizumab, • sintilimab, • sugemalimab, • panpulumab	29 RCT (18 885)	Wnioski dla populacji 1. linii NDRP o typie płaskonabłonkowym Wykazano zbliżoną skuteczność tiselizumabu w skojarzeniu z paklitaksemem i karboplatiną w stanowiących komparator w niniejszej analizie odniesieniu do OS. Znamiennej statystycznie przewagę tiselizumabu skojarzonego z paklitaksemem i karboplatiną nad pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią (HR = 0,71 [0,53; 0,94])	Niska

Cel	Źródła informacji med. (data przeszukania)	Porównywane interwencja	Liczba badań (liczba pacjentów)	Wnioski	Ocena w skali AMSTAR II
Girard 2025 [38]					
Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa tisielizumabu i innych leków z grupy inhibitorów punktów kontrolnych (anty-PD(L)-1 w 1. linii NDRP o typie płaskonabłonkowym i niepłaskonabłonkowym) oraz w 2. linii leczenia; niezależnie od typu histologicznego. Przedstawiono odrębne wyniki dla populacji 1. linii NDRP o typie płaskonabłonkowym	PubMed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL®), the Cochrane Database of Systematic Reviews, strony zagranicznych agencji HTA, strony konferencji onkologicznych Ostatnie przeszukanie przeprowadzono w sierpniu 2023 roku	Analizowane ICIs w monoterapii lub w skojarzeniu z CTH (NMA): • tisielizumab , • pembrolizumab, • niwolumab, • atezolizumab, • ipilimumab, • durwolumab, • cemiplimab,	14 RCT włączono do NMA (płaskonabłonkowy NDRP)	<u>Wnioski dla populacji 1. linii NDRP o typie płaskonabłonkowym</u> Wykazano znamiennej statystycznie przewagę tisielizumabu w skojarzeniu z paklitaksemem i karboplatiną nad P-CTH względem OS i PFS (HR = 0,73 [0,56; 0,96] i HR = 0,45 [0,35; 0,59]). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy tisielizumabu w skojarzeniu z paklitaksemem i karboplatiną i ICIs (stanowiącymi komparator w niniejszej analizie klinicznej)	Niska
Li 2023 [39]					
Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków z grupy inhibitorów punktów kontrolnych w leczeniu zaawansowanego NDRP	PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, Embase. Przeszukanie prowadzono 8 sierpnia 2022 roku	26 schematów leczenia uwzględniających ICI w monoterapii i skojarzeniu z chemioterapią, w tym 19 schematów dla 1. linii leczenia Analizowane ICI: • tisielizumab , • pembrolizumab, • atezolizumab, • niwolumab, • ipilimumab, • cemiplimab, • bewacyzumab, • awelumab, • durwolumab, • camrelizumab, • sintilimab, • sugemalimab,	40 RCT (22 526)	W przeglądzie uwzględniono 6 badań opisujących populację pacjentów leczonych w 1. linii z NDRP o typie płaskonabłonkowym. Wykazano istotną statystycznie poprawę w zakresie PFS u pacjentów stosujących tisielizumab w porównaniu z samą chemioterapią (HR = 0,55 [0,41; 0,72]). Nie wykazano statystycznie istotnej poprawy OS u pacjentów stosujących TIS względem pozostałych ICIs	Niska
Liu 2021 [40]					
Ocena skuteczności leków z grupy inhibitorów punktów kontrolnych 1. linii	PubMed, EMBASE, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov,	Schematy uwzględniające ICI w skojarzeniu z chemioterapią: • pembrolizumab,	16 RCT (8278)	Analiza PFS, OS i ORR uwzględniająca ogólną populację pacjentów z płaskonabłonkowym i	Niska

Cel	Źródła informacji med. (data przeszukania)	Porównywane interwencja	Liczba badań (liczba pacjentów)	Wnioski	Ocena w skali AMSTAR II
zaawansowanego NDRP (o typie płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym)	strony konferencyjne: The American Association for Cancer Research, American Society of Clinical Oncology, European Society of Medical Oncology, Chinese Society of Clinical Oncology, and The World Conference on Lung Cancer Przeszukanie 1 lutego 2021 roku	• niwolumab, • cemiplimab, • atezolizumab, • durwakumab, • ipilimumab, • tremelimumab, • sintilimab, • sugemalimab, • tislelizumab, • toripalimab, • camrelizumab		niepłaskonabłonkowym NDRP nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy tislelizumabem i innymi ICIs (w skojarzeniu z chemioterapią) stanowiących komparator w niniejszej analizie	
Liu 2023 [41]					
Ocena skuteczności leków z grupy inhibitorów punktów kontrolnych w 1. linii zaawansowanego NDRP (o typie płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym)	PubMed, the Cochrane Library, Embase, the World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), strony konferencyjne (World Conference on Lung Cancer (WCLC), the American Society of Clinical Oncology (ASCO), the European Society of Medical Oncology (EMSO), and the Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) Academic Annual Conference Przeszukanie przeprowadzone w kwietniu 2022 roku Przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa	22 schematów opartych na ICI, w tym ICI w monoterapii w skojarzeniu z chemioterapią Analizowane ICIs: • pembrolizumab, • niwolumab, • cemiplimab, • atezolizumab, • durwakumab, • ipilimumab, • awelumab, • penopulimab, • tremelimumab, • sintilimab, • sugemalimab, • tislelizumab, • toripalimab, • camrelizumab	32 RCT (18 656)	Terapia z zastosowaniem tislelizumabu podobnie jak terapia penpulimabem, pembrolizumabem, sugemalimabem, toripalimabem, camrelizumabem, sintilimabem, cemiplimabem, toripalimabem przyczyniła się do znamienego statystycznie wydłużenia PFS w porównaniu do chemioterapii u pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP (HR = 0,52 [0,37, 0,47]). Analiza OS nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy tislelizumabem i innymi ICIs (w monoterapii lub w skojarzeniu) uwzględnionymi w analizie dla NDRP o typie płaskonabłonkowym	Krytycznie niska
Liu 2025 [42]					
Ocena skuteczności leków z grupy inhibitorów punktów kontrolnych w 1. linii zaawansowanego NDRP (o typie płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym)	PubMed, the Cochrane Library i Embase. Przeszukanie obejmowało okres od stycznia 2005 roku do maja 2023 roku Przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa	Analizowane ICIs: • pembrolizumab, • niwolumab, • cemiplimab, • atezolizumab, • durwakumab,	37 RCT (31 779)	<u>Wnioski dla populacji 1. linii NDRP o typie płaskonabłonkowym</u> Wykazano porównywalną skuteczność względem OS i PFS pomiędzy tislelizumabem i skojarzonego z PAC i KAR oraz pozostałych ICIs	Niska

Cel	Źródła informacji med. (data przeszukania)	Porównywane interwencja	Liczba badań (liczba pacjentów)	Wnioski	Ocena w skali AMSTAR II
Przedstawiono odrębne wyniki dla populacji 1. linii NDRP o typie płaskonabłonkowym		• ipilimumab, • awelumab, • penopulimab, • tremelimumab, • sintilimab, • sugemalimab, • tisielizumab, • toripalimab, • camrelizumab			
Messori 2023 [43]					
Porównanie skuteczności tisielizumabu i pembrolizumabu w skojarzeniu z CTH w 1. linii leczenia zaawansowanego NDRP (o typie płaskonabłonkowym i niepłaskonabłonkowym)	PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane Library database (przeszukanie prowadzono 31 grudnia 2022 roku)	• tisielizumab + CT vs CT, • tisielizumab + nab-CT vs CT, • tisielizumab + PP vs PP, • pembrolizumab + PC vs PC, • pembrolizumab + PP vs PP, • pembrolizumab + nab-CT	5 RCT (1992)	Terapia z zastosowaniem zarówno tisielizumabu z P-CTH jak i pembrolizumabu z CTH wiązała się z istotnym statystycznie wydłużeniem PFS w porównaniu do CTH (HR = 0,5856 [0,4986; 0,6876] vs 0,5573 [0,4969; 0,6251]). Nie wykazano znamienych statystycznie różnic między interwencjami.	Niska
Siciliano 2022 [44]					
Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków z grupy inhibitorów punktów końcowych w 1. linii leczenia niezależnego od onkogenów NDRP (o typie płaskonabłonkowym i niepłaskonabłonkowym)	PubMed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, strony konferencyjne: American Society of Clinical Oncology (ASCO), the World Conference on Lung Cancer (WCLC), the European Society of Medical Oncology (ESMO) Przeszukanie obejmowało zakres czasowy od stycznia 2010 roku do września 2021 roku	20 schematów opartych na ICI, w tym ICI w monoterapii i w skojarzeniu z CTH Analizowane ICI: • tisielizumab, • pembrolizumab, • niwolumab, • atezolizumab, • bewacyzumab, • ipilimumab, • durwolumab, • tremelimumab, • cemiplimab, • camrelizumab	19 RCT (13 599)	Wykazano znamienne statystycznie wydłużenie PFS i OS dla wszystkich ICI w porównaniu z grupą kontrolną (CTH) (OS: skumulowany HR = 0,78 [0,71; 0,85], PFS: skumulowany HR = 0,62 [0,52; 0,73]). Schemat złożony z TIS + PAC + KAR wykazywał trzecie najlepsze działanie w grupie pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP w zakresie PFS, po pembrolizumacie w monoterapii i skojarzeniu niwolumabu z ipilimumabem.	Niska
Zhao 2022 [45]					
Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków z grupy inhibitorów PD-1/PD-L1 w 1.	PubMed, Embase, ClinicalTrials.gov, strony konferencyjne: American	Analizowane inhibitory PD-1/PD-L1: • tisielizumab, • pembrolizumab,	7 RCT (2640)	Stosowanie wszystkich inhibitorów PD-1/PD-L1, z wyjątkiem atezolizumabu, wiązało się ze	Niska

Cel	Źródła informacji med. (data przeszukania)	Porównywane interwencja	Liczba badań (liczba pacjentów)	Wnioski	Ocena w skali AMSTAR II
linii leczenia zaawansowanego NDRP o typie płaskonabłonkowym	Society of Clinical Oncology (ASCO), the World Conference on Lung Cancer (WCLC), the European Society of Medical Oncology (ESMO) Przeszukanie przeprowadzone w kwietniu 2022 roku	• atezolizumab, • sintilimab, • camrelizumab, • sugemalimab, • toripalimab		znamiennym statystycznie wydłużeniem OS. Dla wszystkich analizowanych ICI zaobserwowano istotnie statystycznie dłuższe PSF w porównaniu do chemioterapii, a najlepszą skuteczność wykazały sugemalimab (HR = 0,33 [0,24; 0,45]), camrelizumab (HR = 0,37 [0,30; 0,46]) i tislelizumab (HR = 0,53 [0,36; 0,79]).	

CT – karboplatyna + paklitaksel, ICIs – inhibitory punktów kontrolnych (ang. *immune checkpoint inhibitors*), nab-CT – karboplatyna + nab-paklitaksel, PC – pemetreksed + karboplatyna, PP – pemetreksed + pochodna platyny.

Tabela 44.
Ocena wiarygodności opracowań wtórnych wg AMSTAR II

Domena	Daei Sorkhabi 2023	Li 2023	Liu 2021	Liu 2023	Messori 2023	Siciliano 2022	Zhao 2022	Girard 2025	Fu 2025	Liu 2025
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiekolwiek znaczące odchylenia od protokołu?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z obszernej strategii przeszukiwania literatury?	TAK	CZEŚCIOWO TAK	TAK	TAK	CZEŚCIOWO TAK	CZEŚCIOWO TAK	CZEŚCIOWO TAK	TAK	CZEŚCIOWO TAK	CZEŚCIOWO TAK
5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK

Domena	Daei Sorkhabi 2023	Li 2023	Liu 2021	Liu 2023	Messori 2023	Siciliano 2022	Zhao 2022	Girard 2025	Fu 2025	Liu 2025
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczenia?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?	TAK	CZEŚCIOWO TAK	TAK	TAK	CZEŚCIOWO TAK	CZEŚCIOWO TAK	CZEŚCIOWO TAK	TAK	CZEŚCIOWO TAK	NIE
9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?	NPM	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK

Domena	Daei Sorkhabi 2023	Li 2023	Liu 2021	Liu 2023	Messori 2023	Siciliano 2022	Zhao 2022	Girard 2025	Fu 2025	Liu 2025
obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?										
15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	NPM	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
DOMENY KRYTYCZNE:	1 x NIE	1 x NIE	1 x NIE	>1 x NIE	1 x NIE	1 x NIE	1 x NIE	1 x NIE	1 x NIE	1 x NIE
DOMENY NIEKRYTYCZNE:	>1 x NIE	>1 x NIE	>1 x NIE	>1 x NIE	>1 x NIE	1 x NIE	>1 x NIE	1 x NIE	1 x NIE	1 x NIE
JAKOŚĆ PRZEGLĄDU:	NISKA	NISKA	NISKA	KRYT. NISKA	NISKA	NISKA	NISKA	NISKA	NISKA	NISKA

Kolorem wyróżniono domeny krytyczne. NPM – nie przeprowadzono meta-analizy.

Do oceny przeglądów systematycznych w skali AMSTAR II wykorzystuje się skalę opisową. Przegląd wysokiej jakości: brak lub jedna słabość/wada w domenie niekrytycznej; przegląd umiarkowanej jakości: >1 słabość/ wada w domenach niekrytycznych; przegląd niskiej jakości: jedna wada/słabość w domenie krytycznej +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych; przegląd krytycznie niskiej jakości: >1 wada/słabość w domenach krytycznych +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych.

9. Wnioski

TIS stosowany w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną jest skuteczną opcją terapeutyczną dla pacjentów z wcześniej nieleczonym, zaawansowanym NDRP o niepłaskonabłonkowym typie histologicznym.

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano badanie randomizowane III fazy RATIONALE-307 przeprowadzone wśród pacjentów z wcześniej nieleczonym systemowo zaawansowanym płaskonabłonkowym NDRP.

W badaniu RATIONALE-307 wykazano istotne statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie leczonej TIS + PAC + KAR w porównaniu P-CTH. Stosowanie TIS + PAC + KAR w porównaniu z P-CTH przyczyniło się do znamiennej statystycznie, 55-procentowej redukcji ryzyka progresji choroby. W ponad 50-miesięcznym okresie obserwacji badania RATIONALE-307 wykazano istotne statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego w grupie leczonej w TIS + PAC + KAR w porównaniu z grupą kontrolną, gdzie dodanie TIS do schematu PAC + KAR przyczyniło się do 33-procentowej redukcji ryzyka zgonu w porównaniu z P-CTH. W analizie z cenzorowaniem pacjentów, którzy przeszli *cross-over* przewaga TIS + PAC + KAR nad P-CTH w zakresie przeżycia całkowitego była jeszcze większa i odpowiadała 47-procentowej redukcji ryzyka zgonu.

Wyniki badania RATIONALE-307 wykazały, że stosowanie schematu TIS + PAC + KAR w porównaniu ze P-CTH wiąże się ponadto ze znamienym statystycznie zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie. Podkreślenia wymaga też fakt, że u chorych leczonych TIS + PAC + KAR mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była około 2-krotnie dłuższa niż w grupie kontrolnej (8,4 mies. vs 4,3 mies.).

Leczenie schematem TIS + PAC + KAR w porównaniu do terapii PAC + KAR wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia TEAE prowadzących do modyfikacji leczenia, SAE oraz SAE uznanych za związane z leczeniem. Nie obserwowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w zakresie TEAE ≥ 3 . stopnia. W opinii EMA profil bezpieczeństwa TIS odpowiada znanemu profilowi bezpieczeństwa inhibitorów punktów kontrolnych [35].

Wysoka skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa TIS + PAC + KAR znalazły odzwierciedlenie w ocenie jakości życia. Dodanie TIS do PAC i KAR w porównaniu ze schematem dwulekowym PAC + KAR pozwoliło utrzymać stabilny poziom jakości życia. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi schematami względem globalnej oceny jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30. Analiza jakości życia pacjentów przeprowadzona z użyciem kwestionariusza EORTC-QLQ-LC13 wykazała, że stosowanie TIS + PAC + KAR w porównaniu z PAC + KAR wiąże się z istotnym statystycznie obniżeniem nasilenia takich objawów choroby jak kaszel, duszność i krwiotłucie.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Na wysokie znaczenie terapeutyczne TIS dodanego do chemioterapii w leczeniu płaskonabłonkowego NDRP wskazują również wyniki przeprowadzonej oceny korzyści klinicznej z wykorzystaniem skali ESMO-MCBS – schemat leczenia z TIS uzyskał wysoki wynik (4/5 pkt), co świadczy o jego wysokim potencjalnie terapeutycznym.

10. Ograniczenia

1. W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano 1 badanie RCT (RATIONALE-307), w ramach którego bezpośrednio porównywano zarejestrowany schemat złożony z tislelizumabu paklitakselu i karboplatyny (TIS + PAC + KAR) z paklitakselem i karboplatyną. Nie zidentyfikowano badań porównujących interwencję z innymi standardowymi schematami dwulekowej CTH opartej na pochodnych platyny (P-CTH), stanowiących komparator w niniejszej analizie. Należy jednak zaznaczyć, że jak wykazała wstępna analiza kliniczna (APD, Rozdz.6 [4]) pomiędzy poszczególnymi schematami P-CTH brak jest istotnych statystycznie różnic odnośnie do OS i PFS. Zatem na potrzeby raportu HTA zasadne jest założenie, że efekty terapeutyczne uzyskane w grupie kontrolnej badania RATIONALE-307 (PAC+KAR) odpowiadają efektom uzyskiwanym u pacjentów leczonych P-CTH.
2. Badanie RATIONALE-307 zaprojektowano jako badanie niezaślepienie, co może wpływać na ocenę punktów końcowych w szczególności związanych z progresją choroby i odpowiedzią na leczenie (PFS, ORR, DOR), a także na ocenę jakości życia i profilu bezpieczeństwa. Warto jednak zwrócić uwagę, że ze względu na stosowanie różnych rodzajów terapii o odmiennych profilach bezpieczeństwa (immunoterapia + chemioterapia vs chemioterapia), możliwość zastosowania zaślepienia w badaniu była w pewien sposób ograniczona.
3. Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących TIS + PAC + KAR z komparatorami zawierającymi immunoterapię, z tego względu konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego, które cechuje się niższą wiarygodnością niż porównanie bezpośrednie.
4. Badanie randomizowane RATIONALE-307 uwzględniało wyłącznie pacjentów pochodzenia azjatyckiego. Niemniej w raporcie EMA oceniającym produkt leczniczy Tevimbra nie wskazano, aby przeprowadzenie badania wyłącznie w tej populacji pacjentów było źródłem niepewności związanej z uzyskanymi wynikami [35]. Ponadto opublikowane analizy w podgrupach przeprowadzone wśród pacjentów stosujących TIS niezależnie od linii leczenia jak i w 2. linii leczenia wykazały brak różnic w zakresie wpływu terapii na przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby u pacjentów pochodzenia innego niż azjatyckie i pochodzenia azjatyckiego [138, 139].
5. W ramach przeprowadzonej analizy nie odnaleziono żadnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pacjentów otrzymujących TIS+PAC+KAR w leczeniu płaskonabłonkowego NDRP w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. Warto jednak zaznaczyć, że terapia została zarejestrowana relatywnie niedawno (rejestracja EMA w kwietniu 2024 roku [140]).

11. Dyskusja

Rak płuca, w tym jego najczęstszy podtyp NDRP to wciąż poważny problem epidemiologiczny, który niesie za sobą znaczne konsekwencje społeczno-ekonomiczne. Tym bardziej ważne jest poszerzanie zakresu nowoczesnego leczenia, w tym terapii celowanych oraz nowo zarejestrowanych leków immunoterapeutycznych. TIS to zarejestrowany w kwietniu 2024 roku przez EMA lek immunoterapeutyczny z grupy tzw. inhibitorów punktów kontrolnych skierowany przeciw PD-1. Lek w przeciwieństwie do innych obecnie refundowanych w Polsce leków z tej grupy jak PBR, NIV oraz CEM zawiera modyfikację, która ogranicza wiązanie z makrofagami i znosi tzw. zależną od przeciwciał fagocytozę, która odpowiada za potencjalną oporność na leczenie anty-PD1 [141].

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej badanie randomizowane o akronimie RATIONALE-307 na podstawie którego możliwe było porównanie bezpośrednie pomiędzy interwencją TIS + PAC + KAR i P-CTH. W ramach komparatora P-CTH stosowano PAC + KAR. Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących interwencję z innymi standardowo stosowanymi w leczeniu płaskonabłonkowego NDRP terapiami P-CTH. Niemniej jak wykazano we wstępnej analizie klinicznej (APD, Rozdz.6 [4]) schemat PAC + KAR cechuje się zbliżoną skutecznością do innych refundowanych i wskazanego przez wytyczne praktyki klinicznej standardowych schematów P-CTH.

Wyniki badania RATIONALE-307 uwzględniające populację docelową niniejszej analizy wykazały istotną statystycznie przewagę schematu TIS + PAC + KAR nad P-CTH względem PFS i OS. Stosowanie schematu z TIS w porównaniu z P-CTH prowadziło do 55-procentowej redukcji ryzyka wystąpienia progresji choroby i 33-procentowego zmniejszenia ryzyka zgonu. Stosowanie TIS + PMX + P TIS + PAC + KAR w porównaniu z P-CTH przyczyniło się do zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie. Uzyskana odpowiedź miała charakter długotrwały.

Analiza zdarzeń niepożądanych wykazała, że terapia TIS + PAC+ KAR w porównaniu z P-CTH przyczynia się do zwiększenia ryzyka wystąpienia TEAE prowadzących do modyfikacji leczenia i SAE. Nie obserwowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami względem zdarzeń niepożądanych o nasileniu ≥ 3 . stopnia. W opinii EMA wyniki dotyczące profilu toksyczności schematu TIS + PAC + KAR odzwierciedlają ogólnie znany i akceptowalny profil toksyczności inhibitorów punktów kontrolnych oraz ich skojarzenia z P-CTH [35]

Wysoką skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa schematu TIS + PAC + KAR. Dodanie TIS do PAC i KAR przyczyniło się w porównaniu z samą P-CTH do zachowania stabilnego poziomu globalnej jakości życia ocenianej kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30. Co więcej, odnotowano znamienne statystycznie różnice pomiędzy grupą badaną i kontrolną w 12. tygodniu wskazujące na przewagę TIS + PAC+ KAR nad PAC + KAR względem zmniejszenia nasilenia kaszlu, duszności i krwioplucia.

[REDAKCE] Potwierdzeniem uzyskanych wyników porównań pośrednich w zakresie skuteczności są wyniki opublikowanych przeglądów systematycznych zaprezentowanych w niniejszej analizie (Rozdz. 8).

[REDAKCE]

Potwierdzeniem wyżej opisanych wyników porównań pośrednich TIS + PAC + KAR z komparatorami są także wyniki 10 opublikowanych przeglądów systematycznych przeprowadzonych w populacji docelowej niniejszej analizy. We wszystkich pracach wykazywano znamiennej statystycznie przewagę schematu TIS + PAC + KAR nad P-CTH w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP w 1. linii leczenia oraz porównywalną skuteczność z terapiami immunoterapeutycznymi będącymi komparatorami w niniejszej analizie.

Na wysoką wartość terapeutyczną schematu TIS + PAC + KAR w populacji docelowej wskazuje fakt, że uzyskał on 4/5 punktów w opracowanej przez ESMO skali MCBS. Celem tej skali jest określanie poziomu korzyści klinicznej jaką przynosi stosowanie konkretnej terapii. Uzyskanie wysokiej liczby punktów w tej skali uzasadnia jego wysoką wartość terapeutyczną oraz jego finansowanie ze środków publicznych w Polsce.

Podsumowując, tislelizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną stosowany w 1. linii leczenia pacjentów z zaawansowanym płaskonabłonkowym NDRP cechuje się wyższą skutecznością niż standardowa chemioterapia oparta na pochodnych platyny. [REDAKCE]

[REDAKCE] W bezpośrednim porównaniu ze standardową chemioterapią wykazano ponadto, że tislelizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną zwiększa odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie oraz wydłuża czas trwania odpowiedzi i poprawia jakość życia pacjentów w zakresie zmniejszenia nasilenia objawów NDRP.

12. Ocena zgodności analizy z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku

Tabela 45.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 24.10.2023 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.	AKL Rozdz. 3 Aneks A
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
1. opis problemu zdrowotnego	APD Rozdz. 2
2. opis technologii opcjonalnych	APD Rozdz. 8
3. przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdz. 2
4. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdz. 2.2
5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdz. 8
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
6. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdz. 1.2, 2
7. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdz. 1.2, 2
§ 4.3 Przegląd zawiera	
8. porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z innymi technologiami opcjonalnymi	Rozdz. 1.2
9. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdz. 3
10. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks A
11. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdz. 3, 4
12. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Aneks B, C
13. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdz. 5, Aneks D
14. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdz. 7
§ 4.4	
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	Nie dotyczy

APD – analiza problemu decyzyjnego [4]

Bibliografia

3. Minister Zdrowia. (2023) Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002345>.
5. (2024) The Cochrane Collaboration. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6.5. Dostęp: <https://training.cochrane.org/handbook/current>.
6. Higgins J, Savovic J, Page M, Elbers R, Sterne J. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial [last updated October 2019]. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5. Cochrane, 2024.
7. Risk of bias tools - Current version of RoB 2. Dostęp: <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/rob-2-0-tool/current-version-of-rob-2>.
8. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. (2017) AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 358:j4008.
9. Wang J, Lu S, Yu X, Hu Y, Sun Y, Wang Z, Zhao J, Yu Y, Hu C, Yang K, Feng G, Ying K, Zhuang W, Zhou J, Wu J, i in. (2021) Tiselizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone as First-line Treatment for Advanced Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology* 7(5):709–717.
10. Lu S, Yu X, Wang J, Zhao J, Yu Y, Hu C, Feng G, Ying K, Zhuang W, Zhou J, Wu J, Leaw SJ, Bai F, Lin X. (2021) P17.02 RATIONALE 307: A Subgroup Analysis of Tiselizumab Plus Chemo vs Chemo Alone As 1L Treatment for Stage IIIB Advanced Sq NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology* 16(10):S1019–S1020.
11. Lu S, Yu X, Wang J, Zhao J, Yu Y, Hu C, Feng G, Ying K, Zhuang W, Zhou J, Wu J, Leaw SJ, Bai F, Lin X. (2021) RATIONALE 307: A Subgroup Analysis of Tiselizumab Plus Chemo vs Chemo Alone As 1L Treatment for Stage IIIB Advanced Sq NSCLC. Presented at World Conference on Lung Cancer 8-14 September 2021. Elsevier Dostęp: https://www.beigenemedical.com/CongressDocuments/Lu_BGB-A317-307_WCLC_Poster_2021.pdf (21.11.2024).
12. Lu S, Wang J, Sun M, Zhao J, Hu C, Wang M, Zhou J, Song Y, Zhou Q, Zhang J, Shi Y, Huang R, Wu X, He W, Qu X, i in. (2023) Abstract LB289: Longitudinal ctDNA levels and clinical outcomes of first-line (1L) tiselizumab (TIS) + chemotherapy (chemo) treatment for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) in the RATIONALE-304 and 307 studies. *Cancer Research* 83(8_Supplement):LB289.
13. Lu S, Wang J, Sun M, Zhao J, Hu C, Wang M, Zhou J, Song Y, Zhou Q, Zhang J, Shi Y, Huang R, Wu X, He W, Qu X, i in. (2023) Longitudinal ctDNA levels and clinical outcomes of first-line (1L) tiselizumab (TIS) + chemotherapy (chemo) treatment for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) in the RATIONALE-304 and 307 studies. Annual Meeting 2023; April 14-19, 2023; Orlando. https://aacrjournals.org/cancerres/issue/83/8_Supplement (20.11.2024).
14. Wang J, Yu X, Lu S, Hu Y, Sun Y, Wang Z, Zhao J, Yu Y, Hu C, Yang K, Feng G, Ying K, Zhuang W, Zhou J, Wu J, i in. (2020) Phase III study of tiselizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone as first-line (1L) treatment for advanced squamous non-small cell lung cancer (sq NSCLC). *JCO* 38(15_suppl):9554–9554.
15. Wang J, Yu X, Lu S, Hu Y, Sun Y, Wang Z, Zhao J, Yu Y, Hu C, Yang K, Feng G, Ying K, Zhuang W, Zhou J, Wu J, i in. (2020) Phase III study of tiselizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone as first-line (1L) treatment for advanced squamous non-small cell lung cancer (sq NSCLC). CSCO Presentation. Wolters Kluwer Dostęp: <https://www.beigenemedical.com/CongressDocuments/Wang%20BGB-A317%20307%20CSCO%20Presentation%202020.pdf> (21.11.2024).
16. Wang J, Lu S, Hu C, Sun Y, Yang K, Chen M, Zhao J, Yu G, Zhou X, Feng G, Pan Y, Yu Y, Zhang J, Liang L, Lin X, i in. (2020) 1264P Updated analysis of tiselizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone as first-line treatment of advanced squamous non-small cell lung cancer (SQ NSCLC). *Annals of Oncology* 31:S817.
17. Wang J, Lu S, Hu C, Sun Y, Yang K, Chen M, Zhao J, Yu G, Zhou X, Feng G, Pan Y, Yu Y, Zhang J, Liang L, Lin X, i in. (2020) 1264P Updated analysis of tiselizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone as first-line treatment of advanced squamous non-small cell lung cancer (SQ NSCLC). Poster: 1264P European Society of Medical Oncology September 19-21, 2020, Virtual Congress. Elsevier Dostęp:

- <https://www.beigenemedical.com/CongressDocuments/Wang%20BGB-A317%20307%20ESMO%20Poster%202020.pdf> (21.11.2024).
18. Wang J, Yu X, Barnes G, Leaw S, Bao Y, Tang B. (2022) The effects of tislelizumab plus chemotherapy as first-line treatment on health-related quality of life of patients with advanced squamous non-small cell lung cancer: Results from a phase 3 randomized clinical trial. *Cancer Treatment and Research Communications* 30:100501.
 19. Wang J, Lu S, Wang Z, Hu C, Sun Y, Yang K, Chen M, Zhao J, Liang L, Huo Y, Zhang Y, Huang R, Wu X, Ma X, Leaw SJ, i in. (2021) FP04.02 RATIONALE-307: Updated Biomarker Analysis of Phase 3 Study of Tislelizumab Plus Chemo vs Chemo Alone For 1L Advanced Sq-NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology* 16(10):S950–S951.
 20. Wang J, Lu S, Wang Z, Hu C, Sun Y, Yang K, Chen M, Zhao J, Liang L, Huo Y, Zhang Y, Huang R, Wu X, Ma X, Leaw SJ, i in. (2021) RATIONALE-307: Updated Biomarker Analysis of Phase 3 Study of Tislelizumab Plus Chemo vs Chemo Alone For 1L Advanced Sq-NSCLC. Poster presentation presented at WCLC 2021 Virtual Event. Elsevier Dostęp: https://www.beigenemedical.com/CongressDocuments/Wang_BGB-A317-307_WCLC_Poster_2021.pdf (22.11.2024).
 21. Wang J, Lu S, Hu Y, Sun Y, Wang Z, Zhao J, Yu Y, Hu C, Yang K. (2021) RATIONALE-307: tislelizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone as first-line treatment for advanced squamous NSCLC in patients aged ≥65. *Journal Clinical Oncology* 39(15):.
 22. Wang J, Lu S, Hu Y, Sun Y, Wang Z, Zhao J, Yu Y, Hu C, Yang K. (2021) RATIONALE-307: tislelizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone as first-line treatment for advanced squamous NSCLC in patients aged ≥65. Poster No. 91002 presented at ASCO 2021. Dostęp: <https://www.beigenemedical.com/CongressDocuments/Wang%20BGB-A317%20307%20ASCO%20Poster%202021.pdf>.
 23. Wang J, Lu S, Hu Y, Sun Y, Wang Z, Zhao J, Yu Y, Hu C, Yang K. (2021) RATIONALE-307: tislelizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone as first-line treatment for advanced squamous NSCLC in patients aged ≥65. Poster presentation No. 91002 presented at ASCO 2021.
 24. Wang J, Lu S, Hu C, Sun Y, Yang K, Chen M, Zhao J, Yu G, Zhou X, Feng G, Pan Y, Yu Y, Zhang J, Liang L, Lin X, i in. (2021) OA03.04 Tislelizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone as First-line Treatment for Advanced Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 16(1):S3.
 25. Wang J, Lu S, Yu X, Hu Y, Zhao J, Sun ML, Yu Y, Hu C, Yang K, Song Y, Lin X, Liang L, Leaw S, Zheng W. (2022) 132P Randomized phase III study of tislelizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone as first-line treatment for advanced squamous non-small cell lung cancer (sq-NSCLC): RATIONALE-307 updated analysis. *Immuno-Oncology and Technology* 16:.
 26. Wang J, Lu S, Yu X, Hu Y, Zhao J, Sun ML, Yu Y, Hu C, Yang K, Song Y, Lin X, Liang L, Leaw S, Zheng W. (2022) Randomized phase III study of tislelizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone as first-line treatment for advanced squamous non-small cell lung cancer (sq-NSCLC): RATIONALE-307 Updated analysis. Poster No: 132P presented at ESMO IO, Geneva, Switzerland, December 2022. Elsevier Dostęp: https://www.beigenemedical.com/CongressDocuments/Wang_BGB-A317-307_ESMO_IO_Poster_2022.pdf (21.11.2024).
 27. Wang J, Lu S, Yu X, Hu Y, Zhao J, Sun M, Yu Y, Hu C, Yang K, Song Y, Lin X, Liang L, Leaw S, Zheng W. (2024) Tislelizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone as first-line treatment for advanced squamous non-small-cell lung cancer: final analysis of the randomized, phase III RATIONALE-307 trial. *ESMO Open* 9(10):.
 28. Wang Z, Yu X, Zhao J, Yu Y, Wu J, Ma R, Ma Z, Cui J, Zhao N, Liang L, Fan J, Wang J. (2024) 1323P RATIONALE-307 long-term outcomes: First-line tislelizumab (TIS) plus chemotherapy (chemo) vs chemo alone for advanced squamous (sq) NSCLC. *Annals of Oncology* 35:S841–S842.
 29. Wang Z, Yu X, Zhao J, Yu Y, Wu J, Ma R, Ma Z, Cui J, Zhao N, Liang L, Fan J, Wang J. (2024) RATIONALE-307 Long-term outcomes: First-line tislelizumab (TIS) plus chemotherapy (chemo) vs chemo alone for advanced squamous (sq) NSCLC1. Poster 1323P presented at ESMO 2024. Elsevier Dostęp: https://www.beigenemedical.com/CongressDocuments/Wang_BGB-A317-307_LTE_ESMO_Poster_2024.pdf (22.11.2024).
 30. Yu X, Wang J, Lu S, Zhao J, Yu Y, Hu C, Feng G, Ying K, Zhuang W, Zhou J, Wu J, Leaw SJ, Lin X, Zhang J. (2021) 1297P RATIONALE 307: Tislelizumab (TIS) plus chemotherapy (chemo) vs chemo alone as first-line (1L) treatment for advanced squamous non-small cell lung cancer (sq NSCLC) in patients (pts) who were smokers vs non-smokers. *Annals of Oncology* 32:S1005.
 31. Yu X, Wang J, Lu S, Zhao J, Yu Y, Hu C, Feng G, Ying K, Zhuang W, Zhou J, Wu J, Leaw SJ, Lin X, Zhang J. (2021) RATIONALE 307: Tislelizumab (TIS) plus chemotherapy (chemo) vs chemo alone as first-line (1L) treatment for advanced squamous non-small cell lung cancer (sq NSCLC) in patients (pts) who were smokers vs non-smokers. Poster 4053. ESMO 2021. Elsevier Dostęp: https://www.beigenemedical.com/CongressDocuments/Yu_BGB-A317-307_ESMO_Poster_2021_1.pdf (22.11.2024).

