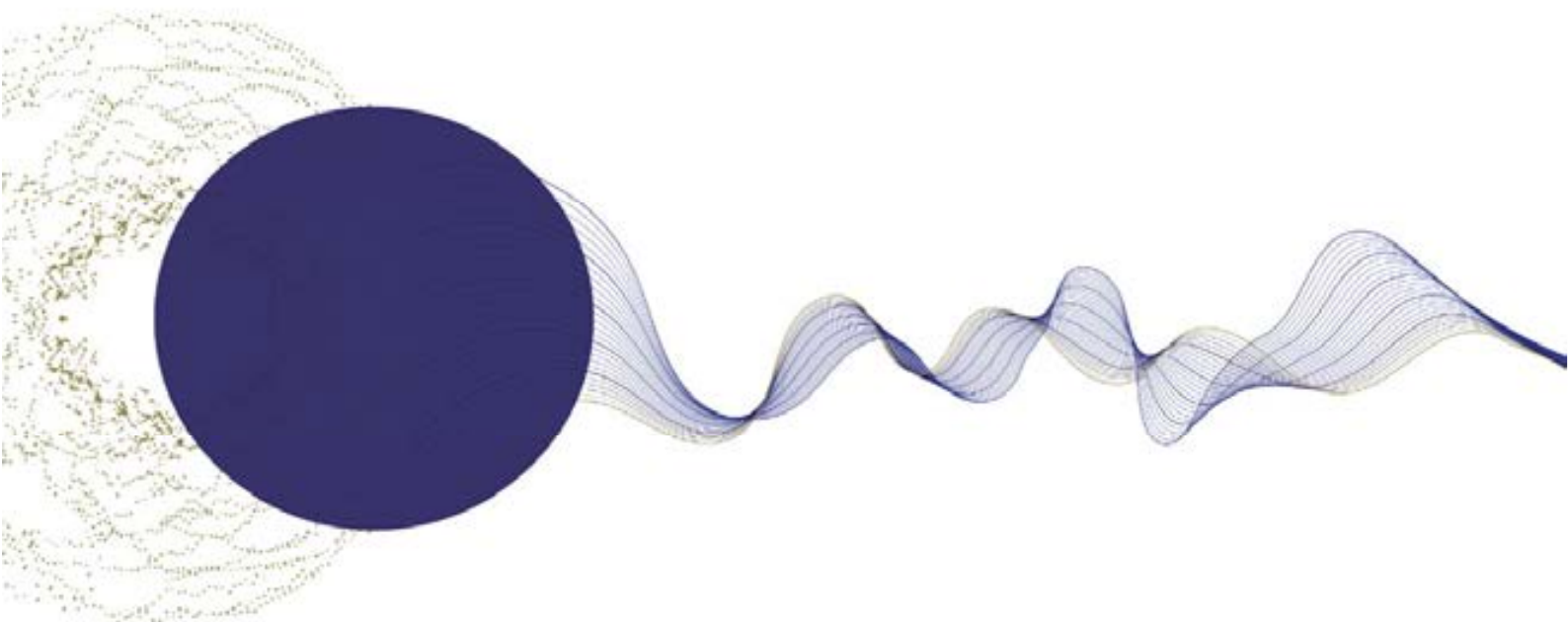




ANALIZA KLINICZNA

# Tislelizumab (Tevimbra®) w terapii niedrobnokomórkowego raka płuca po uprzednim leczeniu pochoďnymi platyny

WERSJA 2.0  
MARZEC 2025, KRAKÓW



## HTA Consulting

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

[hta.pl](http://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.423.1.42.2025.2.MRd dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego (wersja 2.0)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[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]

[REDACTED]

# Spis treści

|                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------|----|
| Indeks skrótów .....                                          | 5  |
| Streszczenie .....                                            | 6  |
| 1. Wstęp .....                                                | 10 |
| 1.1. Cel analizy klinicznej .....                             | 10 |
| 1.2. Definicja problemu decyzyjnego .....                     | 10 |
| 2. Metodyka analizy klinicznej .....                          | 11 |
| 2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej .....         | 11 |
| 2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia .....                   | 11 |
| 2.3. Wyszukiwanie badań .....                                 | 13 |
| 2.3.1. Strategia wyszukiwania .....                           | 13 |
| 2.3.2. Przeszukane źródła informacji medycznej .....          | 14 |
| 2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji .....                | 15 |
| 2.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań .....        | 15 |
| 2.5. Ekstrakcja danych .....                                  | 16 |
| 2.6. Analiza statystyczna .....                               | 16 |
| 2.6.1. Porównanie bezpośrednie .....                          | 16 |
| 2.6.2. Porównanie pośrednie .....                             | 17 |
| 3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych .....                | 19 |
| 3.1. Przeszukanie dla interwencji .....                       | 19 |
| 3.2. Przeszukanie dla ATEZO i NIV .....                       | 22 |
| 3.3. Przeszukanie dla NIN + DOC .....                         | 24 |
| 4. Charakterystyka i analiza homogeniczności badań .....      | 26 |
| 4.1. Badanie RATIONALE-303 .....                              | 26 |
| 4.2. Analiza homogeniczności badań .....                      | 28 |
| 5. Wyniki analizy klinicznej .....                            | 35 |
| 5.1. Porównanie bezpośrednie TIS vs CTH .....                 | 35 |
| 5.1.1. Przeżycie całkowite .....                              | 35 |
| 5.1.2. Progresja choroby .....                                | 38 |
| 5.1.3. Odpowiedź na leczenie .....                            | 39 |
| 5.1.4. Zaprzerwanie terapii .....                             | 40 |
| 5.1.5. Zdarzenia niepożądane .....                            | 40 |
| 5.1.6. Jakość życia pacjentów .....                           | 46 |
| 5.2. Porównanie pośrednie TIS vs ATEZO, NIV i NIN + DOC ..... | 50 |
| 5.2.1. Przeżycie całkowite .....                              | 50 |
| 5.2.2. Progresja choroby .....                                | 50 |
| 5.2.3. Odpowiedź na leczenie .....                            | 51 |
| 5.2.4. Zdarzenia niepożądane .....                            | 52 |
| 6. Ocena korzyści klinicznej ESMO-MCBS .....                  | 57 |

|     |                                                                                                   |            |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 7.  | Poszerzona analiza bezpieczeństwa .....                                                           | 58         |
| 8.  | Opracowania wtórne .....                                                                          | 64         |
| 9.  | Wnioski .....                                                                                     | 67         |
| 10. | Ograniczenia .....                                                                                | 68         |
| 11. | Dyskusja .....                                                                                    | 69         |
| 12. | Ocena zgodności analizy z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku ..... | 71         |
|     | Bibliografia .....                                                                                | 72         |
|     | Spis tabel, wykresów i rysunków .....                                                             | 79         |
|     | <b>Aneks A. Wyniki przeszukań.....</b>                                                            | <b>83</b>  |
|     | A.1. Przeszukanie dla interwencji .....                                                           | 83         |
|     | A.1.1. Strategia wyszukiwania .....                                                               | 83         |
|     | A.1.2. Dodatkowe źródła .....                                                                     | 86         |
|     | A.1.3. Badania wykluczone .....                                                                   | 88         |
|     | A.2. Przeszukanie dla ATEZO i NIV – aktualizacja SLR .....                                        | 92         |
|     | A.2.1. Strategia wyszukiwania .....                                                               | 92         |
|     | A.2.2. Dodatkowe źródła .....                                                                     | 103        |
|     | A.2.3. Badania wykluczone .....                                                                   | 105        |
|     | A.3. Przeszukanie dla NIN + DOC .....                                                             | 107        |
|     | A.3.1. Strategia wyszukiwania .....                                                               | 107        |
|     | A.3.2. Dodatkowe źródła .....                                                                     | 111        |
|     | A.3.3. Badania wykluczone .....                                                                   | 112        |
|     | <b>Aneks B. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej.....</b>                       | <b>113</b> |
|     | B.1. Charakterystyka badania dla interwencji .....                                                | 113        |
|     | B.1.1. RATIONALE-303 .....                                                                        | 113        |
|     | B.2. Charakterystyki badań dla komparatorów .....                                                 | 118        |
|     | B.2.1. Badania dla ATEZO .....                                                                    | 118        |
|     | B.2.2. Badania dla NIV .....                                                                      | 132        |
|     | B.2.3. Badanie dla NIN + DOC .....                                                                | 147        |
|     | B.3. Charakterystyka pozostałych badań wchodzących do NMA .....                                   | 153        |
|     | B.3.1. Badania dla PBR .....                                                                      | 153        |
|     | <b>Aneks C. Porównanie pośrednie TIS vs NIN + DOC metodą Büchera .....</b>                        | <b>164</b> |
|     | <b>Aneks D. Poszerzona analiza bezpieczeństwa .....</b>                                           | <b>166</b> |
|     | D.1. EMA (ADDREPORTS) .....                                                                       | 166        |
|     | D.2. Raporty WHO/VigiBase .....                                                                   | 166        |
|     | <b>Aneks E. Formularze do oceny wiarygodności badań .....</b>                                     | <b>168</b> |
|     | E.1. Formularz do oceny wiarygodności RCT .....                                                   | 168        |
|     | E.2. Formularz do oceny wiarygodności przeglądów systematycznych wg AMSTAR II .....               | 170        |



# Indeks skrótów

|               |                                                                                                           |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>AE</b>     | Zdarzenie(a) niepożądane<br>( <i>Adverse event (s)</i> )                                                  |
| <b>AOTMIT</b> | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji                                                        |
| <b>ATEZO</b>  | Atezolizumab                                                                                              |
| <b>ChPL</b>   | Charakterystyka Produktu Leczniczego                                                                      |
| <b>CrI</b>    | Przedział wiarygodności<br>( <i>ang. Credible interval</i> )                                              |
| <b>CI</b>     | Przedział ufności<br>( <i>ang. Confidence interval</i> )                                                  |
| <b>CTH</b>    | Chemioterapia<br>( <i>Chemotherapy</i> )                                                                  |
| <b>DOC</b>    | Docetaksel                                                                                                |
| <b>ECOG</b>   | Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej<br>( <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> )                 |
| <b>HR</b>     | Ryzyko względne<br>( <i>Hazard ratio</i> )                                                                |
| <b>N</b>      | Liczebność grupy badanej/kontrolnej                                                                       |
| <b>NDRP</b>   | Niedrobnokomórkowy rak płuca                                                                              |
| <b>NIN</b>    | Nintedanib                                                                                                |
| <b>NIV</b>    | Niwolumab<br>( <i>Nivolumab</i> )                                                                         |
| <b>ORR</b>    | Ogólna odpowiedź na leczenie<br>( <i>Overall response rate</i> )                                          |
| <b>OS</b>     | Przeżycie całkowite<br>( <i>Overall survival</i> )                                                        |
| <b>P-CTH</b>  | Chemioterapia oparta na pochodnych platyny                                                                |
| <b>PFS</b>    | Przeżycie wolne od progresji choroby<br>( <i>Progression-free survival</i> )                              |
| <b>PMX</b>    | Pemetreksed<br>( <i>Pemetrexed</i> )                                                                      |
| <b>SAE</b>    | Ciężkie zdarzenie(a) niepożądane<br>( <i>Serious adverse event(s)</i> )                                   |
| <b>SLR</b>    | Przegląd systematyczny literatury<br>( <i>Systematic literature review</i> )                              |
| <b>TRAE</b>   | Zdarzenia (a) niepożądane uznane za związane z leczeniem<br>( <i>Treatment-related adverse event(s)</i> ) |
| <b>TIS</b>    | Tiselizumab                                                                                               |

# Streszczenie

## CEL

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa monoterapii tislelizumabem (produkt leczniczy Tevimbra®) stosowanej u dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) będących po uprzednim leczeniu pochodnymi platyny.

## 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. Pierwsze przeszukiwanie ukierunkowane było na identyfikację badań dla ocenianej interwencji (tislelizumab), natomiast drugie i trzecie dla komparatorów (ATEZO, NIV, NIN + DOC).

## WYNIKI PRZESZUKANIA BAZ INFORMACJI MEDYCZNEJ

### *Przeszukiwanie dla interwencji*

W wyniku systematycznego przeszukiwania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne fazy III (RATIONALE-303) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo TIS z chemioterapią jednolekową (CTH). W wyniku przeszukiwania zidentyfikowano 2 przeglądy systematyczne obejmujące ocenę TIS w porównaniu z innymi terapiami stosowanymi w populacji docelowej niniejszej analizy.

### *Przeszukiwanie przeprowadzone w celu porównania metodą metaanalizy sieciowej TIS z komparatorami ATEZO i NIV*

Kryteria kwalifikacji do analizy klinicznej spełniło 6 badań randomizowanych uwzględniających komparatory:

- 3 badania dla ATEZO (OAK, POPLAR oraz IMpower210),
- 3 badania dla NIV (CheckMate017, CheckMate057, CheckMate078)

### *Przeszukiwanie przeprowadzone w celu porównania pośredniego TIS z komparatorem NIN + DOC*

Kryterium włączenia do niniejszej analizy klinicznej spełniło jedno badanie randomizowane LUME-Lung 1 porównujące schemat NIN +DOC z DOC.

## CHARAKTERYSTYKA BADAŃ KLINICZNYCH

Badanie RATIONALE-303 było wieloośrodkową randomizowaną próbą kliniczną III fazy w układzie grup równoległych. Do badania kwalifikowano dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP, którzy leczeni byli wcześniej terapią opartą na pochodnych platyny. Kryteria włączenia obejmowały stan sprawności wg ECOG  $\leq 1$  i brak mutacji w genie EGFR lub translokacji w genie ALK.

W badaniu RATIONALE-303 przeprowadzono stratyfikację 2:1 wg typu histologicznego (płaskonabłonkowy vs niepłaskonabłonkowy), linii terapii (2. vs 3.) i ekspresji PD-L1 ( $\geq 25\%$  vs  $< 25\%$ ). Do badania włączono łącznie 805 pacjentów, 535 zrandomizowano do grupy badanej (TIS), a 270 do grupy kontrolnej (CTH).

Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania RATIONALE-303 była zbliżona pomiędzy grupami. Mediana wieku pacjentów wynosiła 61 lat w obu grupach. U większości pacjentów stopień sprawności wg ECOG wynosił 1 (78% vs 81%). Odsetek pacjentów palących tytoń obecnie lub w przeszłości w obu grupach wynosił 70%. Choroba w stadium przerzutowym występowała u 84% pacjentów leczonych TIS i 88% u pacjentów leczonych CTH.

W grupie badanej pacjenci stosowali dożylnie TIS w dawce 200 mg, a w grupie CTH, docetaksel (DOC) w dawce  $75 \text{ mg/m}^2$ . Obie terapie stosowano co 3 tygodnie. Leczenie obu grup pacjentów prowadzone do momentu progresji choroby wg RECIST v1.1, nieakceptowanego poziomu toksyczności lub wycofania zgody pacjenta. Zgodnie z protokołem badania *cross-over* z grupy CTH do TIS nie był dozwolony.

## WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ

### Porównanie bezpośrednie TIS vs CTH

#### Skuteczność terapii

W ramach badania RATIONALE-303 wykazano, że leczenie TIS w porównaniu z CTH wiąże się z istotnym statystycznie:

[Redacted text block]

- wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby i 37-procentową redukcją ryzyka progresji choroby (HR = 63 [0,53; 0,75]),
- zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (RR = 3,21 [2,03; 5,10] NNT = 7 [5; 10])
- wydłużeniem czasu trwania odpowiedzi na leczenie (HR = 0,31 [0,165; 0,598]).

#### Bezpieczeństwo terapii

Stosowanie TIS w porównaniu z CTH wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia (TEAE; ang. *treatment-emergent adverse events*)  $\geq 3$ . stopnia (RR = 0,56 [0,50; 0,64]; NNT = 4 [3; 4]), ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE; ang. *serious adverse events*) związanych z leczeniem (RR = 0,59 [0,43; 0,80]; NNT = 11 [7; 29]), zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem (TRAЕ; ang. *treatment-related adverse events*; RR = 0,80 [0,75; 0,85]; NNT = 6 [5; 8], w tym TRAЕ  $\geq 3$ . stopnia (RR = 0,24 [0,19; 0,29]; NNT = 2 [2; 3]). W odniesieniu do poszczególnych TEAE leczenie TIS w porównaniu CTH wiązało się natomiast z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia:

- niedokrwistości (RR = 0,66 [0,54; 0,79]; NNT = 7 [5; 13]); w tym również o nasileniu  $\geq 3$ . stopnia (RR = 0,48 [0,26; 0,91]; NNT = 28 [15; 710]),
- zmniejszenia apetytu (RR = 0,69 [0,51; 0,92]; NNT = 14 [8; 69]),
- astenii (RR = 0,62 [0,46; 0,85]; NNT = 12 [7; 40], w tym również o nasileniu  $\geq 3$ . stopnia (RR = 0,24 [0,10; 0,59]; NNT = 25 [15; 85]),
- biegunki (RR = 0,55 [0,36; 0,85]; NNT = 17 [10; 75]),
- nudności (RR = 0,69 [0,48; 0,98]),

- spadku liczby białych krwinek (RR = 0,13 [0,08; 0,21]; NNT = 5 [4; 6]; w tym również o nasileniu  $\geq 3$ . stopnia (RR = 0,01 [0,001; 0,07]; NNT = 6 [5; 8]),
- leukopenii (0,17 [0,10; 0,28]; NNT = 5 [4; 6]); w tym również o nasileniu  $\geq 3$ . stopnia (RR = 0,01 [0,002; 0,09] NNT = 7 [5; 9]),
- spadku liczby neutrofilów (RR = 0,08 [0,05; 0,14]; NNT = 3 [3; 4]; w tym również o nasileniu  $\geq 3$ . stopnia (RR = 0,02 [0,01; 0,06]; NNT = 4 [4; 5]),
- łysienia (RR = 0,03 [0,01; 0,06]; NNT = 3 [2; 3]),
- neutropenii (RR = 0,06 [0,03; 0,11]; NNT = 4 [3; 5]; w tym o nasileniu  $\geq 3$ . stopnia (RR = 0,02 [0,01; 0,06] NNT = 4 [4; 5]),
- gorączki neutropenicznej (RR = 0,01 [0,0004; 0,12]; NNT = 8 [6; 12]), w tym również o nasileniu  $\geq 3$ . stopnia (0,01 [0,0004; 0,12]; NNT = 8 [6; 12]).

Leczenie TIS w porównaniu z CTH wiązało się z istotnie niższym ryzykiem występowania większości raportowanych TRAE, w tym o nasileniu  $\geq 3$ . stopnia. Znamienne statystycznie wyższe ryzyko w grupie TIS w porównaniu z CTH występowało jedynie w przypadku uznanej za związane z leczeniem niedoczynności tarczycy.

## Jakość życia pacjentów

W grupie TIS w porównaniu z CTH wykazano znamienne statystycznie poprawę globalnej jakości życia pacjentów, funkcjonowania fizycznego oraz zmniejszenia nasilenia zmęczenia ocenionych kwestionariuszem EORTC-QLQ- C30 w 18. tygodniu leczenia. Odnotowano również istotne statystycznie różnice pomiędzy porównywanymi grupami wskazujące na przewagę TIS nad CTH w odniesieniu do ogólnego obniżenia nasilenia objawów (wskaźnik objawów) oraz kaszlu i neuropatii obwodowej ocenianych kwestionariuszem EORTC-QLQ-LC30. Stosowanie TIS w porównaniu z CTH przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia ocenionego czasu do pogorszenia w zakresie ogólnego wskaźnika objawów duszności, kaszlu i neuropatii obwodowej ocenianych kwestionariuszem EORTC-QLQ-LC30.

### Porównanie pośrednie TIS vs ATEZO, NIV i NIN + DOC

## Skuteczność terapii

Na podstawie wyników przeprowadzonych porównań pośrednich wykazano istotną statystycznie przewagę TIS w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu z:

- NIN + DOC (HR = 0,77 [0,62; 0,95]).

## Bezpieczeństwo terapii

Porównanie pośrednie przeprowadzone metodą NMA wykazało statystycznie zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia TRAE  $\geq 3$ .stopnia. u pacjentów stosujących TIS w porównaniu z pacjentami

stosującymi ATEZO. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zakresie występowania TRAE  $\geq 3$ . stopnia pomiędzy TIS i NIV.

Porównanie o charakterze jakościowym wskazało, że poszczególne rodzaje TEAE  $\geq 3$ .st. i TRAE  $\geq 3$ .st raportowane były u znikomej liczby pacjentów zarówno stosujących TIS jak i ATEZO lub NIV. Częściej TEAE  $\geq 3$ .st wystąpiły u pacjentów stosujących terapię skojarzoną NIN + DOC – u ponad 30% pacjentów odnotowano zmniejszenie liczby neutrofilów., u 16% zmniejszenie liczby białych krwinek, a u 12% neutropenię.

## WNIOSKI

TIS stosowany w monoterapii to wysoce skuteczna i bezpieczna opcja leczenia pacjentów z zaawansowanym NDRP, będącym po niepowodzeniu leczenia pochodnymi platyny.

Wyniki badania rejestracyjnego RATIONALE-303 wykazały znamienne statystycznie przewagę TIS nad standardową CTH względem przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby oraz uzyskiwania odpowiedzi na leczenie. Leczenie TIS w porównaniu z CTH wiąże się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych, w tym zdarzeń o nasileniu co najmniej 3. stopnia. Wysoka skuteczność i bezpieczeństwo TIS ma swoje odzwierciedlenie w poprawie jakości życia pacjentów w porównaniu z pacjentami leczonymi CTH.



# 1. Wstęp

## 1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa monoterapii tislelizumabem (produkt leczniczy Tevimbra®) stosowanej u dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) będących po uprzednim leczeniu pochodnymi platyny i 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 [1].