32. Yu X, Wang J, Hu Y, Sun Y, Zhao J, Yu Y, Hu C, Yang K, Feng G, Leaw SJ, Yuan Y, Lin X, Bai F, Lu S. (2022) 18P RATIONALE-307: Safety analysis of patients (pts) receiving tislelizumab (TIS) plus chemotherapy (chemo) vs chemo alone in advanced squamous (sq) NSCLC. *Annals of Oncology* 33:S37–S38.
33. Yu X, Wang J, Hu Y, Sun Y, Zhao J, Yu Y, Hu C, Yang K, Feng G, Leaw SJ, Yuan Y, Lin X, Bai F, Lu S. (2022) RATIONALE-307: Safety analysis of patients (pts) receiving tislelizumab (TIS) plus chemotherapy (chemo) vs chemo alone in advanced squamous (sq) NSCLC. Poster 18P presented at ELCC 2022 Congress. Elsevier Dostęp: https://www.beigenemedical.com/CongressDocuments/Yu_BGB-A317-307_ELCC_Poster_2022.pdf (22.11.2024).
34. BeiGene. (2024) A Phase 3, Multicenter, Randomized Open-Label Study to Compare the Efficacy and Safety of Tislelizumab (BGB A317, Anti-PD1 Antibody) Combined With Paclitaxel Plus Carboplatin or Nab Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Carboplatin Alone as First-Line Treatment for Untreated Advanced Squamous Non-small Cell Lung Cancer NCT03594747. clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03594747> (20.11.2024).
35. EMA. (2024) Assessment report. Tevimbra. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tevimbra-h-c-005919-ii-0008-epar-assessment-report-variation_en.pdf (20.11.2024).
36. Daei Sorkhabi A, ZareDini M, Fazlollahi A, Sarkesh A, Naseri A, Mousavi SE, Nejadghaderi SA, Sullman MJM, Kolahi A-A, Safiri S. (2023) The safety and efficacy of tislelizumab, alone or in combination with chemotherapy, for the treatment of non-small cell lung cancer: a systematic review of clinical trials. *BMC Pulm Med* 23(1):495.
37. Fu J, Yan Y-D, Wan X, Sun X-F, Ma X-M, Su Y-J. (2025) A network comparison on efficacy and safety profiling of PD-1/PD-L1 inhibitors in first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Front. Pharmacol.* 15:.
38. Girard N, Han J-Y, Soo RA, Wang K, Tang W, Nikolaidis GF, Tasoulas A, Barouma I, Castro JC, Yang Z, Chaudhary T, Zhan L. (2025) Comparative effectiveness and safety of tislelizumab versus other anti-PD-(L)1 agents in first- and subsequent lines in locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: Systematic literature review and network meta-analysis. *Lung Cancer* 201:108450.
39. Li Y, Liang X, Li H, Chen X. (2023) Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors for advanced non-small cell lung cancer with or without PD-L1 selection: A systematic review and network meta-analysis. *Chin Med J (Engl)* 136(18):2156–2165.
40. Liu L, Bai H, Wang C, Seery S, Wang Z, Duan J, Li S, Xue P, Wang G, Sun Y, Du X, Zhang X, Ma Z, Wang J. (2021) Efficacy and Safety of First-Line Immunotherapy Combinations for Advanced NSCLC: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Thorac Oncol* 16(7):1099–1117.
41. Liu T, Wu S, Fang W, Li H, Su L, Qi G, Li H, Liu Y. (2023) Identifying optimal first-line immune checkpoint inhibitors based regimens for advanced non-small cell lung cancer without oncogenic driver mutations: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One* 18(4):e0283719.
42. Liu L, Yan Y, Wang Y, Li Z, Yang L, Yu K, Zhao Z. (2025) Comparative efficacy and safety of first-line PD-1/PD-L1 inhibitors in immunotherapy for non-small cell lung cancer: A network meta-analysis. *Oncol Lett* 29(3):157.
43. Messori A, Rivano M, Chiumente M, Mengato D. (2023) Tislelizumab plus chemotherapy vs. pembrolizumab plus chemotherapy for the first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: systematic review and indirect comparison of randomized trials. *Chin Clin Oncol* 12(5):50.
44. Siciliano MA, Caridà G, Ciliberto D, d'Apolito M, Pelaia C, Caracciolo D, Riillo C, Correale P, Galvano A, Russo A, Barbieri V, Tassone P, Tagliaferri P. (2022) Efficacy and safety of first-line checkpoint inhibitors-based treatments for non-oncogene-addicted non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *ESMO Open* 7(3):100465.
45. Zhao M, Shao T, Ren Y, Zhou C, Tang W. (2022) Identifying optimal PD-1/PD-L1 inhibitors in first-line treatment of patients with advanced squamous non-small cell lung cancer in China: Updated systematic review and network meta-analysis. *Front Pharmacol* 13:910656.
46. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, Hermes B, Şenler FÇ, Csőszi T, Fülöp A, Rodríguez-Cid J, Wilson J, Sugawara S, Kato T, Lee KH, i in. (2018) Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 379(21):2040–2051.
47. Cheng Y, Zhang L, Hu J, Wang D, Hu C, Zhou J, Wu L, Cao L, Liu J, Zhang H, Sun H, Wang Z, Gao H, Sun Y, Li B, i in. (2021) Pembrolizumab Plus Chemotherapy for Chinese Patients With Metastatic Squamous NSCLC in KEYNOTE-407. *JTO Clinical and Research Reports* 2(10):.
48. Cheng Y, Zhang L, Hu J, Wang D, Hu CP, Zhou J, Wu L, Cao L, Liu J, Zhang H, Sun H, Wang Z, Gao H, Sun Y, Hu X, i in. (2022) 328P Long-term follow-up of pembrolizumab plus chemotherapy in Chinese patients with metastatic squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) from KEYNOTE-407. *Annals of Oncology* 33:S1571.
49. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leiby MA, Lubiniecki GM, i in. (2016) Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 375(19):1823–1833.
50. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Vandormael K, Riccio A, i in. (2019) Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol* 37(7):537–546.

51. Satouchi M, Nosaki K, Takahashi T, Nakagawa K, Aoe K, Kurata T, Sekine A, Horiike A, Fukuhara T, Sugawara S, Umemura S, Saka H, Okamoto I, Yamamoto N, Sakai H, i in. (2021) First-line pembrolizumab vs chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer: KEYNOTE-024 Japan subset. *Cancer Sci* 112(12):5000–5010.
52. Mok TSK, Wu Y-L, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, Castro G de, Srimuninnimit V, Laktionov KK, Bondarenko I, Kubota K, Caglevic C, Karaszewska B, Dang T, Yin L, i in. (2019) Final analysis of the phase III KEYNOTE-042 study: Pembrolizumab (Pembro) versus platinum-based chemotherapy (Chemo) as first-line therapy for patients (Pts) with PD-L1–positive locally advanced/metastatic NSCLC. *Annals of Oncology* 30:i38.
53. de Castro G, Kudaba I, Wu Y-L, Lopes G, Kowalski DM, Turna HZ, Caglevic C, Zhang L, Karaszewska B, Laktionov KK, Srimuninnimit V, Bondarenko I, Kubota K, Mukherjee R, Lin J, i in. (2023) Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy as First-Line Therapy in Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer and Programmed Death Ligand-1 Tumor Proportion Score $\geq 1\%$ in the KEYNOTE-042 Study. *JCO* 41(11):1986–1991.
54. Jassem J, de Marinis F, Giaccone G, Vergnenegre A, Barrios CH, Morise M, Felip E, Oprean C, Kim Y-C, Andric Z, Mocchi S, Enquist I, Komatsubara K, McClelland M, Kuriki H, i in. (2021) Updated Overall Survival Analysis From IMpower110: Atezolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy in Treatment-Naive Programmed Death-Ligand 1–Selected NSCLC. *J Thorac Oncol* 16(11):1872–1882.
55. Herbst RS, Giaccone G, Marinis F de, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH, Morise M, Felip E, Andric Z, Geater S, Özgüroğlu M, Zou W, Sandler A, Enquist I, Komatsubara K, i in. (2020) Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1–Selected Patients with NSCLC. *New England Journal of Medicine* 383(14):1328–1339.
56. Paz-Ares L, Ciuleanu T-E, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, Richardet E, Bennouna J, Felip E, Juan-Vidal O, Alexandru A, Sakai H, Lingua A, Salman P, Souquet P-J, i in. (2021) First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 22(2):198–211.
57. Carbone D, Ciuleanu T, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, Richardet E, Bennouna J, Felip E, Juan-Vidal O, Alexandru A, Sakai H, De La Mora Jimenez E, Paz-Ares L, Reck M, i in. (2021) OA09.01 First-line Nivolumab + Ipilimumab + Chemo in Patients With Advanced NSCLC and Brain Metastases: Results From CheckMate 9LA. *Journal of Thoracic Oncology* 16(10, Supplement):S862.
58. Sezer A, Kilickap S, Gümüş M, Bondarenko I, Özgüroğlu M, Gogishvili M, Turk HM, Cicin I, Bentsion D, Gladkov O, Clingan P, Sriuranpong V, Rizvi N, Gao B, Li S, i in. (2021) Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *The Lancet* 397(10274):592–604.
59. Özgüroğlu M, Kilickap S, Sezer A, Gümüş M, Bondarenko I, Gogishvili M, Nechaeva M, Schenker M, Cicin I, Ho GF, Kulyaba Y, Zyuhail K, Scheusan R-I, Garassino MC, He X, i in. (2023) First-line cemiplimab monotherapy and continued cemiplimab beyond progression plus chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 50% or more (EMPOWER-Lung 1): 35-month follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 24(9):989–1001.
60. Kilickap S, Özgüroğlu M, Sezer A, Gumus M, Bondarenko I, Gogishvili M, Türk HM, Cicin I, Bentsion D, Gladkov OA, Clingan P, Sriuranpong V, He X, Pouliot J-F, Seebach F, i in. (2023) 10MO EMPOWER-Lung 1: Cemiplimab (CEMI) monotherapy as first-line (1L) treatment of patients (pts) with brain metastases from advanced non-small cell lung cancer (aNSCLC) with programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) $\geq 50\%$ — 3-year update. *Journal of Thoracic Oncology* 18(4):S42–S43.
61. Gogishvili M, Melkadze T, Makharadze T, Giorgadze D, Dvorkin M, Penkov K, Laktionov K, Nemsadze G, Nechaeva M, Rozhkova I, Kalinka E, Gessner C, Moreno-Jaime B, Passalacqua R, Li S, i in. (2022) Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small cell lung cancer: a randomized, controlled, double-blind phase 3 trial. *Nat Med* 28(11):2374–2380.
62. Kalinka E, Bondarenko I, Gogishvili M, Melkadze T, Baramidze A, Sezer A, Makharadze T, Kilickap S, Gumus M, Penkov KD, Giorgadze D, Özgüroğlu M, He X, Pouliot J-F, Seebach F, i in. (2023) 114M0 First-line cemiplimab for locally advanced non-small cell lung cancer: Updated subgroup analyses from EMPOWER-Lung 1 and EMPOWER-Lung 3. *Journal of Thoracic Oncology* 18(4):S106.
63. Makharadze T, Gogishvili M, Melkadze T, Baramidze A, Giorgadze D, Penkov K, Laktionov K, Nemsadze G, Nechaeva M, Rozhkova I, Kalinka E, Li S, Li Y, Kaul M, Quek RGW, i in. (2023) Cemiplimab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Advanced NSCLC: 2-Year Follow-Up From the Phase 3 EMPOWER-Lung 3 Part 2 Trial. *J Thorac Oncol* 18(6):755–768.
64. Jotte R, Cappuzzo F, Vynnychenko I, Stroyakovskiy D, Rodríguez-Abreu D, Hussein M, Soo R, Conter HJ, Kozuki T, Huang K-C, Graupner V, Sun SW, Hoang T, Jessop H, McClelland M, i in. (2020) Atezolizumab in Combination With Carboplatin and Nab-Paclitaxel in Advanced Squamous NSCLC (IMpower131): Results From a Randomized Phase III Trial. *Journal of Thoracic Oncology* 15(8):1351–1360.
65. Hellmann MD, Paz-Ares L, Caro RB, Zurawski B, Kim S-W, Costa EC, Park K, Alexandru A, Lupinacci L, Jimenez E de la M, Sakai H, Albert I, Vergnenegre A, Peters S, Syrigos K, i in. (2019) Nivolumab plus ipilimumab in Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 381(21):2020–2031.

66. Zhou C, Wang Z, Sun M, Cao L, Ma Z, Wu R, Yu Y, Yao W, Sun S, Chen J, Zhuang W, Cui J, Chen X, Lu Y, Shen H, i in. (2023) Interim survival analysis of the randomized phase III GEMSTONE-302 trial: sugemalimab or placebo plus chemotherapy as first-line treatment for metastatic NSCLC. *Nat Cancer* 4(6):860–871.
67. Johnson ML, Cho BC, Luft A, Alatorre-Alexander J, Geater SL, Laktionov K, Kim S-W, Ursol G, Hussein M, Lim FL, Yang C-T, Araujo LH, Saito H, Reinmuth N, Shi X, i in. (2023) Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON Study. *J Clin Oncol* 41(6):1213–1227.
68. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, Angelis FD, Domine M, Clingan P, Hochmair MJ, Powell SF, Cheng SY-S, Bischoff HG, Peled N, Grossi F, Jennens RR, i in. (2018) Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 378(22):2078–2092.
69. Rodríguez-Abreu D, Powell SF, Hochmair MJ, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, Speranza G, De Angelis F, Dómine M, Cheng SY, Bischoff HG, Peled N, Reck M, Hui R, Garon EB, i in. (2021) Pemetrexed plus platinum with or without pembrolizumab in patients with previously untreated metastatic nonsquamous NSCLC: protocol-specified final analysis from KEYNOTE-189. *Ann Oncol* 32(7):881–895.
70. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF, Gentzler RD, Martins RG, Stevenson JP, Jalal SI, Panwalkar A, Yang JC-H, Gubens M, Sequist LV, Awad MM, i in. (2016) Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol* 17(11):1497–1508.
71. Awad MM, Gadgeel SM, Borghaei H, Patnaik A, Yang JC-H, Powell SF, Gentzler RD, Martins RG, Stevenson JP, Altan M, Jalal SI, Panwalkar A, Gubens M, Sequist LV, Saraf S, i in. (2021) Long-Term Overall Survival From KEYNOTE-021 Cohort G: Pemetrexed and Carboplatin With or Without Pembrolizumab as First-Line Therapy for Advanced Nonsquamous NSCLC. *J Thorac Oncol* 16(1):162–168.
72. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, Rodríguez-Abreu D, Moro-Sibilot D, Thomas CA, Barlesi F, Finley G, Kelsch C, Lee A, Coleman S, Deng Y, i in. (2018) Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *New England Journal of Medicine* 378(24):2288–2301.
73. Socinski MA, Nishio M, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, Rodríguez-Abreu D, Moro-Sibilot D, Thomas CA, Barlesi F, Finley G, Kong S, Lee A, Coleman S, i in. (2021) IMPower150 Final Overall Survival Analyses for Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in First-Line Metastatic Nonsquamous NSCLC. *J Thorac Oncol* 16(11):1909–1924.
74. West H, McCleod M, Hussein M, Morabito A, Rittmeyer A, Conter HJ, Kopp H-G, Daniel D, McCune S, Mekhail T, Zer A, Reinmuth N, Sadiq A, Sandler A, Lin W, i in. (2019) Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 20(7):924–937.
75. Sugawara S, Lee J-S, Kang J-H, Kim HR, Inui N, Hida T, Lee KH, Yoshida T, Tanaka H, Yang C-T, Nishio M, Ohe Y, Tamura T, Yamamoto N, Yu C-J, i in. (2021) Nivolumab with carboplatin, paclitaxel, and bevacizumab for first-line treatment of advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology* 32(9):1137–1147.
76. Lu S, Wang J, Yu Y, Yu X, Hu Y, Ai X, Ma Z, Li X, Zhuang W, Liu Y, Li W, Cui J, Wang D, Liao W, Zhou J, i in. (2021) Tislelizumab Plus Chemotherapy as First-Line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Nonsquamous NSCLC (RATIONALE 304): A Randomized Phase 3 Trial. *Journal of Thoracic Oncology* 16(9):1512–1522.
77. EMA. (2024) Charakterystyka produktu leczniczego Tevimbra (tislelizumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/tevimbra-epar-product-information_pl.pdf (9.10.2024).
78. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard J-Y, Tabernero J, Zielinski C, Piccart MJ, de Vries EGE. (2017) ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol* 28(10):2340–2366.
79. URPL/EMA. (2024) Nowa treść informacji o produkcie — fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń Przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 8–11 kwietnia 2024 r. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-8-11-april-2024-prac_pl.pdf (10.12.2024).
80. EMA. (2025) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 28-31 October 2024. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-28-31-october-2024_en.pdf (26.2.2025).
81. EMA. (2024) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 8-11 July 2024. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-8-11-july-2024_en.pdf (10.12.2024).
82. EMA. (2024) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 5-8 February 2024. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-5-8-february-2024_en.pdf (10.12.2024).

83. EMA. (2024) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 08-11 April 2024. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-8-11-april-2024_en.pdf (10.12.2024).
84. MHRA. (2017) Nivolumab (Opdivo▼), pembrolizumab (Keytruda▼): reports of organ transplant rejection. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/nivolumab-opdivo-pembrolizumab-keytruda-reports-of-organ-transplant-rejection> (26.2.2025).
85. URPL/EMA. (2021) New product information wording – Extracts from PRAC recommendations on signals Adopted at the 23-26 November 2020 PRAC. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-23-26-november-2020-prac_en.pdf (28.2.2025).
86. URPL/EMA. (2020) New product information wording – Extracts from PRAC recommendations on signals Adopted at the 28 September-1 October 2020 PRAC. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-28-september-1-october-2020-prac_en.pdf (28.2.2025).
87. EMA. (2023) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 05-08 June 2023. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-5-8-june-2023_en.pdf (26.2.2025).
88. EMA. (2023) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 06-09 February 2023. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-6-9-february-2023_en.pdf (27.2.2025).
89. FDA C for DE and. (2023) April - June 2022 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). *FDA*.
90. FDA C for DE and. (2022) July - September 2021 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). *FDA*.
91. FDA. (2021) April - June 2021 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event> (10.12.2024).
92. FDA C for DE and. (2021) January - March 2021 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). *FDA*.
93. URPL. (2021) ▼TECENTRIQ® (atezolizumab), Ryzyko Ciężkich Niepożądanych Reakcji Skórnych (ang. Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCARs) - Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia. Dostęp: https://archiwum.urpl.gov.pl/sites/default/files/Komunikat%20Tecentriq_0.pdf (10.12.2024).
94. MHRA. (2021) Atezolizumab (Tecentriq▼) and other immune-stimulatory anti-cancer drugs: risk of severe cutaneous adverse reactions (SCARs). Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/atezolizumab-tecentriqv-and-other-immune-stimulatory-anti-cancer-drugs-risk-of-severe-cutaneous-adverse-reactions-scars> (26.2.2025).
95. EMA. (2024) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 27-30 November 2023. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-27-30-november-2023_en.pdf (27.2.2025).
96. EMA. (2023) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 11-14 April 2023. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-11-14-april-2023_en.pdf (27.2.2025).
97. EMA. (2023) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 09-12 January 2023. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-9-12-january-2023_en.pdf (27.2.2025).
98. EMA. (2023) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 28 November-01 December 2022. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-28-november-1-december-2022_en.pdf (27.2.2025).
99. EMA. (2022) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 29 November – 02 December 2021. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-29-november-2-december-2021_en.pdf (27.2.2025).
100. EMA. (2022) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 05-08 July 2021. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-5-8-july-2021_en.pdf (27.2.2025).
101. EMA. (2022) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes for the meeting on 03-06 May 2021. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-3-6-may-2021_en.pdf (27.2.2025).
102. EMA. (2020) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 26 – 29 October 2020. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-26-29-october-2020_en.pdf (27.2.2025).

103. EMA. (2021) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) PRAC minutes on 11-14 January 2021. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-11-14-january-2021_en.pdf (27.2.2025).
104. FDA. (2023) January - March 2017 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). (24.3.2024).
105. URPL/EMA. (2020) Nowa treść informacji o produkcie — fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń Przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 10-13 lutego 2020. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-10-13-february-2020-prac-meeting_en.pdf (26.2.2025).
106. URPL/EMA. (2023) Nowa treść informacji o produkcie — fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń Przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 5-8 czerwca 2023. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-5-8-june-2023-prac-meeting_en.pdf (26.2.2025).
107. URPL/EMA. (2020) Nowa treść informacji o produkcie — fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń Przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 9-12 marca 2020. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-9-12-march-2020-prac_en.pdf (26.2.2025).
108. URPL/EMA. (2017) Nowa treść informacji o produkcie — fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń Przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 6–9 marca 2017. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-6-9-march-2017-prac_en.pdf (26.2.2025).
109. URPL/EMA. (2017) Nowa treść informacji o produkcie — fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń Przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 6-9 lutego 2017r. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-6-9-february-2017-prac_en.pdf (26.2.2025).
110. EMA. (2023) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 28-31 August 2023. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-28-31-august-2023_en.pdf (27.2.2025).
111. EMA. (2023) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 26-29 September 2022. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-26-29-september-2022_en.pdf (27.2.2025).
112. EMA. (2023) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 07-10 June 2022. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-7-10-june-2022_en.pdf (27.2.2025).
113. EMA. (2023) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 24-27 October 2022. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-24-27-october-2022_en.pdf (27.2.2025).
114. EMA. (2022) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting of the meeting on 07-10 February 2022. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-7-10-february-2022_en.pdf (27.2.2025).
115. EMA. (2021) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) PRAC minutes on 08-11 February 2021. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-8-11-february-2021_en.pdf (27.2.2025).
116. EMA. (2020) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) minutes of meeting on 10-13 February 2020. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-10-13-february-2020_en.pdf (27.2.2025).
117. EMA. (2019) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 30 September – 03 October 2019. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-30-september-03-october-2019_en.pdf (27.2.2025).
118. EMA. (2020) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 13 – 16 January 2020. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-13-16-january-2020_en.pdf (27.2.2025).
119. EMA. (2020) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of meeting on 09 – 12 March 2020. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-9-12-march-2020_en.pdf (27.2.2025).
120. EMA. (2019) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 02-05 September 2019. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-2-5-september-2019_en.pdf (27.2.2025).
121. EMA. (2020) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 08 – 11 June 2020. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-08-11-june-2020_en.pdf (27.2.2025).

122. EMA. (2019) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 08-11 July 2019. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-8-11-july-2019_en.pdf (27.2.2025).
123. EMA. (2018) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on the meeting on 29-31 October 2018. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-29-31-october-2018_en.pdf (27.2.2025).
124. EMA. (2019) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of meeting on 14-17 January 2019. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-14-17-january-2019_en.pdf (27.2.2025).
125. EMA. (2018) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 03-06 September 2018. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-3-6-september-2018_en.pdf (27.2.2025).
126. EMA. (2018) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 09-12 July 2018. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-9-12-july-2018_en.pdf (27.2.2025).
127. EMA. (2018) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 11-14 June 2018. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-11-14-june-2018_en.pdf (27.2.2025).
128. EMA. (2018) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 14-17 May 2018. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-14-17-may-2018_en.pdf (27.2.2025).
129. EMA. (2018) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 08-11 January 2018. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-8-11-january-2018_en.pdf (27.2.2025).
130. EMA. (2018) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 27 – 30 November 2017. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-27-30-november-2017_en.pdf (27.2.2025).
131. EMA. (2017) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes for the meeting on 3-6 July 2017. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-3-6-july-2017_en.pdf (27.2.2025).
132. EMA. (2017) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 6-9 March 2017. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-6-9-march-2017_en.pdf (27.2.2025).
133. EMA. (2016) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 24-27 October 2016. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-24-27-october-2016_en.pdf (27.2.2025).
134. FDA. Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC) Opdivo (nivolumab). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=233#> (26.2.2025).
135. MHRA. (2019) Nivolumab (Opdivo): reports of cytomegalovirus (CMV) gastrointestinal infection or reactivation. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/nivolumab-opdivo-reports-of-cytomegalovirus-cmv-gastrointestinal-infection-or-reactivation> (26.2.2025).
136. MHRA. (2019) Ipilimumab (Yervoy): reports of cytomegalovirus (CMV) gastrointestinal infection or reactivation. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/ipilimumab-yervoy-reports-of-cytomegalovirus-cmv-gastrointestinal-infection-or-reactivation> (28.2.2025).
137. EMA. (2020) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 14 – 17 April 2020. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-14-17-april-2020_en.pdf (10.12.2024).
138. Barlow P, Jameson M, Lin C, Li J, Pirkzall A, Liang L, Lee JS. (2019) Single-agent tislelizumab, an anti-PD-1 antibody: results from a phase 1 expansion cohort in non-small cell lung cancer patients. Poster 367 presented at World Congress on Lung Cancer 2019. Dostęp: <https://www.beigenemedical.com/CongressDocuments/Barlow%20BGB-A317%20001%20WCLC%20Poster%202019.pdf>.
139. Zhou C, Huang D, Fan Y, Yu X, Liu Y, Shu Y, Ma Z, Wang Z, Cheng Y, Wang J, Hu S, Liu Z, Poddubskaya E, Disel U, Akopov A, i in. (2023) Tislelizumab Versus Docetaxel in Patients With Previously Treated Advanced NSCLC (RATIONALE-303): A Phase 3, Open-Label, Randomized Controlled Trial. *Journal of Thoracic Oncology* 18(1):93–105.
140. BeiGene Receives European Commission Approval for Tislelizumab as Treatment for Non-Small Cell Lung Cancer – NASDAQ (US) Website. Dostęp: <https://ir.beigene.com/news/beigene-receives-european-commission-approval-for-tislelizumab-as-treatment-for-non-small-cell-lung-cancer/674be3d8-3577-48c9-be74-b57e5c1aad93/> (23.2.2025).

141. Liu S-Y, Wu Y-L. (2020) Tislelizumab: an investigational anti-PD-1 antibody for the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Expert Opinion on Investigational Drugs* 29(12):1355–1364.
142. Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, Robinson A, Parra HS, Mazières J, Hermes B, Cicin I, Medgyasszay B, Rodríguez-Cid J, Okamoto I, Lee S, Ramlau R, Vladimirov V, Cheng Y, i in. (2020) A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. *Journal of Thoracic Oncology* 15(10):1657–1669.

Tabele, rysunki i wykresy

Tabele

Tabela 1.	Populacja, interwencja, komparatory, wyniki oraz metodyka badań (PICOS) dla analizy	12
Tabela 2.	Kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej – przeszukanie dla interwencji (TIS + PAC + KAR)	14
Tabela 3.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej – przeszukanie systematyczne (SLR) przeprowadzone w celu porównania pośredniego metodą NMA (aktualizacja SLR na podstawie [1])	15
Tabela 4.	Publikacje włączone do analizy klinicznej – przeszukanie dla interwencji	21
Tabela 5.	Badania włączone do analizy klinicznej	24
Tabela 6.	Badania włączone do NMA dla populacji docelowej uwzględniające komparatory niebędące przedmiotem niniejszej analizy	25
Tabela 7.	Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy w zakresie metodyki	31
Tabela 8.	Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy w zakresie populacji	33
Tabela 9.	Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy w zakresie wyników skuteczności w grupie kontrolnej ^a dla populacji pacjentów leczonych w 1. linii z płaskonabłonkowym NDRP	35
Tabela 10.	Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy w zakresie dostępności punktów końcowych dla populacji pacjentów leczonych w 1. linii z płaskonabłonkowym NDRP	35
Tabela 11.	Podejście do analizy poszczególnych punktów końcowych w ramach porównania TIS + PAC + KAR z komparatorami dla populacji pacjentów leczonych w 1. linii z płaskonabłonkowym NDRP	36
Tabela 12.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania TIS + PAC + KAR vs PAC + KAR w leczeniu 1. linii płaskonabłonkowego NDRP	41
Tabela 13.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji choroby (PFS) dla porównania TIS + PAC + KAR vs P-CTH w leczeniu 1. linii płaskonabłonkowego NDRP	42
Tabela 14.	Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) dla porównania TIS + PAC + KAR vs P-CTH w leczeniu 1. linii płaskonabłonkowego NDRP (data odcięcia danych: 30 września 2020 roku)	42
Tabela 15.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania TIS + PAC + KAR vs P-CTH w leczeniu 1. linii płaskonabłonkowego NDRP	44
Tabela 16.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym (OS) dla porównania TIS + PAC + KAR vs P-CTH w leczeniu 1. linii płaskonabłonkowego NDRP	44
Tabela 17.	Estymowany odsetek pacjentów z przeżyciem całkowitym (OS) w populacji pacjentów, którzy otrzymali ≥35 cykli leczenia TIS	44
Tabela 18.	Analiza w warstwach dla przeżycia całkowitego (OS) dla porównania TIS + PAC + KAR vs P-CTH w leczeniu 1. linii płaskonabłonkowego NDRP (data odcięcia danych: 30 września 2020 roku)	45
Tabela 19.	Odpowiedź na leczenie dla porównania TIS + PAC + KAR vs P-CTH w leczeniu 1. linii płaskonabłonkowego NDRP	47
Tabela 20.	Odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów leczonych TIS + PAC + KAR, którzy otrzymali ≥35 cykli leczenia	47
Tabela 21.	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) dla porównania TIS + PAC + KAR vs P-CTH w leczeniu 1. linii płaskonabłonkowego NDRP	48
Tabela 22.	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) w populacji pacjentów leczonych TIS + PAC + KAR, którzy otrzymali ≥35 cykli leczenia	48
Tabela 23.	Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) dla porównania TIS + PAC + KAR vs PAC + KAR w leczeniu 1. linii płaskonabłonkowego NDRP – analiza w podgrupach według ekspresji PD-L1	48
Tabela 24.	Zaprzestanie terapii dla porównania TIS + PAC + KAR vs PAC + KAR w leczeniu 1. linii płaskonabłonkowego NDRP	48
Tabela 25.	Zdarzenia niepożądane dla porównania TIS + PAC + KAR vs PAC + KAR w leczeniu 1. linii płaskonabłonkowego NDRP	49
Tabela 26.	TEAE, w tym ≥3 stopnia dla porównania TIS + PAC + KAR vs P-CTH w leczeniu 1. linii płaskonabłonkowego NDRP	51

Tabela 27.	TRAE, w tym ≥ 3 stopnia dla porównania TIS + PAC + KAR vs P-CTH w leczeniu 1. linii płaskonabłonkowego NDRP.....	52
Tabela 28.	Średnia zmiana globalnej oceny jakości życia ^a kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w 6. i 12. tygodniu badania RATIONALE-307 dla porównania TIS + PAC + KAR vs P-CTH w leczeniu 1. linii płaskonabłonkowego NDRP	54
Tabela 29.	Średnia zmiana wyników ^a w poszczególnych domenach kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w 6. i 12. tygodniu badania RATIONALE-307 dla porównania TIS + PAC + KAR vs P-CTH w leczeniu 1. linii płaskonabłonkowego NDRP	54
Tabela 30.	Średnia zmiana wyników ^a w poszczególnych domenach kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 w 6. i 12. tygodniu badania RATIONALE-307 dla porównania TIS + PAC + KAR vs P-CTH w leczeniu 1. linii płaskonabłonkowego NDRP	55
Tabela 31.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania pośredniego TIS + PAC + KAR vs pozostałe komparatory w leczeniu 1. linii płaskonabłonkowego NDRP	56
Tabela 32.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania pośredniego TIS + PAC + KAR vs pozostałe komparatory w leczeniu 1. linii płaskonabłonkowego NDRP	56
Tabela 33.	TRAE ≥ 3 st. dla porównania pośredniego TIS+P-CTH vs PBR, ATEZO, CEM i CEM + PAC + P u pacjentów w 1. linii leczenia NDRP	57
Tabela 34.	Odpowiedź na leczenie u pacjentów w 1. linii leczenia płaskonabłonkowego NDRP – zestawienie wyników niezależnie od ekspresji PD-L1	58
Tabela 35.	Zdarzenia niepożądane dla TIS + PAC + KAR oraz komparatorów – zestawienie wyników	59
Tabela 36.	Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane (TEAE) ≥ 3 . ^a stopnia dla TIS + PAC+ KAR oraz komparatorów – zestawienie wyników	60
Tabela 37.	Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa dotyczących TIS.....	62
Tabela 38.	Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa dotyczących PBR	63
Tabela 39.	Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa dotyczących ATEZO	64
Tabela 40.	Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa dotyczących CEM	65
Tabela 41.	Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa dotyczących NIV	66
Tabela 42.	Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa dotyczących IPI	68
Tabela 43.	Charakterystyka i ocena AMSTAR II przeglądów systematycznych włączonych do analizy klinicznej.....	71
Tabela 44.	Ocena wiarygodności opracowań wtórnych wg AMSTAR II.....	75
Tabela 45.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 24.10.2023 dla analizy klinicznej.....	83
Tabela 46.	Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (PubMed) – przeszukanie dla interwencji.....	97
Tabela 47.	Wyniki wyszukiwania w bazie Embase – przeszukanie dla interwencji	98
Tabela 48.	Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane – przeszukanie dla interwencji.....	99
Tabela 49.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych i producentów leków	100
Tabela 50.	Publikacje wykluczone z analizy wraz z przyczynami wykluczenia	102
		106
		109
		114
Tabela 54.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych i producentów leków – przeszukanie dla komparatorów.....	117
Tabela 55.	Publikacje wykluczone z analizy wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukanie aktualizacyjne dla komparatorów	119
Tabela 56.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania RATIONALE-307 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration	125
Tabela 57.	Ekspozycja na leczenie dla porównania TIS + PAC + KAR vs PAC + KAR w leczeniu 1. linii płaskonabłonkowego NDRP.....	209
Tabela 58.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania pośredniego TIS +PAC + KAR vs ATEZO u pacjentów w 1. linii leczenia płaskonabłonkowego NDRP i ekspresją PD-L1 1–49%) – wyniki porównania metodą Büchera	210
Tabela 59.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania pośredniego TIS + PAC+ KAR vs NIWO+ IPI +CTH u pacjentów w 1. linii leczenia płaskonabłonkowego NDRP i ekspresją PD-L1 1–49%) – wyniki porównania metodą Büchera	210

Tabela 60.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania pośredniego TIS + PAC+ KAR vs NIWO+ IPI +CTH u pacjentów w 1. linii leczenia płaskonabłonkowego NDRP i ekspresją PD-L1 1–49%%) – wyniki porównania metodą Büchera	210
Tabela 61.	Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na 9 marca 2025 roku)	212
Tabela 62.	Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na 9 marca 2025 roku)	212
Tabela 63.	Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne	217

Rysunki

Rysunek 1.	Schemat selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – przeszukanie dla interwencji.....	23
Rysunek 2.	Schemat selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – aktualizacja SLR.....	26
Rysunek 3.	Schemat badania RATIONALE-307	29



Rysunek 12.	Ocena korzyści klinicznej TIS + PAC + KAR w badaniu RATIONALE-307 z wykorzystaniem formularza 2a ESMO-MCBS	61
-------------	--	----

Wykresy

Wykres 1.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania TIS + PAC + KAR vs P-CTH w leczeniu 1. linii płaskonabłonkowego NDRP	42
Wykres 2.	Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) dla porównania TIS + PAC + KAR vs P-CTH w leczeniu 1. linii płaskonabłonkowego NDRP (data odcięcia danych: 30 września 2020 roku)	43
Wykres 3.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania TIS + PAC + KAR vs P-CTH w leczeniu 1. linii płaskonabłonkowego NDRP.....	45
Wykres 4.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania TIS + PAC + KAR vs P-CTH w leczeniu 1. linii płaskonabłonkowego NDRP – analiza z uwzględnieniem <i>cross-over</i>	45
Wykres 5.	Analiza w warstwach dla przeżycia całkowitego (OS) dla porównania TIS + PAC + KAR vs P-CTH w leczeniu 1. linii płaskonabłonkowego NDRP (data odcięcia danych: 30 września 2020 roku)	46
Wykres 6.	Średnia najmniejszych kwadratów (LSM) dla zmiany wartości wyników jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w stosunku do wartości	

	wyjściowej dla porównania TIS + PAC + KAR vs P-CTH w leczeniu 1. linii płaskonabłonkowego NDRP.....	55
Wykres 1.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania TIS + PAC + KAR vs P-CTH w leczeniu 1. linii płaskonabłonkowego NDRP	42
Wykres 2.	Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) dla porównania TIS + PAC + KAR vs P-CTH w leczeniu 1. linii płaskonabłonkowego NDRP (data odcięcia danych: 30 września 2020 roku)	43
Wykres 3.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania TIS + PAC + KAR vs P-CTH w leczeniu 1. linii płaskonabłonkowego NDRP.....	45
Wykres 4.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania TIS + PAC + KAR vs P-CTH w leczeniu 1. linii płaskonabłonkowego NDRP – analiza z uwzględnieniem <i>cross-over</i>	45
Wykres 5.	Analiza w warstwach dla przeżycia całkowitego (OS) dla porównania TIS + PAC + KAR vs P-CTH w leczeniu 1. linii płaskonabłonkowego NDRP (data odcięcia danych: 30 września 2020 roku)	46
Wykres 6.	Średnia najmniejszych kwadratów (LSM) dla zmiany wartości wyników jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w stosunku do wartości wyjściowej dla porównania TIS + PAC + KAR vs P-CTH w leczeniu 1. linii płaskonabłonkowego NDRP.....	55

Aneks A. Wyniki przeszukań

A.1. Przeszukanie dla interwencji

A.1.1. Strategia wyszukiwania

Tabela 46.
Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (PubMed) – przeszukanie dla interwencji