## 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 (APD) [2].

**Tabela 1.**  
Populacja, interwencja, komparatory, wyniki oraz metodyka badań (PICOS) dla analizy

| Obszar                | Opis                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Populacja</b>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dorosli pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) po uprzednim leczeniu pochodnymi platyny, którzy spełniają kryteria proponowanego programu lekowego.</li> </ul>                                     |
| <b>Interwencja</b>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tislelizumab w monoterapii (TIS).</li> </ul>                                                                                                                                                                                 |
| <b>Komparator</b>     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atezolizumab w monoterapii (ATEZO),</li> <li>• niwolumab w monoterapii (NIV),</li> <li>• nintedanib + docetaksel (NIN + DOC),</li> <li>• chemioterapia jednolekowa (CTH; docetaksel (DOC) lub pemetreksed (PMX)).</li> </ul> |
| <b>Punkty końcowe</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeżycie całkowite,</li> <li>• progresja choroby,</li> <li>• odpowiedź na leczenie i czas jej trwania,</li> <li>• bezpieczeństwo terapii,</li> <li>• jakość życia pacjentów.</li> </ul>                                     |
| <b>Metodyka</b>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania kliniczne z randomizacją,</li> <li>• badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej),</li> <li>• przeglądy systematyczne,</li> <li>• porównania pośrednie.</li> </ul>                                               |

## 2. Metodyka analizy klinicznej

### 2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

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

- określenie kryteriów włączenia badań do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie źródeł informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie klinicznej,
- selekcja badań w oparciu o kryteria włączenia do analizy,
- 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

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

Strategia wyszukiwania badań została zaprojektowana celem odnalezienia doniesień naukowych dla ocenianej interwencji (TIS) oraz komparatorów (ATEZO, NIV, NIN + DOC oraz CTH). Spodziewając się braku badań bezpośrednio porównujących TIS z ATEZO, NIV i NIN + DOC przeprowadzono odrębne przeszukania ukierunkowane na identyfikację badań randomizowanych umożliwiających odpowiednie porównania. Przeszukania te oparto na:

[Redacted text block]

2. Przeszukaniu przeprowadzonym przez firmę HTA Consulting w ramach analizy klinicznej do wniosku o finansowanie leku Lumykras® w terapii NDRP, opublikowanym na BIP AOTMiT w



2022 roku [5], który następnie zaktualizowano w ramach niniejszej analizy klinicznej (Tabela 4). Przeszukanie to objęło identyfikację badań RCT dla NIN + DOC.

Tabela 2.

Kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej – przeszukanie 1. (dla interwencji – TIS)

| Obszar         | Kryteria włączenia                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Kryteria wykluczenia                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Populacja      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Dorośli pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) po uprzednim leczeniu pochodnymi platyny, którzy spełniają kryteria proponowanego programu lekowego.</li> </ul>                                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci leczeni w ramach 1. linii terapii zaawansowanego NDRP.</li> </ul>                                                                                                                                            |
| Interwencja    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Tislelizumab (TIS) w monoterapii.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>x</li> </ul>                                                                                                                                                                                                          |
| Komparator     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Atezolizumab w monoterapii (ATEZO),</li> <li>niwolumab w monoterapii (NIV),</li> <li>nintedanib + docetaksel (NIN + DOC),</li> <li>chemioterapia jednolekowa (CTH; docetaksel (DOC) lub pemetreksed (PMX).</li> </ul>                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>x</li> </ul>                                                                                                                                                                                                          |
| Punkty końcowe | <ul style="list-style-type: none"> <li>Przeżycie całkowite,</li> <li>progresja choroby,</li> <li>odpowiedź na leczenie i czas jej trwania,</li> <li>bezpieczeństwo terapii,</li> <li>jakość życia pacjentów.</li> </ul>                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>x</li> </ul>                                                                                                                                                                                                          |
| Metodyka       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną,</li> <li>badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej),</li> <li>przeglądy systematyczne,</li> <li>porównania pośrednie.</li> </ul>                                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Badania kliniczne bez randomizacji, w tym badania jednoramienne i badania bez grupy kontrolnej,</li> <li>opisy pojedynczych przypadków,</li> <li>opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi.</li> </ul> |
| Inne           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim,</li> <li>badania opublikowane w postaci pełnych tekstów,</li> <li>raporty z badań klinicznych i doniesienia konferencyjne (jako uzupełnienie do badań dostępnych w postaci pełnotekstowej).</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Badania opublikowane wyłącznie w formie doniesień konferencyjnych.</li> </ul>                                                                                                                                         |

Tabela 3.

Kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej – przeszukanie 2. (dla komparatorów ATEZO i NIV) – aktualizacja SLR

| Obszar         | Kryteria włączenia                                                                                                                                                   | Kryteria wykluczenia                                                                                                                                                                                                   |
|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Populacja      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Dorośli pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) po uprzednim leczeniu pochodnymi platyny.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci leczeni w ramach 1. linii terapii zaawansowanego NDRP</li> </ul>                                                                                                       |
| Interwencja    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Atezolizumab w monoterapii (ATEZO)</li> <li>Niwolumab w monoterapii (NIV).</li> </ul>                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>x</li> </ul>                                                                                                                                                                    |
| Komparator     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Chemioterapia jednolekowa (DOC).</li> </ul>                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>x</li> </ul>                                                                                                                                                                    |
| Punkty końcowe | <ul style="list-style-type: none"> <li>Przeżycie całkowite,</li> <li>progresja choroby,</li> <li>odpowiedź na leczenie,</li> <li>bezpieczeństwo terapii.</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>x</li> </ul>                                                                                                                                                                    |
| Metodyka       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną.</li> </ul>                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Badania kliniczne bez randomizacji, w tym badania jednoramienne i badania bez grupy kontrolnej,</li> <li>opisy pojedynczych przypadków,</li> <li>opracowania wtórne.</li> </ul> |
| Inne           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim,</li> </ul>                                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>x</li> </ul>                                                                                                                                                                    |



| Obszar | Kryteria włączenia                                                                                                                                                                                                                       | Kryteria wykluczenia |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
|        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• badania opublikowane w postaci pełnych tekstów,</li> <li>• raporty z badań klinicznych i doniesienia konferencyjne (jako uzupełnienie do badań dostępnych w postaci pełnotekstowej).</li> </ul> |                      |

**Tabela 4.**  
Kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej – przeszukanie 3. (dla komparatora NIN + DOC) – aktualizacja przeglądu systematycznego opublikowanego na BIP AOTMiT w 2022 roku [5]

| Obszar                | Kryteria włączenia                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Kryteria wykluczenia                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Populacja</b>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dorosli pacjenci z zaawansowanym NDRP, którzy otrzymali uprzednio co najmniej jedną linię leczenia systemowego.</li> </ul>                                                                                                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci leczeni w ramach 1. linii terapii zaawansowanego NDRP</li> </ul>                                                                                                             |
| <b>Interwencja</b>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nintedanib podawany w skojarzeniu z docetakselem (NIN+ DOC).</li> </ul>                                                                                                                                                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• x</li> </ul>                                                                                                                                                                          |
| <b>Komparator</b>     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chemioterapia jednolekowa (DOC).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• x</li> </ul>                                                                                                                                                                          |
| <b>Punkty końcowe</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przetrwanie całkowite,</li> <li>• progresja choroby,</li> <li>• odpowiedź na leczenie,</li> <li>• bezpieczeństwo terapii.</li> </ul>                                                                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• x</li> </ul>                                                                                                                                                                          |
| <b>Metodyka</b>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Artykuły przeglądowe i poglądowe,</li> <li>• przeglądy systematyczne,</li> <li>• badania nierandomizowane, w tym te bez grupy kontrolnej,</li> <li>• badania obserwacyjne.</li> </ul> |
| <b>Inne</b>           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim,</li> <li>• badania opublikowane w postaci pełnych tekstów,</li> <li>• raporty z badań klinicznych i doniesienia konferencyjne (jako uzupełnienie do badań dostępnych w postaci pełnotekstowej).</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania opublikowane wyłącznie w formie doniesień konferencyjnych.</li> </ul>                                                                                                         |

## 2.3. Wyszukiwanie badań

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany 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

Przeszukania elektronicznych baz informacji medycznej dla TIS przeprowadzono z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących interwencji i populacji.

Strategia wyszukiwania dla TIS 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 końcowej 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 TIS przedstawiono w Aneksie (Aneks A).

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

Przeszukanie źródeł informacji medycznej dla TIS przeprowadzono w maju 2024 roku, a jego aktualizację w październiku 2024 roku i marcu 2025 roku.

Ostatnie przeszukanie aktualizacyjne ukierunkowane na identyfikację badania dla NIN+ DOC w ramach przeszukania przeprowadzonego przez firmę HTA Consulting w ramach analizy klinicznej do wniosku o finansowanie leku Lumykras® w terapii NDRP, opublikowany na BIP AOTMiT w 2022 roku [5] przeprowadzono w lipcu 2022 roku. W ramach niniejszej analizy klinicznej (analiza firmy HTA Consulting) przeszukanie aktualizacyjne obu ww. przeszukań dla komparatorów przeprowadzono w grudniu 2024 roku i marcu 2025 roku.

### 2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji

W ramach przeszukań dla TIS oraz przeszukań aktualizacyjnych pozostałych dwóch przeszukań 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* [6]. 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 [7, 8].

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 [9].

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

## 2.5. Ekstrakcja danych

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

Ekstrakcja danych dotyczących tislelizumabu została przeprowadzona i opisana w taki sposób, że:

- jeżeli wynik pochodził z publikacji głównej<sup>1</sup> 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 (■■).

<sup>1</sup> Publikacje główne oznaczono w Rozdz. 3.

Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR)<sup>2</sup> 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, 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*). Wyniki dla punktów końcowych ciągłych prezentowano w postaci średniej i przedziału ufności (95%CI) oraz różnicy średnich (MD, *mean difference*). 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. Wszystkie wartości parametrów względnych i bezwzględnych zostały oszacowane na potrzeby niniejszej analizy klinicznej, chyba że w opisie wskazano inaczej.

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 dwa 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.

<sup>2</sup> Parametr względny OR był prezentowany w przypadku przedstawienia go przez autorów badania.

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

## ZESTAWIENIE JAKOŚCIOWE WYNIKÓW BADAŃ

Strona 18



## 3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

### 3.1. Przeszukanie dla interwencji

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 2806 pozycji bibliograficznych (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 2648 publikacji. Po wstępnej selekcji na podstawie tytułów i abstraktów do analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 40 publikacji.

Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło jedno randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną **RATIONALE-303** porównujące skuteczność i bezpieczeństwo TIS z CTH, opisane w 13 publikacjach.

Ponadto kryteria kwalifikacji spełniły 2 przeglądy systematyczne (2 publikacje). Nie zidentyfikowano natomiast żadnego badania dotyczącego efektywności rzeczywistej dla interwencji spełniającego kryteria kwalifikacji do analizy klinicznej (Tabela 5, Rysunek 1).



Z uwagi na brak badań porównujących w sposób bezpośredni TIS względem pozostałych komparatorów konieczne było przeprowadzenie wnioskowania pośredniego, a proces identyfikacji badań do tych porównań opisano w Rozdz.3.2. oraz w Rozdz. 3.3.

Tabela 5.  
Publikacje włączone do analizy klinicznej – przeszukanie dla interwencji

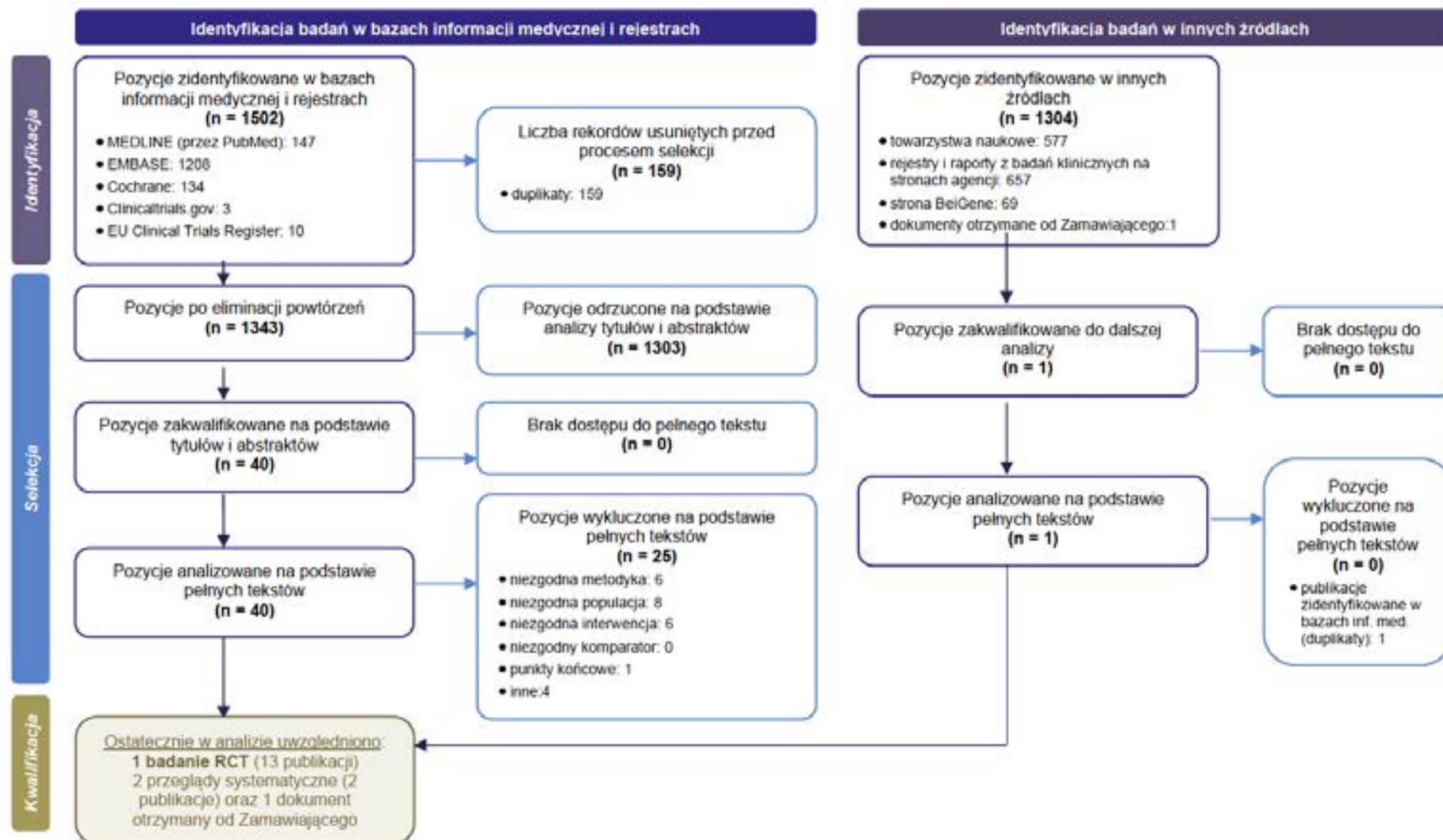
| L.p.                  | Publikacja  | Typ publikacji                  | Ref      |
|-----------------------|-------------|---------------------------------|----------|
| Badanie RATIONALE-303 |             |                                 |          |
| 1.                    | Zhou 2023*  | Publikacja pełnotekstowa        | [10]     |
| 2.                    | Cheng 2022  | Abstrakt i poster konferencyjny | [11, 12] |
| 3.                    | Fan 2021    | Abstrakt konferencyjny          | [13]     |
| 4.                    | Huang 2023  | Publikacja pełnotekstowa        | [14]     |
| 5.                    | Huang 2018  | Abstrakt i poster konferencyjny | [15, 16] |
| 6.                    | NCT03358875 | Raport z clinicaltrials.gov     | [17]     |
| 7.                    | Wang 2022   | Abstrakt konferencyjny          | [12, 18] |
| 8.                    | Zhou 2021a  | Abstrakt i poster konferencyjny | [19, 20] |
| 9.                    | Zhou 2021b  | Abstrakt i poster konferencyjny | [21, 22] |
| 10.                   | Zhou 2022a  | Abstrakt i poster konferencyjny | [23, 24] |
| 11.                   | Zhou 2022b  | Abstrakt i poster konferencyjny | [25, 26] |
| 12.                   | Zhou 2022c  | Abstrakt i poster konferencyjny | [27, 28] |



| L.p.                           | Publikacja                               | Typ publikacji           | Ref  |
|--------------------------------|------------------------------------------|--------------------------|------|
| 13.                            | Raport EMA oceniający tiselizumab w NDRP |                          | [29] |
| <b>Przeglądy systematyczne</b> |                                          |                          |      |
| 14.                            | <b>Sorkhabi 2023</b>                     | Publikacja pełnotekstowa | [30] |
| 15.                            | <b>Girard 2025</b>                       | Publikacja pełnotekstowa | [31] |
|                                |                                          |                          |      |
|                                |                                          |                          |      |

\*publikacja główna

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



### 3.2. Przeszukanie dla ATEZO i NIV

\_\_\_\_\_ kryteria włączenia do niniejszej analizy spełniło 6 badań randomizowanych dla ATEZO i NIV, które zostały również ujęte w NMA (Tabela 6). Ponadto autorzy NMA włączyli do sieci porównań 2 badania, które uwzględniają komparator niebędący przedmiotem niniejszej analizy (PBR, Tabela 7, Aneks B.2.3).

W wyniku przeprowadzonej przez autorów niniejszej analizy aktualizacji ww. SLR odnaleziono łącznie 1667 pozycji. Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 1260 publikacji. Po wstępnej selekcji na podstawie tytułów i abstraktów do analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 11 publikacji, jednak nie zidentyfikowano żadnego nowego badania spełniającego kryteria kwalifikacji do analizy klinicznej. Zidentyfikowano natomiast 2 nowe publikacje do wcześniej włączonych badań (Rysunek 2)

**Tabela 6.**  
Badania włączone do analizy klinicznej – przeszukanie dla komparatorów ATEZO i NIV

| L.p. | Badanie      | Porównanie   | Publikacja                                               | Typ publikacji           | Ref. |
|------|--------------|--------------|----------------------------------------------------------|--------------------------|------|
| 1.   | OAK          | ATEZO vs DOC | Rittmayer 2017                                           | Publikacja pełnotekstowa | [32] |
|      |              |              | Fechrenbacher 2018                                       | Publikacja pełnotekstowa | [33] |
|      |              |              | Raport EMA oceniający atezolizumab w NDRP                |                          | [34] |
| 2.   | POPLAR       | ATEZO vs DOC | Fechrenbacher 2016                                       | Publikacja pełnotekstowa | [35] |
| 3.   | IMpower210   | ATEZO vs DOC | Wu 2024                                                  | Publikacja pełnotekstowa | [36] |
| 4.   | CheckMate017 | NIV vs DOC   | Brahmer 2015                                             | Publikacja pełnotekstowa | [37] |
|      |              |              | Raport EMA oceniający niwolumab w płaskonabłonkowym NDRP |                          | [38] |
| 5.   | CheckMate057 | NIV vs DOC   | Borghaei 2015                                            | Publikacja pełnotekstowa | [39] |
| 6.   | CheckMate078 | NIV vs DOC   | Wu 2019                                                  | Publikacja pełnotekstowa | [40] |
|      |              |              | Lu 2021                                                  | Publikacja pełnotekstowa | [41] |
|      |              |              | Chang 2022                                               | Publikacja pełnotekstowa | [42] |

a) Raport obejmujący także wyniki badania POPLAR.

**Tabela 7.**  
Badania włączone do NMA uwzględniające interwencje niebędące przedmiotem niniejszej analizy

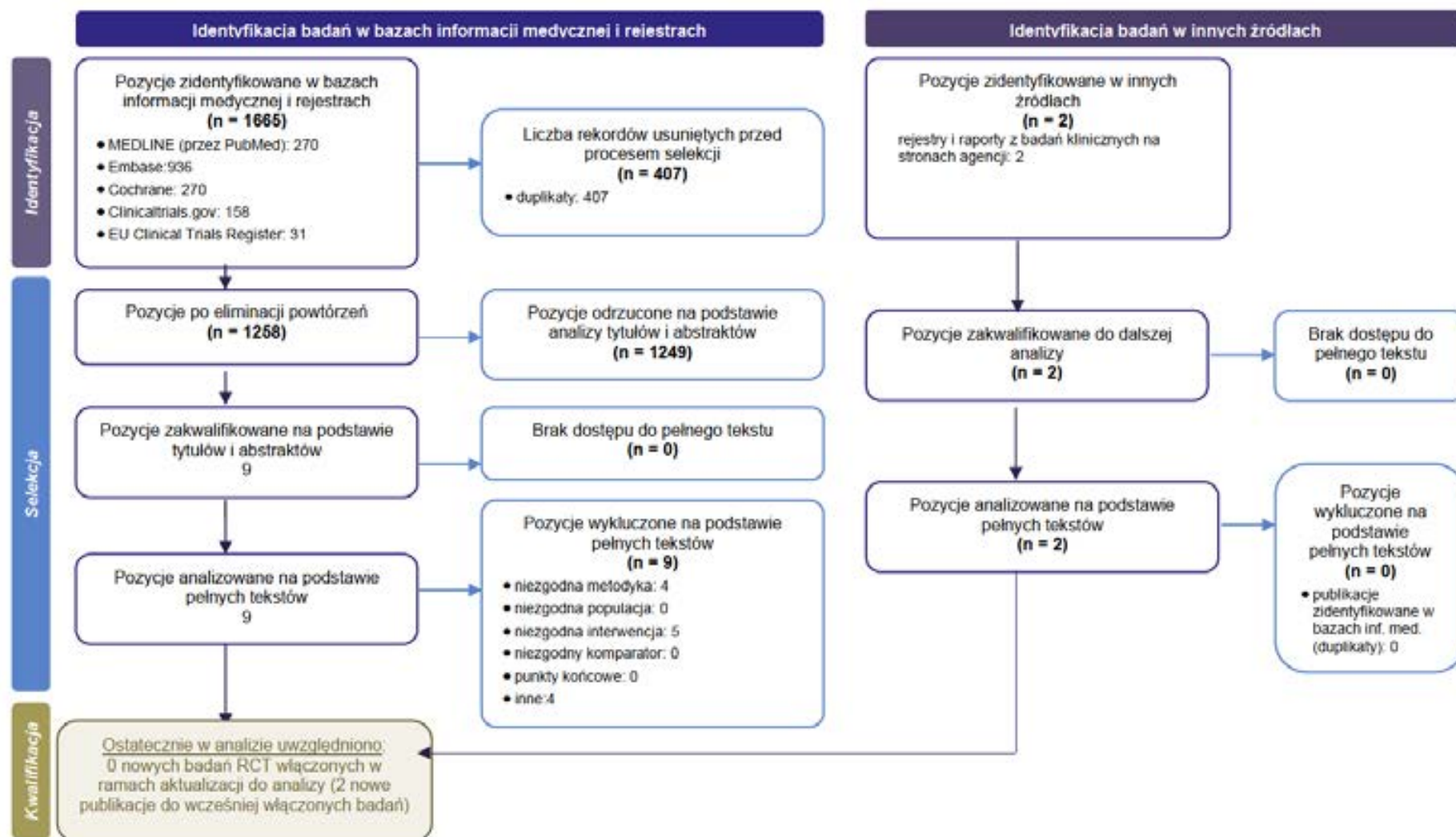
| L.p. | Badanie     | Porównanie | Publikacja  | Typ publikacji           | Ref. |
|------|-------------|------------|-------------|--------------------------|------|
| 1.   | KEYNOTE 033 | PBR vs DOC | Zhou 2020   | Abstrakt konferencyjny   | [43] |
| 2.   | KEYNOTE 010 | PBR vs DOC | Herbst 2016 | Publikacja pełnotekstowa | [44] |
|      |             |            | Herbst 2021 | Publikacja pełnotekstowa | [45] |