L.p.	Słowa	Wynik	Aktualizacja przeszukania
#1	tislelizumab	320	417
#2	BGB-A317	324	421
#3	BGBA317	6	7
#4	BGB A317	324	421
#5	„BGB-A317”	12	13
#6	„BGB A317”	12	421
#7	tislelizumab [MeSH Terms]	122	160
#8	tislelizumab-jsgr - Schema: all	0	1
#9	tislelizumab-jsgr	0	1
#10	tevimbra - Schema: all	0	0
#11	tevimbra	0	2
#12	tizveni - Schema: all	0	0
#13	tizveni	0	0
#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	324	421
#15	lung	1 117 213	1 142 480
#16	lungs	1 159 999	1 186 452
#17	#15 OR #16	1 159 999	1 186 452
#18	cancer	5 093 234	5 210 505
#19	cancers	5 093 234	5 210 505
#20	carcinoma	1 180 988	1 203 715
#21	tumor	4 898 993	4 995 876
#22	tumors	4 898 993	4 995 876
#23	tumour	4 898 993	4 995 876
#24	tumours	4 898 993	4 995 876
#25	neoplasm	4 054 179	4 124 717
#26	neoplasms	4 054 179	4 124 717
#27	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	5 763 733	5 896 313
#28	#17 AND #27	499 789	513 059
#29	“Lung Neoplasms”[Mesh]	284 214	289 793

L.p.	Słowa	Wynik	Aktualizacja przeszukania
#30	#28 OR #29	508 385	521 691
#31	"non-small cell lung cancer"	81 992	85 186
#32	"non-small cell lung carcinoma"	5816	5958
#33	NSCLC	98 828	102 065
#34	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]	74 501	76 495
#35	#31 OR #32 OR #33 OR #34	107 351	110 998
#36	#30 OR #35	509 221	522 586
#37	#14 AND #36	96	121
#14 AND #36 Filters: from 2024/5/5 - 3000/12/12		x	25
Data przeszukania: 7 maja 2024 roku			
Data aktualizacji przeszukania: 28 października 2024			

Tabela 47.
Wyniki wyszukiwania w bazie Embase – przeszukanie dla interwencji

L.p.	Słowa	Wynik	Aktualizacja przeszukania
#1	'tislelizumab' AND [embase]/lim	2042	2583
#2	'bgb-a317' AND [embase]/lim	112	119
#3	'bgba317' AND [embase]/lim	54	54
#4	'bgb a317' AND [embase]/lim	112	119
#5	'tislelizumab'/exp AND [embase]/lim	2031	2568
#6	'tislelizumab jsgr' AND [embase]/lim	0	0
#7	tevimbra AND [embase]/lim	0	3
#8	tizveni AND [embase]/lim	0	0
#9	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8) AND [embase]/lim	2067	2608
#10	lung AND [embase]/lim	1 933 255	1 989 983
#11	lungs AND [embase]/lim	162 983	167 371
#12	(#10 OR #11) AND [embase]/lim	1 963 282	2 021 032
#13	cancer AND [embase]/lim	4 834 535	4 965 022
#14	cancers AND [embase]/lim	515 835	532 965
#15	carcinoma AND [embase]/lim	1 280 875	1 311 923
#16	tumor AND [embase]/lim	2 980 994	3 065 994
#17	tumors AND [embase]/lim	921 951	948 819
#18	tumour AND [embase]/lim	332 032	338 090
#19	tumours AND [embase]/lim	182 462	185 566
#20	neoplasm AND [embase]/lim	802 994	816 134
#21	neoplasms AND [embase]/lim	207 086	212 731
#22	(#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21) AND [embase]/lim	6 249 431	6 414 664
#23	#12 AND #22 AND [embase]/lim	798 165	825 019
#24	'lung cancer' AND [embase]/lim	413 175	428 187

L.p.	Słowa	Wynik	Aktualizacja przeszukania
#25	(#23 OR #24) AND [embase]/lim	798 165	825 019
#26	'non-small cell lung cancer' AND [embase]/lim	176 116	183 341
#27	'non-small cel lung carcinoma' AND [embase]/lim	7911	8101
#28	nscic AND [embase]/lim	112 163	117 082
#29	'non-small cel lung cancer'/exp AND [embase]/lim	214 791	223 945
#30	(#26 OR #27 OR #28 OR #29) AND [embase]/lim	231 488	240 913
#31	(#25 OR #30) AND [embase]/lim	802 823	829 828
#32	#9 AND #31 AND [embase]/lim	815	1061
#33	#9 AND #31 AND [05-05-2024/sd AND [embase]/lim	x	215
Data przeszukania: 7 maja 2024 roku			
Data aktualizacji przeszukania: 28 października 2024 roku			

Tabela 48.
Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane – przeszkanie dla interwencji

L.p.	Słowa	Wynik	Aktualizacja przeszukania
#1	tislelizumab	273	312
#2	BGB-A317	52	56
#3	BGBA317	42	44
#4	BGB A317	54	59
#5	"BGB-A317"	52	56
#6	"BGB A317"	52	56
#7	MeSH descriptor: [tislelizumab] explode all trees	0	0
#8	tislelizumab-jsgr	0	0
#9	tevimbra	0	0
#10	tizveni	0	0
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	287	329
#12	lung	94 793	97 326
#13	lungs	5353	5512
#14	#12 OR #13	96 776	99 377
#15	cancer	232 879	239 284
#16	cancers	16 310	16 801
#17	carcinoma	52 581	53 838
#18	tumor	84 831	87 546
#19	tumors	30 891	32 102
#20	tumour	84 831	87 546
#21	tumours	30 891	32 102
#22	neoplasm	38 318	38 996
#23	neoplasms	106 637	108 756
#24	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	284 063	291 890

L.p.	Słowa	Wynik	Aktualizacja przeszukania
#25	#14 AND #24	36 876	37 947
#26	MeSH descriptor: [Lung Neoplasms] explode all trees	12 078	12 253
#27	#25 OR #26	37 065	38 138
#28	"non-small cell lung cancer"	15 679	16 205
#29	"non-small cell lung carcinoma"	795	816
#30	NSCLC	12 214	12 700
#31	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all	6635	6693
#32	#28 OR #29 OR #30 OR #31	17 298	17 874
#33	#27 OR #32	37 430	38 514
#34	#11 AND #33	106	119
#35	#11 AND #33 with Cochrane Library publication date from May 2024 to present	x	13
Data przeszukania: 7 maja 2024 roku			
Data aktualizacji przeszukania: 28 października 2024 roku			

A.1.2. Dodatkowe źródła

Tabela 49

Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych i producentów leków

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)
		Data przeszukania: 30 października 2024
Towarzystwa naukowe		
ASCO – American Society of Clinical Oncology https://meetinglibrary.asco.org/	Tislelizumab Tevimbra	269 (1) 0
ESMO – The European Society for Medical Oncology http://oncologypro.esmo.org/	Tislelizumab Tevimbra	155 (2) 3 (0)
PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej https://ptok.pl/strona_glowna	Tislelizumab Tevimbra	2 (0) 4 (0)
IASLC – International Lung Cancer Research Association https://www.iaslc.org/	Tislelizumab	0
AACR – American Association for Cancer Research https://www.aacr.org/	Tislelizumab	1 (0)
SITC – Society for Immunotherapy of Cancer https://www.sitcancer.org/		5 (0)
SITC Annual Meeting: 2023, 2022 https://www.sitcancer.org/2023 https://www.sitcancer.org/2022	Tislelizumab	0
ISPOR – International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research https://www.ispor.org/	Tislelizumab	16 (0)

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)
		Data przeszukania: 30 października 2024
AMCP – Academy of Managed Care Pharmacy Foundation https://www.amcp.org/ https://www.jmcp.org/supplements/meeting-abstracts	Tislelizumab	0
ISOQoL – International Society for Quality-of-Life Research https://www.isoqol.org/	Tislelizumab	0
ELCC – The European Lung Cancer Congress https://www.estro.org/Congresses/Joint-events/ELCC-2024	Przeszukanie ręczne	1
WCLC – World Conference Lung Cancer abstrakty konferencyjne z lat: 2023, 2022, 2021	Przeszukanie ręczne	1
SUMA		456 (5)
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji		
NICE https://www.nice.org.uk/	Tislelizumab	10 (0)
FDA https://www.fda.gov/	Tislelizumab	5 (0)
EMA https://www.ema.europa.eu/	Tislelizumab	6 (1)
CT https://clinicaltrials.gov	Tislelizumab	477 (1)
Rejestr badań EMA https://www.clinicaltrialsregister.eu/	Tislelizumab	26 (0)
SUMA		524 (2)
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach producentów leków		
BeiGene https://www.beigene.com/science/clinical-trials/	Tislelizumab	47 (0)

A.1.3. Badania wykluczone

Tabela 50.
Publikacje wykluczone z analizy wraz z przyczynami wykluczenia

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
1.	Abdelazeem 2022	INTERWENCJA	Brak uwzględnienia leczenia tiselizumabem	Immunotherapy plus chemotherapy versus chemotherapy alone as first-line treatment for non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis	Abdelazeem, B.; Abbas, K.S.; Labieb, F.; Arida, A.K.; El-Shahat, N.A.; Shehata, J.; Kandah, E.; Malik, B.; Akanbi, M.O.; Rafae, A.; Tahir, N.; Wahab, A.; Ehsan, H.	Journal of Clinical Oncology. 2022;40:
2.	Chen 2022	INTERWENCJA	Analiza różnych interwencji. Brak odrębnych wyników i wniosków dla tiselizumabu	Comparative safety of immune checkpoint inhibitors and chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis	Chen, C.-Y.; Huang, C.-H.; Chen, W.-C.; Huang, M.-S.; Wei, Y.-F.	International Immunopharmacology. 2022;108:
3.	Guo 2024	METODYKA	Przegląd niesystematyczny	Advances and challenges of first-line immunotherapy for non-small cell lung cancer: A review.	Guo, Haiyang; Zhang, Jun; Qin, Chao; Yan, Hang; Luo, Xinyue; Zhou, Haining	Medicine (Baltimore). 2024 Jan 19;103(3):e36861. doi: 10.1097/MD.00000000000036861.
4.	Han 2021	METODYKA	Badanie jednoramienne	A phase II study of tiselizumab plus chemotherapy in EGFR mutated advanced non-squamous NSCLC patients failed to EGFR TKI therapies: First analysis	Han, B.; Tian, P.; Zhao, Y.; Yu, X.; Guo, Q.; Yu, Z.; Zhang, X.; Li, Y.; Chen, L.; Shi, X.; Zhang, Y.; Wang, J.	Annals of Oncology. 2021;32:S1443-S1444
5.	Hao 2023	POPULACJA	Uwzględnienie pacjentów z różnymi typami nowotworów (w tym NDRP). Brak odrębnych wyników dla pacjentów z NDRP	Immune-related adverse events associated with nab-paclitaxel/paclitaxel combined with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and network meta-analysis	Hao, W.; Zhang, J.; Wang, Y.; Fang, B.; Jin, S.; Yuan, J.; Cai, W.	Frontiers in Immunology. 2023;14:
6.	Hu 2023	INTERWENCJA	W żadnym z włączonych do przeglądu systematycznego badań nie stosowano tiselizumabu	Treatment-free survival after discontinuation of immune checkpoint inhibitors in	Hu, Y.; Liu, S.; Wang, L.; Liu, Y.; Zhang, D.; Zhao, Y.	Frontiers in Immunology. 2023;14:

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
				mNSCLC: a systematic review and meta-analysis		
7.	Huang D 2018	INNE	Opis metodyki badania RATIONALE-303 bez przedstawienia wyników	A phase 3, open-label, multicenter, randomized study to investigate the efficacy and safety of tislelizumab, an anti-PD-1 antibody, versus docetaxel in patients with non-small cell lung cancer who have progressed on a prior platinum-containing regimen	Huang D; Wang Z; Yu X; Cheng Y; Wang J; Fan Y; Ma Z; Shi J; Yu Y; Hu Y; et al.	Journal of clinical oncology. 2018;36:
8.	Kim 2022	INTERWENCJA	Analiza różnych interwencji. Brak odrębnych wyników i wniosków dla tislelizumabu	A Bayesian Network Meta-Analysis of First-Line Treatments for Non-Small Cell Lung Cancer with High Programmed Death Ligand-1 Expression	Kim, J.H.; Jeong, S.Y.; Lee, J.-J.; Park, S.T.; Kim, H.S.	Journal of Clinical Medicine. 2022;11:
9.	Lin 2023	POPULACJA	Pacjenci w II-IV stadium zaawansowania NDRP. Wyniki analizowane łącznie dla całej populacji	Phase II trial of safety and efficacy of tislelizumab plus chemotherapy in stage II-IV non-small cell lung cancer (LungMark)	Lin, Y.; Chen, Y.-H.; Lin, Z.-C.; Zhou, M.; Zhai, W.-Y.; Zhao, Z.-R.; Rao, B.-Y.; Zhou, Y.-H.; Huang, M.; Long, H.	Journal of Clinical Oncology. 2023;41:8564
10.	Liu 2023	INTERWENCJA	Analiza różnych interwencji. Brak odrębnych wyników i wniosków dla tislelizumabu	The Real-world Therapeutic Analysis of First-line Immunotherapy in Chinese Patients with Drive Gene Positive for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer	Liu, L.; Li, F.; Zhao, J.; Zhuo, X.; Lai, J.; Wang, J.; Jiang, F.; Xu, W.; Luan, F.; Lin, X.; Yang, S.; Fu, G.	Journal of Cancer. 2023;14:952-965
11.	Mei 2023	POPULACJA	Pacjenci z różnymi typami nowotworów litych. Brak odrębnych wyników dla pacjentów z NDRP.	The safety of combining immune checkpoint inhibitors and platinum-based chemotherapy for the treatment of solid tumors: A systematic review and network meta-analysis	Mei, T.; Wang, T.; Deng, Q.; Gong, Y.	Frontiers in Immunology. 2023;14:
12.	Ren 2024	INNE	Język publikacji: język chiński	Safety of Tislelizumab in Patients with Non-small Cell Lung Cancer: A Single-center Retrospective Study	Ren, X.; Zhan, Y.; Liu, G.; Liu, Y.; Huang, L.; Zhang, X.	Chinese Pharmaceutical Journal. 2024;59:1262-1266
13.	Shen 2022	METODYKA	Badanie jednoramienne	EP08.01-080 Tislelizumab Plus Chemotherapy as First-Line Treatment for Advanced	Shen, B.; Pan, B.; Wu, Y.; Shi, L.; Gao, J.; Feng, J.	Journal of Thoracic Oncology. 2022;17:S379

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
				NSCLC in Patients aged ≥ 70		
14.	Shi 2023	INTERWENCJA	Tisielizumab skojarzony z pm-paklitaksellem. Interwencja niezgodna z zapisami ChPL	Efficacy and safety of polymeric micelle paclitaxel (pm-Pac) plus tisielizumab and carboplatin for first-line treatment of patients with advanced squamous non-small-cell lung cancer	Shi, M.; Zhao, Y.; Wang, L.; Peng, W.; Zhu, X.; Li, X.; Wang, L.-H.; Ma, A.-M.; Tang, Y.-Q.	Journal of Clinical Oncology. 2023;41:9036
15.	Wang 2020	METODYKA	Badanie nierandomizowane	A Phase 2 Study of Tisielizumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy as First-line Treatment for Advanced Lung Cancer in Chinese Patients.	Wang, Zhijie; Zhao, Jun; Ma, Zhiyong; Cui, Jiuwei; Shu, Yongqian; Liu, Zhe; Cheng, Ying; Leaw, Shiang J.; Wu, Yanjie; Ma, Yan; Tan, Wei; Ma, Xiaopeng; Zhang, Yun; Wang, Jie	Lung Cancer. 2020 Sep;147:259-268. doi: 10.1016/j.lungcan.2020.06.007. Epub 2020 Jun 20.
16.	Wang 2020	METODYKA	Badanie nierandomizowane	66P Tisielizumab plus chemotherapy as first-line treatment for lung cancer in Chinese patients	Wang, Z.; Zhao, J.; Ma, Z.; Cui, J.; Shu, Y.; Liu, Z.; Cheng, Y.; Leaw, S.; Wu, Y.; Ma, Y.; Tan, W.; Wang, J.	Annals of Oncology. 2020;31:S1444
17.	Wang 2021	INNE	Korekta do badania klinicznego bez randomizacji	Corrigendum to A phase 2 study of tisielizumab in combination with platinum-based chemotherapy as first-line treatment for advanced lung cancer in Chinese patients [Lung Cancer 147 (2020)] (Lung Cancer (2020) 147 (S0169500220304815), (10.1016/j.lungcan.2020.06.007))	Wang, Z.; Zhao, J.; Ma, Z.; Cui, J.; Shu, Y.; Liu, Z.; Cheng, Y.; Leaw, S.J.; Wu, Y.; Ma, Y.; Tan, W.; Ma, X.; Zhang, Y.; Wang, J.	Lung Cancer. 2021;158:166-167
18.	Wu 2018	METODYKA	Badanie nierandomizowane	Preliminary Results With Tisielizumab in Chinese Patients With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)	Wu, Y.; Zhao, J.; Zhang, Q.; Pan, H.; Wang, J.; Bai, Y.; Li, J.; Wang, Z.; Wei, C.; Li, X.; Zhou, Q.	Journal of Thoracic Oncology. 2018;13:S741-S742
19.	Xu 2022	INTERWENCJA	Analiza różnych interwencji. Brak odrębnych wyników i wniosków dla tisielizumabu	Comparative efficacy and safety of immunotherapy for advanced NSCLC: A systematic review and network meta-analysis	Xu, B.; Zhao, C.; Zhong, H.; Lei, T.; Zhang, H.; Wu, J.; Li, L.; Yao, Y.; Song, Q.	Journal of Clinical Oncology. 2022;40:
20.	Yang 2022	INTERWENCJA	Brak uwzględnionego tisielizumabu	Efficacy of immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis	Yang, F.; Wang, Y.; Tang, L.; Mansfield, A.S.; Adjei, A.A.; Leventakos, K.; Duma, N.; Wei, J.; Wang, L.; Liu, B.; Molina, J.R.	Frontiers in Oncology. 2022;12:

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
21.	Ye 2022	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy klinicznej	CO126 Effectiveness of Six PD-1/PD-L1 Inhibitors in Treatment of Patients with Advanced Squamous Non-Small Cell Lung Cancer: An Indirect Comparison and Partitioned Survival Model	Ye, Z.; Shao, T.; Tang, W.	Value in Health. 2022;25:S327
22.	Yu 2023	INTERWENCJA	Analiza różnych interwencji. Brak odrębnych wyników i wniosków dla tislelizumabu	Organ-specific immune checkpoint inhibitor treatment in lung cancer: A systematic review and meta-analysis	Yu, S.; Zhang, S.; Xu, H.; Yang, G.; Xu, F.; Yang, L.; Chen, D.; An, G.; Wang, Y.	BMJ Open. 2023;13:
23.	Zhang 2021	INNE	Przegląd systematyczny opublikowany wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego	CE3 Systematic Review and Indirect Comparison of PD-(L)1 Inhibitors in Combination with Platinum-Based Doublet Chemotherapy (PT-DC) for the First-Line Treatment of Non-Squamous, Non-Small-Cell Lung Cancer (nsqNSCLC)	Zhang, L.; Qian, Y.; Li, J.; Cui, C.; Chen, L.; Qu, S.; Lu, S.	Value in Health. 2021;24:S2
24.	Zhang 2021	POPULACJA	Populacja obejmująca pacjentów z różnymi rodzajami nowotworów. Wyniki analizowane łącznie.	Real-world cardiovascular toxicity of immune checkpoint inhibitors in cancer patients: A retrospective controlled cohort study	Zhang, C.; Chen, Z.; Mo, C.; Gao, D.; Zhu, Y.; Qin, S.; Zuo, Z.	American Journal of Cancer Research. 2021;11:6074-6085
25.	Zheng 2023	INTERWENCJA	Analiza różnych interwencji. Brak odrębnych wyników i wniosków dla tislelizumabu	Treatment-related adverse events of immune checkpoint inhibitors combined with angiogenesis inhibitors in advanced lung cancer: A systematic review and meta-analysis	Zheng, Y.; Dong, H.; Yu, Y.; Hu, Z.; Xue, C.; Zhang, X.; Cui, H.	International Immunopharmacology. 2023;123:

[illegible]

[illegible]

Strona 114

A.2.2. Dodatkowe źródła

Tabela 54.
Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych i producentów leków – przeszukanie dla komparatorów

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)
		Data przeszukania: 31 grudnia 2024
Towarzystwa naukowe		
ASCO – American Society of Clinical Oncology https://meetinglibrary.asco.org/	Pembrolizumab	175 (0)
	Atezolizumab	75 (0)
	Nivolumab	142 (0)
	Cemiplimab	16 (0)
ESMO – The European Society for Medical Oncology http://oncologypro.esmo.org/	Pembrolizumab	86 (0)
	Atezolizumab	31 (0)
	Nivolumab	49 (0)
	Cemiplimab	3 (0)
PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej https://ptok.pl/strona_glowna	Pembrolizumab	0(0)
	Atezolizumab	0 (0)
	Nivolumab	0(0)
	Cemiplimab	0 (0)
IASLC – International Lung Cancer Research Association https://wcllc2024.iaslc.org/	Przeszukanie książki abstraktów	0
AACR – American Association for Cancer Research https://www.aacr.org/meeting/aacr-annual-meeting-2024/	Przeszukanie ręczne	0
SITC – Society for Immunotherapy of Cancer https://www.sitcancer.org/ https://www.sitcancer.org/2024/home	Przeszukanie ręczne	0
ISPOR – International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research https://www.ispor.org/	Pembrolizumab	11 (0)
	Atezolizumab	4 (0)
	Nivolumab	13 (0)
	Cemiplimab	1 (0)
AMCP – Academy of Managed Care Pharmacy Foundation https://www.amcp.org/ https://www.jmcp.org/supplements/meeting-abstracts	Pembrolizumab	8 (0)
	Atezolizumab	5 (0)
	Nivolumab	8 (0)
	Cemiplimab	0 (0)
ISOQoL – International Society for Quality-of-Life Research https://www.isoqol.org/	Pembrolizumab	0 (0)
	Atezolizumab	
	Nivolumab	
	Cemiplimab	
ELCC – The European Lung Cancer Congress https://www.estro.org/Congresses/Joint-events/ELCC-2024	Przeszukanie ręczne	0
WCLC – World Conference Lung Cancer abstrakty konferencyjne z 2024 roku	Przeszukanie ręczne	0
SUMA		627 (0)

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)
		Data przeszukania: 31 grudnia 2024
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji		
NICE https://www.nice.org.uk/	Pembrolizumab	160 (0)
	Atezolizumab	83 (0)
	Nivolumab	124 (0)
	Cemiplimab	7 (0)
FDA https://www.fda.gov/	Pembrolizumab	144 (0)
	Atezolizumab	90 (0)
	Nivolumab	150 (0)
	Cemiplimab	160(0)
EMA https://www.ema.europa.eu/	Pembrolizumab	28 (2)
	Atezolizumab	15 (1)
	Nivolumab	36 (0)
	Cemiplimab	6 (2)
SUMA		988(5)
CT https://clinicaltrials.gov/	Pembrolizumab	64 (0)
	Atezolizumab	26 (0)
	Nivolumab	55 (0)
	Cemiplimab	5 (0)
Rejestr badań EMA https://www.clinicaltrialsregister.eu/	Pembrolizumab	18 (0)
	Atezolizumab	3 (0)
	Nivolumab	9 (0)
	Cemiplimab	1 (0)
SUMA		158

a) Ograniczono przeszukiwanie do wskazania lung cancer.

A.2.1. Badania wykluczone

Tabela 55.

Publikacje wykluczone z analizy wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukiwanie aktualizacyjne dla komparatorów

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
1.	Chen 2024	METODYKA	Przegląd systematyczny	Efficacy and safety of anti-PD-1/PD-L1-based dual immunotherapies versus PD-1/PD-L1 inhibitor alone in patients with advanced solid tumor: a systematic review and meta-analysis	Chen, Y.; Han, H.; Cheng, J.; Cheng, Q.; Zhu, S.; Zhan, P.; Liu, H.; Song, Y.; Lv, T.	Cancer Immunology, Immunotherapy. 2024;73:
2.	Cheng 2024	POPULACJA	Brak wyników uwzględniających pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP u pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 (>50%) lub wyników TRAE od 3. stopnia niezależnie od histologii nowotworu	Nivolumab + Ipilimumab vs Chemotherapy in Patients with Stage IV/recurrent NSCLC and PD-L1 8% in China: checkmate 227 CHES	Wu Y-L; Wu X; Ying K; Chen G; Wang Z; Lin W; Lu S; Zhong H; Cheng Y; Cui J, et al.	Journal of thoracic oncology. 2024;19:S97&f S98
3.	Chu 2024	METODYKA	Przegląd systematyczny	Efficacy and safety of personalized optimal PD-(L)1 combinations in advanced NSCLC: a network meta-analysis.	Chu, Xianjing; Tian, Wentao; Ning, Jiaoyang; Zhou, Rongrong	J Natl Cancer Inst. 2024 Oct 1;116(10):1571-1586. doi: 10.1093/jnci/djae137.
4.	Gounant 2024	METODYKA	Badanie jednoramienne	1324P Durvalumab in treatment-naïve, stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts), with ECOG performance status (PS) 2-3 and high PD-L1 tumour expression: Results of IFCT-1802 SAVIMMUNE phase II trial	Gounant, V.; Greillier, L.; Mascoux, C.; Pinquie, F.; Carmier, D.; Moreau, L.; Roch, B.; Debieuvre, D.; Dhalluin, X.; Giroux-Leprieur, E.; Berton, E.; Rabeau, A.; Raimbourg, J.; Dixmier, A.; Nallet, C.; Khalil, A.; Ezzeddine, L.; Langlais, A.; Morin, F.; Duruisseaux, M.	Annals of Oncology. 2024;35:S842
5.	Landre 2024	METODYKA	Przegląd systematyczny	Clinical benefit of anti-PD-1/PD-L1 plus chemotherapy in first-line treatment for patients over the age of 65 or 75 with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC).	Landre, Thierry; Chouaÿd, Christos; Sadaoui, Nassyma; Bouharati, Djamil; Taleb, Châcra	J Chemother. 2024 Dec;36(8):675-681. doi: 10.1080/1120009X.2024.2308978. Epub 2024 Feb 1.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
6.	Felip 2024	POPULACJA	Pacjenci we wczesnym stadium zaawansowania NDRP. Leczenie adiuwantowe.	IMpower010 5-y Subgroup Analysis and Relapse Patterns: phase 3 Study of Atezolizumab vs BSC in Stage II-IIIa NSCLC	Felip E; Wakelee HA; Vallieres E; Martinez-Marti A; Goloborodko O; Zhou C; Rittmeyer A; Chella A; Reck M; Csomai T; et al.	Journal of thoracic oncology. 2024;19:S8–S9
7.	Lena 2024	POPULACJA	Uwzględnienie wyłącznie pacjentów od 70 r.ż. i ze stanem sprawności ECOG wynoszącym 2	Nivolumab plus ipilimumab versus carboplatin-based doublet as first-line treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer aged ≥70 years or with an ECOG performance status of 2 (GFPC 08-2015 ENERGY): a randomised, open-label, phase 3 study	Lena, H.; Greillier, L.; Cropet, C.; Bylicki, O.; Monnet, I.; Audigier-Valette, C.; Falchero, L.; Vergnen–re, A.; Demontrond, P.; Geier, M.; Guisier, F.; Hominal, S.; Locher, C.; Corre, R.; Chouaid, C.; Ricordel, C.	The Lancet. Respiratory medicine. 2024;.
8.	Peters 2024	POPULACJA	Brak wyników uwzględniających pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP u pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 (>50%) lub wyników TRAE od 3. stopnia niezależnie od histologii nowotworu	Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy in First-Line Metastatic NSCLC: five-Year Overall Survival Outcomes from the Phase 3 POSEIDON Trial	Peters S; Cho BC; Luft AV; Alatorre-Alexander J; Geater SL; Laktionov K; Trukhin D; Kim S-W; Ursol GM; Hussein M; et al.	Journal of thoracic oncology. 2024;.
9.	Reck 2024	INTERWENCJA	Porównanie interwencji (epacadostatu) niezgodnej z kryteriami włączenia do AKL z P-CTH	Five-year outcomes with first-line (1L) nivolumab + ipilimumab + chemotherapy (N + I + C) vs C in patients (pts) with metastatic NSCLC (mNSCLC) in CheckMate 9LA	Reck M; Ciuleanu T-E; Schenker M; Bordenave S; Cobo M; Juan-Vidal O; Reinmuth N; Richardet E; Felip E; Menezes J; et al.	Journal of clinical oncology. 2024;42.
10.	Tokito 2024	POPULACJA	Brak wyników uwzględniających pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP u pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 (>50%) lub wyników TRAE od 3. st niezależnie od histologii nowotworu	Five-year outcomes with first-line (1L) nivolumab + ipilimumab + chemotherapy (N + I + C) vs C in patients (pts) with metastatic NSCLC (mNSCLC) in CheckMate 9LA	Reck M; Ciuleanu T-E; Schenker M; Bordenave S; Cobo M; Juan-Vidal O; Reinmuth N; Richardet E; Felip E; Menezes J; et al.	Journal of clinical oncology. 2024;42.
11.	Wakelee 2024	PUNKTY KONCOWE	Analiza dodatkowa do badania IMpower010, brak punktów końcowych będących przedmiotem niniejszej analizy.	1211P IMpower010: ctDNA status and 5y DFS follow up in patients (pts) with resected NSCLC who received adjuvant chemotherapy (chemo) followed by atezolizumab (atezo) or best supportive care (BSC)	Wakelee H; Reck M; Felip E; Altorki NK; Vallieres E; Liersch R; Oizumi S; Tanaka H; Hamm JT; McCune S; et al.	Annals of oncology. 2024;35:S779–S780

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
12.	Yang 2024	METODYKA	Przegląd systematyczny	Comparison of efficacy and safety of PD-1/PD-L1 combination therapy in first-line treatment of advanced NSCLC: an updated systematic review and network meta-analysis.	Yang, Yanqing; Chen, Wei; Dong, Lixian; Duan, Lian; Gao, Pengfei	Clin Transl Oncol. 2024 Oct;26(10):2488-2502. doi: 10.1007/s12094-024-03442-3. Epub 2024 Apr 16.
13.	Zhou 2024	INTERWENCJA	Porównanie interwencji (camrelizumabu) niezgodnej z kryteriami włączenia do NMA z P-CTH	Camrelizumab plus carboplatin and pemetrexed as first-line therapy for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer: 5-year outcomes of the Camel randomized phase 3 study.	Zhou, Caicun; Chen, Gongyan; Huang, Yunchao; Zhou, Jianying; Lin, Lizhu; Feng, Jifeng; Wang, Zhehai; Shu, Yongqian; Shi, Jianhua; Hu, Yi; Wang, Qiming; Cheng, Ying; Wu, Fengying; Chen, Jianhua; Lin, Xiaoyan; Wang, Yongsheng; Huang, Jianan; Cui, Jiuwei; Cao, Lejie; Liu, Yunpeng; Zhang, Yiping; Pan, Yueyin; Zhao, Jun; Wang, Liping; Chang, Jianhua; Chen, Qun; Ren, Xiubao; Zhang, Wei; Fan, Yun; He, Zhiyong; Fang, Jian; Gu, Kangsheng; Dong, Xiaorong; Jin, Faguang; Gao, Hongjun; An, Guangyu; Ding, Cuimin; Jiang, Xiaodong; Xiong, Jianping; Zhou, Xiangdong; Hu, Sheng; Lu, Ping; Liu, Anwen; Guo, Shuliang; Huang, Jianjin; Zhu, Chengchu; Zhao, Jian; Gao, Beili; Chen, Yinglan; Hu, Chengping; Zhang, Jian; Zhang, Hongmei; Zhao, Hui; Wang, Zhigao; Ma, Xinjing; Shi, Wei	J Immunother Cancer. 2024 Nov 27;12(11):e009240. doi: 10.1136/jitc-2024-009240.