<sup>3</sup> Najważniejsze elementy metodyki SLR oraz NMA znajdują się w dokumentach źródłowych [3, 4].



Rysunek 2.

Schemat selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – przeszukiwanie aktualizacyjne SLR



### 3.3. Przeszukanie dla NIN + DOC

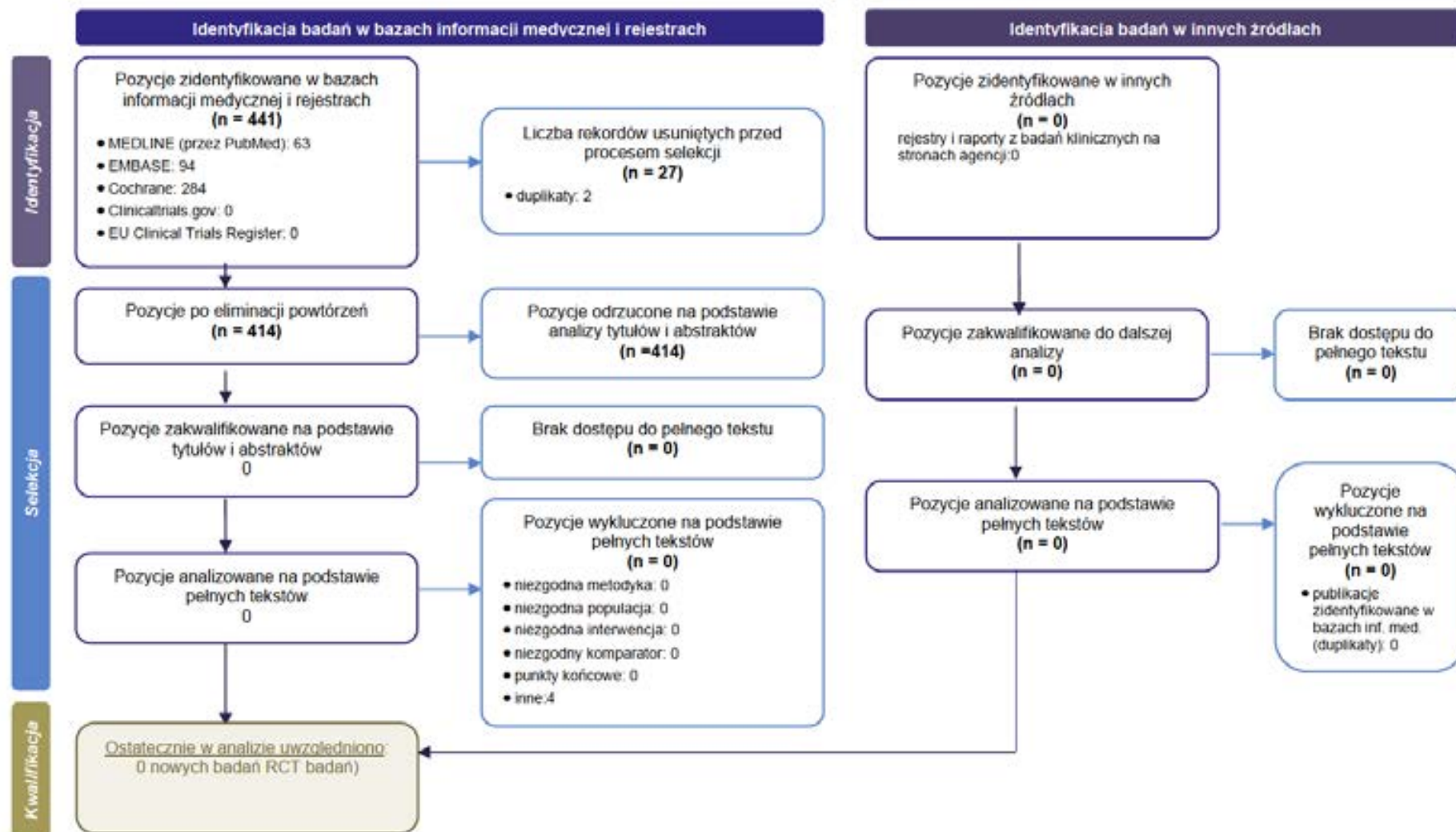
W ramach przeszukania z 2022 roku [5] zidentyfikowano jedno badanie randomizowane LUME-Lung1 opisyane w 4 publikacjach porównujące NIN + DOC z DOC.

W wyniku przeprowadzonej przez autorów niniejszej analizy aktualizacji ww. przeszukania odnaleziono łącznie 441 pozycji. Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 414 publikacji. Po wstępnej selekcji na podstawie tytułów i abstraktów do analizy w oparciu o pełne teksty nie zakwalifikowano żadnej publikacji. Ostatecznie więc kryteria włączenia do niniejszej analizy spełniło jedno badanie randomizowane LUME-Lung1 opisyane w 4 publikacjach (Tabela 8, Rysunek 3).

**Tabela 8.**  
Badanie LUME Lung1 włączone do analizy klinicznej – przeszukanie dla komparatora NIN + DOC

| Publikacja                                                                | Typ publikacji           | Ref. |
|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------|------|
| Reck 2014                                                                 | Publikacja pełnotekstowa | [46] |
| Novello 2015                                                              | Publikacja pełnotekstowa | [47] |
| Raport z clinicaltrials.gov NCT00805194                                   |                          | [48] |
| Raport agencji EMA z 2014 roku dotyczący produktu Varfogatef (nintedanib) |                          | [49] |

Rysunek 3.  
Schemat selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – aktualizacja przeszukania [5]





## 4. Charakterystyka i analiza homogeniczności badań

### 4.1. Badanie RATIONALE-303

Badanie RATIONALE-303 to wieloośrodkowa, otwarta próba kliniczna III fazy przeprowadzona w układzie grup równoległych (typ badania IIA wg AOTMiT). Celem badania było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa tislelizumabu (TIS) z CTH (docetaksel, DOC) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym NDRP, leczonych wcześniej z zastosowaniem chemioterapii opartej na pochodnych platyny (P-CTH).

W badaniu zastosowano randomizację w układzie 2:1 (TIS:CTH) ze stratyfikacją według typu histologicznego NDRP (płaskonabłonkowy vs niepłaskonabłonkowy), przebytych linii leczenia (2. vs 3.) i ekspresji PD-L1 ( $\geq 25\%$  vs  $< 25\%$ ). Randomizacja była wykonywana metodą permutowanych bloków i interaktywnego systemu odpowiedzi za pośrednictwem strony internetowej (ang. *interactive web-response technology*, IWRT).

Do badania włączano pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym NDRP, u których zastosowano uprzednio co najmniej 1 linię leczenia P-CTH w leczeniu nieoperacyjnej lokalnie zaawansowanej lub przerzutowej choroby. Wymogiem włączenia do badania był także stan sprawności  $\leq 1$  według ECOG. Z badania wykluczano pacjentów z mutacją EGFR lub translokacją w genie ALK.

Kryteria włączenia do badania spełniło 805 pacjentów (stanowiąc populację ITT), których przydzielono losowo do jednej z porównywanych grup:

- 535 do grupy TIS,
- 270 do grupy CTH (Rysunek 4).

Pacjenci otrzymywali leczenie według schematu:

- grupa badana: TIS dożylnie w dawce 200 mg co 3 tygodnie,
- grupa kontrolna: DOC w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> co 3 tygodnie.

Leczenie było prowadzone do momentu progresji choroby wg RECIST v1.1, nieakceptowanego poziomu toksyczności lub wycofania zgody pacjenta. Zgodnie z protokołem badania cross-over z grupy DOC do TIS nie był dozwolony. Po zakończeniu badania kolejne leczenie przeciwnowotworowe otrzymało 56% pacjentów przyjmujących TIS i 66% pacjentów przyjmujących DOC. Najczęściej stosowano CTH (40% vs 25%) i inhibitory kinazy białkowej (25% vs 27%). Po przerwaniu leczenia DOC 20% pacjentów otrzymało immunoterapię, podczas gdy w grupie TIS – 7% chorych.

Charakterystyka wyjściowa populacji badania była porównywalna między grupami. Mediana wieku pacjentów wynosiła w obu grupach 61 lat. Kobiety stanowiły 22% pacjentów w grupie TIS i 24% w grupie DOC. W populacji dominowali pacjenci rasy azjatyckiej (79% i 81% odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej). Zgodnie z kryteriami włączenia uczestnikami badania były osoby z wynikiem w skali ECOG wynoszącym 0–1, a u znacznej większości stopień sprawności wynosił 1 (78% i 81%). U 85% pacjentów w grupie badanej i 88% w grupie kontrolnej NDRP miał stadium przerzutowe, a najczęściej występowały przerzuty do kości (31% vs 29%). U większości uczestników badania ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosiła <25% (58% vs 57%). Nieco ponad połowa pacjentów w obu grupach charakteryzowała się niepłaskonabłonkowym typem histologicznym NDRP (54% vs 55%) u pozostałych pacjentów występował płaskonabłonkowy (46% vs 45%) NDRP. W obu grupach 85% pacjentów otrzymało wcześniej 1. linię leczenia systemowego. Pozostałe 15% leczonych było wcześniej 2. liniami leczenia.