Aneks B. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

B.1. Badania dla tislelizumabu

B.1.1.RATIONALE-307

RATIONALE-307			
Wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie kliniczne III fazy w układzie grup równoległych, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo tislelizumabu podawanego w skojarzeniu z CTH vs samej CTH u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym NDRP o płaskonabłonkowej histologii, w 1. linii leczenia. Badanie zakończone. Dostępne są dane dla 4 analiz pośrednich (IA) • IA1: Mediana okresu obserwacji: [95% CI]: 8,6 mies. [8,1; 9,0]; data cut-off: 6 grudnia 2019 roku • IA2: Mediana okresu obserwacji: 16,7 mies; data cut-off: 30 września 2020 roku • IA3: Mediana okresu obserwacji: 20,5 mies; data cut-off: 15 lipca 2022 roku • IA4: Mediana okresu obserwacji (zakres): 50,3 mies. (46,5–57,0); data cut-off: 28 kwietnia 2023 roku			
Kryteria włączenia			
1) Wiek 18-75 lat; 2) Histologicznie potwierdzony, nieoperacyjny płaskonabłonkowy NDRP w stopniu zaawansowania IIIB (miejscowo zaawansowany) lub IV (przerzutowy); 3) Udostępnienie świeżej lub archiwalnej próbki tkanki nowotworowej wraz z raportem patologicznym. W przypadku braku próbki wymagana jest biopsja. Pacjenci z dostępnymi wynikami ekspresji PD-L1 są włączani; 4) Stan sprawności ≤ 1 według ECOG; 5) ≥ 1 mierzalna zmiana zgodnie z RECIST v1.1; 6) Brak wcześniejszej terapii z powodu zaawansowanego płaskonabłonkowego NDRP lub okres wolny od choroby ≥ 6 miesięcy, jeżeli pacjent przyjmował neoadjuwantową lub adjuwantową CTH, chemioterapię lub radioterapię; 7) Oczekiwana długość życia > 12 tygodni; 8) Odpowiedni funkcjonowanie narządów określone wartościami laboratoryjnymi: ANC $\geq 1,5 \times 10^9/L$, płytki krwi $\geq 100 \times 10^9/L$, hemoglobina $\geq 90 g/L$, INR lub czas protrombinowy $\leq 1,5 \times GGN$, aPTT $\leq 1,5 \times GGN$, całkowite stężenie bilirubiny w surowicy $\leq 1,5 \times GGN$ lub $\leq 3 \times GGN$ u pacjentów z zespołem Gilberta, AST i ALT $\leq 2,5 \times GGN$ lub $\leq 5 \times GGN$ przy przerzutach do wątroby; 9) U kobiet w wieku rozrodczym negatywny wynik testu ciążowego wykonanego w ciągu 7 dni przed randomizacją 10) Stosowanie wysoce skutecznej metody antykoncepcji przez cały czas badania i 120 dni po przyjęciu ostatniej dawki TIS przez kobiety w wieku rozrodczym i płodnych mężczyzn;			
Kryteria wykluczenia			
1) Diagnoza NDRP z mutacją EGFR lub translokacją w genie ALK; 2) Jakiegokolwiek wcześniejsze systemowe leczenie przeciwnowotworowe, w tym terapia hormonalna w ciągu 28 dni przed rozpoczęciem badania; 3) Wcześniejsze leczenie inhibitorami EGFR lub ALK; 4) Wcześniejsze leczenie ukierunkowane na PD-1 lub PD-L1; 5) Leczenie środkami stymulującymi odporność w ciągu 4 tygodni lub 5 okresów półtrwania leku przed randomizacją; 6) Przyjmowanie leków tradycyjnej medycyny chińskiej w celu leczenia nowotworu w ciągu 14 dni przed randomizacją; 7) Historia śródmiąższowej choroby płuc, nieinfekcyjnego zapalenia płuc lub niekontrolowanych chorób układowych, w tym cukrzycy, nadciśnienia, nadciśnieniowej choroby płuc, włókienienia płuc, ostrych chorób płuc; 8) Klinicznie istotny wysięk osierdziowy; 9) Klinicznie niekontrolowana obecność płynu w jamie ustnej lub wodobrzusze wymagające pleurocentezy lub nakłucia jamy brzusznej w celu drenażu w ciągu 2 tygodni przed randomizacją; 10) Ciężkie przewlekłe lub aktywne zakażenia (w tym gruźlica) wymagające ogólnoustrojowego leczenia przeciwbakteryjnego, przeciwgrzybiczego lub przeciwvirusowego; 11) Aktywna choroba opon mózgowo-rdzeniowych lub niekontrolowane i nieleczone przerzuty do mózgu. Pacjenci z leczonymi, bezobjawowymi w momencie badania przesiewowego przerzutami kwalifikują się do badania; 12) Zabieg chirurgiczny ≤ 28 dni przed randomizacją; 13) Pozostałe po poprzednim leczeniu (np. adjuwantowym) ostre zdarzenia niepożądane o stopniu ≥ 1 CTCAE w momencie randomizacji (poza łysieniem); 14) Nowotwór złośliwy inny niż NDRP (każdy aktywny nowotwór złośliwy ≤ 2 lata przed randomizacją); 15) Stwierdzone zakażenie wirusem HIV; 16) Nosicielstwo wirusa HBV przy DNA $\geq 500 IU/mL$ lub aktywne WZW B 17) Aktywne choroby autoimmunologiczne lub możliwość nawrotu. Pacjenci z kontrolowaną cukrzycą typu 1, celiakią, leczoną terapią hormonalną niedoczynnością tarczycy lub niewymagającymi leczenia systemowego chorobami skóry są dopuszczeni do badania; 18) Choroby wymagające systemowego leczenia kortykosteroidami lub innymi lekami immunosupresyjnymi ≤ 14 dni przed randomizacją; 19) Zaburzenia sercowo-naczyniowe: ból w klatce piersiowej, zatorowość płucna, zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca, arytmia komorowa; 20) Allogeniczny przeszczep komórek macierzystych lub przeszczep narządu; 21) Podanie żywej szczepionki ≤ 4 tygodnie przed randomizacją; 22) Wcześniejsze reakcje alergiczne na karboplatinę lub paklitaksel; 23) Neuropatia obwodowa ≥ 2 stopnia według CTCAE v4.03; 24) Klirens kreatyniny $45 mL/min$; 25) Równoczesny udział w innym badaniu klinicznym.			
POPULACJA	TIS + PAC + KAR	TIS + nab-PAC + KAR*	PAC + KAR

RATIONALE-307			
Liczebność grup	120	119	121
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)	60 (41-74)	63 (38-74)	62 (34-74)
Płeć (% kobiet)	11%	6%	8%
Rasa (%)	Biała	0%	0%
	Azjatycka	100%	100%
	Czarna	0%	0%
	Inna	0%	0%
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	26%	26%
	1	74%	74%
Palenie tytoniu (%)	Obecnie lub w przeszłości	80%	90%
	Nigdy	20%	10%
Typ histologiczny nowotworu (%)	Gruzołakorak	bd	bd
	Mieszany gruczołakowaty	bd	bd
	Inne	bd	bd
Stadium zaawansowania nowotworu (%)	Lokalnie zaawansowany	32%	34%
	Przerzutowy	68%	66%
Ekspresja PD-L1 (%)	<1%#	40%	40%
	1-49%	25%	25%
	≥50%	35%	35%
Przerzuty (%)	Kości	20%	13%
	Wątroba	13%	13%
	OUN	2%	3%
	Ogółem	bd	bd
Wcześniejsza terapia (%)	Adjuwantowa	bd	bd
	Neoadjuwantowa	bd	bd
	Chemioradioterapia	bd	bd
	Inne	bd	bd
INTERWENCJA			
Schemat leczenia	TIS + PAC + KAR	TIS + nab-PAC + KAR	PAC + KAR
Dawkowanie	TIS 200 mg + PAC (175 mg/m ²) + KAR (AUC 5) dożylnie 1. dnia cyklu, co 3 tygodnie	TIS 200 mg + nab-PAC 100 mg/m ² w dniach 1, 8 i 15, KAR (AUC 5) w 1 dniu cyklu, co 3 tygodnie*	PAC 175 mg/m ² + KAR (AUC 5) w 1. dniu cyklu, co 3 tygodnie
	TIS podawany w 1-godzinny wlew w 1. i 2. cyklu oraz w 30-minutowym w kolejnych. Leczenie kontynuowano do braku korzyści klinicznej lub nietolerowanych AE		x
	CTH podawano do ukończenia 4-6 cykli (według uznania badacza), progresji choroby lub nietolerowanych AE		
Okres leczenia; mediana (zakres)	TIS		
	32,3 tyg. (3,0–64,0)	30,9 tyg. (3,0–62,3)	x
	CTH		

RATIONALE-307			
	PAC: 15,07 tyg. (3,0–24,3) KAR: 15,07 tyg. (3,0–24,3)	nab-PAC: 14,0 tyg. (3,0–24,9) KAR: 14,0 tyg. (3,0–24,9)	PAC: 13,43 (0,3–22,4) KAR: 13,43 (0,3–26,1)
Okres obserwacji	W ramach badania przeprowadzono 4 analizy pośrednie: • IA1: mediana okresu obserwacji: [95% CI]: 8,6 mies. [8,1; 9,0] , data cut-off: 6 grudnia 2019 roku • IA2: mediana okresu obserwacji: 16,7 mies; data cut-off: 30 września 2020 roku • IA3: mediana okresu obserwacji: 20,5 mies; data cut-off: 15 lipca 2022 roku • IA4: mediana okresu obserwacji (zakres): 50,3 mies. (46,5 – 57,0); data cut-off: 28 kwietnia 2023 roku		
Kointerwencje	Terapie uznane za konieczne i zgodne z lokalnymi standardami opieki medycznej w zakresie leczenia wspomagającego, np. leki przeciwwymiotne, przeciwbiegunkowe, są dozwolone według uznania badacza		
Cross-over	Pacjenci z grupy stosującej KAR + PAC, u których niezależna komisja potwierdziła progresję choroby mogli rozpocząć leczenie oparte na terapiach antyPD-L1 lub antyPD-1. Spośród wszystkich pacjentów leczonych KAR + PAC 77 (64%) rozpoczęło leczenie terapią antyPD-1 lub antyPD-L1, w tym 71 (59%) TIS w monoterapii		
Uwagi	-		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IIA		
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority		
I ^o punkt końcowy	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oceniane przez niezależną komisję		
Randomizacja	Randomizacja 1:1:1 przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi. Przeprowadzono stratyfikację według stadium choroby (IIIB vs IV) i ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych (<1% vs 1%–49% vs ≥50%).		
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe		
Zaślepienie	Brak zaślepienia. Badanie miało charakter otwarty		
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT (wszyscy pacjenci zrandomizowani) Bezpieczeństwo: mITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku)		
Utrata z badania n (%)	Mediana okresu obserwacji: 8,6 mies. Zaprzestanie terapii ogółem: 57/120 (48%). Przyczyny: • Progresja choroby: 32/120 (27%) • Zdarzenia niepożądane: 11/121 (9%) • Wycofanie zgody: 9/121 (7%) • Decyzja badacza: 2/121 (2%) • Utrata w okresie obserwacji: 1/121 (1%) • Zakończenie chemioterapii: 1/121 (1%) • Inne: 1/121 (1%) Nieotrzymanie planowanego leczenia: 1/119 (1%) Zaprzestanie terapii ogółem: 52/119 (44%). Przyczyny: • Progresja choroby: 28/119 (24%) • Zdarzenia niepożądane: 12/119 (10%) • Wycofanie zgody: 8/119 (7%) • Decyzja badacza: 2/119 (2%) • Rozpoczęcie nowego schematu leczenia przeciwnowotworowego: 1/119 (1%) • Inne: 1/119 (1%) Nieotrzymanie planowanego leczenia: 4/121 (3%) Zaprzestanie terapii ogółem: 117/121 (97%). Przyczyny: • Zakończenie chemioterapii: 81/121 (67%) • Zdarzenia niepożądane: 16/121 (13%) • Progresja choroby: 9/121 (7%) • Wycofanie zgody: 8/121 (7%) • Decyzja badacza: 2/121 (2%) • Nieprzestrzeganie protokołu: 1/121 (1%)		
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK		
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji		Niskie Niskie

RATIONALE-307	
Ryzyko błędów wynikające z brakujących danych	Niskie
Ryzyko błędów przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
Ryzyko błędów przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
Ogólne ryzyko błędów	Niskie
Sponsor badania	BeiGene, Ltd.
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Chiny)
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• PFS w ocenie niezależnej komisji i w ocenie badacza, • OS w ocenie niezależnej komisji, • ORR, w tym CR, PR, PD, SDi w ocenie niezależnej komisji, • DOR w ocenie niezależnej komisji, • Bezpieczeństwo, • Jakość życia pacjentów
Metody oceny stosowane w badaniu	• PFS, ORR, DOR – kryteria RECIST v1.1 • Bezpieczeństwo – kryteria NCI CTCAE w wersji 5 • Jakość życia pacjentów – kwestionariusze EORTC-QLQ-C30 i EORTC-QLQ-LC13

a) Ze względu na brak refundacji nab-paklitakselu w Polsce, schemat TIS + nab-paklitaksel + P-CTH nie był przedmiotem niniejszej analizy. # w tym pacjenci, u których nie było możliwe określenie poziomu ekspresji PD-L1.

Tabela 56.

Ocena ryzyka błędów systematycznego badania RATIONALE-307 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędów systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	RATIONALE-307
Projekt badania	
☒	• Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
☐	• Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
☐	• Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	TIS + PAC + KAR
Komparator	PAC + KAR
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędów	
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77]) i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	
HR = 0,524 [95% CI, 0,370; 0,742]	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
☒	• do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
☐	• do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
☐	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
☐	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
☐	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędów systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
☒	Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
☒	Protokół badania
☐	Plan analizy statystycznej (SAP)
☒	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
☐	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
☐	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
☒	Abstrakty konferencyjne dot. badania
☐	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
☐	Wniosek do komisji etyki badań
☐	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
☐	Osobista komunikacja z badaczem
☐	Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja w schemacie 1:1:1, stratyfikacja według stadium choroby (IIIB vs IV) i ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych (<1% vs 1%-49% vs ≥50%).	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Brak zaślepienia	T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Wszyscy pacjenci przyjmowali leczenie zgodnie ze schematem	N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przypisanej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) określone jako czas od randomizacji do pierwszej obiektywnie udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, cokolwiek wystąpi jako pierwsze	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	-	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	BI
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	N
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezasłепione dane?	Wszystkie punkty końcowe raportowano w sposób poprawny	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa	N
5.3. ...wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

B.2. Badania dla komparatorów

B.2.1. Badania dla pembrolizumabu

KEYNOTE-024
Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy w układzie grup równoległych, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo PEMBR w stałej dawce 200 mg w porównaniu ze standardową terapią u nieleczonej pacjentów z NDRP w stadium IV choroby oraz z ekspresją PD-L1 w co najmniej 50% komórek nowotworowych. W ramach badania przeprowadzono cztery analizy pośrednie (IA): • IA1: Mediana okresu obserwacji: 11,2 mies., data cut-off: 9 maja 2016 roku,

KEYNOTE-024

- IA2: Mediana okresu obserwacji: 19 mies., data cut-off: 5 stycznia 2017 roku,
- IA3: Mediana okresu obserwacji: 25,2 mies., data cut-off: 10 lipca 2017 roku,
- IA4: Mediana okresu obserwacji: 59,9 mies., data cut-off: 1 czerwca 2020 roku.

Kryteria włączenia

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

Kryteria wykluczenia

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

POPULACJA		PBR	P-CTH
Liczebność grup		154	151
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)		64,5 (33–90)	66,0 (38–85)
Płeć (% kobiet)		40%	37%
Rasa (%)	Biała	bd	bd
	Azjatycka	bd	bd
	Czarna	bd	bd
	Inna	bd	bd
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	35%	35%
	1	64%	65%
	2	<1%	0%
Palenie tytoniu (%)	Obecnie	22%	21%
	W przeszłości	75%	67%
	Nigdy	3%	13%
Typ histologiczny nowotworu (%)	Płaskonabłonkowy	19%	18%
	Nieplaskonabłonkowy	81%	82%
Stadium zaawansowania nowotworu (%)	Lokalnie zaawansowany	0%	0%
	Przerzutowy	100%	100%
Ekspresja PD-L1 (%)	$\geq 50\%$	100%	100%
Przerzuty (%)	Kości	bd	bd
	Wątroba	bd	bd
	Mózg	12%	7%
Wcześniejsza terapia (%)*	CTH	bd	bd

KEYNOTE-024		
	Inhibitory kinazy tyrozynowej	bd
	Terapia neoadjuwantowa	2%
	Terapia adjuwantowa	4%
	Leczenie chirurgiczne	bd
	Radioterapia	bd
INTERWENCJA		
Schemat leczenia	Pembrolizumab	P-CTH
	W ramach standardowego leczenia, pacjent dostawał jedną z poniższych opcji. Wybór zależał od badacza prowadzącego i miał być dokonywany przed randomizacją. Schematy leczenia w skojarzeniu z PMX były dozwolone jedynie u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP. Ta grupa pacjentów mogła kontynuować przyjmowanie PMX w ramach terapii podtrzymującej (500 mg/m² co 3 tygodnie).	
Dawkowanie	PBR w stałej dawce 200 mg podawany dożylnie we wlewie 30 min w 1. dniu cyklu (cykl trwa 3 tyg.) przez maksymalnie 35 cykli	• KAR (AUC 5-6) + PMX (500 mg/m²) podawane i.v. we wlewie w 1. dniu cyklu o długości 3 tyg. przez cztery do sześciu cykli; • CIS (75 mg/m²) + PMX (500 mg/m²) podawane i.v. we wlewie w 1. dniu cyklu o długości 3 tyg. przez cztery do sześciu cykli; • KAR (AUC 5-6) + GEM (1250 mg/m²) podawane i.v. we wlewie w 1. dniu cyklu o długości 3 tyg. przez cztery do sześciu cykli; • CIS (AUC 5-6) + GEM (1250 mg/m²) podawane i.v. we wlewie w 1. dniu cyklu o długości 3 tyg. przez cztery do sześciu cykli; • KAR (AUC 5-6) + PAC (200 mg/m²) podawane i.v. we wlewie w 1. dniu cyklu o długości 3 tyg. przez cztery do sześciu cykli
Okres leczenia (mediana)	• Cut-off 9 maja 2016 roku: 7 mies. (zakres 1 dzień–18,7 mies.); mediana cykli 10,5 (zakres 1–26); • Cut-off 5 stycznia 2017 roku: bd; • Cut-off 10 lipca 2017 roku: bd; • Cut-off 1 czerwca 2020 roku: 7,9 mies. (zakres 1 dzień–30,2 mies.)	• Cut-off 9 maja 2016 roku 3,5 mies. (zakres 1 dzień–16,8 mies.); mediana cykli 4 (zakres 1–6); • Cut-off 5 stycznia 2017 roku: bd; • Cut-off 10 lipca 2017 roku: bd; • Cut-off 1 czerwca 2020 roku: 3,5 mies. (zakres 1 dzień–40,4 mies.)
	Leczenie kontynuowano do momentu progresji choroby, wystąpienia nieakceptowalnych AE, współistniejącej choroby uniemożliwiającej dalsze leczenie, decyzji badacza lub otrzymania przez uczestnika badania 35 dawek leku (w grupie PBR)	
Okres obserwacji	• Mediana: 11,2 mies. (zakres 6,3–19,7) – dane na dzień (cut-off) 9 maja 2016 roku (IA1). Na podstawie wyników tej analizy (przewaga PEMBR nad P-CTH) podjęto decyzję o zatrzymaniu badania, tak by pacjenci z ramienia P-CTH mogli otrzymać PEMBR. W momencie IA1 leczenie otrzymywało 48% chorych leczonych PEMBR i 10% leczonych P-CTH. • Mediana: 19 mies. (zakres bd) – dane na dzień (cut-off) 5 stycznia 2017 roku (IA2)W • momencie IA2 leczenie otrzymywało 36% chorych leczonych PEMBR, nie podano informacji ilu pacjentów leczono w ramach ramienia P-CTH. • Mediana: 25,2 mies. (zakres bd) – dane na dzień (cut-off) 10 lipca 2017 roku (IA3). Dla IA3 nie podano informacji ilu pacjentów leczono w ramach ramienia PEMBR i P-CTH • Mediana: 59,9 mies. (zakres 55,1–68,4)	
Kointerwencje	Pacjenci leczeni schematem z PMX musieli przejść premedykację steroidami, jak i przyjmować równolegle kwas foliowy oraz domięśniowo witaminę B12	
Cross-over	Pacjenci w ramieniu P-CTH, którzy doświadczyli progresji choroby zweryfikowanej centralnie w procesie oceny radiologicznej, mogli rozpocząć terapię PBR. Łącznie cross-over dotyczył 44% (66/151) pacjentów, którzy zaprzestali leczenia chemioterapią. Spośród tych pacjentów w momencie II analizy śródokresowej 58% chorych pozostawało na terapii PBR	

KEYNOTE-024																
Uwagi	-															
OCENA WIARYGODNOŚCI																
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IIA															
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority															
I ^o punkt końcowy	PFS															
Randomizacja	TAK; Randomizacja centralna z użyciem IVRS, ze stratyfikacją wg stanu sprawności ECOG (0 vs 1), rodzaju NDRP (płaskonabłonkowy vs niepłaskonabłonkowy) oraz miejsca rekrutacji (Azja Wschodnia vs pozostałe regiony)															
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe															
Zasłepienie	NIE, badanie otwarte (open-label) Brak zasłepienia pacjentów i badaczy, jednak PFS, odpowiedź na leczenie była analizowana niezależnie w ramach zasłepionej, centralnej oceny radiologicznej															
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT; Bezpieczeństwo: mITT (pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę przypisaną terapii) Dane na dzień (cut-off) 9 maja 2016 roku, mediana okresu obserwacji: 11,2 mies.															
Utrata z badania n (%)	<table><tr><td>Ogółem: 80/154 (52%)</td><td>Ogółem*: 106/151 (70%)</td></tr><tr><td>• Progresja choroby: 51/154 (33%),</td><td>• Progresja choroby: 69/151 (46%)</td></tr><tr><td>• AE: 17/154 (11%),</td><td>• AE: 16/151 (11%),</td></tr><tr><td>• Zgon: 6/154 (4%),</td><td>• Zgon: 9/151 (6%),</td></tr><tr><td>• Wycofanie pacjenta: 4/154 (3%),</td><td>• Wycofanie pacjenta: 5/151 (3%),</td></tr><tr><td>• Decyzja lekarza: 1/154 (1%),</td><td>• Decyzja lekarza: 7/151 (5%),</td></tr><tr><td>• Całkowita odpowiedź na leczenie: 1/154 (1%)</td><td>29 pacjentów zakończyło leczenie (19%)</td></tr></table>		Ogółem: 80/154 (52%)	Ogółem*: 106/151 (70%)	• Progresja choroby: 51/154 (33%),	• Progresja choroby: 69/151 (46%)	• AE: 17/154 (11%),	• AE: 16/151 (11%),	• Zgon: 6/154 (4%),	• Zgon: 9/151 (6%),	• Wycofanie pacjenta: 4/154 (3%),	• Wycofanie pacjenta: 5/151 (3%),	• Decyzja lekarza: 1/154 (1%),	• Decyzja lekarza: 7/151 (5%),	• Całkowita odpowiedź na leczenie: 1/154 (1%)	29 pacjentów zakończyło leczenie (19%)
Ogółem: 80/154 (52%)	Ogółem*: 106/151 (70%)															
• Progresja choroby: 51/154 (33%),	• Progresja choroby: 69/151 (46%)															
• AE: 17/154 (11%),	• AE: 16/151 (11%),															
• Zgon: 6/154 (4%),	• Zgon: 9/151 (6%),															
• Wycofanie pacjenta: 4/154 (3%),	• Wycofanie pacjenta: 5/151 (3%),															
• Decyzja lekarza: 1/154 (1%),	• Decyzja lekarza: 7/151 (5%),															
• Całkowita odpowiedź na leczenie: 1/154 (1%)	29 pacjentów zakończyło leczenie (19%)															
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK															
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie														
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie														
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie														
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie														
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie														
	Ogólne ryzyko błędu	Niskie														
Sponsor badania	Merck Sharp & Dohme Corp.															
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe															
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• przeżycie całkowite (OS), od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu), • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu), • odpowiedź na leczenie i czas jej trwania (czas od stwierdzenia CR/PR do momentu progresji), • jakość życia, • toksyczność terapii															
Metody oceny stosowane w badaniu	• Odpowiedź na leczenie oceniana wg RECIST 1.1. (niezależna i zasłepiona centralna ocena radiologiczna), • Zdarzenia niepożądane oraz nieprawidłowości oceniane wg NCI CTCAE, wersja 4.0.															

*W tym 66 pacjentów po przejściu do ramienia PBR.

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	KEYNOTE-024
Projekt badania	■ • Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych

Ocena ryzyka błędów systematycznych (RoB2)

- ☐ • Badanie z randomizacją klastrową w grupach równoległych
- ☐ • Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją

Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:

Interwencja: Komparator:

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędów

Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77]) i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

- ☒ • do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- ☐ • do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- ☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
- ☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
- ☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
- Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędów systematycznych? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)
- ☒ Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
- ☒ Protokół badania
- ☐ Plan analizy statystycznej (SAP)
- ☒ Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- ☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- ☐ "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- ☐ Abstrakty konferencyjne dot. badania
- ☐ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- ☐ Wniosek do komisji etyki badań
- ☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- ☐ Osobista komunikacja z badaczem
- ☐ Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędów wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja z użyciem IVRS, ze stratyfikacją	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		N
Ocena ryzyka błędów		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędów wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Brak zaślepienia pacjentów i badaczy; PFS i odpowiedź na leczenie analizowano niezależnie w ramach zaślepionej, centralnej oceny radiologicznej	T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Wszyscy pacjenci przyjmowali leczenie zgodnie ze schematem	N

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu)	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	-	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	N
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezasłепione dane?	Wszystkie punkty końcowe raportowano w sposób poprawny	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

KEYNOTE-042

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

Badanie zakończone. W ramach badania przeprowadzono analizy pośrednie (IA):

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

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

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

Analiza 5-letnia**: Mediana okresu obserwacji: 61,1, data cutoff: 28 kwietnia 2021 roku

Kryteria włączenia

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

Kryteria wykluczenia

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

POPULACJA		PBR	P-CTH
Liczebność grup		637	637
Wiek pacjentów w latach: mediana [IQR]		63,0 [57,0–69,0]	63,0 [57,0–69,0]
Płeć (% kobiet)		29%	29%
Rasa (%)	Biała	bd	bd
	Azjatycka	bd	bd
	Czarna	bd	bd
	Inna	bd	bd
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	31%	30%
	1	69%	70%
Palenie tytoniu (%)	Obecnie	20%	23%
	W przeszłości	58%	55%
	Nigdy	22%	22%
Typ histologiczny nowotworu (%)	Płaskonabłonkowy	38%	39%
	Niepłaskonabłonkowy	62%	61%

KEYNOTE-042			
Stadium zaawansowania nowotworu (%)	Lokalnie zaawansowany	12%	13%
	Przerzutowy	88%	87%
	<1%	0%	0%
	≥1%	100%	100%
Ekspresja PD-L1 (%)	1–19%	35%	36%
	20–49%	18%	16%
	1–49%	53%*	53%*
	≥50%	47%	47%
Przerzuty (%)	Kości	bd	bd
	Wątroba	bd	bd
	Mózg	5%	5%
	CTH	bd	bd
Wcześniejsza terapia (%)*	Inhibitory kinazy tyrozynowej	bd	bd
	Terapia neoadjuwantowa	<1%	1%
	Terapia adjuwantowa	3%	2%
	Leczenie chirurgiczne	bd	bd
	Radioterapia	12%	13%
INTERWENCJA			
Schemat leczenia	Pembrolizumab		P-CTH
Dawkowanie	PBR w stałej dawce 200 mg podawany dożylnie we wlewie 30 min w 1. dniu cyklu (cykl trwa 3 tyg.) przez maksymalnie 35 cykli		• KAR (AUC 5–6) + PMX (500 mg/m²) podawane i.v. we wlewie w 1. dniu cyklu o długości 3 tyg. przez cztery do sześciu cykli; • KAR (AUC 5–6) + PAC (200 mg/m²) podawane i.v. we wlewie w 1. dniu cyklu o długości 3 tyg. przez cztery do sześciu cykli;
Okres leczenia (mediana)	Długość leczenia warunkowana była liczbą przewidzianych cykli leczenia w danym ramieniu (PBR: 35 cykli, P-CTH: 4–6 cykli) lub leczenie trwało do momentu wystąpienia radiologicznej progresji choroby, niedopuszczalnej toksyczności, wycofania zgody na badanie przez pacjenta lub decyzji badacza. W momencie IA2 leczenie otrzymywało 14% chorych leczonych PBR i 5% leczonych P-CTH, którzy otrzymywali terapię podtrzymującą PMX. IA2: Mediana (zakres) cykli leczenia (IA2, dane na dzień (cut-off) 26 lutego 2018 roku): • w ramieniu PBR: 9 (1–36); • w ramieniu P-CTH: 6 (1–42). W momencie IA3* leczenie otrzymywało 6% chorych leczonych PBR i 3% leczonych P-CTH, którzy otrzymywali terapię podtrzymującą PMX		
Okres obserwacji	IA1: Mediana okresu obserwacji: bd., data cutoff: 30 sierpnia 2017 roku IA2: Mediana okresu obserwacji: 12,8 mies., data cutoff: 26 lutego 2018 roku IA3*: Mediana okresu obserwacji: 14,0 mies., data cutoff: 4 września 2018 roku Analiza 5-letnia**: Mediana okresu obserwacji: 61,1 mies., data cutoff: 28 kwietnia 2021 roku		
Kointerwencje	bd		
Cross-over	W ramach badania nie był dozwolony cross-over pacjentów z ramienia P-CTH do monoterapii PBR. Po zakończeniu leczenia w grupie P-CTH: 126 pacjentów (20%, 126/637) otrzymało immunoterapię PD-1/PD-1 poza badaniem, w tym 25 pacjentów (4%, 25/637) otrzymało monoterapię PBR poza badaniem		
Uwagi	Wybór P-CTH zależał od badacza i miał być dokonywany przed randomizacją. Schematy leczenia w skojarzeniu z PMX były dozwolone jedynie u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IIA		

KEYNOTE-042		
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority	
I ^o punkt końcowy	OS w populacji ≥50% komórek z ekspresją PD-L1, ≥20% komórek z ekspresją PD-L1 oraz ≥1% komórek z ekspresją PD-L1	
Randomizacja	TAK; centralna/blokowa z wykorzystaniem IVRS i IWRS w układzie 1:1 ze stratyfikacją według regionu geograficznego/miejsca rekrutacji pacjentów (Wschodnia Azja vs reszta świata), stanu sprawności ECOG (0 vs 1), rodzaju NDRP (SCC vs niepłaskonabłonkowy NDRP), statusu ekspresji PD-L1 (TPS ≥50% vs TPS 1–49%)	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Zasłepienie	NIE, badanie otwarte (open-label) Brak zasłepienia pacjentów i badaczy, jednak PFS, odpowiedź na leczenie była analizowana niezależnie w ramach zasłepionej, centralnej oceny radiologicznej	
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT; Bezpieczeństwo: mITT (zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę wszystkich leków przypisanego schematu terapii)	
Utrata z badania n (%)**	Mediana okresu obserwacji: 12,8 mies. (IA2), data cutoff: 26 lutego 2018 roku	
	Ogółem: 507/636 (80%)	Ogółem: 425/615 (69%)
	• AE: 127/636 (20%), • Radiologiczna progresja choroby: 313/636 (49%), • Kliniczna progresja choroby: 53/636 (8%), • Wycofanie zgody pacjenta: 12/636 (2%), • Decyzja lekarza: 2/636 (<1%)	• AE: 92/615 (15%), • Radiologiczna progresja choroby: 233/615 (38%), • Kliniczna progresja choroby: 67/615 (11%), • Wycofanie zgody pacjenta: 21/615 (3%), • Decyzja lekarza: 11/615 (2%), • Naruszenie protokołu: 1/615 (<1%)
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK	
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	Ogólne ryzyko błędu	Niskie
Sponsor badania	Merck Sharp & Dohme	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (213 ośrodków w 32 krajach: Argentyna, Brazylia, Bułgaria, Kanada, Chile, Chiny, Kolumbia, Republika Czeska, Estonia, Gwatemala, Hong Kong, Węgry, Japonia, Łotwa, Litwa, Malesja, Meksyk, Peru, Filipiny, Polska, Portugalia, Rumunia, Rosja, Republika Południowej Afryki, Korea Południowa, Szwecja, Szwajcaria, Tajwan, Tajlandia, Turcja, Ukraina, Wietnam)	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu), • przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby zweryfikowanej centralnie w procesie niezależnej, zasłepionej oceny radiologicznej lub do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu, w zależności od tego które zdarzenie wystąpi jako pierwsze), • odpowiedź na leczenie i czas jej trwania (czas od stwierdzenia CR/PR do momentu progresji choroby lub zgonu), • bezpieczeństwo terapii	
Metody oceny stosowane w badaniu	• PFS, odpowiedź na leczenie oceniana i czas jej trwania wg RECIST 1.1. (niezależna i zasłepiona centralna ocena radiologiczna); • Bezpieczeństwo terapii oceniane wg NCI CTCAE, wersja 4.0.	

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

*Dane pochodzą z publikacji Mok 2019b [52]. **Dane pochodzą z publikacji de Castro 2023 [53]

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

Ocena ryzyka błędów systematycznych (RoB2)

Szczegóły badania

Referencja KEYNOTE-042

Projekt badania

- ☐ • Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
- ☒ • Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
- ☐ • Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją

Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:

Interwencja PBR

Komparator: PAC + KAR lub PMX + KAR

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędów

Przeżycie całkowite (OS) w populacji:

- $\geq 50\%$ komórek z ekspresją PD-L1,
- $\geq 20\%$ komórek z ekspresją PD-L1,
- $\geq 1\%$ komórek z ekspresją PD-L1

Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77]) i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.

- $\geq 50\%$: HR = 0,69 [95% CI, 0,56; 0,85],
- $\geq 20\%$: HR = 0,77 [95% CI, 0,64; 0,92],
- $\geq 1\%$: HR = 0,81 [95% CI, 0,71; 0,93]

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

- ☒ • do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- ☐ • do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- ☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
- ☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
- ☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania

Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędów systematycznych? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)

- ☒ Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
- ☒ Protokół badania
- ☐ Plan analizy statystycznej (SAP)
- ☒ Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- ☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- ☐ "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- ☒ Abstrakty konferencyjne dot. badania
- ☐ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- ☐ Wniosek do komisji etyki badań
- ☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- ☐ Osobista komunikacja z badaczem
- ☐ Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędów wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja 1:1 z wykorzystaniem IWRS i IWRS ze stratyfikacją	T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędów		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędów wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Brak zaślepienia	T

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Wszyscy pacjenci przyjmowali leczenie zgodnie ze schematem	N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie

DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach

3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie

DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego

4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Przeżycie całkowite (OS) określone jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	-	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	BI
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	N

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezasłепione dane?	Wszystkie punkty końcowe raportowano w sposób poprawny	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa	N
5.3. ...wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDŹ: Niskie		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

KEYNOTE-407

Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie III fazy w układzie grup równoległych, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo PBR w dawce 200 mg w skojarzeniu ze standardową CTH opartą na karboplatynie i paklitakselu lub karboplatynie i nab-paklitakselu (schemat PBR + KAR + PAC/nab-PAC) w porównaniu ze standardową chemioterapią opartą na KAR i PAC/nab-PAC (schemat KAR + PAC/nab-PAC) u nieleczonej systemowo pacjentów z przerzutowym płaskonabłonkowym NDRP z różnym statusem ekspresji PD-L1.

W ramach badania przeprowadzono 4 analizy:

- IA1: Mediana okresu obserwacji: 7,7 mies., data cut-off: 27 października 2018 roku
- IA2: Mediana okresu obserwacji: 7,8 mies., data cut-off: 3 kwietnia 2018 roku
- Analiza końcowa: Mediana okresu obserwacji: 14,3 mies. data cut-off: 9 maja 2019 roku*,
- Analiza 5-letnia: Mediana okresu obserwacji: 56,9 mies., data cut-off: 23 lutego 2023 roku

Kryteria włączenia

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

Kryteria wykluczenia

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

POPULACJA*	PBR + KAR + PAC/nab-PAC	KAR + PAC/nab-PAC
Liczebność grup	278	281
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)	65 (29–87)	65 (36–88)
Płeć (% kobiet)	21%	16%
Rasa (%)	Biała	bd
	Azjatycka	bd
	Czarna	bd
	Inna	bd
Stan sprawności wg ECOG (%)^b	0	32%
	1	68%

KEYNOTE-407			
Palenie tytoniu (%)	Obecnie lub w przeszłości	92%	93%
	Nigdy	8%	7%
Typ histologiczny nowotworu (%)	Płaskonabłonkowy	98%	98%
	Rak gruczołowo-płaskonabłonkowy (adenosquamous) ^a	2%	3%
Stadium zaawansowania nowotworu (%)	Lokalnie zaawansowany	0%	0%
	Przerzutowy	100%	100%
Ekspresja PD-L1 (%)	<1%	34%	35%
	≥1%	63%	63%
	1–49%	37%	37%
	≥50%	26%	26%
	Brak możliwości oceny ^a	3%	2%
	Kości	bd	bd
Przerzuty (%)	Wątroba	bd	bd
	Mózg	7%	9%
Wcześniejsza terapia (%)	Terapia neoadjuwantowa lub adjuwantowa	2%	3%
	Radioterapia	6%	8%
INTERWENCJA			
Schemat leczenia	PBR + KAR + PAC/nab-PAC		KAR + PAC/nab-PAC
Dawkowanie	• PBR w stałej dawce 200 mg podawany i.v. we wlewie w 1. dniu cyklu (cykl trwał 3 tyg.) przez maksymalnie 35 cykli; • KAR (AUC 6 mg/min) + PAC (200 mg/m²) podawane i.v. we wlewie w 1. dniu cyklu (cykl trwał 3 tyg.) przez cztery cykle lub • KAR (AUC 6 mg/min) podawana i.v. we wlewie w 1. dniu cyklu + nab-PAC (100 mg/m²) podawany i.v. we wlewie w 1., 8., 15. dniu cyklu (cykl trwał 3 tyg.) przez cztery cykle		• Placebo (sól fizjologiczna) podawane i.v. we wlewie w 1. dniu cyklu (cykl trwał 3 tyg.) przez maksymalnie 35 cykli; • KAR (AUC 6 mg/min) + PAC (200 mg/m²) podawane i.v. we wlewie w 1. dniu cyklu (cykl trwał 3 tyg.) przez cztery cykle lub • KAR (AUC 6 mg/min) podawana i.v. we wlewie w 1. dniu cyklu + nab-PAC (100 mg/m²) podawany i.v. we wlewie w 1., 8., 15. dniu cyklu (cykl trwał 3 tyg.) przez cztery cykle
Okres leczenia (mediana) ^a	Mediana okresu obserwacji: 14,3 mies. data cut-off: 9 maja 2019 roku • PBR + KAR + PAC/nab-PAC: 7,1 mies. (0,03–26,3); • PLC + KAR + PAC/nab-PAC: 4,6 mies. (0,03–24,1). Leczenie kontynuowano do ukończenia 35 cykli leczenia PBR/placebo lub do wystąpienia progresji choroby, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, decyzji badacza, wycofania zgody pacjenta.		
Okres obserwacji	• IA1: Mediana okresu obserwacji: 7,7 mies., data cut-off: 27 października 2018 roku • IA2: Mediana okresu obserwacji: 7,8 mies., data cut-off: 3 kwietnia 2018 roku • Analiza końcowa: Mediana okresu obserwacji: 14,3 mies. data cut-off: 9 maja 2019 roku, • Analiza 5-letnia: Mediana okresu obserwacji: 56,9 mies., data cut-off: 23 lutego 2023 roku		
Kointerwencje	• PAC: premedykacja glikokortykoidami, lekami przeciwhistaminowymi typu 1 (H1-blokery) oraz typu 2 (H2-blokery) zgodnie z obowiązującymi wytycznymi, • nab-PAC: nie wymagana premedykacja jak w terapii PAC		
Cross-over	Pacjenci w ramieniu KAR + PAC/nab-PAC, którzy doświadczyli progresji choroby zweryfikowanej centralnie w procesie niezależnej, zaslepionej oceny radiologicznej, mogli rozpocząć monoterapię PBR. Łącznie cross-over do PBR w monoterapii dotyczył 36% (75/208) pacjentów, którzy ulegli progresji w ramach schematu KAR + PAC/nab-PAC. Dodatkowych 14 pacjentów (9%, 14/208) otrzymało immunoterapię PD-1/PD-1 poza badaniem, co dało w efekcie wskaźnik zastosowanego cross-over do PBR lub kolejnej terapii		

KEYNOTE-407		
anty-PD-1/PD-L1 (crossover rate) na poziomie 32% (89/281) w populacji ITT oraz 43% wśród 208 pacjentów (89/208), którzy zaprzestali wszystkich leków stosowanych w badaniu		
Uwagi	-	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IIA	
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority	
I ^o punkt końcowy	OS, PFS	
Randomizacja	TAK; centralna z wykorzystaniem IVRS i IWRS w układzie 1:1 ze stratyfikacją według statusu ekspresji PD-L1 ($\geq 1\%$ vs TPS $<1\%$), taksanu stosowanego w schemacie leczenia (PAC vs nab-PAC), regionu geograficznego/miejsca rekrutacji pacjentów (Wschodnia Azja vs reszta świata)	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Zaślepienie	TAK, badanie podwójnie zaślepienie (double-blind)	
Metoda analizy wyników	- Skuteczność: ITT; - Bezpieczeństwo: mITT (zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę wszystkich leków przypisanego schematu terapii)	
Utrata z badania n (%)	Mediana okresu obserwacji: 7,8 mies., data cutoff: 3 kwietnia 2018 roku	
	Ogółem: 157/278 (56%)	Ogółem: 208/280 (74%)
	- Radiologiczna progresja choroby: 86/278 (31%), - AE: 48/278 (17%), - Kliniczna progresja choroby: 13/278 (5%), - Decyzja lekarza: 5/278 (2%), - Wycofanie zgody: 5/278 (2%), - Utrata z okresu obserwacji 0/278: (0%)	- Radiologiczna progresja choroby: 140/280 (50%), - AE 25/280 (9%), - Kliniczna progresja choroby 26/280 (9%), - Decyzja lekarza 6/280 (2%), - Wycofanie zgody 9/280 (3%), - Utrata z okresu obserwacji 2/280 (<1%)
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK	
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	Ogólne ryzyko błędu	Niskie
Sponsor badania	Merck Sharp & Dohme	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (137 ośrodków w 17 krajach: Australia, Kanada, Chiny, Francja, Niemcy, Węgry, Włochy, Japonia, Meksyk, Holandia, Polska, Rosja, Korea Południowa, Hiszpania, Tajlandia, Turcja, Stany Zjednoczone)	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	- przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu), - przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby zweryfikowanej centralnie w procesie niezależnej, zaślepionej oceny radiologicznej lub do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu, w zależności od tego które zdarzenie wystąpi jako pierwsze), - odpowiedź na leczenie i czas jej trwania (czas od stwierdzenia CR/PR do momentu progresji choroby lub zgonu), - jakość życia, - bezpieczeństwo terapii	
Metody oceny stosowane w badaniu	- OS, - PFS, odpowiedź na leczenie oceniana i czas jej trwania wg RECIST 1.1. (niezależna i zaślepiena centralna ocena radiologiczna); - Jakość życia (kwestionariusz EORTC QLQ-C30 i QLQ-LC13)*; - Bezpieczeństwo terapii oceniane wg NCI CTCAE, wersja 4.03	

*Dane pochodzą z publikacji Paz-Ares 2020 [142]

- a) Pacjenci w grupie PBR + KAR + PAC/nab-PAC otrzymywali PBR, KAR i PAC lub nab-PAC, a pacjenci w grupie KAR + PAC/nab-PAC otrzymywali KAR i PAC lub nab-PAC. Nie wykazano znaczących różnic między grupami (test dwustronny, $\alpha = 0,05$).
- b) Stan sprawności wg ECOG (zakres 0–5), gdzie 0 oznacza brak objawów a wyższe wyniki wskazują na większą niepełnosprawność.
- c) Do badania kwalifikowali się pacjenci z mieszanym podtypem histologicznym NDRP, jeśli w badanej próbce znajdował się komponent płaskonabłonkowy.
- d) Brak możliwości oceny ekspresji PD-L1, z uwagi na niewystarczającą liczbę komórek nowotworowych lub brak komórek nowotworowych w badanej próbce. Do celów stratyfikacji, pacjentów, u których nie można było ocenić ekspresji PD-L1 włączono do grupy PD-L1 TPS <1% komórek z ekspresją PD-L1, jednakże pacjenci ci zostali wykluczeni z analizy skuteczności wg statusu PD-L1 TPS.

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

Szczegóły badania

Referencja KEYNOTE-407

Projekt badania

- ☒ • Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
- ☐ • Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
- ☐ • Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją

Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:

Interwencja PBR + KAR + PAC/nab-PAC

Komparator:

KAR + PAC/nab-PAC

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu

Przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 [95%CI 0,83; 2,77]) i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.

OS: HR = 0,64 [95% CI, 0,49; 0,85]
PFS: HR = 0,56 [95% CI, 0,45; 0,70]

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

- ☒ • do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- ☐ • do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- ☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
- ☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
- ☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania

Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)

- ☒ Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
- ☒ Protokół badania
- ☐ Plan analizy statystycznej (SAP)
- ☒ Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- ☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- ☐ "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- ☒ Abstrakty konferencyjne dot. badania
- ☐ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- ☐ Wniosek do komisji etyki badań
- ☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- ☐ Osobista komunikacja z badaczem
- ☐ Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja 1:1 z wykorzystaniem IWRS i IWRS ze stratyfikacją	T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepienie (zaślepieni pacjent, badacz i sponsor). W protokole badania przedstawiono opis procedury zaślepienia (pacjent, badacz i sponsor nie znali przypisania do grup, niezależnie farmaceuta nieuczestniczący bezpośrednio w podaniu terapii przygotowuje dla zaślepionego personelu gotowe do podania pacjentowi roztwory PBR/PLC do infuzji, P-CTH jest podawana w każdej z grup w sposób niezależnie)	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		N
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		ND
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Przeżycie całkowite (OS) określone jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny i przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) określone jako czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby wg kryteriów RECIST 1.1 lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	-	N

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	BI
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	N
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Wszystkie punkty końcowe raportowano w sposób poprawny	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa	N
5.3. ...wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

KEYNOTE-407 china ext

Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy w układzie grup równoległych, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo PBR w dawce 200 mg w skojarzeniu ze standardową CTH opartą na karboplatynie i paklitakselu lub karboplatynie i nab-paklitakselu (schemat PBR + KAR + PAC/nab-PAC) w porównaniu ze standardową chemioterapią opartą na KAR i PAC/nab-PAC (schemat KAR + PAC/nab-PAC) u nieleczonych systemowo pacjentów z przerzutowym płaskonabłonkowym NDRP z różnym statusem ekspresji PD-L1. Ocena wyników w populacji chińskiej.

W ramach badania przeprowadzono dwie analizy pośrednie (IA):

- IA1: Mediana okresu obserwacji: 28,1 mies., data cutoff: 30 września 2020 roku,
- IA2: Mediana okresu obserwacji: 44,9 mies., data cutoff: 23 lutego 2022 roku

Kryteria włączenia

1) ≥18 lat; 2) Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony płaskonabłonkowy NDRP w stadium przerzutowym; 3) Mierzalna choroba według RECIST v1.1; 4) ECOG ≤1; 5) Odpowiednia czynność narządów; 6) Dostarczenie próbki tkanki guza w celu oceny ekspresji PD-L1; 7) Brak wcześniejszej terapii ogólnoustrojowej.

Kryteria wykluczenia

1) Otrzymanie radioterapii płuca w dawce >30 Gy w ciągu 6 miesięcy od pierwszej dawki badanego leku lub ukończenie radioterapii paliatywnej w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem leczenia; 2) Wcześniejszy nowotwór złośliwy, aktywne przerzuty do OUN lub zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych; 3) Neuropatia obwodowa ≥2 stopnia zgodnie z kryteriami NCI CTCAE v4.0; 4) Aktywna choroba autoimmunologiczna; 5) Wcześniejsze leczenie anty-PD-1/PD-L1 lub anty-PD-L2; 6) Śródmiąższowa choroba płuca lub zapalenie płuca wymagające leczenia sterydami w historii; 7) Poważna operacja 3 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia.

POPULACJA	PBR + P-CTH	P-CTH
Liczność grup	65	60
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)	63 (31–76)	63 (39–78)
Płeć (% kobiet)	5%	5%

KEYNOTE-407 china ext			
Rasa (%)	Biała	0%	0%
	Azjatycka	100%	100%
	Czarna	0%	0%
	Inna	0%	0%
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	31%	18%
	1	69%	82%
Palenie tytoniu (%)	Obecnie lub w przeszłości	92%	90%
	Nigdy	8%	10%
Typ histologiczny nowotworu (%)	Płaskonabłonkowy	98%	100%
	Gruzołowo-płaskonabłonkowy	2%	0%
Stadium zaawansowania nowotworu (%)	Lokalnie zaawansowany	0%	0%
	Przerzutowy	100%	100%
Ekspresja PD-L1 (%)	<1%	38%	38%
	≥1%	57%	58%
	1–49%	23%	33%
	≥50%	34%	25%
Przerzuty (%)	Kości	bd	bd
	Wątroba	bd	bd
	Mózg	2%	5%
Wcześniejsza terapia (%)	Neoadjuwantowa lub adjuwantowa	5%	3%
	Radioterapia klatki piersiowej	2%	2%
INTERWENCJA			
Schemat leczenia	PBR + KAR + PAC/nab-PAC		KAR + PAC/nab-PAC
Dawkowanie	- PBR w stałej dawce 200 mg podawany i.v. we wlewie w 1. dniu cyklu (cykl trwał 3 tyg.) przez maksymalnie 35 cykli; - KAR (AUC 6 mg/ml/min) + PAC (200 mg/m²) podawane i.v. we wlewie w 1. dniu cyklu (cykl trwał 3 tyg.) przez cztery cykle lub - KAR (AUC 6 mg/ml/min) podawana i.v. we wlewie w 1. dniu cyklu + nab-PAC (100 mg/m²) podawany i.v. we wlewie w 1., 8., 15. dniu cyklu (cykl trwał 3 tyg.) przez cztery cykle		- Placebo (sól fizjologiczna) podawane i.v. we wlewie w 1. dniu cyklu (cykl trwał 3 tyg.) przez maksymalnie 35 cykli; - KAR (AUC 6 mg/ml/min) + PAC (200 mg/m²) podawane i.v. we wlewie w 1. dniu cyklu (cykl trwał 3 tyg.) przez cztery cykle lub - KAR (AUC 6 mg/ml/min) podawana i.v. we wlewie w 1. dniu cyklu + nab-PAC (100 mg/m²) podawany i.v. we wlewie w 1., 8., 15. dniu cyklu (cykl trwał 3 tyg.) przez cztery cykle
Okres leczenia (mediana)	Leczenie PBR lub PLC trwało do ukończenia 35 cykli leczenia lub udokumentowanej progresji choroby, nieakceptowalnych AE, współistnienia innej choroby lub wycofania zgody.		
	11 mies. (1 dzień–28,2 mies.)		3,9 mies. (1 dzień–17,3 mies.)
Okres obserwacji	- IA1: Mediana okresu obserwacji: 28,1 mies., data cutoff: 30 września 2020 roku, - IA2: Mediana okresu obserwacji: 44,9 mies., data cutoff: 23 lutego 2022 roku		
Kointerwencje	- PAC: premedykacja glikokortykoidami, lekami przeciwhistaminowymi typu 1 (H1-blokery) oraz typu 2 (H2-blokery) zgodnie z obowiązującymi wytycznymi, - nab-PAC: nie wymagana premedykacja jak w terapii PAC		
Cross-over	Możliwość przejścia pacjentów z grupy kontrolnej na terapię PBR. 38/60 (63%) pacjentów otrzymało PBR, spośród czego 34 (89%) przerwało leczenie, a 4 (11%) kontynuowało terapię w momencie cut-off.		

KEYNOTE-407 china ext		
Uwagi	-	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IIA	
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority	
I ^o punkt końcowy	Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	
Randomizacja	TAK; centralna z wykorzystaniem IWRS i IWRS w układzie 1:1 ze stratyfikacją według statusu ekspresji PD-L1 (TPS ≥1% vs TPS <1%), taksanu stosowanego w schemacie leczenia (PAC vs nab-PAC), regionu geograficznego/miejsca rekrutacji pacjentów – dla ogólnej populacji badania (Wschodnia Azja vs reszta świata)	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Zaslepienie	TAK, badanie podwójnie zaslepione (double-blind)	
Metoda analizy wyników	- Skuteczność: ITT; - Bezpieczeństwo: mITT (zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę wszystkich leków przypisanego schematu terapii)	
Utrata z badania n (%)	Mediana okresu obserwacji: 28,1 mies., data cutoff: 30 września 2020 roku	
	Ogółem: 47/65 (72%)	Ogółem: 60/60 (100%)
	- Progresja choroby: 39/65 (60%), - AE: 5/65 (8%), - Wycofanie przez pacjenta: 3/65 (5%)	- Progresja choroby: 55/60 (92%), - AE: 3/60 (5%), - Wycofanie przez pacjenta: 2/60 (3%)
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK	
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	Ogólne ryzyko błędu	Niskie
Sponsor badania	Merck Sharp & Dohme	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (18 ośrodków zlokalizowanych w Chinach)	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	- przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu), - przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby zweryfikowanej centralnie w procesie niezależnej, zaslepionej oceny radiologicznej lub do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu, w zależności od tego które zdarzenie wystąpi jako pierwsze), - odpowiedź na leczenie i czas jej trwania (czas od stwierdzenia CR/PR do momentu progresji choroby lub zgonu), - jakość życia, - bezpieczeństwo terapii	
Metody oceny stosowane w badaniu	- PFS, odpowiedź na leczenie oceniana i czas jej trwania wg RECIST 1.1. (niezależna i zaslepiena centralna ocena radiologiczna); - Jakość życia (kwestionariusz EORTC QLQ-C30 i QLQ-LC13)*; - Bezpieczeństwo terapii oceniane wg NCI CTCAE, wersja 4.03	
Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Szczegóły badania		
Referencja	KEYNOTE-407 china ext	
Projekt badania		
• Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych		

Ocena ryzyka błędów systematycznych (RoB2)

- ☐ • Badanie z randomizacją klastrową w grupach równoległych
- ☐ • Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją

Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:

Interwencja: **PBR + P-CTH**

Komparator: **PLC + P-CTH**

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędów

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przeżycie całkowite (OS)

Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77]) i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.

OS: HR = 0,44 [95% CI, 0,28; 0,70]

PFS: HR = 0,35 [95% CI, 0,24; 0,52]

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

- ☒ • do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- ☐ • do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- ☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
- ☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
- ☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
- Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędów systematycznych? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)
- ☒ Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
- ☐ Protokół badania
- ☐ Plan analizy statystycznej (SAP)
- ☒ Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- ☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- ☐ "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- ☒ Abstrakty konferencyjne dot. badania
- ☐ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- ☐ Wniosek do komisji etyki badań
- ☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- ☐ Osobista komunikacja z badaczem
- ☐ Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędów wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	TAK; centralna z wykorzystaniem IVRS i IWRS w układzie 1:1 ze stratyfikacją według statusu ekspresji PD-L1 (TPS ≥1% vs TPS <1%), taksanu stosowanego w schemacie leczenia (PAC vs nab-PAC), regionu geograficznego/miejsca rekrutacji pacjentów – dla ogólnej populacji badania (Wschodnia Azja vs reszta świata)	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędów		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędów wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepienie	N

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	(zaślepieni pacjent, badacz i sponsor). W protokole badania przedstawiono opis procedury zaślepienia (pacjent, badacz i sponsor nie znali przypisania do grup, niezaślepieni farmaceuci nieuczestniczący bezpośrednio w podaniu terapii przygotowuje dla zaślepionego personelu gotowe do podania pacjentowi roztwory PBR/PLC do infuzji, P-CTH jest podawana w każdej z grup w sposób niezaślepieni)	N
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	-	ND
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Przeżycie całkowite (OS) określone jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny i przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) określone jako czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby wg kryteriów RECIST 1.1 lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	-	N

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	BI
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	N
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezasłепione dane?	Wszystkie punkty końcowe raportowano w sposób poprawny	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa	N
5.3. ...wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

B.2.2. Badania dla atezolizumabu

IMpower110
Wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie kliniczne III fazy w układzie grup równoległych, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo atezolizumabu z P-CTH przerzutowym NDRP o niepłaskonabłonkowej lub płaskonabłonkowej histologii, w 1. linii leczenia. Badanie zakończone. • Mediana okresu obserwacji: 15,7 mies. (data cut-off: 10 września 2018 roku); • Mediana okresu obserwacji: 31,3 mies. (data cut-off: 4 lutego 2020 roku)*.
Kryteria włączenia
1) Wiek ≥ 18 lat; 2) Potwierdzony histologicznie lub cytologicznie NDRP w stadium IV (zgodnie z <i>Union Internationale contre le Cancer/American Joint Committee on Cancer staging system</i>); 3) Choroba mierzalna wg RECIST 1.1 4) Stan sprawności wg ECOG 0–1; 5) Ekspresja PD-L1 (TC1/2/3 lub IC1/2/3 odpowiadająca $\geq 1\%$ ekspresji na komórkach guza i $\geq 1\%$ na komórkach immunologicznych naciekających guz), określona za pomocą IHC przez laboratorium centralne na wcześniej pozyskanej archiwalnej tkance nowotworowej lub tkance pobranej podczas wizyty kwalifikacyjnej; 6) Brak wcześniejszego leczenia niepłaskonabłonkowego lub płaskonabłonkowego NDRP w stadium IV (wcześniej stosujący CTH, w tym adjuwantową lub neoadjuwantową oraz radioterapię w celu wy leczenia choroby bez przerzutów muszą mieć czas wolny od choroby ≥ 6 miesięcy od ostatniej dawki CTH lub radioterapii przed randomizacją); 7) Odpowiednia funkcja narządów i parametry hematologiczne określone wartościami laboratoryjnymi (7 dni przed randomizacją): ANC $\geq 1,5 \times 10^9/L$, płytki krwi $\geq 100 \times 10^9/L$, hemoglobina ≥ 90 g/L, INR lub PT $\leq 1,5 \times$ GGN, aPTT $\leq 1,5 \times$ GGN, całkowite stężenie bilirubiny w surowicy $\leq 1,5 \times$ GGN lub $\leq 3 \times$ GGN u pacjentów z zespołem Gilberta, AST i ALT $\leq 2,5 \times$ GGN lub $\leq 5 \times$ GGN przy przerzutach do wątroby
Kryteria wykluczenia
1) Diagnoza NDRP z mutacją EGFR lub translokacją w genie ALK; 2) Aktywne lub nieleczone przerzuty do OUN zdiagnozowane przy użyciu TK lub rezonansu magnetycznego podczas skryningu i wcześniejszych ocen radiologicznych;

IMpower110		
3) Idiopatyczne zwłóknienie płuc, organizujące się zapalenie płuc (z ang. organizing) (np. zarostowe zapalenie oskrzelików), polekowe zapalenie płuc, idiopatyczne zapalenie płuc w wywiadzie lub dowody na aktywne zapalenie płuc w badaniu kwalifikacyjnym badaniu TK klatki piersiowej – dopuszczono popromienne zapalenie płuc w polu napromienienia (zwłóknienie);		
POPULACJA	ATEZO	P-CTH
Liczebność grup	277	277
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)	64 (30–81)	65 (30–87)
Płeć (% kobiet)	29%	30%
Rasa (%)	Biała	82%
	Azjatycka	16%
	Czarna	<1%
	Inna	1%
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	35%
	1	65%
Palenie tytoniu (%)	Obecnie lub w przeszłości	87%
	Nigdy	13%
Typ histologiczny nowotworu (%)	Nieplaskonabłonkowy	69%
	Płaskonabłonkowy	31%
Stadium zaawansowania nowotworu (%)	Lokalnie zaawansowany	0%
	Przerzutowy	100%
Ekspresja PD-L1 (%)	≥1%	100%
	≥5%	60%
	≥50%	39%
Przerzuty (%)	Kości	bd
	Wątroba	bd
	OUN	bd
	Ogółem	bd
Wcześniejsza terapia (%)	Adjuwantowa	bd
	Neoadjuwantowa	bd
	Chemioradioterapia	bd
	Inne	bd
INTERWENCJA		
Schemat leczenia	ATEZO	P-CTH
Dawkowanie	ATEZO dożylnie w dawce 1200 mg raz na trzy tygodnie	Pacjenci z płaskonabłonkowym NDRP: CHT: • Dożylnie: CIS w dawce 75 mg/m ² p.c. + GEM w dawce 1250 mg/m ² p.c. LUB • Dożylnie: KAR (AUC = 5) + GEM w dawce 1000 mg/m ² p.c.
Okres leczenia (mediana)	5,3 mies.	CIS: 2,1 mies. KAR: 2,3 mies. GEM: 2,6 mies. PMX: 3,5 mies.
Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnych AE lub zgonu. Kontynuacja leczenia ATEZO po progresji choroby była dozwolona u pacjentów, u których utrzymywała się korzyść kliniczna.		

IMpower110		
Okres obserwacji (mediana)	Mediana okresu obserwacji: 15,7 mies. (data cut-off: 10 września 2018 roku); Mediana okresu obserwacji: 31,3 mies. (data cut-off: 4 lutego 2020 roku)*.	
Kointerwencje	Po pierwszym cyklu wlewnów ATEZO możliwe zastosowanie premedykacji za pomocą leków przeciwhistaminowych	
Cross-over	Cross-over do grupy przyjmującej atezolizumab nie był dozwolony	
Uwagi	x	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IIA	
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority	
I ^o punkt końcowy	Przeżycie całkowite (OS)	
Randomizacja	Randomizacja blokowa w stosunku 1:1 z użyciem interaktywnego systemu głosowego. Stratyfikacja ze względu na płeć (męska vs żeńska), stopień sprawności ECOG (0 vs 1), typ histologiczny nowotworu (niepłaskonabłonkowy vs płaskonabłonkowy) oraz ekspresja PD-L1 (TC1/2/3 i jakakolwiek IC vs TC0 i IC1/2/3).	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Zaslepienie	Brak. Badanie otwarte.	
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT; Bezpieczeństwo: mITT (zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę wszystkich leków przypisanego schematu terapii)	
Utrata z badania n (%)	Mediana okresu obserwacji: 31,3 mies. (data cut-off: 4 lutego 2020 roku)	
	Ogółem: 193/227 (85%)	Ogółem: 208/227 (92%)
	• Zgon: 174/227 (77%) • Wycofanie pacjenta: 16/227 (7%) • Utrata w okresie obserwacji: 3/227 (1%)	• Zgon: 181/227 (80%) • Wycofanie pacjenta: 24/227 (11%) • Utrata w okresie obserwacji: 3/227 (1%)
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK	
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	niskie
	Ogólne ryzyko błędu	Niskie
Sponsor badania	F. Hoffmann–LaRoche/Genentech	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (144 ośrodki w 19 państwach)	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu), • przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu, w zależności od tego które zdarzenie wystąpi jako pierwsze) – ocena niezależnej komisji, • odpowiedź na leczenie i czas jej trwania (czas od stwierdzenia CR/PR do momentu progresji choroby lub zgonu), • bezpieczeństwo terapii	
Metody oceny stosowane w badaniu	• PFS, ORR, DOR: kryteria RECIST1.1 • Bezpieczeństwo terapii: kryteria NCI CTCAE w wersji 4.0 • Jakość życia: kwestionariusze EORTC QLQ LC13 i EORTC QLQ-C30	

*Mediana okresu obserwacji w populacji z wysokim (≥50%) poziomem ekspresji PD-L1.

Ocena ryzyka błędów systematycznych (RoB2)

Szczegóły badania

Referencja: IMpower 110

Projekt badania

- ☐ • Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
- ☒ • Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
- ☐ • Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją

Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:

Interwencja: ATEZO

Komparator:

CIS + GEM
KAR + GEM

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędów

Przeżycie całkowite (OS)

Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77]) i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.

HR = 0,59 [95% CI, 0,40; 0,89]
(wynik dla pacjentów z PD-L1 ≥50%)

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

- ☒ • do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- ☐ • do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- ☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
- ☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
- ☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania

Które z poniższych źródeł zostało uzyskano, aby ocenić ryzyko błędów systematycznych? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)

- ☒ Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
- ☒ Protokół badania
- ☐ Plan analizy statystycznej (SAP)
- ☒ Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- ☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- ☐ "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- ☐ Abstrakty konferencyjne dot. badania
- ☐ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- ☐ Wniosek do komisji etyki badań
- ☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- ☐ Osobista komunikacja z badaczem
- ☐ Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędów wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja 1:1 z wykorzystaniem IWRS i IWRS ze stratyfikacją	T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędów		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędów wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Brak zaślepienia	T

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Wszyscy pacjenci przyjmowali leczenie zgodnie ze schematem	N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Przeżycie całkowite (OS) określone jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	-	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	BI
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	N
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezależne dane?	Wszystkie punkty końcowe raportowano w sposób poprawny	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa	N
5.3. ...wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

B.2.3. Badanie dla niwolumabu i ipilimumabu

CheckMate 9LA
Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne III fazy w układzie grup równoległych, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem oraz CTH opartą o pochodne platyny z CTH w wcześniej nieleczonych terapią systemową pacjentów z NDRP w IV stadium zaawansowania. W ramach badania przeprowadzono 5 analiz pośrednich (IA, <i>interim analysis</i>): • IA1: mediana okresu obserwacji 9,7 mies. (IQR 6,4–12,8, <i>cut-off</i>: 3 października 2019 roku)*, • IA2: mediana okresu obserwacji 13,2 mies. (IQR 6,4–17,0, <i>cut-off</i>: 9 marca 2020 roku)*, niezależna komisja potwierdziła, że zostało spełnione założenie dotyczące pierwszorzędnego punktu końcowego (80% zgonów) i analizę uznano za finalną, • IA3: mediana okresu obserwacji: 30,7 mies. (data <i>cut-off</i>: 18 lutego 2021 roku), • IA4: mediana okresu obserwacji: 42,6 mies. (data <i>cut-off</i>: 15 lutego 2022 roku), • 4-letnia aktualizacja: Mediana okresu obserwacji: 54,5 mies. (data <i>cut-off</i>: 13 lutego 2023 roku)
Kryteria włączenia
1) Wiek ≥ 18 lat; 2) Stan sprawności wg ECOG ≤ 1; 3) Oczekiwana długość życia ≥ 3 mies.; 4) Histologicznie potwierdzony NDRP w IV stadium zaawansowania wg klasyfikacji IASLC (ang. <i>7th International Association for the Study of Lung Cancer classification</i>) o typie histologicznym płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym; 5) Brak wcześniejszej terapii systemowej (w tym leczenia inhibitorami EGFR i ALK) stosowanej jako leczenie podstawowe NDRP w stadium zaawansowanym lub przerzutowym; 6) Wcześniejsza definitywna chemoradioterapia choroby lokalnie zaawansowanej dozwolona, o ile ostatnie podanie chemio- lub radioterapii miało miejsce ≥ 6 mies. przed włączeniem do badania; 7) Dopuszczano udział pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP (stadium zaawansowania IIIB) z nawrotem choroby po zastosowaniu chemoradioterapii, szczególnie tych bez możliwości wyleczenia; 8) Wcześniejsza chemioterapia neo- lub adjuwantowa wczesnego stadium NDRP dozwolona, o ile została zakończona ≥ 6 mies. przed włączeniem do badania; 9) Choroba mierzalna przy użyciu tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego wg kryteriów RECIST 1.1 z radiograficzną oceną guza wykonaną w ciągu 28 dni przed rozpoczęciem leczenia; 10) Przerzuty mogą być zlokalizowane w miejscu poddanym wcześniejszej radioterapii, o ile po zakończeniu radioterapii udokumentowano w tym miejscu progresję choroby; 11) Udostępnienie świeżej lub archiwalnej próbki tkanki nowotworowej w celu oceny ekspresji PD-L1 (test IHC) wykonanej w okresie przesiewowym przez laboratorium centralne; 12) Wcześniejsza paliatywna radioterapia zmian poza OUN ukończona ≥ 2 tyg. przed rozpoczęciem leczenia; 13) Wartości laboratoryjne wg kryteriów CTCAE v4: leukocyty $\geq 2000/\mu\text{L}$, neutrofile $\geq 1500/\mu\text{L}$, płytki krwi $\geq 100 \times 10^3/\mu\text{L}$, hemoglobina $\geq 9,0 \text{ g/dL}$, kreatynina w surowicy $\leq 1,5 \times \text{ULN}$, poziom ALT/AST $\leq 3,0 \times \text{ULN}$ lub $\leq 5 \times \text{ULN}$ jeśli występują przerzuty do wątroby, bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ lub $< 3,0 \text{ mg/dL}$ u pacjentów z zespołem Gilberta; 14) U kobiet w wieku rozrodczym negatywny wynik testu ciążowego; 15) Stosowanie wysoce skutecznych metod antykoncepcyjnych przez cały okres leczenia oraz po przyjęciu ostatniej dawki leku (szczegóły określone w protokole do badania); 16) Świadoma chęć i zdolność do wzięcia udziału w badaniu i przestrzegania wszystkich procedur potwierdzona pisemną zgodą.
Kryteria wykluczenia
1) Obecność mutacji EGFR (pacjenci z NDRP o typie histologicznym niepłaskonabłonkowym o nieznanym lub nieokreślonym statusie EGFR wykluczani z badania); 2) Obecność rearanżacji ALK (pacjenci o nieznanym lub nieokreślonym statusie ALK mogli być włączeni do badania); 3) Nielezione przerzuty do OUN (pacjenci z odpowiednio leczonymi przerzutami do OUN, jeśli pod względem neurologicznym przywrócono u nich stan wyjściowy ≥ 2 tyg. przed włączeniem do badania i nie przyjmowali

CheckMate 9LA

kortykosteroidów albo przyjmowali stałą lub malejącą dawkę kortykosteroidów równoważną <10 mg prednizonu na dobę przez ≥2 tyg. przed włączeniem do badania mogli być włączeni do badania); 4) Nowotworowe zapalenie opon mózgowych; 5) Poważna operacja lub uraz przeżyty w ciągu <14 dni przed planowanym leczeniem; 6) Inny nowotwór złośliwy (z wyjątkiem nowotworów skóry innych niż czerniak i nowotworów in situ pęcherza, żołądka, okrężnicy, szyjki macicy, czerniaka lub piersi), chyba że całkowita remisja została osiągnięta ≥2 lata przed rozpoczęciem leczenia i nie wymagano ani przewidywano dodatkowego leczenia; 7) Aktywna choroba autoimmunologiczna (pacjenci z cukrzycą typu I, niedoczynnością tarczycy wymagającą jedynie hormonalnej terapii zastępczej, chorobami skóry jak bielactwo nabyte, łuszczyca lub łysienie niewymagającymi leczenia ogólnoustrojowego oraz pacjenci z chorobami bez przewidywanego nawrotu przy braku zewnętrznego czynnika wyzwalającego mogli być włączeni do badania); 8) Schorzenia wymagające immunosupresji układowej kortykosteroidami (odpowiednik >10 mg prednizonu na dobę) lub innymi lekami w ciągu 14 dni od przyjęcia pierwszej dawki leku (w przypadku braku aktywnej choroby autoimmunologicznej dopuszczano użycie steroidów wziewnych lub miejscowych lub odpowiednika >10 mg prednizonu na dobę); 9) Śródmiąższowa choroba płuc mogąca mieć wpływ na wykrycie lub podejrzenie toksyczności płucnej związanej z leczeniem; 10) Zakażenie wirusem HIV; 11) Wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C; 12) Neuropatia obwodowa ≥2 stopnia; 13) Alergia lub nadwrażliwość na składniki badanego leku; 14) Otrzymanie żywej lub atenuowanej szczepionki w ciągu 30 dni od rozpoczęcia leczenia; 15) Jakiegokolwiek schorzenia, które zdaniem badacza zagrażałoby bezpieczeństwu pacjenta lub zakłócały ocenę badanego leku; 16) Niepodejście do wzięcia udziału w innym badaniu klinicznym z powodu ujemnego statusu PD-L1; 17) Ciąża i kamienie piersi.

POPULACJA		NIV + IPI + CTH	CTH
Liczebność grup		361	358
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)		65 (35–81)	65 (26–86)
Płeć (% kobiet)		30%	30%
Rasa (%)	Biała	89%	88%
	Azjatycka	8%	8%
	Czarna	1%	1%
	Inna	1%	2%
	0	31%	31%
Stan sprawności wg ECOG (%)	1	68%	68%
	Nieznany	<1%	<1%
Palenie tytoniu (%)	Obecnie lub w przeszłości	87%	86%
	Nigdy	13%	14%
Typ histologiczny nowotworu (%)	Nieplaskonabłonkowy	69%	69%
	Płaskonabłonkowy	31%	31%
Stadium zaawansowania nowotworu (%)	Lokalnie zaawansowany	0%	0%
	Przerzutowy	100%	100%
	Określony poziom ^a	94%	93%
Ekspresja PD-L1 (%)	<1%	40%	39%
	≥1%	60%	61%
	1–49%	38%	32%
	≥50%	22%	29%
	Kości	27%	31%
Przerzuty (%)	Wątroba	19%	24%
	OUN	18%	16%
Pacjenci leczeni wcześniej z powodu raka płuca (stadium inne niż przerzutowe) (%)		7%	6%
Wcześniejsza terapia (%)	CTH adjuwantowa*	bd	bd
	CTH neoadjuwantowa*	bd	bd
	Definitywna chemioradioterapia*	bd	bd
	Leczenie chirurgiczne	30%	25%

CheckMate 9LA		
Radioterapia		29% 23%
INTERWENCJA		
Schemat leczenia	NIV + IPI + CTH	P-CTH
Dawkowanie	NIV w dawce 360 mg co 3 tyg. podawany w 30 min. infuzji (dzień 1. cyklu 1., 2. oraz 3.) IPI w dawce 1 mg/kg co 6 tyg. podawany w 30 min. infuzji co najmniej po 30 min. od podania NIV (dzień 1. cyklu 1. oraz 3.) CTH co 3 tyg. (2 cykle, dawkowanie jak w ramieniu CTH) podawana co najmniej po 30 min. od podania NIV i IPI (dzień 1. cyklu 1. oraz 2.); brak możliwości zastosowania CTH podtrzymującej Stosowanie CTH: • CIS 74/361 (20%), • KAR 284/361 (79%), • PAC 115/361 (32%), • PMX 244/361 (68%)	CTH co 3 tyg. (4 cykle): • niepłaskonabłonkowy NDRP: karboplatyna o docelowej wartości AUC 5 lub 6 podawana w 30 min. infuzji lub cisplatyna w dawce 75 mg/m² podawana w infuzji + pemetreksed w dawce 500 mg/m² podawany w 10 min. infuzji, • płaskonabłonkowy NDRP: karboplatyna o docelowej wartości AUC 6 podawana w 30 min. infuzji + paklitaksel w dawce 200 mg/m² podawany w 180 min. infuzji U pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP dopuszczano możliwość zastosowania CTH podtrzymującej w postaci 500 mg/m² pemetreksedu w 1. dniu każdego 3 tyg. cyklu. (45% pacjentów z grupy kontrolnej; 66% spośród pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP z grupy kontrolnej) Stosowanie CTH: • CIS 75/358 (21%), • KAR 280/358 (78%), • PAC 111/358 (31%), • PMX 239/358 (67%)
Okres leczenia	Mediana czasu leczenia (zakres): • IA1: 6,05 mies • IA2: 6,1 mies. (0–23,5, IQR 2,7–13,5) Długość leczenia warunkowana liczbą przewidzianych cykli leczenia (2 cykle CTH), leczenie kontynuowane do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnego poziomu toksyczności lub przez maksymalnie 2 lata dla immunoterapii W grupie NIV + IPI + CTH dozwolone było kontynuowanie terapii po progresji choroby w ocenie badacza zgodnej z definicją RECIST 1.1, pod warunkiem osiągnięcia u pacjenta korzyści klinicznej w ocenie badacza, braku szybkiego postępu choroby, dobrej tolerancji terapii, stabilnego stanu sprawności, gdy leczenie nie opóźniało koniecznej interwencji w celu zapobiegnięcia poważnym powikłaniom (np. przerzutom do OUN) i gdy pacjent wyraził pisemną świadomą zgodę na kontynuację immunoterapii (maksymalny okres leczenia 2 lata dotyczył również leczenia po progresji; brak danych czy taka sytuacja wystąpiła).	Mediana czasu leczenia (zakres): • IA1: 2,43 mies • IA2: 2,4 mies. (0–24,0, IQR 2,0–5,3) Długość leczenia warunkowana liczbą przewidzianych cykli leczenia (4 cykle CTH) lub leczenie kontynuowane do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnego poziomu toksyczności.
Okres obserwacji	• IA1: mediana okresu obserwacji 9,7 mies. (IQR 6,4–12,8, cut-off: 3 października 2019 roku)*, • IA2: mediana okresu obserwacji 13,2 mies. (IQR 6,4–17,0, cut-off: 9 marca 2020 roku)*, niezależna komisja potwierdziła, że zostało spełnione założenie dotyczące pierwszorzędnego punktu końcowego (80% zgonów) i analizę uznano za finalną, • IA3: mediana okresu obserwacji: 30,7 mies. (data cut-off: 18 lutego 2021 roku), • IA4: mediana okresu obserwacji: 42,6 mies. (data cut-off: 15 lutego 2022 roku), • 4-letnia aktualizacja: Mediana okresu obserwacji: 54,5 mies. (data cut-off: 13 lutego 2023 roku)	