Badanie RATIONALE-303 zostało zakończone, a wyniki raportowano dla 3 okresów obserwacji:

- w dniu odcięcia danych (*cut-off*) 10 sierpnia 2020 roku mediana okresu obserwacji wyniosła: TIS: 13,3 mies, DOC: 9,7 mies,
- w dniu odcięcia danych (*cut-off*) 15 lipca 2021 roku mediana okresu obserwacji wyniosła: TIS: 16 mies (zakres: 0,3–43,5), DOC: 10,7 mies (0,03–38,3)

Raportowano dodatkowo medianę okresu obserwacji dla pierwszorzędnego punktu końcowego (OS) (Tabela 9).

**Tabela 9.**  
Mediany okresu obserwacji raportowane w badaniu RATIONALE-303

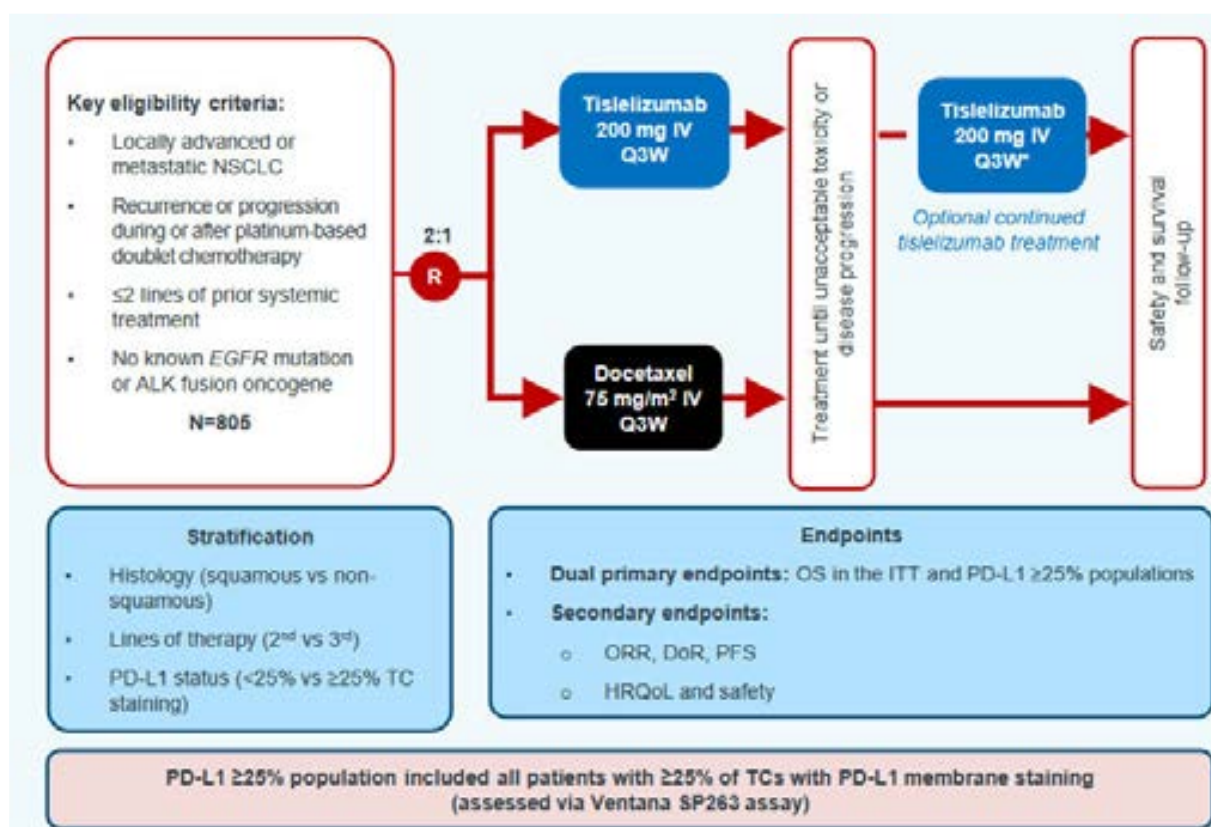
| Data odcięcia danych ( <i>cut-off</i> ) | Analiza                      | TIS                                | DOC                                | Ogółem                             |
|-----------------------------------------|------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
|                                         |                              | Mediana okresu obserwacji (zakres) | Mediana okresu obserwacji (zakres) | Mediana okresu obserwacji (zakres) |
| 10 sierpnia 2020                        | Skuteczność i bezpieczeństwo | 13,3 mies. (bd)                    | 9,7 mies. (bd)                     |                                    |
|                                         | Dodatkowa analiza OS         | 19,5 mies. (18,46–20,44)           | 17,0 mies. (15,47–19,61)           | 11,7 mies. (bd)                    |
| 15 lipca 2021                           | Skuteczność i bezpieczeństwo | 16,0 mies. (0,3–43,5)              | 10,7 (0,03–38,3)                   | 14,2 mies. (bd)                    |
|                                         | Dodatkowa analiza OS         | 31,1 mies. (29,54–31,64)           | 27,9 mies. (26,38–31,15)           | bd                                 |

Pierwszorzędnym punktem końcowym badania RATIONALE-303 było przeżycie całkowite (OS). Pozostałe punkty końcowe (drugorzędowe) to przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), odpowiedź na leczenie (ORR), określone jako odsetek pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź (CR) lub częściowa odpowiedź (PR), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) 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 w badaniu RATIONALE-303 oceniono jako niskie we wszystkich analizowanych obszarach. Mimo 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.. Szczegółowe charakterystyki wraz z oceną wiarygodności badania przedstawiono w Aneksie B (B.1).

**Rysunek 4.**  
**Schemat badania RATIONALE-303**



Źródło grafiki [25]

## 4.2. Analiza homogeniczności badań

### BADANIA WŁĄCZONE DO PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO METODĄ NMA

Niemal wszystkie włączone do analizy klinicznej badania (RATIONALE-303, OAK, POPLAR, IMpower210, CheckMate017, CheckMate057 i CheckMate078) zaprojektowano jako randomizowane,



badania III fazy. Wyjątek stanowiło badanie POPLAR, które było badaniem randomizowanym fazy II. Wszystkie prace miały charakter prób otwartych (bez zaślepienia), których pierwszorzędnym punktem końcowym było przeżycie całkowite. Zmiana leczenia (*cross-over*) prowadzonego w ramach grupy kontrolnej (CTH) była dopuszczalna w badaniu CheckMate078. W badaniu CheckMate078 pacjenci leczeni CTH, u których wystąpiła progresja choroby mogli rozpocząć leczenie NIV. Mediana okresu obserwacji badań wynosiła od 30 do 64,5 mies. (Tabela 10).

Nie obserwowano znacznych rozbieżności w zakresie charakterystyki populacji. Badania wykluczały pacjentów z mutacją EGFR lub rearanżacją ALK lub też dopuszczały włączenie takich pacjentów, ale pod warunkiem wcześniejszego leczenia ukierunkowanego z zastosowaniem inhibitorów kinaz tyrozynowych. W większości badań nie podano informacji o odsetku pacjentów stosujących leczenie z zastosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej. Jedynie w badaniu CheckMate017 podano, że tego typu leczenie zastosowało 9% i 10% w grupie badanej i kontrolnej. Umiarkowaną heterogeniczność obserwowano względem pochodzenia pacjentów. Badanie kliniczne dla TIS (RATIONALE-303) zostało przeprowadzone głównie wśród pacjentów pochodzenia azjatyckiego (79% vs 81%), podobnie w jednym z badań dla NIV (CheckMate078) dominowali pacjenci rasy azjatyckiej (91% w obu grupach). W badaniu IMpower210 dla ATEZO wszyscy pacjenci byli pochodzenia azjatyckiego. W pozostałych badaniach dominowali pacjenci rasy białej (70 do około 90%). Populacje pacjentów były zbliżone pod względem mediany wieku pacjentów (od 60 do 64 lat), stadium zaawansowania choroby oraz stanu sprawności wg ECOG oraz przebytych linii leczenia. We wszystkich badaniach nieco przeważał niepłaskonabłonkowy typ histologiczny NDRP. Jedynie w przypadku 2 badań dla NIV tj. CheckMate017 i CheckMate057 włączano wyłącznie pacjentów z jednym typem histologicznym, niemniej w pierwszym wymienionym badaniu był to typ płaskonabłonkowy, a w drugim niepłaskonabłonkowy. Ponadto do analizy klinicznej włączono trzecie badanie dla NIV (CheckMate078), które uwzględniało pacjentów zarówno z płaskonabłonkowym jak i niepłaskonabłonkowym typem nowotworu (Tabela 11). We wszystkich badaniach stosowano to samo dawkowanie DOC tj. 75 mg/m<sup>2</sup> dożylnie co 3 tygodnie.

Wyniki w grupie kontrolnej (CTH obejmująca docetaksel) w zakresie uzyskiwanych median OS i PFS były zbliżone w porównywanych badaniach (Tabela 12).

Jak zaznaczono w Rozdz.3.2 autorzy NMA uwzględnili w sieci 2 badania (KEYNOTE-010, KEYNOTE- 033), które uwzględniają komparator niebędący przedmiotem niniejszej analizy. Należy zaznaczyć, że oba badania były homogeniczne pod względem metodyki jak również populacji i wyników w grupie kontrolnej z badaniami włączonymi do analizy klinicznej (Tabela 10, Tabela 11, Tabela 12). Szerzej opisana analiza wszystkich badań włączonych do NMA znajduje się w dokumencie źródłowym NMA [3, 4].

Podsumowując, analiza homogeniczności wykazała, że pomiędzy badaniami włączonymi do NMA istnieją nieznaczne różnice w zakresie metodyki i charakterystyki populacji. Odnotowano wysoką homogeniczność w zakresie wyników w grupie kontrolnej. Wobec występowania nieznacznej heterogeniczności badań, zdecydowano o oparciu wnioskowania dotyczącego porównania TIS z ATEZO i NIV o porównanie pośrednie metodą NMA. Zidentyfikowane badania umożliwiły zbudowanie

sieci porównania pośredniego w odniesieniu do punktów końcowych takich jak OS, PFS oraz TRAE  $\geq 3$ .st. (Tabela 13).

## **BADANIA WŁĄCZONE DO PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO METODĄ BÜCHERA**

Stwierdzono pewne różnice pomiędzy badaniami RATIONALE-303 i LUME-Lung1 w zakresie ich metodyki oraz charakterystyki populacji. Badanie RATIONALE-303 było badaniem otwartym, w którym pierwszorzędnym punktem końcowym było OS. W badaniu LUME-Lung-1 zastosowano podwójne zaślepienie, a pierwszorzędnym punktem końcowym było PFS. Odpowiednio 85% i 15% pacjentów w badaniu RATIONALE-303 było leczonych w 2. i 3. linii leczenia, natomiast w badaniu LUME-Lung 1 wszyscy pacjenci otrzymywali wcześniej tylko jedną linię leczenia. Ponadto w badaniu RATIONALE-303 lokalnie zaawansowanym stadium zaawansowania choroby charakteryzowało się 12–16% chorych, w badaniu dla NIN + DOC było to ponad dwukrotnie więcej pacjentów (38%). Zbliżone odsetki badania LUME-Lung 1 charakteryzowały się płaskonabłonkowym jak i niepłaskonabłonkowym typem histologicznym (odpowiednio 45–46% i 42% oraz 54–55% i 53%). W obu badaniach DOC stosowany był dożylnie w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu 21-dniowego cyklu leczenia. Wyniki w grupie kontrolnej (DOC) w zakresie uzyskiwanych median OS i PFS były nieco wyższe w badaniu RATIONALE-303.