CheckMate 9LA		
Kointerwencje	Dopuszczano możliwość zastosowania kortykosteroidów, doustnej lub dożyłnej difenhydraminy (lub jej odpowiednika), blokera H2, doustnego kwasu foliowego, wstrzyknięcia domięśniowego witaminy B12, premedykacji przeciwwymiotnej, a także bisfosfonianów i inhibitorów RANK-L w celu zapobiegania lub zmniejszenia liczby powikłań kostnych u pacjentów z przerzutami do kości	
Cross-over	Nie był dozwolony	
Uwagi	• Jeśli u pacjenta wystąpiła wcześniejsza reakcja na wlew, NIV oraz IPI mogły być podawane w 60 min. infuzji. • Dawki CTH można było przerwać, opóźnić, zmniejszyć lub odstawić w zależności od tolerancji pacjenta. • Ocena zaprzestania terapii była dokonywana oddzielnie pod kątem NIV, IPI oraz CTH. Pacjenci mogli zaprzestać terapii IPI i kontynuować leczenie NIV, pod warunkiem gdy kryteria przerwania terapii były spełnione wyłącznie dla IPI (5% pacjentów). Jeśli jednak zaprzestano stosowania NIV, pacjenci nie mogli kontynuować leczenia IPI w monoterapii. Pacjenci mogli ponadto zaprzestać terapii NIV oraz IPI i kontynuować CTH do zakończenia planowanych 2 cykli. Jeśli uczestnik badania spełniał kryteria zaprzestania leczenia, ale badacz nie był w stanie określić czy zdarzenie było związane ze stosowaniem NIV, IPI czy CTH, pacjent zaprzestawał leczenia całym schematem.	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA	
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority	
I* punkt końcowy	Przeżycie całkowite (OS)	
Randomizacja	Randomizacja blokowa (permutowane bloki, wielkość bloku: 4) w układzie 1:1 ze stratyfikacją ze względu na poziom ekspresji PD-L1 ($\geq 1\%$ vs $<1\%$), płeć oraz typ histologiczny (niepłaskonabłonkowy vs płaskonabłonkowy). Randomizacja z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi IWRS	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Zaslepienie	Brak. Badanie otwarte.	
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT; Bezpieczeństwo: mITT (zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę wszystkich leków przypisanego schematu terapii)	
Utrata z badania n (%)	• IA1: mediana okresu obserwacji 9,7 mies. (IQR 6,4–12,8, cut-off: 3 października 2019 roku)*, • IA2: mediana okresu obserwacji 13,2 mies. (IQR 6,4–17,0, cut-off: 9 marca 2020 roku)*	
	Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 3/361 (1%) Zaprzestanie terapii: • IA1: Ogółem: 237/361 (66%); w tym 150/361 (42%) z powodu progresji choroby, 53/361 (15%) z powodu toksyczności, 2/361 (1%) z powodu zgonu, 24/361 (7%) z powodu AE nie związanych z leczeniem, 4/361 (1%) z powodu decyzji pacjenta, 0/361 (0%) utrata z okresu follow-up, 4/361 (1%) z innych powodów • IA2: Ogółem: 281/361 (78%); w tym 175/361 (48%) z powodu progresji choroby, 65/361 (18%) z powodu toksyczności, 3/361 (1%) z powodu zgonu, 27/361 (7%) z powodu AE nie związanych z leczeniem, 6/361 (2%) z powodu decyzji pacjenta, 0/361 (0%) utrata z okresu follow-up, 5/361 (1%) z innych powodów	Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 9/358 (3%) Zaprzestanie terapii: • IA1: Ogółem: 203/358 (58%); w tym 142/358 (41%) z powodu progresji choroby, 21/358 (6%) z powodu toksyczności, 1/358 ($<1\%$) z powodu zgonu, 23/358 (7%) z powodu AE nie związanych z leczeniem, 10/358 (3%) z powodu decyzji pacjenta, 1/358 ($<1\%$) utrata z okresu follow-up, 5/358 (1%) z innych powodów • IA2: Ogółem: 221/358 (62%); w tym 160/358 (45%) z powodu progresji choroby, 21/358 (6%) z powodu toksyczności, 1/358 ($<1\%$) z powodu zgonu, 24/358 (7%) z powodu AE nie związanych z leczeniem, 11/358 (3%) z powodu decyzji pacjenta, 1/358 ($<1\%$) utrata z okresu follow-up, 3/358 (1%) z innych powodów
	Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie

CheckMate 9LA		
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	Ogólne ryzyko błędu	Niskie
Sponsor badania	Bristol-Myers Squibb Company	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe, 116 ośrodków w 19 krajach	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu), • przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu), • odpowiedź na leczenie, w tym obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), • czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR, od momentu randomizacji do momentu CR lub PR) i czas jej trwania (DoR, od momentu osiągnięcia CR lub PR do stwierdzenia progresji choroby), • mutacje somatyczne komórek nowotworowych i ich związek z ORR, PFS i OS, • analiza mutacji w komórkach nowotworowych (TMB) przy użyciu DNA wolnego od komórek plazmatycznych i ich związek z ORR, PFS i OS • toksyczność terapii, • jakość życia	
Metody oceny stosowane w badaniu	• przeżycie wolne od progresji (PFS) – wg kryteriów RECIST 1.1., ocena niezależnej zaślepionej komisji, • odpowiedź na leczenie – wg kryteriów RECIST 1.1., ocena niezależnej zaślepionej komisji, • toksyczność terapii – wg NCI CTCAE, wersja 4.0., • jakość życia – europejski kwestionariusz EQ-5D-3L (ang. <i>European Quality of Life – 5 Dimensions – 3 level</i>) obejmujący wskaźnik użyteczności (ang. <i>utility index, UI</i>) i ocenę jakości życia przy użyciu wizualnej skali analogowej (ang. <i>visual analog scale, VAS</i>) oraz skala objawów raka płuca LCSS (ang. <i>lung cancer symptom score</i>) obejmująca wskaźnik objawowy (ang. <i>average symptom burden index, ASBI</i>) i wskaźnik globalny składający się z 3 domen (ang. <i>3-item global index, 3-IGI</i>)	

IWRS – interaktywny system internetowy (ang. *interactive web-response system*); OUN – ośrodkowy układ nerwowy.

a) Mediana okresu obserwacji 10,35 mies. oraz 9,07 mies. odpowiednio w grupach NIV + IPI + CTH oraz CTH; okres obserwacji: minimum 8,1 mies. dla przeżycia całkowitego oraz 6,5 mies. dla pozostałych danych.

b) U 6% oraz 7% pacjentów odpowiednio w grupach NIV + IPI + CTH oraz CTH nie udało się określić poziomu ekspresji PD-L1. Odsetki pacjentów z PD-L1 <1%, ≥1%, 1–49% oraz ≥50% przeliczone dla pacjentów z określonym poziomem ekspresji PD-L1 (N = 338 w grupie NIV + IPI + CTH oraz N = 333 w grupie CTH).

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	CheckMate 9LA
Projekt badania	☐ • Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych ☒ • Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych ☐ • Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	NIV + IPI + CTH
Komparator	CTH
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Przeżycie całkowite (OS)
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77]) i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	HR = 0,69 [95% CI, 0,55, 0,87]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	☒ • do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) ☐ • do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem	
☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy	

Ocena ryzyka błędów systematycznych (RoB2)

- ☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
- Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędów systematycznych? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)
- ☒ Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
 - ☒ Protokół badania
 - ☐ Plan analizy statystycznej (SAP)
 - ☒ Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
 - ☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
 - ☐ "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
 - ☒ Abstrakty konferencyjne dot. badania
 - ☐ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
 - ☐ Wniosek do komisji etyki badań
 - ☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
 - ☐ Osobista komunikacja z badaczem
 - ☐ Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędów wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja blokowa w układzie 1:1, ze stratyfikacją ze względu na poziom ekspresji PD-L1 ($\geq 1\%$ vs $< 1\%$), płeć oraz typ histologiczny (niepłaskonabłonkowy vs płaskonabłonkowy) z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi IWRS	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędów		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędów wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Brak zaślepienia	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Wszyscy pacjenci przyjmowali leczenie zgodnie ze schematem	N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędów		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT, nieotrzymanie zaplanowanego leczenia u 1% oraz 3% pacjentów odpowiednio z grup NIV + IPI + CTH oraz CTH, prawidłowy opis przyczyn utraty z badania	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Przeżycie całkowite oceniane jako przeżycie od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Brak zaślepienia	T
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Przeżycie całkowite jest obiektywnym punktem końcowym	N
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Wszystkie punkty końcowe raportowano w sposób poprawny	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa. Podano jasne definicje, skale oraz punkty czasowe, dla których przedstawiono wyniki	N
5.3. ...wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji.

B.2.4. Badania dla cemiplimabu

EMPOWER-Lung 1

Wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie kliniczne III fazy w układzie grup równoległych, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo CEM z P-CTH przerzutowym NDRP w 1. linii leczenia. Dostępne są dane dla 2 analiz pośrednich (IA)

- IA1: mediana okresu obserwacji: CEM: 10,8 mies.; P-CTH: 10,9 mies. (data cut-off: 1 marca 2020 roku),
- IA2: mediana okresu obserwacji: 37,1 mies. (data cut-off: 4 marca 2022 roku)

Kryteria włączenia

1) Wiek ≥ 18 lat; 2) Potwierdzony histologicznie lub cytologicznie NDRP w stadium IIIB, IIIC lub IV; 3) Choroba mierzalna wg RECIST 1.1 4) Stan sprawności wg ECOG 0–1; 5) Ekspresja PD-L1 (TC1/2/3 lub IC1/2/3 odpowiadająca $\geq 1\%$ ekspresji na komórkach guza i $\geq 1\%$ na komórkach immunologicznych naciekających guz), określona za pomocą IHC przez laboratorium centralne na wcześniej pozyskanej archiwalnej tkance nowotworowej lub tkance pobranej podczas wizyty kwalifikacyjnej; 6) Brak wcześniejszego leczenia niepłaskonabłonkowego lub płaskonabłonkowego NDRP w stadium IV (wcześniej stosujący CTH, w tym adjuwantową lub neoadjuwantową oraz radioterapię w celu wyleczenia choroby bez przerzutów muszą mieć czas wolny od choroby ≥ 6 miesięcy od ostatniej dawki CTH lub radioterapii przed randomizacją); 7) Odpowiednia funkcja narządów i parametry hematologiczne określone wartościami laboratoryjnymi (7 dni przed randomizacją): ANC $\geq 1,5 \times 10^9/\text{L}$, płytki krwi $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$, hemoglobina $\geq 90 \text{ g/L}$, INR lub PT $\leq 1,5 \times \text{GGN}$, aPTT $\leq 1,5 \times \text{GGN}$, całkowite stężenie bilirubiny w surowicy $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ lub $\leq 3 \times \text{GGN}$ u pacjentów z zespołem Gilberta, AST i ALT $\leq 2,5 \times \text{GGN}$ lub $\leq 5 \times \text{GGN}$ przy przerzutach do wątroby

Kryteria wykluczenia

- 1) Diagnoza NDRP z mutacją EGFR, translokacją w genie ALK lub fuzją ROS1; 2) Aktywne lub nieleczone przerzuty do OUN
3) Brak wcześniejszego palenia tytoniu (zdefiniowane jako wypalenie papierosów w ciągu całego życia); 4) Aktywna lub podejrzewana choroba autoimmunologiczna wymagająca systemowego leczenia w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem udziału w badaniu

POPULACJA		CEM	P-CTH
Liczebność grup		356	354
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)		63 (58–69)	64 (57–69)
Płeć (% kobiet)		12%	17%
Rasa (%)	Biała	bd	bd
	Azjatycka	bd	bd
	Czarna	bd	bd
	Inna	bd	bd
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	27%	27%
	1	73%	73%
Palenie tytoniu (%)	Obecnie	37%	34%
	W przeszłości	63%	66%
	Nigdy	bd	bd
Typ histologiczny nowotworu (%)	Niepłaskonabłonkowy	55%	57%
	Płaskonabłonkowy	45%	43%
Stadium zaawansowania nowotworu (%)	Lokalnie zaawansowany	18%	15%
	Przerzutowy	82%	85%
Ekspresja PD-L1 (%)	<1%	bd	bd
	1–49%	bd	bd
	$\geq 50\%$	79%	79%
Przerzuty (%)	Kości	bd	bd
	Wątroba	bd	bd
	OUN	12%	11%

EMPOWER-Lung 1			
Wcześniejsza terapia (%)	Ogółem	bd	bd
	Adjuwantowa	3%	4%
	Neoadjuwantowa	1%	2%
	Chemioradioterapia	bd	bd
	Inne	bd	bd
INTERWENCJA			
Schemat leczenia	CEM	P-CTH	
Dawkowanie	CEM dożylnie w dawce 350 mg raz na trzy tygodnie	Stosowanie jednego z 6 schematów P-CTH: • CIS podawana dożylnie w dawce 75 mg/m² p.c. + PMX podawany dożylnie w dawce 500 mg/m² p.c. 1. dnia każdego 21-dniowego cyklu, • KAR podawana dożylnie (AUC = 5 lub 6) + PMX podawany dożylnie w dawce 500 mg/m² p.c. 1. dnia każdego 21-dniowego cyklu, • CIS podawana dożylnie w dawce 75 mg/m² p.c. + PAC podawany dożylnie w dawce 200 mg/m² 1. dnia każdego 21-dniowego cyklu, • KAR podawana dożylnie (AUC = 5 lub 6) + PAC podawany dożylnie w dawce 200 mg/m² 1. dnia każdego 21-dniowego cyklu, • CIS podawana dożylnie w dawce 100 mg/m² + GEM podawana dożylnie w dawce 1250 mg/m² 1. i 8. dnia (GEM) każdego 21-dniowego cyklu, • KAR podawana dożylnie (AUC = 5 lub 6) + GEM podawana dożylnie w dawce 1250 mg/m² 1. i 8. dnia (GEM) każdego 21-dniowego cyklu 4–6 cykli P-CTH. Wybór schematu P-CTH zależał od badacza Schemat z: • KAR stosowało 271 pacjentów (79%) pacjentów, • CIS stosowało 74 pacjentów (21%) • PMX stosowało 137 pacjentów (40%), • PAC stosowało (41%), • GEM stosowało 68 pacjentów (20%).	
Okres leczenia	Leczenie CEM kontynuowano do wystąpienia progresji lub nieakceptowalnego poziomu toksyczności lub do maksymalnie 108 tygodni Mediana ekspozycji na leczenie: 27,3 tyg.	Mediana ekspozycji na leczenie: • CIS: 13,7 tyg., • KAR: 16,3 tyg., • PMX: 17,9 tyg., • PAC: 17,7 tyg., • GEM: 16,4 tyg.	
Okres obserwacji Mediana	• IA1: mediana okresu obserwacji: CEM: 10,8 mies.; P-CTH: 10,9 mies. (data cut-off: 1 marca 2020 roku), • IA2: mediana okresu obserwacji: 37,1 mies. (data cut-off: 4 marca 2022 roku)		
Kointerwencje	-		
Cross-over	Dozwolone przejście z P-CTH na CEM przy progresji choroby		
Uwagi	-		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA		
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority		

EMPOWER-Lung 1		
I ^o punkt końcowy	Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	
Randomizacja	Randomizacja centralna w stosunku 1:1 z użyciem interaktywnego systemu głosowego (IWRS) Stratyfikacja ze względu na typ histologiczny nowotworu (niepłaskonabłonkowy vs płaskonabłonkowy), region geograficzny (Europa vs Azja vs reszta świata)	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Zaslepienie	Brak. Badanie otwarte.	
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci) Bezpieczeństwo: mITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leczenia w badaniu)	
	Mediana okresu obserwacji: CEM: 10,8 mies.; P-CTH: 10,9 mies. (data cut-off: 1 marca 2020 roku)	
Utrata z badania n (%)	Ogółem: 210/356 (59%) • Progresja choroby: 133/356 (37%) • Zgon: 29/356 (8%) • AE: 23/356 (6%) • Decyzja pacjenta: 9/356 (3%) • Wycofanie zgody: 8/356 (2%)	Ogółem: 148/354 (42%) • Progresja choroby: 84/354 (24%) • Zgon: 25/354 (7%) • AE: 14/354 (4%) • Wycofanie zgody: 9/354 (3%) • Decyzja pacjenta: 7/354 (2%)
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK	
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	Ogólne ryzyko błędu	Niskie
Sponsor badania	Regeneron Pharmaceuticals and Sanofi	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Australia, Białoruś, Brazylia, Bułgaria, Chile, Chiny, Czechy, Grecja, Filipiny, Hiszpania, Jordania, Kolumbia, Liban, Malesja, Meksyk, Polska, Rumunia, Rosja, Tajwan, Tajlandia, Turcja, Ukraina, Węgry)	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu), • przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu, w zależności od tego które zdarzenie wystąpi jako pierwsze) – ocena niezależnej komisji, • odpowiedź na leczenie i czas jej trwania (czas od stwierdzenia CR/PR do momentu progresji choroby lub zgonu), • bezpieczeństwo terapii	
Metody oceny stosowane w badaniu	• PFS, ORR, DOR: kryteria RECIST 1.1 • Bezpieczeństwo terapii: kryteria NCI CTCAE w wersji 4.3 • Jakość życia: kwestionariusze EORTC QLQ LC13 i EORTC QLQ-C30	

IQR – rozstęp kwartylny (ang. interquartile range).

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Szczegóły badania		
Referencja	EMPOWER-Lung 1	
Projekt badania		
☒	• Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	
☐	• Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych	
☐	• Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:		
Interwencja	CEM	Komparator: P-CTH
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	

Ocena ryzyka błędów systematycznych (RoB2)

Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77]) i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.

OS: HR = 0,57 [95% CI, 0,42; 0,77]
PFS: HR = 0,54 [95% CI, 0,43; 0,68]

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

- ☒ • do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- ☐ • do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- ☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
- ☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
- ☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania

Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędów systematycznych? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)

- ☒ Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
- ☒ Protokół badania
- ☐ Plan analizy statystycznej (SAP)
- ☒ Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- ☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- ☐ "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- ☒ Abstrakty konferencyjne dot. badania
- ☐ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- ☐ Wniosek do komisji etyki badań
- ☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- ☐ Osobista komunikacja z badaczem
- ☐ Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędów wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja centralna w stosunku 1:1 z użyciem interaktywnego systemu głosowego (IWRS)	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędów		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędów wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Brak zaślepienia	T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Wszyscy pacjenci przyjmowali leczenie zgodnie ze schematem	N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przypisanej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	• przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu), • przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu, w zależności od tego które zdarzenie wystąpi jako pierwsze) – ocena niezależnej komisji	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	-	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	BI
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	N
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezasłепione dane?	Wszystkie punkty końcowe raportowano w sposób poprawny	T

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa	N
5.3. ...wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

EMPOWER-Lung 3

Wieloośrodkowe, podwójnie zaślepię, randomizowane badanie kliniczne III fazy w układzie grup równoległych, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo CEM z P-CTH przerzutowym NDRP w 1. linii leczenia. Przeprowadzono 2 analizy pośrednie (ang. Interim analysis; IA)

- IA1: Mediana okresu obserwacji: CEM + P-CTH: 16,3 mies.; PLC + P-CTH: 16,7 mies. (data cut-off: 14 czerwca 2021 roku),
- IA2: Mediana okresu obserwacji: 28,4 mies. (data cut-off: 14 czerwca 2022 roku).

Kryteria włączenia

1) Wiek ≥ 18 lat (≥ 20 lat dla japońskich pacjentów); 2) Dostępność archiwalnej lub uzyskanej w czasie badania próbki tkanki guza, utrwalonej w formalinie i zatopionej w parafinie; 3) Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony NDRP (płasko- lub niepłaskonabłonkowy) w stadium IIIB/C lub IV; 4) ECOG ≤ 1 ; 5) Co najmniej jedna zmiana mierzalna radiologicznie zgodnie z kryteriami RECIST 1.1; 6) Przewidywana długość życia ≥ 3 miesiące; 7) Odpowiednia funkcja narządów i szpiku kostnego

Kryteria wykluczenia

1) Aktywne lub nieleczone przerzuty do mózgu; 2) Obecność mutacji EGFR, translokacji ALK lub fuzji ROS1 w guzie; 3) Zapalenie mózgu, zapalenie opon mózgowych lub niekontrolowane drgawki w roku poprzedzającym włączenie do badania; 4) Występowanie śródmiąższowej choroby płuc lub aktywnego, niezakaźnego zapalenia płuc wymagającego immunosupresyjnych dawek glikokortykosteroidów, lub zapalenia płuc w ciągu 5 lat przed badaniem; 5) Trwająca lub niedawna choroba autoimmunologiczna, wymagająca systemowego leczenia immunosupresyjnego; 6) Terapia kortykosteroidami w ciągu 14 dni od randomizacji; 7) Inny nowotwór złośliwy, który wykazuje progresję lub wymaga leczenia; 8) Aktywne zapalenie wątroby typu B lub C; 9) Wcześniejsza terapia anty-PD-1/PD-L1; 10) Niepożądane zdarzenia o podłożu immunologicznym związane z leczeniem, wywołane przez środki immunomodulujące; 11) Otrzymanie żywej szczepionki w ciągu 30 dni od planowanego rozpoczęcia podawania badanego leku; 12) Poważny zabieg chirurgiczny lub poważny uraz w ciągu 4 tygodni przed pierwszą dawką badanego leku; 13) Udokumentowana reakcja alergiczna związana z leczeniem przeciwciałami monoklonalnymi; 14) Ciąża i karmienie piersią

POPULACJA		CEM + P-CTH	PLC + P-CTH
Liczebność grup		312	154
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)		63 (57–68)	63 (57–68)
Płeć (% kobiet)		14%	20%
Rasa (%) ^a	Biała	86%	90%
	Azjatycka	14%	10%
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	16%	12%
	1	83%	87%
Palenie tytoniu (%)	Obecnie	55%	49%
	W przeszłości	31%	36%
	Nigdy	14%	16%
Typ histologiczny nowotworu (%)	Niepłaskonabłonkowy	57%	56%
	Płaskonabłonkowy	43%	44%
Stadium zaawansowania nowotworu (%)	Lokalnie zaawansowany	14%	16%
	Przerzutowy	86%	84%

EMPOWER-Lung 3			
Ekspresja PD-L1 (%)	<1%	30%	29%
	1-49%	37%	40%
	≥50%	33%	32%
Przerzuty (%)	OUN	8%	5%
Wcześniejsza terapia (%)	Adjuwantowa	2%	1%
	Neoadjuwantowa	bd	bd
	Radioterapia	13%	7%
	Inne	<1%	0%
INTERWENCJA			
Schemat leczenia	CEM + P-CTH	PLC + P-CTH	
Dawkowanie	CEM dożylnie w dawce 350 mg co 21 dni + P-CTH: • PAC 200 mg/m² + KAR AUC = 5 lub 6 (dzień 1 cyklu, co 21 dni przez 4 cykle; brak terapii podtrzymującej) lub • PAC 200 mg/m² + CIS 75 mg/m² (dzień 1 cyklu, co 21 dni przez 4 cykle; brak terapii podtrzymującej) lub • PMX 500 mg/m² + KAR AUC = 5 lub 6 (dzień 1 cyklu, co 21 dni przez 4 cykle; obowiązkowa terapia podtrzymująca PMX 500 mg/m² w 1. dniu cyklu co 21 dni) lub • PMX 500 mg/m² + CIS 75 mg/m² (dzień 1 cyklu, co 21 dni przez 4 cykle; obowiązkowa terapia podtrzymująca PMX 500 mg/m² w 1. dniu cyklu co 21 dni)	PLC co 21 dni + P-CTH: • PAC 200 mg/m² + KAR AUC = 5 lub 6 (dzień 1 cyklu, co 21 dni przez 4 cykle; brak terapii podtrzymującej) lub • PAC 200 mg/m² + CIS 75 mg/m² (dzień 1 cyklu, co 21 dni przez 4 cykle; brak terapii podtrzymującej) lub • PMX 500 mg/m² + KAR AUC = 5 lub 6 (dzień 1 cyklu, co 21 dni przez 4 cykle; obowiązkowa terapia podtrzymująca PMX 500 mg/m² w 1. dniu cyklu co 21 dni) lub • PMX 500 mg/m² + CIS 75 mg/m² (dzień 1 cyklu, co 21 dni przez 4 cykle; obowiązkowa terapia podtrzymująca PMX 500 mg/m² w 1. dniu cyklu co 21 dni)	
Okres leczenia (zakres)	Leczenie do wystąpienia progresji lub maksymalnie 108 tygodni. 38,5 tyg. (1,4–102,6)	21,3 tyg. (0,6–95,0)	
Okres obserwacji Mediana [IQR]	* IA1: CEM + P-CTH: 16,3 mies. [13,9; 19,1] i PLC + P-CTH: 16,7 mies. [14,2; 19,0]* • IA2: 28,4 mies. [26,0; 31,0]*		
Kointerwencje	-		
Cross-over	Brak		
Uwagi	-		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IIA		
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority		
I ^o punkt końcowy	Przeżycie całkowite (OS)		
Randomizacja	Randomizacja centralna 2:1 z użyciem interaktywnego systemu odpowiedzi sieciowej. Stratyfikacja ze względu na typ histologiczny nowotworu (niepłaskonabłonkowy vs płaskonabłonkowy) i poziom ekspresji PD-L1 (<1 vs 1–49% vs ≥50%)		
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe		
Zaslepienie	Zaslepienie pacjentów, badaczy i pozostałych członków zespołu badawczego; Zaslepienie CEM przez niezaslepięonego farmaceutę w każdym z ośrodków		
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci)		

EMPOWER-Lung 3		
Bezpieczeństwo: mITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leczenia w badaniu)		
Mediana okresu obserwacji: CEM + P-CTH: 16,3 mies.; PLC + P-CTH: 16,7 mies., data cut-off: 14 czerwca 2021 roku		
Utrata z badania n (%)	Ogółem: 204/312 (65%)	Ogółem: 138/154 (90%)
	• Progresja choroby: 137/312 (44%) • Zgon: 24/312 (8%) • AE: 14/312 (4%) • Wycofanie zgody: 8/312 (3%)	• Progresja choroby: 100/154 (65%) • Zgon: 10/154 (6%) • AE: 4/154 (3%) • Wycofanie zgody: 3/154 (2%)
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK	
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędów wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	Ryzyko błędów wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
	Ryzyko błędów wynikające z brakujących danych	Niskie
	Ryzyko błędów przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędów przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	Ogólne ryzyko błędów	Niskie
Sponsor badania	Regeneron Pharmaceuticals and Sanofi	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe, 74 ośrodki w 10 krajach (Chiny, Grecja, Gruzja, Malezja, Polska, Rosja, Rumunia, Tajlandia, Turcja, Ukraina)	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu), • przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu, w zależności od tego które zdarzenie wystąpi jako pierwsze) – ocena niezależnej komisji, • odpowiedź na leczenie i czas jej trwania (czas od stwierdzenia CR/PR do momentu progresji choroby lub zgonu), • bezpieczeństwo terapii	
Metody oceny stosowane w badaniu	• PFS, ORR, DOR: kryteria RECIST 1.1 • Bezpieczeństwo terapii: kryteria NCI CTCAE w wersji 4.3 • Jakość życia: kwestionariusze EORTC QLQ LC13 i EORTC QLQ-C30	

IQR - Rozstęp ćwiartkowy (interquartile range); PLC – placebo

a) Dane pochodzą z raportu EMA dotyczącego oceny schematu CEM+ CTH.

b) Mediana [IQR].

Ocena ryzyka błędów systematycznych (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	EMPOWER-Lung 3
Projekt badania	
☒	• Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
☐	• Badanie z randomizacją kłasterową w grupach równoległych
☐	• Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	CEM + P-CTH
Komparator	PLC + CTH
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędów	
	Przeżycie całkowite (OS)
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77]) i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	
	HR = 0,71 [95% CI, 0,53; 0,93]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
☒	• do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
☐	• do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- ☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
- ☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
- ☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania

Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)

- ☒ Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
- ☒ Protokół badania
- ☐ Plan analizy statystycznej (SAP)
- ☒ Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- ☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- ☐ "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- ☒ Abstrakty konferencyjne dot. badania
- ☐ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- ☐ Wniosek do komisji etyki badań
- ☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- ☐ Osobista komunikacja z badaczem
- ☐ Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja centralna 2:1 z użyciem interaktywnego systemu odpowiedzi sieciowej	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Podwójne zaślepienie	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		N
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		ND
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu)	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	-	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	BI
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	N
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Wszystkie punkty końcowe raportowano w sposób poprawny	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa	N
5.3. ...wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

B.3. Badania wchodzące do NMA dla terapii niebędących komparatorami w niniejszej analizie

KEYNOTE-189		
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy w układzie grup równoległych, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo PBR w stałej dawce 200 mg w skojarzeniu ze standardową CTH opartą na związkach platyny i PMX (PBR + P-CTH) w porównaniu ze standardową CTH opartą na związkach platyny i PMX (P-CTH) u nieleczonych systemowo pacjentów z niepłaskonabłonkowym przerzutowym NDRP z różnym statusem ekspresji PD-L1, bez mutacji EGFR lub ALK warunkujących wrażliwość. • Mediana okresu obserwacji: 10,5 mies. (data cut-off: 8 listopada 2017)		
Kryteria włączenia		
1) Wiek ≥ 18 lat; 2) Potwierdzony patologicznie przerzutowy niepłaskonabłonkowy NDRP z co najmniej 1 mierzalną zmianą wg kryteriów oceny RECIST 1.1; 3) Brak mutacji EGFR lub ALK warunkujących wrażliwość (ang. <i>sensitizing</i>); 4) Brak uprzedniego leczenia systemowego przerzutowego NDRP; 5) Stan sprawności wg ECOG 0–1; 6) Dostarczenie materiału biologicznego ze zmiany nowotworowej do oznaczenia statusu PD-L1		
Kryteria wykluczenia		
1) Obecność objawowych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego; 2) Niezakaźne ogólne zapalenie płuc (ang. <i>pneumonitis</i>) w wywiadzie, które wymagało leczenia glikokortykosteroidami; 3) Aktywna choroba autoimmunologiczna; 4) Uprzednie leczenie systemowymi terapiami immunosupresyjnymi; 5) Uprzednia radioterapia płuc w dawce 30 Gy w ciągu 6 miesięcy poprzedzających badanie (z uwagi na zwiększone ryzyko wystąpienia ogólnego zapalenia płuc (ang. <i>pneumonitis</i>)).		
POPULACJA	PBR + P-CTH	P-CTH
Liczebność grup	410	206
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)	65 (34–84)	63,5 (34–84)
Płeć (% kobiet)	38%	47%
Rasa (%)	Biała	bd
	Azjatycka	bd
	Czarna	bd
	Inna	bd
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	45%
	1	54%
	2	<1%
Palenie tytoniu (%)	Obecnie lub w przeszłości	88%
	Nigdy	12%
Typ histologiczny nowotworu (%)	Płaskonabłonkowy	0%
	Niepłaskonabłonkowy	100%
Stadium zaawansowania nowotworu (%)	Lokalnie zaawansowany	0%
	Przerzutowy	100%
	<1%	31%
Ekspresja PD-L1 (%)	$\geq 1\%$	63%
	1–49%	31%
	$\geq 50\%$	32%
	Nie można ocenić*	6%*
	7%*	
Przerzuty (%)	Kości	bd
	Wątroba	bd

KEYNOTE-189			
	Mózg	18%	17%
	Terapia neoadjuwantowa	bd	bd
	Terapia adjuwantowa	bd	bd
	Leczenie chirurgiczne	bd	bd
	Radioterapia	bd	bd
INTERWENCJA			
Schemat leczenia	PBR + P-CTH	P-CTH	
Dawkowanie	• PBR w stałej dawce 200 mg podawany i.v. we wlewie w 1. dniu cyklu (cykl trwał 3 tyg.) przez maksymalnie 35 cykli/do progresji choroby; • Schemat P-CTH przez cztery cykle w skojarzeniu z PBR, a następnie PMX w ramach terapii podtrzymującej do progresji choroby, analogicznie jak opisano dla grupy kontrolnej	PLC (sól fizjologiczna) podawane i.v. we wlewie w 1. dniu cyklu (cykl trwał 3 tyg.) przez maksymalnie 35 cykli/do progresji choroby; Schemat P-CTH przez cztery cykle w skojarzeniu z PLC, a następnie PMX w ramach terapii podtrzymującej do progresji choroby, jak opisano poniżej: • W ramach standardowego leczenia, pacjent dostawał jedną z pochodnych platyny, wybór • zależał od badacza prowadzącego (ang. <i>investigator</i>), • CIS (75 mg/m²)/KAR (AUC 5 mg/min) + PMX (500 mg/m²) podawane i.v. we wlewie w 1. Dniu cyklu (cykl trwał 3 tyg.) przez cztery cykle; a następnie PMX w ramach terapii podtrzymującej (500 mg/m² co 3 tygodnie) do progresji choroby	
Okres leczenia (średnia)	7,4 mies. (4,7 mies.)	5,4 mies. (4,3 mies.)	
Okres obserwacji	Leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia progresji choroby w obrazie radiologicznym, nieakceptowalnych AE, decyzji badacza lub wycofania zgody przez pacjenta. Mediana: 10,5 mies. (zakres 0,2–20,4) – data cut-off 8 listopada 2017 roku		
Kointerwencje	Wszyscy pacjenci otrzymywali premedykację kwasem foliowym, witaminą B12 oraz glikokortykosteroidami zgodnie z lokalnymi wytycznymi w przypadku stosowania PMX.		
Cross-over	Pacjenci w ramieniu P-CTH, którzy doświadczyli progresji choroby zweryfikowanej centralnie w procesie niezależnej, zaslepionej oceny radiologicznej, mogli rozpocząć monoterapię PBR. Cross-over do PBR w monoterapii dotyczył 33% (67/206) pacjentów, którzy ulegli progresji w ramach schematu P-CTH. Dodatkowych 18 pacjentów (9%) otrzymało immunoterapię poza badaniem.		
Uwagi	-		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IIA		
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority		
I° punkt końcowy	OS, PFS		
Randomizacja	TAK; centralna z wykorzystaniem IVRS i IWRS w układzie 2:1 ze stratyfikacją według statusu ekspresji PD-L1 (TPS ≥1% vs TPS <1%), związku platyny stosowanego w schemacie leczenia (CIS vs CRB), statusu palenia tytoniu/papierosów (nigdy vs obecnie lub w przeszłości)		
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe		
Zaslepienie	TAK, badanie podwójnie zaslepienie (<i>double-blind</i>)		
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT; Bezpieczeństwo: mITT (zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę przypisaną terapii)		
Utrata z badania n (%)	Mediana okresu obserwacji: 10,5 mies. (data cut-off: 8 listopada 2017)		
	Ogółem: 268/410 (65%)	Ogółem: 166/206 (81%)	
	• Progresja choroby w obrazie radiologicznym: 150/410 (37%), • AE: 78/410 (19%),	• Progresja choroby w obrazie radiologicznym: 119/206 (58%) • AE: 21/206 (10%),	

KEYNOTE-189		
	• Wycofanie zgody: 16/410 (4%), • Kliniczna progresja choroby: 11/410 (3%)	• Wycofanie zgody: 8/206 (4%), • Kliniczna progresja choroby: 13/206 (6%)
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK	
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	Ogólne ryzyko błędu	Niskie
Sponsor badania	Merck	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe, 126 ośrodków w 15 krajach (Australia, Austria, Belgia, Dania, Finlandia, Francja, Hiszpania, Holandia, Irlandia, Izrael, Japonia, Kanada, Stany Zjednoczone, Wielka Brytania, Włochy)	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu), • przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby zweryfikowanej centralnie w procesie niezależnej, zaslepionej oceny radiologicznej lub do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu, w zależności od tego które zdarzenie wystąpi jako pierwsze), • odpowiedź na leczenie i czas jej trwania (czas od stwierdzenia CR/PR do momentu progresji choroby lub zgonu), • jakość życia • bezpieczeństwo terapii	
Metody oceny stosowane w badaniu	• PFS, odpowiedź na leczenie oceniana i czas jej trwania wg RECIST 1.1. (niezależna i zaslepiena centralna ocena radiologiczna); • Jakość życia (kwestionariusz EORTC QLQ-C30 i QLQ-LC13); • Bezpieczeństwo terapii oceniane wg NCI CTCAE, wersja 4.0.	

PLC – placebo.

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

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	KEYNOTE-189
Projekt badania	☐ • Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych ☒ • Badanie z randomizacją kłasterową w grupach równoległych ☐ • Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	PBR + P-CTH
Komparator	P-CTH
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przeżycie całkowite (OS)
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 [95%CI 0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	PFS: HR = 0,52 [95% CI, 0,43; 0,64] OS: HR = 0,49 [95% CI, 0,38; 0,64]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	☒ • do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) ☐ • do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem

Ocena ryzyka błędów systematycznych (RoB2)

- ☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
- ☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
- Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędów systematycznych? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)
- ☒ Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
- ☐ Protokół badania
- ☐ Plan analizy statystycznej (SAP)
- ☒ Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- ☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- ☐ "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- ☐ Abstrakty konferencyjne dot. badania
- ☐ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- ☐ Wniosek do komisji etyki badań
- ☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- ☐ Osobista komunikacja z badaczem
- ☐ Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędów wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja centralna w układzie 2:1, z użyciem telefonu/komputerowa ze stratyfikacją	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Przedstawiono metodę chroniącą przed wpływem na alokację pacjentów do grup: centralna randomizacja z wykorzystaniem IVRS/IWRS	T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędów		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędów wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepienie (zaślepieni pacjent, badacz i sponsor) W protokole badania przedstawiono opis procedury zaślepienia	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		N
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Wszyscy pacjenci przyjmowali leczenie zgodnie ze schematem	N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędów		Niskie

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu, oceniane w ramach zaslepionej, niezależnej centralnej oceny radiologicznej	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	-	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	N
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaslepiene dane?	Wszystkie punkty końcowe raportowano w sposób poprawny	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa	N
5.3. ...wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji.