Mimo zidentyfikowanych i wymienionych wyżej różnic dotyczących metodyki i populacji pacjentów z badania RATIONALE-303 i LUME-Lung 1 zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego metodą Büchera, biorąc pod uwagę, że jest ono najlepszym dostępnym sposobem oceny efektywności klinicznej TIS względem NIN + DOC. Niemniej jednak wyniki tego porównania należy traktować z wysokim poziomem ostrożności.



Tabela 10.  
Ocena homogeniczności dotycząca badań włączonych do NMA w zakresie metodyki

| Badanie                                                                                | Porównanie   | Faza badania | Zaślepienie | Pierwszorzędowy punkt końcowy | Czynniki stratyfikacji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Możliwy cross-over | Najdłuższa mediana okresu obserwacji uwzględniona w analizie |
|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------|-------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------|
| RATIONALE-303                                                                          | TIS vs DOC   | III          | NIE         | OS                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• typ histologiczny NDRP (płaskonabłonkowy vs niepłaskonabłonkowy),</li> <li>• linia leczenia (1. vs 2.)</li> <li>• poziom ekspresji PD-L1 (<math>\geq 25\%</math> vs <math>&lt; 25\%</math>).</li> </ul>                                                                                                                                    | NIE                |                                                              |
| Badania włączone do NMA, które spełniają kryteria włączenia do niniejszej analizy      |              |              |             |                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                    |                                                              |
| OAK                                                                                    | ATEZO vs DOC | III          | NIE         | OS                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• typ histologiczny NDRP (płasko- vs niepłaskonabłonkowy),</li> <li>• ekspresja PD-L1 (<math>\geq 1</math> vs <math>&lt; 1</math>),</li> <li>• poprzednie linie leczenia</li> </ul>                                                                                                                                                          | NIE                | 47,7 mies.                                                   |
| POPLAR                                                                                 | ATEZO vs DOC | II           | NIE         | OS                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• typ histologiczny NDRP (płasko- vs niepłaskonabłonkowy),</li> <li>• ekspresja PD-L1 (<math>\geq 1</math> vs <math>&lt; 1</math>),</li> <li>• liczba poprzednich linii leczenia (1 vs 2)</li> </ul>                                                                                                                                         | NIE                | 48,6 mies.                                                   |
| IMpower210                                                                             | ATEZO vs DOC | III          | NIE         | OS                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• liczba poprzednich linii leczenia (1 vs 2);</li> <li>• typ histologiczny nowotworu w połączeniu ze statusem mutacji EGFR (niepłaskonabłonkowy z mutacjami EGFR vs niepłaskonabłonkowy bez mutacji EGFR vs płaskonabłonkowy),</li> <li>• status ekspresji PD-L1 (TC1/2/3 (<math>\geq 1\%</math>) vs TC0 (<math>\leq 1\%</math>))</li> </ul> | NIE                | ATEZO: 30,4 mies.<br>DOC: 27,8 mies                          |
| CheckMate-017                                                                          | NIV vs DOC   | III          | NIE         | OS                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wcześniejsze leczenie paklitakselem,</li> <li>• Lokalizacja ośrodka prowadzącego badanie (Stany Zjednoczone vs Kanada vs Europa vs reszta świata).</li> </ul>                                                                                                                                                                              | NIE                | Minimum 64,2 mies.                                           |
| CheckMate-057                                                                          | NIV vs DOC   | III          | NIE         | OS                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wcześniejsze leczenie podtrzymujące (tak vs nie), niepłaskonabłonkowy),</li> <li>• linia leczenia (2. vs 3.)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                    | NIE                | Minimum 64,5 mies.                                           |
| CheckMate-078                                                                          | NIV vs DOC   | III          | NIE         | OS                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ECOG (0 vs 1),</li> <li>• typ histologiczny NDRP (płasko- vs niepłaskonabłonkowy),</li> <li>• ekspresja PD-L1 (<math>\geq 1</math> vs <math>&lt; 1</math>)</li> </ul>                                                                                                                                                                      | TAK                | Minimum 37,3 mies.                                           |
| Badania włączone do NMA, które nie spełniają kryteriów włączenia do niniejszej analizy |              |              |             |                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                    |                                                              |
| KEYNOTE-010                                                                            | PBR vs DOC   | III          | NIE         | OS                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• stan sprawności wg ECOG (0 vs 1),</li> <li>• region (wschodnia Azja vs pozostałe regiony)</li> <li>• poziom ekspresji PD-L1 (<math>\geq 50\%</math> vs 1-49%)</li> </ul>                                                                                                                                                                   | TAK                | 67,4 mies.                                                   |

| Badanie                                                 | Porównanie       | Faza badania | Zaślepienie | Pierwszorzędowy punkt końcowy | Czynniki stratyfikacji                                                                                                                                                                                | Możliwy cross-over | Najdłuższa mediana okresu obserwacji uwzględniona w analizie |
|---------------------------------------------------------|------------------|--------------|-------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------|
| KEYNOTE-033                                             | PBR vs DOC       | III          | NIE         | OS                            | • Poziom ekspresji PD-L1 (≥50% vs 1-49%)                                                                                                                                                              | NIE                | 18,8 mies.                                                   |
| Badanie włączone do analizy klinicznej, nieuwjęte w NMA |                  |              |             |                               |                                                                                                                                                                                                       |                    |                                                              |
| LUME-Lung1                                              | NIN + DOC vs DOC | III          | TAK         | PFS                           | • ECOG (0 vs 1),<br>• typ histologiczny NDRP (płasko- vs niepłaskonabłonkowy),<br>• wcześniejsze stosowanie bewacyzumabu (tak vs nie płaskonabłonkowy)<br>• obecność przerzutów do mózgu (tak vs nie) | NIE                | 31,7 mies.                                                   |

Tabela 11.  
Ocena homogeniczności badań włączonych do NMA w zakresie charakterystyk populacji

| Badanie                                                                  | Leczenie | N   | Wiek (lata)* | Kobiety (%) | Rasa  |           |      | Typ histologiczny NDRP (%) |      | Stadium zaawansowania (%) |             | ECOG (%) |     | Poprzednie linie leczenia |     |    |
|--------------------------------------------------------------------------|----------|-----|--------------|-------------|-------|-----------|------|----------------------------|------|---------------------------|-------------|----------|-----|---------------------------|-----|----|
|                                                                          |          |     |              |             | Biała | Azjatycka | Inna | N                          | P    | Lokalnie zaawans.         | Przerzutowe | 0        | 1   | 1                         | 2   | >2 |
| RATIONALE-303                                                            | TIS      | 535 | 61 (28–88)   | 22%         | 17%   | 79%       | 3%   | 54%                        | 46%  | 16%                       | 84%         | 22%      | 78% | 85%                       | 15% | 0% |
|                                                                          | DOC      | 270 | 61 (32–81)   | 24%         | 16%   | 81%       | 3%   | 55%                        | 45%  | 12%                       | 88%         | 19%      | 81% | 85%                       | 15% | 0% |
| Badania uwzględniające komparatory będące przedmiotem niniejszej analizy |          |     |              |             |       |           |      |                            |      |                           |             |          |     |                           |     |    |
| OAK                                                                      | ATEZO    | 425 | 63 (33–82)   | 39%         | 71%   | 20%       | 9%   | 74%                        | 26%  | 26%                       | 74%         | 36%      | 64% | 75%                       | 25% | 0% |
|                                                                          | DOC      | 425 | 64 (34–85)   | 39%         | 70%   | 22%       | 8%   | 74%                        | 26%  | 26%                       | 74%         | 38%      | 62% | 75%                       | 25% | 0% |
| POPLAR                                                                   | ATEZO    | 144 | 62 (42–82)   | 35%         | bd    | bd        | bd   | 66%                        | 34%  | 6%                        | 94%         | 32%      | 68% | 65%                       | 35% | 0% |
|                                                                          | DOC      | 143 | 62 (36–84)   | 47%         | bd    | bd        | bd   | 66%                        | 34%  | 4%                        | 96%         | 32%      | 68% | 67%                       | 33% | 0% |
| IMpower210                                                               | ATEZO    | 377 | bd           | 28%         | 0%    | 100%      | 0%   | 66%                        | 34%  | 13%                       | 87%         | 19%      | 81% | 82%                       | 18% | 0% |
|                                                                          | DOC      | 188 | bd           | 28%         | 0%    | 100%      | 0%   | 67                         | 33%  | 13%                       | 87%         | 23%      | 77% | 81%                       | 19% | 0% |
| CheckMate017                                                             | NIV      | 135 | 62 (39–85)   | 18%         | 90%   | 3%        | 7%   | 0%                         | 100% | 21%                       | 78%         | 20%      | 79% | 99%                       | 1%  | 0% |
|                                                                          | DOC      | 137 | 64 (42–84)   | 29%         | 95%   | 1%        | 4%   | 0%                         | 100% | 18%                       | 82%         | 27%      | 73% | 100%                      | 0%  | 0% |
| CheckMate057                                                             | NIV      | 292 | 61 (37–84)   | 52%         | 91%   | 3%        | 6%   | 100%                       | 0%   | 7%                        | 93%         | 29%      | 71% | 88%                       | 12% | 0% |
|                                                                          | DOC      | 290 | 64 (21–85)   | 48%         | 92%   | 3%        | 5%   | 100%                       | 0%   | 8%                        | 92%         | 33%      | 67% | 89%                       | 11% | 0% |

| Badanie                                                                         | Leczenie  | N   | Wiek (lata)*            | Kobiety (%) | Rasa  |           |      | Typ histologiczny NDRP (%) |     | Stadium zaawansowania (%) |             | ECOG (%) |     | Poprzednie linie leczenia |     |    |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----|-------------------------|-------------|-------|-----------|------|----------------------------|-----|---------------------------|-------------|----------|-----|---------------------------|-----|----|
|                                                                                 |           |     |                         |             | Biała | Azjatycka | Inna | N                          | P   | Lokalnie zaawans.         | Przerzutowe | 0        | 1   | 1                         | 2   | >2 |
| CheckMate078                                                                    | NIV       | 338 | 60 (27–78)              | 22%         | 3%    | 91%       | 6%   | 61%                        | 39% | bd                        | bd          | 14%      | 86% | 99% <sup>b</sup>          | 0%  | 0% |
|                                                                                 | DOC       | 160 | 60 (38–78)              | 19%         | 3%    | 91%       | 6%   | 60%                        | 40% | bd                        | bd          | 13%      | 87% | 99%                       | 1%  | 0% |
| Badania nieuwzględniające komparatorów niniejszej analizy, ale wchodzące do NMA |           |     |                         |             |       |           |      |                            |     |                           |             |          |     |                           |     |    |
| KEYNOTE-010                                                                     | PBR       | 344 | 63 (56–69)              | 38%         | 72%   | 21%       | 7%   | 70%                        | 22% | 16%                       | 84%         | 36%      | 64% | 71%                       | 19% | 0% |
|                                                                                 | DOC       | 343 | 62 (56–69)              | 39%         | 73%   | 21%       | 6%   | 70%                        | 19% | 12%                       | 88%         | 38%      | 32% | 69%                       | 22% | 0% |
| KEYNOTE-033                                                                     | PBR       | 213 | 61 (28–83)              | 26%         | 0%    | 100%      | 0%   | 57%                        | 38% | 7%                        | 93%         | 12%      | 88% | 87%                       | 7%  | bd |
|                                                                                 | DOC       | 212 | 61 (34–81)              | 23%         | 0%    | 100%      | 0%   | 53%                        | 42% | 10%                       | 90%         | 19%      | 91% | 79%                       | 12% | bd |
| Badanie włączone do analizy klinicznej, nieuwjęte w NMA                         |           |     |                         |             |       |           |      |                            |     |                           |             |          |     |                           |     |    |
| LUME-Lung-1                                                                     | NIN + DOC | 655 | 60 (53–67) <sup>c</sup> | 27%         | 81%   | 18%       | 1%   | 53%                        | 42% | 38%                       | 61%         | 29%      | 71% | 100%                      | 0%  | 0% |
|                                                                                 | DOC       | 659 | 60 (54–66) <sup>a</sup> | 27%         | 80%   | 19%       | 1%   | 53%                        | 42% | 38%                       | 62%         | 29%      | 71% | 100%                      | 0%  | 0% |

N – niepłaskonabłonkowy; P – płaskonabłonkowy

a) Mediana (zakres)

b) Jedna osoba leczona w 1. linii

c) Mediana (IQR).