KEYNOTE-021

Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie II fazy w układzie grup równoległych, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo PBR w skojarzeniu z CTH opartą na związkach platyny i PMX (PBR + P-CTH)) w porównaniu z PMX w skojarzeniu z pochodną platyny

W ramach badania przeprowadzono 4 analizy pośrednie (IA):

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

Kryteria włączenia

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

Kryteria wykluczenia

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

POPULACJA		PBR + P-CTH	P-CTH
Liczebność grup		60	63
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)		62,5 (54–70)	63,2 (58–70)
Płeć (% kobiet)		63%	59%
Rasa (%)	Biała	82%	92%
	Azjatycka	8%	8%
	Czarna	7%	0%
	Inna	3%	0%
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	40%	46%
	1	58%	54%
Palenie tytoniu (%)	Obecnie lub w przeszłości	75%	86%
	Nigdy	25%	14%
Typ histologiczny nowotworu (%)	Niepłaskonabłonkowy	97%	89%
	NOS	3%	11%
Stadium zaawansowania nowotworu (%)	Lokalnie zaawansowany	2%	5%
	Przerzutowy	98%	95%
Ekspresja PD-L1 (%)	<1%	35%	37%
	1–49%	32%	37%
	$\geq 50\%$	33%	27%
	Nie można ocenić*	6%*	7%*
Przerzuty (%)	Mózg	15%	10%
Poprzednia terapia (%)	Terapia (neo) adjuwantowa	7%	8%

INTERWENCJA

Schemat leczenia	PBR + P-CTH	P-CTH
Dawkowanie	• PBR w stałej dawce 200 mg podawany i.v. we wlewie w 1. dniu cyklu (cykl trwał 3 tyg.) przez maksymalnie 28 cykli/do progresji choroby; • Schemat P-CTH przez cztery cykle w skojarzeniu z PBR, a następnie PMX w	Schemat P-CTH przez cztery cykle w skojarzeniu z PLC, a następnie PMX w ramach terapii podtrzymującej do progresji choroby, jak opisano poniżej: • W ramach standardowego leczenia, pacjent dostawał/KAR (AUC 5 mg/min) + PMX (500

KEYNOTE-021		
	ramach terapii podtrzymującej do progresji choroby, analogicznie jak opisano dla grupy kontrolnej	mg/m ²) podawane i.v. we wlewie w 1. Dniu cyklu (cykl trwał 3 tyg.) przez cztery cykle; a następnie PMX w ramach terapii podtrzymującej (500 mg/m ² co 3 tygodnie) do progresji choroby
Okres leczenia	Leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia progresji choroby w obrazie radiologicznym, nieakceptowalnych AE, decyzji badacza lub wycofania zgody przez pacjenta. Mediana: 10,5 mies. (zakres 0,2–20,4) – data cut-off 8 listopada 2017 roku Mediana okresu leczenia (dane na dzień (cut-off) 1 grudnia 2017 roku): • w ramieniu PBR + P-CTH: 10,1 mies. (zakres 0–29,0); • w ramieniu P-CTH: 4,9 mies. (zakres: 0–31,0);	
Okres obserwacji	Mediana: 23,9 mies. (zakres 0,2–35,1) – dane na dzień (cut-off) 1 grudnia 2017 roku (IA4).	
Kointerwencje	Wszyscy pacjenci otrzymywali premedykację kwasem foliowym, witaminą B12 oraz glikokortykosteroidami zgodnie z lokalnymi wytycznymi w przypadku stosowania PMX	
Cross-over	Pacjenci w ramieniu P-CTH którzy doświadczyli radiologicznej progresji, mogli rozpocząć monoterapię PBR po 21 dniowym okresie wash-out, jeśli kryteria bezpieczeństwa określone w protokole zostały spełnione Dane na dzień (cut-off) 1 grudnia 2017 roku (IA4): Łącznie cross-over do PEMBR w monoterapii dotyczył 46% (26/56) pacjentów, którzy zaprzestali leczenia lub zakończyli planowane leczenie w ramach schematu P-CTH Dodatkowych 27% (15/56) pacjentów w ramieniu P-CTH otrzymało terapię przeciwciałami antyPD-1/PD-L1 poza crossover.	
Uwagi	-	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IIA	
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority	
I° punkt końcowy	Odsetek pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie	
Randomizacja	TAK; centralna /blokowa (wielkość bloku – 4) z wykorzystaniem IVRS w układzie 1:1 ze stratyfikacją według statusu ekspresji PD-L1 (T ≥1% vs S <1%).	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Zasłепienie	Brak, badanie otwarte	
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT; Bezpieczeństwo: mITT (zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę przypisaną terapii)	
Utrata z badania n (%)	Dane na dzień (cut-off) 1 grudnia 2017 roku (IA4): • Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 1/60 (2%) • Zaprzestanie terapii ogółem: 43/59 (73%), w tym • 26/59 (44%) z powodu progresji choroby • Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 1/63 (2%) • Zaprzestanie terapii ogółem: 54/62 (87%), w tym • 38/62 (61 z powodu progresji choroby)	
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK	
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	Ogólne ryzyko błędu	Niskie
Sponsor badania	Merck & Co	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe, 3 ośrodki w Tajwanie i 23 ośrodki w Stanach Zjednoczonych	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• obiektywna całkowita odpowiedź na leczenie (ORR, CR/PR zweryfikowana centralnie w procesie niezależnej, zasłепionej oceny radiologicznej) i czas jej trwania (czas od stwierdzenia CR/PR do momentu radiologicznej progresji choroby).	

KEYNOTE-021

	• przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu), • przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby zweryfikowanej centralnie w procesie niezależnej, zaslepionej oceny radiologicznej lub do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu), • bezpieczeństwo terapii
Metody oceny stosowane w badaniu	• PFS, odpowiedź na leczenie oceniana i czas jej trwania wg RECIST 1.1. (niezależna i zaslepiena centralna ocena radiologiczna); • Jakość życia (kwestionariusz EORTC QLQ-C30 i QLQ-LC13); • Bezpieczeństwo terapii oceniane wg NCI CTCAE, wersja 4.0.

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

Szczegóły badania

Referencja KEYNOTE-021

Projekt badania

- ☒ • Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
- ☐ • Badanie z randomizacją klastrową w grupach równoległych
- ☐ • Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją

Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:

Interwencja

PBR

Komparator:

P-CTH

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu

Odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie

Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.

Estymowana różnica w ORR :% [95%

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

- ☒ • do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- ☐ • do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- ☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
- ☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
- ☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania

Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)

- ☒ Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
- ☒ Protokół badania
- ☐ Plan analizy statystycznej (SAP)
- ☒ Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- ☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- ☐ "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- ☐ Abstrakty konferencyjne dot. badania
- ☐ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- ☐ Wniosek do komisji etyki badań
- ☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- ☐ Osobista komunikacja z badaczem
- ☐ Osobista komunikacja ze sponsorem

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji.

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja centralna z zastosowaniem interaktywnego systemu IWRS	T

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Brak zaślepienia	T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Wszyscy pacjenci przyjmowali leczenie zgodnie ze schematem	N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	ORR oceniane przez niezależną komisję	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	-	N

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	BI
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	N
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Wszystkie punkty końcowe raportowano w sposób poprawny	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa	N
5.3. ...wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

IMpower130

Wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie kliniczne III fazy w układzie grup równoległych, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo atezolizumabu z P-CTH przerzutowym NDRP o niepłaskonabłonkowej histologii, w 1. linii leczenia. Badanie zakończone.

- Mediana okresu obserwacji: ATEZO + P-CTH: 18,5 mies., P-CTH: 19,2 mies. (data cut-off: 15 marca 2018 roku)

Kryteria włączenia

1) Potwierdzony histologicznie lub cytologicznie NDRP w stadium IV; 2) Choroba mierzalna wg RECIST 1.1 3) Stan sprawności wg ECOG 0–1; 4) Brak wcześniejszego leczenia niepłaskonabłonkowego NDRP w stadium IV 5) Odpowiednia funkcja narządów i parametry hematologiczne; 6) Upřednio pobrana tkanka z guza lub tkanka pozyskana z biopsji w czasie badania przesiewowego

Kryteria wykluczenia

1) Aktywne lub nieleczone przerzuty do OUN; 2) Nowotwory złośliwe inne niż NDRP w ciągu 5 lat przed randomizacją, z wyjątkiem nowotworów o nieistotnym ryzyku przerzutów lub zgonu; 3) Idiopatyczne zwłóknienie płuc, organizujące się zapalenie płuc (z ang. organizing) (np. zarostowe zapalenie oskrzeli), polekowe zapalenie płuc, idiopatyczne zapalenie płuc w wywiadzie lub dowody na aktywne zapalenie płuc w badaniu kwalifikacyjnym badaniu TK klatki piersiowej – dopuszczono popromienne zapalenie płuc w polu napromienienia (zwłóknienie); 4) Ciąża lub karmienie piersią u kobiet; 5) Historia chorób autoimmunologicznych w wywiadzie; 6) Aktywne zapalenie wątroby typu B lub C; 7) Pozytywny wynik testu na obecność wirusa HIV; 8) Istotna choroba układu sercowo-naczyniowego; 9) Ciężka infekcja w ciągu 4 tygodni przed randomizacją

POPULACJA	ATEZO + P-CTH	P-CTH
Liczebność grup	483	240
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)	64 (18–86)	65 (38–85)

IMpower130			
Płeć (% kobiet)		43%	43%
Rasa (%)	Biała	89%	93%
	Azjatycka	3%	1%
	Czarna	4%	3%
	Nieznana	4%	3%
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	42%	39%
	1	58%	61%
	2	0%	<1%
Palenie tytoniu (%)	Nigdy	13%	8%
	Obecnie	20%	22%
	W przeszłości	67%	70%
Typ histologiczny nowotworu (%)	Nieplaskonabłonkowy	100%	100%
	Plaskonabłonkowy	0%	0%
Stadium zaawansowania nowotworu (%)	Lokalnie zaawansowany	0%	0%
	Przerzutowy	100%	100%
Ekspresja PD-L1 (%)	<1%	52%	54%
	≥1%–<50%	29%	28%
	≥50%	19%	18%
Przerzuty (%)	Kości	28%	28%
	Wątroba	15%	14%
	OUN	bd	bd
Wcześniejsza terapia (%)	Ogółem	bd	bd
	Adjuwantowa	bd	bd
	Neoadjuwantowa	bd	bd
	Chemioradioterapia	bd	bd
	Inne	bd	bd
INTERWENCJA			
Schemat leczenia	ATEZO + P-CTH		P-CTH
Dawkowanie	ATEZO dożylnie w dawce 1200 mg raz na trzy tygodnie + KAR (AUC = 6) co 3 tygodnie + nab-PAC (100 mg/m ²) co tydzień		KAR (AUC = 6) co 3 tygodnie + nab-PAC (100 mg/m ²) co tydzień
Okres leczenia (średnia)	Leczenie wstępne podawano przez 4–6 cykli, w zależności od decyzji badacza.		
	Leczenie podtrzymujące podawano do momentu utraty korzyści klinicznej lub wystąpienia AE (w ocenie badacza)		Leczenie podtrzymujące podawano do momentu wystąpienia progresji choroby wg kryteriów RECIST v1.1 lub AE
	• ATEZO: 8,9 mies. (7,2), • nab-PAC: 2,8 mies. (1,3), • KAR: 2,4 mies. (1,2)		• nab-PAC: 2,6 mies. (1,3), • KAR: 2,2 mies. (1,2), • PMX: 4,9 mies. (4,1)
Okres obserwacji Mediana [IQR]	ATEZO + P-CTH: 18,5 mies. [15,2; 23,6], P-CTH: 19,2 mies. [15,4; 23,0] (data cut-off: 15 marca 2018 roku)		
Kointerwencje	~80% pacjentów w każdej grupie otrzymało kortykosteroidy		

IMpower130		
Cross-over	Przejsięcie na schemat ATEZO + P-CTH było dozwolone w przypadku progresji choroby u pacjentów z grupy kontrolnej włączonych do badania przed 15 czerwca 2016 roku	
Uwagi	-	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IIA	
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority	
I ^o punkt końcowy	Przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	
Randomizacja	Randomizacja blokowa w stosunku 2:1 z użyciem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej lub internetowej. Stratyfikacja ze względu na płeć, przerzuty do wątroby oraz ekspresję PD-L1 w guzie	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Zaslepienie	Brak. Badanie otwarte.	
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT, Bezpieczeństwo: mITT (zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę wszystkich leków przypisanego schematu terapii)	
	Mediana okresu obserwacji: ATEZO + P-CTH: 18,5 mies., P-CTH: 19,2 mies. (data cut-off: 15 marca 2018 roku)	
Utrata z badania n (%)	Ogółem: 269/483 (56%) • Zgon: 240/483 (50%) • Wycofanie pacjenta: 19/483 (4%)	Ogółem: 152/240 (63%) • Zgon: 136/240 (57%) • Wycofanie pacjenta: 10/240 (4%)
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK	
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	Ogólne ryzyko błędu	Niskie
Sponsor badania	F. Hoffmann–LaRoche	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe, 131 ośrodków w 8 krajach (USA, Kanada, Belgia, Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania i Izrael)	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu), • przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu, w zależności od tego które zdarzenie wystąpi jako pierwsze) – ocena niezależnej komisji, • odpowiedź na leczenie ORR, w tym PR i CR i czas jej trwania (czas od stwierdzenia CR/PR do momentu progresji choroby lub zgonu), • bezpieczeństwo terapii	
Metody oceny stosowane w badaniu	• PFS, odpowiedź na leczenie, DOR: kryteria RECIST1.1 • Bezpieczeństwo terapii: kryteria NCI CTCAE w wersji 4.0 • Jakość życia: kwestionariusze EORTC QLQ LC13 i EORTC QLQ-C30	

IQR – rozstęp kwartylny (ang. interquartile range).

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	IMpower130
Projekt badania	
■	• Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
□	• Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych

Ocena ryzyka błędów systematycznych (RoB2)

- ☐ • Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją

Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:

Interwencja: ATEZO + P-CTH

Komparator: P-CTH

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędów

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przeżycie całkowite (OS)

Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 [95%CI 0,83; 2,77]) i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.

PFS: HR = 0,65 [95% CI, 0,54; 0,77]
OS: HR = 0,80 [95% CI, 0,65; 0,99]

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

- ☒ • do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- ☐ • do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- ☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
- ☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
- ☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
- Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędów systematycznych? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)
- ☒ Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
- ☐ Protokół badania
- ☐ Plan analizy statystycznej (SAP)
- ☒ Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- ☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- ☐ "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- ☒ Abstrakty konferencyjne dot. badania
- ☐ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- ☐ Wniosek do komisji etyki badań
- ☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- ☐ Osobista komunikacja z badaczem
- ☐ Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędów wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja blokowa w stosunku 2:1 z użyciem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej lub internetowej	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędów		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędów wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Brak zaślepienia	T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Wszyscy pacjenci przyjmowali leczenie zgodnie ze schematem	N

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Przeżycie całkowite (OS) określone jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	-	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	BI
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	N
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezależne dane?	Wszystkie punkty końcowe raportowano w sposób poprawny	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa	N
5.3. ...wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji.

IMpower131

Wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie kliniczne III fazy w układzie grup równoległych, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo atezolizumabu z P-CTH przerzutowym NDRP o płaskonabłonkowej histologii, w 1. linii leczenia. Badanie zakończone.

- Mediana okresu obserwacji: ATEZO + P-CTH: 26,8 mies.; P-CTH: 24,8 mies. (data cut-off: 3 października 2018 roku),

Kryteria włączenia

- 1) Potwierdzony histologicznie lub cytologicznie NDRP o typie płaskonabłonkowym w stadium IV (zgodnie z *Union for International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer staging system*); 2) Brak wcześniejszego leczenia płaskonabłonkowego NDRP w stadium IV; 3) Choroba mierzalna wg RECIST 1.1 4) Stan sprawności wg ECOG 0–1; 5) Obecność tkanki pobranej z guza, dostępnej do badania poziomu PD-L1; 6) Dopuszczono pacjentów z mutacjami EGFR i ALK, pod warunkiem progresji choroby lub nietolerancji na ≥ 1 lek z grupy kinaz tyrozynowych lub inhibitorów ALK.

Kryteria wykluczenia

- 1) Aktywne lub nieleczone przerzuty do OUN; 2) Choroba autoimmunologiczna w wywiadzie; 3) Wcześniejsze leczenie inhibitorami immunologicznymi punktów kontrolnych, z wyjątkiem terapii anti-CTLA-4, jeżeli ostatnia dawka została podana nie później niż 6 tygodni przed randomizacją; 4) Stosowanie ogólnoustrojowych leków immunosupresyjnych nie później niż 2 tygodnie przed randomizacją.

POPULACJA		ATEZO + KAR + PAC	ATEZO + KAR + n-PAC	KAR + n-PAC
Liczebność grup		338	343	340
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)		66 (43–85)	65 (23–83)	65 (38–86)
Płeć (% kobiet)		18%	18%	19%
Rasa (%)	Biała	86%	84%	85%
	Azjatycka	10%	12%	11%
	Czarna	1%	1%	2%
	Inna	bd	bd	bd
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	32%	34%	32%
	1	68%	66%	67%
Palenie tytoniu (%)	Obecnie lub w przeszłości	91%	91%	93%
	Nigdy	9%	9%	7%
Typ histologiczny nowotworu (%)	Niepłaskonabłonkowy	bd	bd	bd
	Płaskonabłonkowy	bd	bd	bd
Stadium zaawansowania nowotworu (%)	Lokalnie zaawansowany	0%	0%	0%
	Przerzutowy	100%	100%	100%

IMpower131				
Ekspresja PD-L1 (%)	<1%	50%	47%	50%
	≥1%	49%	53%	50%
	≥5%	30%	34%	32%
	≥1-<50%	36%	40%	37%
	≥50%	14%	14%	13%
Przerzuty (%)	Kości	bd	bd	bd
	Wątroba	20%	20%	20%
	OUN	bd	bd	bd
	Ogółem	bd	bd	bd
Wcześniejsza terapia (%)	Adjuwantowa	bd	bd	bd
	Neoadjuwantowa	bd	bd	bd
	Chemioradioterapia	bd	bd	bd
	Inne	bd	bd	bd
INTERWENCJA				
Schemat leczenia	ATEZO + KAR + PAC	ATEZO + KAR + n-PAC	KAR + n-PAC	
Dawkowanie	Pacjenci otrzymali 4 lub 6 21-dniowych cykli leczenia wstępnego (indukcja). Leczenie podawano w 1. dniu każdego cyklu • ATEZO: dożylnie w dawce 1200 mg raz na 21 dni, • KAR: dożylnie w dawce AUC = 6 mg/ml/min raz na 21 dni, • PAC: dożylnie 200 mg/m ² (175 mg/m ² u pacjentów azjatyckich) raz na 21 dni	Pacjenci otrzymali 4 lub 6 21-dniowych cykli leczenia wstępnego (indukcja). Leczenie podawano w 1. dniu każdego cyklu • ATEZO: dożylnie w dawce 1200 mg raz na 21 dni, • KAR: dożylnie w dawce AUC = 6 mg/ml/min raz na 21 dni, • n-PAC: dożylnie 100 mg/m ² * 1, 8 i 15 dniu	• KAR: dożylnie w dawce AUC = 6 mg/ml/min raz na 21 dni, • n-PAC: dożylnie 100 mg/m ² * 1, 8 i 15 dniu	
Okres leczenia (zakres)	ATEZO: 5,5 mies. (0–37) KAR: 2,2 mies. (0–5) PAC: 2,2 mies. (0–5)	ATEZO: 6,7 mies. (0–37) KAR: 2,6 mies. (0–7) n-PAC: 3,3 mies. (0–7)	KAR: 2,4 mies. (0–7) n-PAC: 2,8 mies. (0–7)	
Okres obserwacji Mediana	Po zakończeniu indukcji kontynuowano podawanie ATEZO do momentu progresji choroby zgodnie z RECIST v1.1 lub utraty korzyści klinicznej			
Kointerwencje	-			
Cross-over	Cross-over do grupy przyjmującej atezolizumab nie był dozwolony			
Uwagi	-			
OCENA WIARYGODNOŚCI				
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IIA			
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority			
I° punkt końcowy	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie badacza, przeżycie całkowite (OS) w populacji ITT			
Randomizacja	Randomizacja w stosunku 1:1:1 Stratyfikacja ze względu na płeć (męska vs żeńska), obecność przerzutów do wątroby (tak vs nie) oraz ekspresję PD-L1.			

IMpower131			
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe		
Zasłepienie	Brak. Badanie otwarte.		
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT; Bezpieczeństwo: mITT (zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę przypisanego schematu terapii)		
	Mediana okresu obserwacji: 26,8 mies.; KAR + n-PAC: 24,8 mies. (data cut-off: 3 października 2018 roku)		
Utrata z badania n (%)	Ogółem: 249/338 (74%) • Zgon: 229/338 (68%), • Wycofanie pacjenta: 14/338 (4%), • Utrata w okresie obserwacji: 1/338 (<1%).	Ogółem: 240/343 (70%) • Zgon: 223/343 (65%), • Wycofanie pacjenta: 12/343 (3%), • Utrata w okresie obserwacji: 2/343 (1%)	Ogółem: 258/340 (76%) • Zgon: 230/340 (68%), • Wycofanie pacjenta: 25/340 (7%), • Utrata w okresie obserwacji: 1/340 (<1%)
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK		
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji		Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych		Niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		Niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		Niskie
	Ogólne ryzyko błędu		Niskie
Sponsor badania	F. Hoffmann–LaRoche Ltd./Genentech Inc.		
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (317 ośrodków w 26 państwach)		
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu), • przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu, w zależności od tego które zdarzenie wystąpi jako pierwsze) – ocena niezależnej komisji, • odpowiedź na leczenie i czas jej trwania (czas od stwierdzenia CR/PR do momentu progresji choroby lub zgonu), • bezpieczeństwo terapii		
Metody oceny stosowane w badaniu	• PFS, ORR, DOR; kryteria RECIST1.1		

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Szczegóły badania		
Referencja	IMpower 131	
Projekt badania		
☒	• Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	
☐	• Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych	
☐	• Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:		
Interwencja	ATEZO + KAR + PAC ATEZO + KAR + n-PAC	Komparator: KAR + n-PAC
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu		
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przeżycie całkowite (OS)		
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 [95%CI 0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.		
PFS: HR = 0,71 [95% CI, 0,60; 0,85] OS: HR = 0,88 [95% CI, 0,73; 1,05]		
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?		

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

- ☒ • do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- ☐ • do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- ☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
- ☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
- ☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania

Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)

- ☒ Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
- ☐ Protokół badania
- ☐ Plan analizy statystycznej (SAP)
- ☒ Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- ☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- ☐ "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- ☐ Abstrakty konferencyjne dot. badania
- ☐ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- ☐ Wniosek do komisji etyki badań
- ☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- ☐ Osobista komunikacja z badaczem
- ☐ Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja w stosunku 1:1:1	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Stratyfikacja ze względu na płeć (męska vs żeńska), obecność przerzutów do wątroby (tak vs nie) oraz ekspresję PD-L1.	T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Brak zaślepienia	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Wszyscy pacjenci przyjmowali leczenie zgodnie ze schematem	N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie badacza, przeżycie całkowite (OS) w populacji ITT	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	-	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	BI
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	N
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezasłепione dane?	Wszystkie punkty końcowe raportowano w sposób poprawny	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa	N
5.3. ...wielu możliwych analiz danych?		N

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji.

IMpower150

Wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie kliniczne III fazy w układzie grup równoległych, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo atezolizumabu z bewacyzumabem i P-CTH w leczeniu przerzutowego NDRP o niepłaskonabłonkowej histologii, w 1. linii leczenia. Badanie zakończone. Przeprowadzono 2 analizy pośrednie (IA):

- IA1: mediana okresu obserwacji: ABCP: 15,4 mies., BCP: 15,5 mies.; data cut-off: 15 września 2017 roku,
- IA2: mediana okresu obserwacji: ABCP: 39,8 mies., ACP: 38,8 mies., BCP: 40,0 mies.; data cut-off: 13 września 2019 roku

Kryteria włączenia

1) Potwierdzony histologicznie lub cytologicznie NDRP w stadium IV; 2) Choroba mierzalna wg RECIST 1.1 3) Stan sprawności wg ECOG 0–1; 4) Brak wcześniejszego leczenia niepłaskonabłonkowego NDRP w stadium IV 5) Odpowiednia funkcja narządów i parametry hematologiczne; 6) Znany status ekspresji PD-L1 określony na podstawie badania immunohistochemicznego przeprowadzonego na wcześniej pobranej tkance guza archiwalnego lub tkance uzyskanej z biopsji podczas badania przesiewowego

Kryteria wykluczenia

1) Aktywne lub nieleczone przerzuty do OUN; 2) Nowotwory złośliwe inne niż NDRP w ciągu 5 lat przed randomizacją, z wyjątkiem nowotworów o nieistotnym ryzyku przerzutów lub zgonu; 3) Idiopatyczne zwłóknienie płuc, organizujące się zapalenie płuc (z ang. organizing) (np. zarostowe zapalenie oskrzeli), polekowe zapalenie płuc, idiopatyczne zapalenie płuc w wywiadzie lub dowody na aktywne zapalenie płuc w badaniu kwalifikacyjnym badaniu TK klatki piersiowej – dopuszczono popromienne zapalenie płuc w polu napromienienia (zwłóknienie); 4) Ciąża lub karmienie piersią u kobiet; 5) Historia chorób autoimmunologicznych w wywiadzie; 6) Aktywne zapalenie wątroby typu B lub C; 7) Pozytywny wynik testu na obecność wirusa HIV; 8) Istotna choroba układu sercowo-naczyniowego; 9) Ciężka infekcja w ciągu 4tygodni przed randomizacją

POPULACJA		ACP	ABCP	BCP
Liczebność grup		402	400	400
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)		63 (32–85)	63 (31–89)	63 (31–90)
Płeć (% kobiet)		40%	40%	40%
Rasa (%)	Biała	82%	81%	84%
	Azjatycka	12%	14%	12%
	Czarna	2%	1%	3%
	Nieznana	2%	3%	2%
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	45%	40%	45%
	1	55%	60%	55%
	Nigdy	19%	21%	19%
Palenie tytoniu (%)	Obecnie	24%	23%	23%
	W przeszłości	56%	57%	58%
Typ histologiczny nowotworu (%)	Niepłaskonabłonkowy	100%	100%	100%
	Płaskonabłonkowy	0%	0%	0%
Stadium zaawansowania nowotworu (%)	Lokalnie zaawansowany	0%	0%	0%
	Przerzutowy	100%	100%	100%
	TC3 lub IC3	17%	19%	18%
Ekspresja PD-L1 (%)	TC1/2/3 lub IC1/2/3	53%	52%	49%
	TC0 i IC0	47%	48%	51%
Przerzuty (%)	Kości	bd	bd	bd
	Wątroba	bd	bd	bd

IMpower150				
Wcześniejsza terapia (%)	OUN	bd	bd	bd
	Adjuwantowa	bd	bd	bd
	Neoadjuwantowa	bd	bd	bd
	Chemioradioterapia	bd	bd	bd
	Inne	bd	bd	bd
INTERWENCJA				
Schemat leczenia	ATEZO + P-CTH	ATEZO + BEW + P-CTH	BEW + P-CTH	
Dawkowanie	• ATEZO: 1200 mg • PAC: 200 mg/m² (175 mg/m² u pacjentów azjatyckich) • KAR: AUC = 6 mg/ml/min Leczenie podawano w 1. dniu każdego 21-dniowego cyklu	• ATEZO: 1200 mg • BEW: 15 mg/kg m.c. • PAC: 200 mg/m² (175 mg/m² u pacjentów azjatyckich) • KAR: AUC = 6 mg/ml/min Leczenie podawano w 1. dniu każdego 21-dniowego cyklu	• BEW: 15 mg/kg m.c. • PAC: 200 mg/m² (175 mg/m² u pacjentów azjatyckich) • KAR: AUC = 6 mg/ml/min Leczenie podawano w 1. dniu każdego 21-dniowego cyklu	
Okres leczenia (mediana)	Leczenie kontynuowano do wystąpienia nieakceptowanego poziomu toksyczności lub progresji choroby			
	• ATEZO: bd • P-CTH: 2,1 mies.	• ATEZO: 8,2 mies. (0–26) • BEW: 6,7 mies. (0–26) • P-CTH: 2,2 mies. (0–5)*	• BEW: 5,1 mies. (0–22) • P-CTH: 2,2 mies. (0–5)*	
Mediana okresu obserwacji	• IA1: mediana okresu obserwacji: ABCP: 15,4 mies., BCP: 15,5 mies.; data cut-off: 15 września 2017 roku, • IA2: mediana okresu obserwacji: ABCP: 39,8 mies., ACP: 38,8 mies., BCP: 40,0 mies.; data cut-off: 13 września 2019 roku			
Kointerwencje	Po 1. cyklu można zastosować premedykację z wykorzystaniem leków przeciwhistaminowych przed podaniem ATEZO			
Cross-over	Niedozwolony			
Uwagi	-			
OCENA WIARYGODNOŚCI				
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IIA			
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority			
I ^o punkt końcowy	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przeżycie całkowite (OS)			
Randomizacja	Randomizacja w stosunku 1:1:1 z użyciem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych/internetowych. Stratyfikacja ze względu na płeć, przerzuty do wątroby i ekspresję PD-L1 w guzie.			
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe			
Zaslepienie	Brak. Badanie otwarte.			
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT; Bezpieczeństwo: mITT (zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę wszystkich leków przypisanego schematu terapii)			
Utrata z badania n (%)	• bd	Mediana okresu obserwacji: ABCP: 15,4 mies., BCP: 15,5 mies.; data cut-off: 15 września 2017 roku		
		Ogółem: 263/400 (66%) • Zgon: 151/400 (38%) • Wycofanie pacjenta: 11/400 (3%) • Utrata w okresie obserwacji: 2/400 (1%)*	Ogółem: 353/400 (88%) • Zgon: 195/400 (49%) • Wycofanie pacjenta: 13/400 (3%) • Utrata w okresie obserwacji: 1/400 (<1%)*	

IMpower150		
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK	
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	Ogólne ryzyko błędu	Niskie
Sponsor badania	F. Hoffmann–LaRoche/Genentech	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe, 240 ośrodków w 26 państwach (Argentyna, Australia, Austria, Belgia, Brazylia, Bułgaria, Kanada, Chile, Francja, Niemcy, Włochy, Japonia, Łotwa, Litwa, Meksyk, Holandia, Peru, Portugalia, Rosja, Singapur, Słowacja, Hiszpania, Szwajcaria, Tajwan, Ukraina, Stany Zjednoczone)	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu), • przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu, w zależności od tego które zdarzenie wystąpi jako pierwsze) – ocena niezależnej komisji; • odpowiedź na leczenie i czas jej trwania (czas od stwierdzenia CR/PR do momentu progresji choroby lub zgonu), • bezpieczeństwo terapii	
Metody oceny stosowane w badaniu	• PFS, ORR, DOR: kryteria RECIST1.1 • Bezpieczeństwo terapii: kryteria NCI CTCAE w wersji 4.0 • Jakość życia: kwestionariusze EORTC QLQ LC13 i EORTC QLQ-C30	

*Dane pochodzą z publikacji Socinski 2018 [72].

ABCP – atezolizumab + bewacyzumab + karboplatyna + paklitaksel; ACP – atezolizumab + karboplatyna + paklitaksel; BCP – bewacyzumab + karboplatyna + paklitaksel; BEW – bewacyzumab.

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	IMpower150
Projekt badania	☒ • Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych ☐ • Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych ☐ • Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	ATEZO + BEW + P-CTH ATEZO + P-CTH
Komparator:	BEW + P-CTH
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przeżycie całkowite (OS)
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	OS: ACP: HR = 0,86 [95% CI, 0,73; 1,01] ABCP: HR = 0,80 [95% CI, 0,68; 0,95] PFS ACP: HR = 0,82 [95% CI, 0,70; 0,97] ABCP: HR = 0,57 [95% CI, 0,48; 0,67]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	☒ • do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) ☐ • do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem ☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy ☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	☒ Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania

Ocena ryzyka błędów systematycznych (RoB2)

- ☐ Protokół badania
☐ Plan analizy statystycznej (SAP)
☒ Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
☐ "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
☒ Abstrakty konferencyjne dot. badania
☐ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
☐ Wniosek do komisji etyki badań
☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
☐ Osobista komunikacja z badaczem
☐ Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędów wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja w stosunku 1:1:1 z użyciem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych/internetowych ze stratyfikacją	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędów		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędów wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Brak zaślepienia	T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Wszyscy pacjenci przyjmowali leczenie zgodnie ze schematem	N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędów		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT	T

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) określone jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia progresji choroby, ustalony przez badacza zgodnie z RECIST v1.1, lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny Przeżycie całkowite (OS)	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	-	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	BI
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	N
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Wszystkie punkty końcowe raportowano w sposób poprawny	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa	N
5.3. ...wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji.

CheckMate 227

Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne III fazy, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu w monoterapii oraz niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem z P-CTH w 1. linii leczenia przerzutowego NDRP. Badanie podzielone na część A, dla populacji z PD-L1 $\geq 1\%$ i część B dla populacji z PD-L1 $< 1\%$.

Badanie zakończone.

W ramach badania przeprowadzono 2 analizy dla części 1 badania:

- IA1: minimalny okres obserwacji: 29,3 mies.,
- IA2: Analiza 5-letnia: mediana okresu obserwacji: 66,7 mies. (data cut-off, 15 lutego 2022 roku),
I 1 analizę dla 2 części badania:
- Minimalny okres obserwacji: 19,5 mies. (przeżycie całkowite), 18,4 mies. (pozostałe punkty końcowe)

Kryteria włączenia

- 1) ECOG ≤ 1 ; 2) Histologicznie potwierdzony przerzutowy lub nawrotowy NDRP o histologii płasko- lub niepłaskonabłonkowej, wcześniej nieleczonej; 3) Mierzalna choroba zgodnie z kryteriami RECIST v1.1.

Kryteria wykluczenia

- 1) Obecność mutacji EGFR i wrażliwość na terapię anty-EGFR; 2) Obecność translokacji ALK i wrażliwość na terapię anty-ALK; 3) Nielezione przerzuty do OUN, w tym przerzuty nie dające objawów; 4) Aktywna, zdiagnozowana lub podejrzewana choroba autoimmunologiczna (mogą zostać włączeni chorzy z cukrzycą typu I, niedoczynnością tarczycy wymagającą wyłącznie terapii hormonalnej, chorobami skóry (bielactwem, łuszczycą, łysieniem plackowatym) niewymagającymi leczenia ogólnoustrojowego, oraz chorobami, dla których nie przewiduje się nawrotu).

POPULACJA		NIV + IPI	P-CTH
Liczebność grup		583	583
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)		64 (26–87)	64 (29–87)
Płeć (% kobiet)		33%	34%
Rasa (%)	Biała	bd	bd
	Azjatycka	bd	bd
	Czarna	bd	bd
	Inna	bd	bd
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	35%	33%
	1	65%	66%
	Inny wynik lub brak danych	<1%	1%
Palenie tytoniu (%)	Obecnie lub w przeszłości	85%	86%
	Nigdy	14%	13%
	Brak danych	1%	1%
Typ histologiczny nowotworu (%)	Płaskonabłonkowy	28%	28%
	Niepłaskonabłonkowy	72%	72%
	Brak danych	<1%	0%
Stadium zaawansowania nowotworu (%)	Lokalnie zaawansowany	0%	0%
	Przerzutowy	100%	100%
Ekspresja PD-L1 (%)	<1%	32%	32%
	$\geq 1\%$	68%	68%
	1–49%	33%	35%
	$\geq 50\%$	35%	33%
Przerzuty (%)	Kości	bd	bd
	Wątroba	bd	bd
	Mózg	bd	bd
	CTH	bd	bd
Wcześniejsza terapia (%)*	Inhibitory kinazy tyrozynowej	bd	bd
	Terapia neoadjuwantowa	bd	bd

CheckMate 227			
	Terapia adjuwantowa	bd	bd
	Leczenie chirurgiczne	bd	bd
	Radioterapia	bd	bd
INTERWENCJA			
	Część 1		Część 2:
Schemat leczenia	• NIV + IPI, • NIV w monoterapii, • P-CTH		• NIV + IPI, • NIV + P-CTH, • P-CTH
Dawkowanie	Część 1 (pacjenci z ekspresją PD-L1 ≥1%): • NIV: 3 mg/kg co 2 tyg + IPI: 1 mg/kg co 6 tyg., • NIV w monoterapii: 240 mg co 2 tygodnie, • P-CTH co 3 tygodnie przez max. 4 cykle		Część 2 (pacjenci z ekspresją PD-L1 <1%): • NIV: 3 mg/kg co 2 tyg + IPI: 1 mg/kg co 6 tyg., • NIV: 36 mg co 3 tyg. + P-CTH: co 3 tyg. przez max. 4 cykle, • P-CTH co 3 tygodnie przez max. 4 cykle
Okres leczenia (mediana)	• NIV + IPI: 4,2 mies. (zakres: 0,03–25,5), • NIV: 4,6 mies. (0,03–26,5), • P-CTH: 2,7 mies. (0,03–37,6)		• NIV + IPI: 4,0 mies. (0,03–25,1), • NIV + P-CTH: 5,8 mies. (0,03–32,8), • P-CTH: 2,6 mies. (0,03–29,2)
Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnego poziomu toksyczności lub, w przypadku schematów zawierających immunoterapię, do 2 lat okresu obserwacji			
Okres obserwacji			
Kointerwencje	-		
Cross-over	Niedozwolony		
Uwagi	-		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IIA		
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority		
I ^o punkt końcowy	Przeżycie całkowite (OS)		
Randomizacja	Randomizacja 1:1:1 ze stratyfikacją ze względu na typ histologiczny nowotworu (płaskonabłonkowy vs niepłaskonabłonkowy)		
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe		
Zasłepienie	Brak, badanie otwarte		
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT; Bezpieczeństwo: mITT (zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę wszystkich leków przypisanego schematu terapii)		
Minimalny okres obserwacji: 29,3 mies., data cut-off: 2 lipca 2019 roku			
Utrata z badania n (%)	Ogółem: 575/583 (99%) • Progresja choroby: 305/583 (52%), • Toksyczność badanego leku: 118/583 (20%), • Zakończenie terapii: 59/583 (10%), • Decyzja pacjenta: 10/583 (2%), • Zgon: 4/583 (1%)		Ogółem: 564/583 (97%) • Progresja choroby: 295/583 (51%), • Toksyczność badanego leku: 55/583 (9%), • Zakończenie terapii: 126/583 (22%), • Decyzja pacjenta: 21/583 (4%), • Zgon: 2/583 (<1%)
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK		
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji		Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych		Niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		Niskie

CheckMate 227	
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
Ogólne ryzyko błędu	Niskie
Sponsor badania	Bristol-Myers Squibb
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe, 290 ośrodków w 33 krajach
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu), • przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu), • odpowiedź na leczenie, w tym obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), • czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR, od momentu randomizacji do momentu CR lub PR) i czas jej trwania (DoR, od momentu osiągnięcia CR lub PR do stwierdzenia progresji choroby), • mutacje somatyczne komórek nowotworowych i ich związek z ORR, PFS i OS, • analiza mutacji w komórkach nowotworowych (TMB) przy użyciu DNA wolnego od komórek plazmatycznych i ich związek z ORR, PFS i OS • toksyczność terapii, • jakość życia
Metody oceny stosowane w badaniu	• przeżycie wolne od progresji (PFS) – wg kryteriów RECIST 1.1., ocena niezależnej zaślepionej komisji, • odpowiedź na leczenie – wg kryteriów RECIST 1.1., ocena niezależnej zaślepionej komisji, • toksyczność terapii – wg NCI CTCAE, wersja 4.0., • jakość życia – europejski kwestionariusz EQ-5D-3L (ang. <i>European Quality of Life – 5 Dimensions – 3 level</i>) obejmujący wskaźnik użyteczności (ang. <i>utility index, UI</i>) i ocenę jakości życia przy użyciu wizualnej skali analogowej (ang. <i>visual analog scale, VAS</i>) oraz skala objawów raka płuca LCSS (ang. <i>lung cancer symptom score</i>) obejmująca wskaźnik objawowy (ang. <i>average symptom burden index, ASBI</i>) i wskaźnik globalny składający się z 3 domen (ang. <i>3-item global index, 3-IGI</i>)

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	CheckMate 227
Projekt badania	☒ • Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych ☐ • Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych ☐ • Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	NIV + IPI + CTH
Komparator:	CTH
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Przeżycie całkowite (OS)
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77]) i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	HR = 0,79 [95% CI, 0,65; 0,96]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	☒ • do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) ☐ • do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem ☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy ☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
☒ Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania ☒ Protokół badania ☐ Plan analizy statystycznej (SAP) ☒ Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov) ☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)	

Ocena ryzyka błędów systematycznych (RoB2)

- ☐ "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
☒ Abstrakty konferencyjne dot. badania
☐ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
☐ Wniosek do komisji etyki badań
☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
☐ Osobista komunikacja z badaczem
☐ Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędów wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja 1:1:1 ze stratyfikacją ze względu na typ histologiczny nowotworu (płaskonabłonkowy vs niepłaskonabłonkowy)	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		N
Ocena ryzyka błędów		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędów wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Brak zaślepienia	T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Wszyscy pacjenci przyjmowali leczenie zgodnie ze schematem	N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędów		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Przeżycie całkowite (OS)	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób we wszystkich grupach	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Brak zaślepienia	T
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		N
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezasłепione dane?	Wszystkie punkty końcowe raportowano w sposób poprawny	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skał, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa. Podano jasne definicje, skale oraz punkty czasowe, dla których przedstawiono wyniki	N
5.3. ...wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji.

POSEIDON

Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne III fazy w układzie grup równoległych, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem i P-CTH oparta na pochodnych platyny z durwalumabem w skojarzeniu z P-CTH i z samą P-CTH oparta na pochodnych platyny oraz z samą CTH u wcześniej nieleczonych terapią systemową pacjentów z NDRP w IV stadium zaawansowania.
W ramach badania przeprowadzono

Kryteria włączenia

1) Wiek ≥18 lat; 2) Stan sprawności wg ECOG ≤1; 3) Histologicznie potwierdzony NDRP w IV stadium zaawansowania wg kryteriów RECIST 1.1 o typie histologicznym płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym; 5) Brak wcześniejszego leczenia systemowego przerzutowego NDRP (lub progresja od choroby >12 miesięcy, jeżeli pacjent przyjmował

POSEIDON			
neoadjuwantową lub adjuwantową CTH, chemioradioterapię lub radioterapię; 6) Potwierdzony status PD-L1; 7) Oczekiwany czas życia ≥ 12 tygodni w momencie randomizacji			
Kryteria wykluczenia			
Diagnoza NDRP z mutacją EGFR lub translokacją w genie ALK; 2) Allogeniczny przeszczep komórek macierzystych lub przeszczep narządu; 3) Aktywne zakażenie; 4) Przeciwwskazania do P-CTH			
POPULACJA	TRE + DURW + P-CTH	DURW + P-CTH	P-CTH
Liczebność grup	338	338	337
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)	63,0 (27–87)	64,5 (52–87)	64,0 (32–84)
Płeć (% kobiet)	20%	25%	26%
Rasa (%)	Biała	61%	54%
	Azjatycka	29%	36%
	Czarna	4%	5%
	Inna	4%	4%
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	32%	32%
	1	68%	68%
Palenie tytoniu (%)	Obecnie lub w przeszłości	83%	75%
	Nigdy	17%	25%
Typ histologiczny nowotworu (%)	Nieplaskonabłonkowy	63%	62%
	Płaskonabłonkowy	37%	38%
Stadium zaawansowania nowotworu (%)	Lokalnie zaawansowany	0%	0%
	Przerzutowy	100%	100%
Ekspresja PD-L1 (%)	<1%	37%	33%
	$\geq 1\%$	63%	66%
	<50%	70%	72%
	$\geq 50\%$	30%	28%
Przerzuty (%)	Wątroba	20%	18%
	OUN	10%	8%
Wcześniejsza terapia (%)	CTH adjuwantowa	bd	bd
	CTH neoadjuwantowa	bd	bd
	Definitywna chemioradioterapia	bd	bd
	Leczenie chirurgiczne	bd	bd
	Radioterapia	bd	bd
INTERWENCJA			
Schemat leczenia	TRE + DURW + P-CTH	DURW + P-CTH	P-CTH
Dawkowanie	- TRE w dawce 75 mg, - DURW w dawce 1500 mg - P-CTH: CIS lub KAR + nabPAC (niezależnie od histologii), CIS lub KAR + GEM (pacjenci z płaskonabłonkowym NDRP) CIS lub KAR + PMX (nieplaskonabłonkowy NDRP) Maksymalnie 4 21-dniowe cykle leczenia Następnie DURW w dawce 1500 mg co 4 tygodnie do momentu	- DURW w dawce 1500 mg - P-CTH: CIS lub KAR + nabPAC (niezależnie od histologii), CIS lub KAR + GEM (pacjenci z płaskonabłonkowym NDRP) CIS lub KAR + PMX (nieplaskonabłonkowy NDRP) Maksymalnie 4 21-dniowe cykle leczenia	P-CTH: CIS lub KAR + nabPAC (niezależnie od histologii), CIS lub KAR + GEM (pacjenci z płaskonabłonkowym NDRP) CIS lub KAR + PMX (nieplaskonabłonkowy NDRP) Maksymalnie 6 21-dniowych cykli leczenia

POSEIDON			
	progresji oraz jedno podanie TRE w 16 tygodniu leczenia Leczenie kontynuowano do progresji choroby lub nieakceptowalnego poziomu toksyczności. Pacjenci, u których występowała korzyść kliniczna mogli kontynuować leczenie po progresji choroby	Następnie DURW w dawce 1500 mg co 4 tygodnie	
Okres leczenia	Leczenie kontynuowano do progresji choroby lub nieakceptowalnego poziomu toksyczności		
Okres obserwacji	• Mediana okresu obserwacji: 34,9 mies.		
Kointerwencje	-		
Cross-over	Niedozwolony		
Uwagi	-		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IIA		
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority		
I ^o punkt końcowy	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) ocenione przez niezależną, zaslepioną komisję		
Randomizacja	Randomizacja w układzie 1:1:1 ze stratyfikacją ze względu na stopień ekspresji PD-L1 ($\geq 50\%$ vs $< 50\%$), stopień zaawansowania choroby (IVA vs IVB) i typ histologiczny nowotworu (płaskonabłonkowy vs niepłaskonabłonkowy) Randomizacja z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi IWRS		
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe		
Zaslepienie	Brak. Badanie otwarte.		
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT; Bezpieczeństwo: mITT (zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę wszystkich leków przypisanego schematu terapii)		
	Mediana okresu obserwacji: 34,9 mies.		
Utrata z badania n (%)	Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 7/338 (2%) Zaprzestanie leczenia CTH ogółem: 311/331(94%); w tym: • 13/331 (4%) z powodu wycofania zgody; • 62/331 (19%) z powodu AE; • 138/331 (42%) z powodu progresji choroby; • 95/331 (29%) z powodu osiągnięcia maksymalnej liczby cykli leczenia; • 3/331 ($<1\%$) z innych powodów Zaprzestanie leczenia DURW ogółem 294/331(89%); w tym • 14/331 (4%) z powodu wycofania zgody; • 61/331 (18%) z powodu AE; • 216/331 (65%) z powodu progresji choroby • 3/331 ($<1\%$) z innych powodów Zaprzestanie leczenia TRE ogółem 117/331(35%); w tym • 9/331 (3%) z powodu wycofania zgody; • 35/331 (11%) z powodu AE; • 69/331 (21%) z powodu progresji choroby	Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 3/338 ($<1\%$) Zaprzestanie leczenia CTH ogółem: 314/335 (94%); w tym: • 17/335 (5%) z powodu wycofania zgody; • 63/335 (19%) z powodu AE; • 132/335 (39%) z powodu progresji choroby; • 1/335 ($<1\%$) z powodu utraty w okresie obserwacji; • 95/335 (28%) z powodu osiągnięcia maksymalnej liczby cykli leczenia; • 6/335 (2%) z innych powodów Zaprzestanie leczenia DURW ogółem 303/335(90%); w tym • 16/335 (5%) z powodu wycofania zgody; • 56/335 (17%) z powodu AE; • 226/335 (67%) z powodu progresji choroby;	Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 6/337 (2%) Zaprzestanie leczenia CTH ogółem: 326/331 (98%); w tym: • 20/331 (6%) z powodu wycofania zgody; • 44/331 (13%) z powodu AE; • 2/331 ($<1\%$) z powodu braku przestrzegania zaleceń; • 183/331 (55%) z powodu progresji choroby; • 1/331 ($<1\%$) z powodu utraty w okresie obserwacji • 73/331 (22%) z powodu osiągnięcia maksymalnej liczby cykli leczenia; • 3/331 ($<1\%$) z innych powodów

POSEIDON		
	• 4/331 (1%) z innych powodów • 1/335 (<1%) z powodu utraty w okresie obserwacji • 4/335 z innych powodów (1%)	
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK	
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	Ogólne ryzyko błędu	Niskie
Sponsor badania	Astra Zeneca	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe, 116 ośrodków w 19 krajach	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• przeżycie całkowite (OS), • przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu), • odpowiedź na leczenie, w tym obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), • czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR, od momentu randomizacji do momentu CR lub PR) i czas jej trwania (DoR, od momentu osiągnięcia CR lub PR do stwierdzenia progresji choroby), • mutacje somatyczne komórek nowotworowych i ich związek z ORR, PFS i OS, • analiza mutacji w komórkach nowotworowych (TMB) przy użyciu DNA wolnego od komórek plazmatycznych i ich związek z ORR, PFS i OS • toksyczność terapii, • jakość życia	
Metody oceny stosowane w badaniu	• przeżycie wolne od progresji (PFS) – wg kryteriów RECIST 1.1., ocena niezależnej zaślepionej komisji, • odpowiedź na leczenie – wg kryteriów RECIST 1.1., ocena niezależnej zaślepionej komisji, • bezpieczeństwo – wg NCI CTCAE, wersja 4.0., • jakość życia –	

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

Szczegóły badania

Referencja

POSEIDON

Projekt badania

- ☐ • Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
- ☒ • Badanie z randomizacją kłasterową w grupach równoległych
- ☐ • Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją

Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:

Interwencja

TRE + DURW + P-CTH

Komparator:

DURW + P-CTH i P-CTH

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77]) i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.

HR =

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

- ☒ • do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- ☐ • do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

- ☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
- ☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
- ☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
- Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)
- ☒ Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
- ☒ Protokół badania
- ☐ Plan analizy statystycznej (SAP)
- ☒ Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- ☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- ☐ "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- ☒ Abstrakty konferencyjne dot. badania
- ☐ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- ☐ Wniosek do komisji etyki badań
- ☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- ☐ Osobista komunikacja z badaczem
- ☐ Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja w układzie 1:1:1, ze stratyfikacją ze względu na poziom ekspresji PD-L1 ($\geq 1\%$ vs $< 1\%$), płeć oraz typ histologiczny (niepłaskonabłonkowy vs płaskonabłonkowy) z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi IWRS	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Brak zaślepienia	T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Wszyscy pacjenci przyjmowali leczenie zgodnie ze schematem	N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przypisanej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT, nieotrzymanie zaplanowanego leczenia u 1% oraz 3% pacjentów odpowiednio z grup NIV + IPI + CTH oraz CTH, prawidłowy opis przyczyn utraty z badania	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Przeżycie całkowite oceniane jako przeżycie od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Brak zaślepienia	T
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Przeżycie całkowite jest obiektywnym punktem końcowym	N
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Wszystkie punkty końcowe raportowano w sposób poprawny	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa. Podano jasne definicje, skale oraz punkty czasowe, dla których przedstawiono wyniki	N
5.3. ...wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji.

GEMSTONE-302

Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy w układzie grup równoległych, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo sugemalimabu (SUGE) w porównaniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w 1. linii leczenia przerzutowego NDRP. Przeprowadzono analizy uwzględniające następujące mediany okresu obserwacji:

Mediana okresu obserwacji: 9,2 mies. (data cut-off: 8 czerwca 2020 roku)

Mediana okresu obserwacji: 17,8 mies. (data cut-off: 15 marca 2021 roku)

Kryteria włączenia

- 1) Wiek 18–75 lat; 2) Potwierdzony patologicznie przerzutowy NDRP z co najmniej 1 mierzalną zmianą wg kryteriów oceny RECIST 1.1; 3) Brak mutacji EGFR lub ALK warunkujących wrażliwość (ang. *sensitizing*); 4) Brak uprzedniego leczenia systemowego przerzutowego NDRP; 5) Stan sprawności wg ECOG 0–1; 6) Dostarczenie materiału biologicznego ze zmiany nowotworowej do oznaczenia statusu PD-L1; 7) Prawidłowe parametry laboratoryjne

Kryteria wykluczenia

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

POPULACJA		SUGE	P-CTH
Liczebność grup		320	159
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)		62 (56–67)	64 (56–68)
Płeć (% kobiet)		21%	19%
Rasa (%)	Biała	0%	0%
	Azjatycka	100%	100%
	Czarna	0%	0%
	Inna	0%	0%
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	18%	16%
	1	82%	84%
Palenie tytoniu (%)	Obecnie lub w przeszłości	73%	75%
	Nigdy	27%	25%
Typ histologiczny nowotworu (%)	Płaskonabłonkowy	40%	40%
	Niepłaskonabłonkowy	60%	60%
Stadium zaawansowania nowotworu (%)	Lokalnie zaawansowany	0%	0%
	Przerzutowy	100%	100%
Ekspresja PD-L1 (%)	<1%	39%	40%
	≥1%	61%	60%
	Wątroba	12%	11%
	Mózg	16%	11%

INTERWENCJA

Schemat leczenia	SUGE	P-CTH
Dawkowanie	SUGE w dawce 1200 mg i.v. oraz w przypadku płaskonabłonkowego NDRP PAC 200 mg/m² + KAR AUC = 5 lub 6 (dzień 1 cyklu, co 21 dni przez 4 cykle; brak terapii podtrzymującej) lub Lub w przypadku niepłaskonabłonkowego NDRP PMX 500 mg/m² + KAR AUC = 5 lub 6 (dzień 1 cyklu, co 21 dni przez 4 cykle; obowiązkowa terapia podtrzymująca PMX 500 mg/m² w 1. dniu cyklu co 21 skojarzeniu z KAR	Placebo oraz w przypadku płaskonabłonkowego NDRP PAC 200 mg/m² + KAR AUC = 5 lub 6 (dzień 1 cyklu, co 21 dni przez 4 cykle; brak terapii podtrzymującej) lub Lub w przypadku niepłaskonabłonkowego NDRP • PMX 500 mg/m² + KAR AUC = 5 lub 6 (dzień 1 cyklu, co 21 dni przez 4 cykle; obowiązkowa terapia podtrzymująca PMX 500 mg/m² w 1. dniu cyklu co 21 skojarzeniu z KAR

GEMSTONE-302		
Okres leczenia (średnia)	Maksymalnie 35 cykli lub progresja choroby lub nieakceptowalny poziom toksyczności	
Okres obserwacji	Mediana okresu obserwacji: 17,8 mies	
Kointerwencje	-	
Cross-over	Dozwolony (28% pacjentów z grupy kontrolnej, u których wystąpiła progresja choroby rozpoczęło leczenia SUGE	
Uwagi	-	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IIA	
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority	
I ^o punkt końcowy	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie badacza	
Randomizacja	TAK; blokowa z wykorzystaniem IVRS i IWRS w układzie 2:1 ze stratyfikacją według statusu ekspresji PD-L1 (TPS ≥1% vs TPS <1%), związku platyny stosowanego w schemacie leczenia (CIS vs CRB), status palenia tytoniu/papierosów (nigdy vs obecnie lub w przeszłości)	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Zasłepienie	TAK, badanie podwójnie zasłepione (<i>double-blind</i>)	
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT; Bezpieczeństwo: mITT (zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę przypisaną terapii)	
Utrata z badania n (%)	Mediana okresu obserwacji: 17,8 mies	
	Zaprzestanie terapii ogółem: 241/320 (75%) • Progresja choroby w obrazie radiologicznym: 168/320 (53%), • AE: 42/320 (13%), • Decyzja pacjenta 23/320 (7%) • Decyzja badacza 3/320 (<1%) • Objawowe pogorszenie stanu pacjenta: 3/320 (<1%) • Zgon 1/320 (,1%) • Inna przyczyna: 1/320 (<1%)	Zaprzestanie terapii ogółem: 147/159 (92%) • Progresja choroby w obrazie radiologicznym: 115/159 (72%), • AE: 12/159 (7%) • Decyzja pacjenta 12/159 (7%) • Decyzja badacza 4/159 (3%) • Objawowe pogorszenie stanu pacjenta: 2/159 (1%) • Zgon 1/159 (<1%) • Inna przyczyna: 1/159(<1%)
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK	
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	Ogólne ryzyko błędu	Niskie
Sponsor badania	CStone Pharmaceuticals.	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe, (Chiny)	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu), przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby zweryfikowanej centralnie w procesie niezależnej, zasłepionej oceny radiologicznej lub do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu, w zależności od tego które zdarzenie wystąpi jako pierwsze), odpowiedź na leczenie i czas jej trwania (czas od stwierdzenia CR/PR do momentu progresji choroby lub zgonu), jakość życia bezpieczeństwo terapii	

GEMSTONE-302

Metody oceny stosowane w badaniu

- PFS, odpowiedź na leczenie oceniana i czas jej trwania wg RECIST 1.1. (niezależna i zaślepiąca centralna ocena radiologiczna);
- Jakość życia (kwestionariusz EORTC QLQ-C30 i QLQ-LC13);
- Bezpieczeństwo terapii oceniane wg NCI CTCAE, wersja 4.0.3

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

Szczegóły badania

Referencja: GEMSTONE-302

Projekt badania

- ☒ • Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
- ☐ • Badanie z randomizacją klastrową w grupach równoległych
- ☐ • Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją

Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:

SUGE + P-CTH | NIV + bewacyzumab + P-CTH | Komparator: PLC + P-CTH

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77]) i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.

HR = 0,50 [95% CI, 0,0,39 0,0,64]

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

- ☒ • do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- ☐ • do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- ☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
- ☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
- ☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania

Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)

- ☒ Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
- ☒ Protokół badania
- ☐ Plan analizy statystycznej (SAP)
- ☒ Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- ☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- ☐ "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- ☐ Abstrakty konferencyjne dot. badania
- ☐ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- ☐ Wniosek do komisji etyki badań
- ☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- ☐ Osobista komunikacja z badaczem
- ☐ Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
14. DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
• 1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja centralna 2:1 z użyciem interaktywnego systemu odpowiedzi sieciowej	T
• 1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
• 1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
15. DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
• 2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Podwójne zaślepienie	N
• 2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		N
• 2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		ND
• 2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
• 2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
• 2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
• 2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
16. DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
• 3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT	T
• 3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
• 3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
• 3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
• 4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Przeżycie wolne od progresji choroby w ocenie badacza	N
• 4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	-	N
• 4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	BI

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	N
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
17. DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Wszystkie punkty końcowe raportowano w sposób poprawny	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

Aneks C. Pozostałe wyniki badania RATIONALE-307

C.1. Ekspozycja na leczenie

Tabela 57.
Ekspozycja na leczenie dla porównania TIS + PAC + KAR vs PAC + KAR w leczeniu 1. linii płaskonabłonkowego NDRP

Punkt końcowy	TIS + PAC + KAR N = 120			PAC + KAR N = 117	
	TIS	PAC	KAR	PAC	KAR
Data odcięcia danych: 6 grudnia 2019 roku Mediana FU: 8,6 mies.					
Liczba otrzymanych cykli leczenia (zakres)	10 (1–20)	4,5 (1–6)	4,5 (1–6)	4 (1–6)	4 (1–6)
Czas trwania leczenia [tyg.]; mediana (zakres)	bd	15,07 (3,0–24,3)	15,07 (3,0–24,3)	13,43 (0,3–22,4)	13,43 (0,3–26,1)
Data odcięcia danych: 30 września 2020 roku Mediana FU: 16,7 mies.					
Liczba otrzymanych cykli leczenia (zakres)	13 (1–32)	4,5 (1–6)	4,5 (1–6)	4 (1–6)	4 (1–6)
Czas trwania leczenia [tyg.]; mediana (zakres)	bd	bd	bd	bd	bd

Aneks D. Wyniki porównania pośredniego metodą Büchera

D.1. Porównanie TIS + PAC + KAR vs ATEZO w zakresie PFS

Tabela 58.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania pośredniego TIS + PAC + KAR vs ATEZO u pacjentów w 1. linii leczenia płaskonabłonkowego NDRP i ekspresją PD-L1 1–49% – wyniki porównania metodą Büchera

Mediana okresu obserwacji	TIS + PAC + KAR	ATEZO	TISLE + P-CTH vs ATEZO
vs 31,3 mies.		0,62 [0,48; 0,81]*	

a) Dane pochodzą z publikacji Jassem 2022. Uwzględnienie pacjentów z płasko i niepłaskonabłonkową histologią NDRP.

D.2. Porównanie TIS + PAC + KAR vs NIWO + IPI + CTH

Tabela 59.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania pośredniego TIS + PAC + KAR vs NIWO + IPI + CTH u pacjentów w 1. linii leczenia płaskonabłonkowego NDRP i ekspresją PD-L1 1–49% – wyniki porównania metodą Büchera

PK	Mediana okresu obserwacji	TISLE + CTH	NIWO + IPI + CTH*	TISLE + CTH vs NIWO + IPI + CTH
PFS	bd vs 13,2		0,69 [0,51; 0,94]	

a) Uwzględnienie pacjentów z płasko i niepłaskonabłonkową histologią NDRP. Dane pochodzą z publikacji Paz-Ares 2021

Tabela 60.

Przeżycie całkowite (OS) dla porównania pośredniego TIS + PAC + KAR vs NIWO + IPI + CTH u pacjentów w 1. linii leczenia płaskonabłonkowego NDRP i ekspresją PD-L1 1–49% – wyniki porównania metodą Büchera

PK	Mediana okresu obserwacji	TISLE + CTH (płasko)	NIWO + IPI + CTH	TISLE + CTH vs NIWO + IPI + CTH
OS	bd vs 13,2		0,61 [0,44; 0,84]	

a) Uwzględnienie pacjentów z płasko i niepłaskonabłonkową histologią NDRP. Dane pochodzą z publikacji Paz-Ares 2021

Aneks E. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

E.1. EMA (ADDREPORTS)

Tabela 61.
Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na 9 marca 2025 roku)

Zdarzenia niepożądane	TIS	PBR	ATEZO	CEM	NIV	IPI	CIS	KAR	ETO	WIN	GEM	DOC	PAC	PMX
Ogólna liczba zdarzeń niepożądanych	8716	64 553	15 138	1685	60 433	26 042	36 587	54 688	28 663	8996	36 938	65 625	68 112	19 586

E.2. Raporty WHO/VigiBase

Tabela 62.
Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na 9 marca 2025 roku)

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu													
	TIS	PBR	ATEZO	CEM	NIV	IPI	CIS	KAR	ETO	WIN	GEM	DOC	PAC	PMX
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	2017	2009	2012	2018	2012	2008	1978	1986	1980	1990	1994	1995	1992	2000
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	90	5560	2698	153	4765	2064	54 705	50 743	29 810	6437	39 996	46 147	56 053	11 636
Zaburzenia serca	24	3943	1114	147	4397	2057	3808	6094	2889	704	2808	4777	9658	1139
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	x	97	30	3	70	26	252	310	318	33	102	165	290	89
Zaburzenia słuchu i błędnika	x	317	113	17	488	207	2136	978	449	137	359	525	1012	182
Zaburzenia endokrynologiczne	15	9273	1590	145	11 322	6985	640	1357	375	48	156	177	918	347
Zaburzenia wzroku/oka	5	1700	345	70	2087	1149	1001	1817	847	166	705	2558	2609	596

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu													
	TIS	PBR	ATEZO	CEM	NIV	IPI	CIS	KAR	ETO	WIN	GEM	DOC	PAC	PMX
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	104	14 364	4532	370	17 977	11 011	37 883	30 054	11 875	2985	15 603	28 780	35 942	6496
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	57	22 235	8850	852	26 567	10 598	22 528	28 377	14 120	4318	18 414	37 132	45 606	7108
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	25	5475	1726	170	7599	4824	2319	3140	1708	332	2941	1948	4608	1313
Zaburzenia układu immunologicznego	6	1998	522	116	1788	993	1880	7271	1992	162	756	3805	10 987	495
Infekcje i infestacje	61	7710	3163	287	9449	3968	8075	9554	8075	1307	6044	8697	10 540	2856
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	14	15 624	3358	262	13 107	5392	4349	6948	4469	589	3271	5061	8233	1785
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	71	9162	3207	318	8814	3789	20 580	19 854	9168	1977	13 307	18 773	26 885	4558
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	31	5991	2066	179	7471	3542	12 187	8092	3617	783	4983	6786	8603	2438
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	19	6857	1811	310	8535	3163	3121	5795	1890	790	2619	12 969	17 202	1178
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	5	13 737	1392	267	12 407	4852	4372	6475	4755	792	4822	3422	6653	2640
Zaburzenia układu nerwowego	24	8146	2488	273	9138	4267	11 080	14 778	5706	1356	6200	12 318	26 754	2411
Ciąża, poród i warunki okołoporodowe	x	24	8	x	64	23	121	121	150	24	23	73	289	7
Problemy z produktem	x	444	41	3	174	44	113	137	88	19	114	293	337	37
Zaburzenia psychiczne	3	2066	484	83	1939	847	1868	2455	1081	268	1178	14 954	3554	587
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	12	4715	1747	144	4649	2200	7003	4088	2326	406	2948	1905	3572	2041
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	2	466	90	9	325	113	31	461	220	49	244	758	777	100

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu													
	TIS	PBR	ATEZO	CEM	NIV	IPI	CIS	KAR	ETO	WIN	GEM	DOC	PAC	PMX
Zaburzenia układu oddechowego	45	12 459	3874	308	15 396	5651	9446	17 497	6810	1660	8467	18 220	30 322	4285
Zburzenia skóry i tkanki podskórnej	46	10 474	2628	439	12 416	5934	12 170	24 631	5174	1259	7157	47 320	28 115	3851
Okoliczności społeczne	x	549	20	18	165	30	142	165	72	11	94	3651	219	84
Procedury chirurgiczne i medyczne	x	3082	103	40	943	347	521	718	430	46	376	265	809	210
Zaburzenia naczyniowe	16	3370	1542	115	3003	1250	6069	11 412	4231	849	4122	12 547	20 945	1278

Aneks F. Formularze do oceny wiarygodności badań

F.1. Formularz do oceny wiarygodności RCT

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Szczegóły badania		
Referencja		
Projekt badania		
☐	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	
☐	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych	
☐	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:		
Interwencja		Komparator:
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu		
		I ^o punkt końcowy:
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.		
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?		
☐	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)	
☐	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):		
☐	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem	
☐	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy	
☐	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
• Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)		
☐	Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania	
☐	Protokół badania	
☐	Plan analizy statystycznej (SAP)	
☐	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)	
☐	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)	
☐	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)	
☐	Abstrakty konferencyjne dot. badania	
☐	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)	
☐	Wniosek do komisji etyki badań	
☐	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research)	
☐	Osobista komunikacja z badaczem	
☐	Osobista komunikacja ze sponsorem	
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		
Ocena ryzyka błędu		
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		
Ocena ryzyka błędu		
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?		
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		
Ocena ryzyka błędu		
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?		
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?		

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		
Ocena ryzyka błędu		
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?		
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?		
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		
Ocena ryzyka błędu		
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU:		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

F.2. Formularz do oceny wiarygodności przeglądów systematycznych wg AMSTAR II

Tabela 63.

Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne

Pytanie	Odpowiedź
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	
„Tak” jeśli:	
☐ Populacja	☐ Tak
☐ Interwencja	☐ Nie
☐ Komparator	
☐ Punkty końcowe	
Opcjonalnie (rekomendowane)	
☐ Ramy czasowe dla okresu obserwacji (follow-up)	

Pytanie	Odpowiedź
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiekolwiek znaczące odchylenia od protokołu? „Częściowo tak” jeśli: W przeglądzie zawarto oświadczenie autorów o spisanych protokole lub wytycznych, zawierających WSZYSTKIE następujące elementy: ☐ pytanie / pytania badawcze ☐ strategię wyszukiwania ☐ kryteria włączenia/wykluczenia ☐ ocenę ryzyka błędu systematycznego „Tak” jeśli: Spełniono wszystkie kryteria dla „częściowego tak”, a dodatkowo zarejestrowano protokół przeglądu i zawarto: ☐ plan metaanalizy/syntezy danych (jeśli zasadne) oraz ☐ plan sprawdzający przyczyny występowania heterogeniczności ☐ uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie
3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów? „Tak” jeśli (≥1 z poniższych): ☐ Uzasadnienie włączenia jedynie badań RCT ☐ LUB Uzasadnienie włączenia jedynie badań NRSI ☐ LUB Uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT oraz NRSI	☐ Tak ☐ Nie
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z wyczerpującej strategii przeszukiwania literatury? „Częściowo tak” jeśli (wszystkie z poniższych): ☐ Przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego) ☐ Przedstawiono użyte słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania ☐ Przedstawiono uzasadnione ograniczenia odnośnie publikacji (np. język publikacji) „Tak”, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych): ☐ Przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań ☐ Przeszukano rejestry badań klinicznych ☐ W przeglądzie uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny ☐ Przeszukano „szarą literaturę” (jeśli zasadne) ☐ Przeprowadzono przeszukiwanie w ciągu 24 mies. przed publikacją przeglądu	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie
5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków? „Tak” jeśli (JEDNO z poniższych): ☐ przynajmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu, a ostateczny wynik odnośnie zakwalifikowanych badań osiągnięto na drodze konsensusu ☐ LUB dwóch analityków kwalifikowało próbkę badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostałą część badań kwalifikował jeden z analityków	☐ Tak ☐ Nie
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków? „Tak” jeśli (≥1 z poniższych): ☐ przynajmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, które dane należy ekstrahować z włączonych badań ☐ LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z próbki włączonych badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostała część badań została wyekstrahowana przez jednego z analityków	☐ Tak ☐ Nie
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczeń? „Częściowo tak” jeśli: ☐ przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej i które zostały wykluczone z przeglądu „Tak” jeśli dodatkowo: ☐ podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie

Pytanie	Odpowiedź
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań? „Częściowo tak” jeśli (WSZYSTKIE poniższe): ☐ opisano populację ☐ opisano interwencję ☐ opisano komparatory ☐ opisano punkty końcowe ☐ opisano sposób w jaki zaprojektowano badanie „Tak”, jeśli dodatkowo (WSZYSTKIE poniższe): ☐ szczegółowo opisano populację ☐ szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) ☐ szczegółowo opisano komparator (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) ☐ opisano warunki/lokalizację danego badania ☐ określono ramy czasowe okresu obserwacji (follow-up)	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie
9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu? RCT Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie: ☐ braku ukrycia kodu alokacji oraz ☐ braku zaślepienia pacjentów i osób oceniających wyniki (zbędne dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak śmiertelność z dowolnej przyczyny) Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie: ☐ sekwencji alokacji, która nie była w pełni losowa ☐ selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego NRSI Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie: ☐ czynników zakłócających oraz ☐ selektywnego doboru badań Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie: ☐ metod użytych w celu ustalenia pewności ekspozycji na uzyskane wyniki oraz ☐ selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie ☐ Zawiera jedynie NRSI
10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? „Tak” jeśli: ☐ W przeglądzie zamieszczono informację o źródłach finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeśli w przeglądzie zaznaczono, że jego autorzy poszukiwali informacji o źródłach finansowania w poszczególnych badaniach, ale nie zostały one zraportowane, można zaznaczyć „tak”.</i>	☐ Tak ☐ Nie
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych przy w celu uzyskania łącznych wyników? RCT „Tak” jeśli: ☐ uzasadniono kumulację danych w meta-analizie ☐ ORAŻ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje ☐ ORAŻ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności NRSI „Tak” jeśli: ☐ uzasadniono kumulację danych w meta-analizie ☐ ORAŻ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań (o ile występuje) ☐ ORAŻ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających w przeglądzie zamieszczono uzasadnienie kumulacji wyników na podstawie danych surowych ☐ ORAŻ przedstawiono odrębne podsumowania wyników dla badań RCT i NSRI, o ile oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie	☐ Tak ☐ Nie ☐ Nie przeprowadzono meta-analizy

Pytanie	Odpowiedź
12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników? „Tak” jeśli: ☐ w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB ☐ LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy badające potencjalny wpływ RoB na kumulację wyników	☐ Tak ☐ Nie ☐ Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu? „Tak” jeśli: ☐ w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB ☐ LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB w przeglądzie omówiono prawdopodobny wpływ RoB na wyniki przeglądu	☐ Tak ☐ Nie
14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników? „Tak” jeśli: ☐ w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników ☐ LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu	☐ Tak ☐ Nie
15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? „Tak” jeśli: ☐ przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla oceny błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobieństwo oraz wielkość na wyniki przeglądu	☐ Tak ☐ Nie ☐ Nie przeprowadzono meta-analizy
16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu? „Tak” jeśli: ☐ w przeglądzie oświadczono brak konfliktu interesów autorów ☐ LUB opisano źródła finansowania wraz z podjętymi przedsięwzięciami dla uniknięcia potencjalnego konfliktu interesów	☐ Tak ☐ Nie

NSRI – badania nierandomizowane (Non Randomized Studies of Intervention), RCT – badania randomizowane (Randomized Controlled Trials)