Tabela 12.

Ocena homogeniczności dotycząca badań włączonych do NMA w zakresie wyników w grupie kontrolnej obejmującej docetaksel

| Badanie (interwencja)                                                             | Mediana okresu obserwacji | Mediana OS [95% CI]    | Mediana PFS [95% CI]              |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------|-----------------------------------|
| RATIONALE-303 (TIS)                                                               |                           |                        | 2,6 mies. [2,2; 3,8]              |
| Badania włączone do NMA, które spełniają kryteria włączenia do niniejszej analizy |                           |                        |                                   |
| OAK (ATEZO)                                                                       | 47,7 mies.                | 9,8 mies. [8,8; 11,3]  | 3,8 mies. [3,3; 4,1]              |
| POPLAR (ATEZO)                                                                    | 48,6 mies.                | 9,7 mies. [8,6; 12,0]  | 3,0 mies. [2,8; 4,1]              |
| IMpower210 (ATEZO)                                                                | 27,8 mies.                | 9,9 mies. [7,8; 13,9]  | 2,9 mies. [2,7; 4,1]              |
| CheckMate017 (NIV)                                                                | Minimum 64,2 mies.        | 6,0 mies. [5,1; 7,3]   | 2,6 mies. [2,1; 3,5]              |
| CheckMate057 (NIV)                                                                | Minimum 64,5 mies.        | 9,5 mies. [8,1; 10,7]  | 4,4 mies. [3,4; 4,9]              |
| CheckMate078 (NIV)                                                                | Minimum 37,3 mies.        | 9,5 mies. [7,6; 11,2]  | 2,8 mies. [1,8; 3,0]              |
| Badania nieuwzględniające komparatorów niniejszej analizy, ale wchodzące do NMA   |                           |                        |                                   |
| KEYNOTE-010 (PBR)                                                                 | 67,4 mies.                | 8,4 mies. [7,6; 9,5]   | 3,0 mies. [2,3; 4,0]              |
| KEYNOTE-033 (PBR)                                                                 | 18,8 mies.                | 10,6 mies. [8,7; 12,5] | 3,0 mies. [2,3; 4,0]              |
| Badanie włączone do analizy klinicznej, nieuwjęte w NMA                           |                           |                        |                                   |
| LUME-Lung1 (NIN + DOC)                                                            | 31,7 mies.                | 9,1 mies. [4,8; 17,2]  | 3,0 mies. [1,4; 5,7] <sup>a</sup> |

Tabela 13.

Podejście do analizy poszczególnych punktów końcowych w ramach porównania TIS z komparatorami stosowanych u pacjentów z NDRP w ≥2 linii leczenia

| Komparator dla TIS | OS                                              | PFS                                                        | Odpowiedź na leczenie                                                                          | Bezpieczeństwo |
|--------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| CTH                | Porównanie bezpośrednie (badanie RATIONALE-303) |                                                            |                                                                                                |                |
| NIV, ATEZO         | Porównanie pośrednie metodą NMA                 | Zestawienie wyników                                        | Porównanie pośrednie metodą NMA (TRAE ≥3 st.) oraz zestawienie szczegółowych TEAE i TRAE ≥3 st |                |
| NIN + DOC          | Porównanie pośrednie metodą Büchera             | Porównanie pośrednie metodą Büchera<br>Zestawienie wyników |                                                                                                |                |

## 5. Wyniki analizy klinicznej

### 5.1. Porównanie bezpośrednie TIS vs CTH

#### 5.1.1. Przeżycie całkowite

Stosowanie TIS w porównaniu z DOC przyczyniło się do istotnej statystycznie, ponad 30-procentowej redukcji ryzyka wystąpienia zgonu (Tabela 14, Wykres 1).

W 12. miesiącu od randomizacji estymowany odsetek pacjentów z przeżyciem wyniósł 62% w grupie leczonej TIS i 50% w grupie otrzymującej DOC. W 24 miesiącu odsetki wyniosły odpowiednio 37% i 24% (Tabela 15, Wykres 1).

Autorzy badania RATIONALE-303 przeprowadzili analizę w warstwach dla przeżycia całkowitego, w której uwzględniono m.in. ekspresję PD-L1, histologię NDRP, palenie tytoniu oraz liczbę wcześniejszych linii terapii. W wyniku przeprowadzonych analiz warstwowych dla przeżycia całkowitego nie stwierdzono interakcji pomiędzy większością analizowanymi podgrupami, co oznacza, że przewaga TIS nad grupą kontrolną dotyczy całej analizowanej populacji, niezależnie od obecności lub braku porównywanych cech. (Tabela 16, Wykres 2).

**Tabela 14.**  
Przeżycie całkowite (OS) w badaniu RATIONALE-303 dla porównania bezpośredniego TIS vs CTH stosowanych u pacjentów z NDRP w  $\geq 2$  linii leczenia

| Mediana okresu obserwacji                                                           | TIS |                                                                                     | CTH |                                                                                      | TIS vs CTH                                                                            |         |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------|
|                                                                                     | N   | Mediana [95%CI]                                                                     | N   | Mediana [95%CI]                                                                      | HR [95% CI]                                                                           | P**     |
|  | 535 |  | 270 |  |  | bd      |
| 16 mies. vs 10,7 mies.                                                              | 535 | 16,9 mies. [15,2; 19,1]                                                             | 270 | 11,9 mies. [9,6; 13,5]                                                               | 0,66 [0,56; 0,79]                                                                     | <0,0001 |
| 13,3 mies. vs 9,7 mies.*                                                            | 535 | 17,2 mies. [15,28; 20,04]                                                           | 270 | 11,9 mies [10,18; 13,93]                                                             | 0,64 [0,53; 0,78]                                                                     | <0,0001 |

\*\*Wartość raportowana przez autorów badania.

a) Dane pochodzą z posteru konferencyjnego Zhou 2021b.

**Tabela 15.**  
Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym (OS) w badaniu RATIONALE-303 dla porównania bezpośredniego TIS vs CTH stosowanych u pacjentów z NDRP w  $\geq 2$  linii leczenia

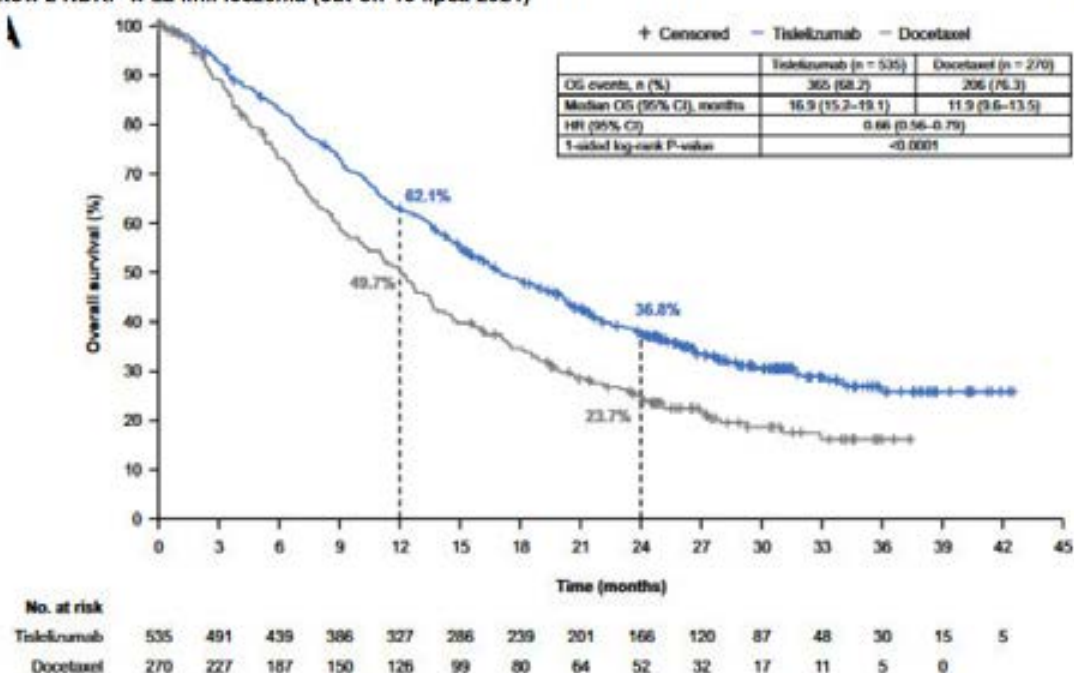
| Czas od randomizacji | TIS |                                      | CTH |                                      |
|----------------------|-----|--------------------------------------|-----|--------------------------------------|
|                      | N   | Estymowany odsetek pacjentów [95%CI] | N   | Estymowany odsetek pacjentów [95%CI] |
| 12 mies.             | 535 | 62,1% [bd]                           | 270 | 49,7% [bd]                           |
| 24 mies.             |     | 36,8% [bd]                           |     | 23,7% [bd]                           |

Cut-off 15 lipca 2021, mediana okresu obserwacji: 16 mies. (TIS) vs 10,7 mies. (DOC)



Wykres 1.

Przeżycie całkowite (OS) w badaniu RATIONALE-303 dla porównania bezpośredniego TIS vs CTH stosowanych u pacjentów z NDRP w  $\geq 2$  linii leczenia (cut-off 15 lipca 2021)



Źródło grafiki: Zhou 2023 [10]. Mediana okresu obserwacji: 16 mies. (TIS) vs 10,7 mies. (DOC).

Tabela 16.

Analiza w warstwach dla przeżycia całkowitego (OS) dla porównania TIS vs CTH – RATIONALE-303 (cut-off 15 lipca 2021)

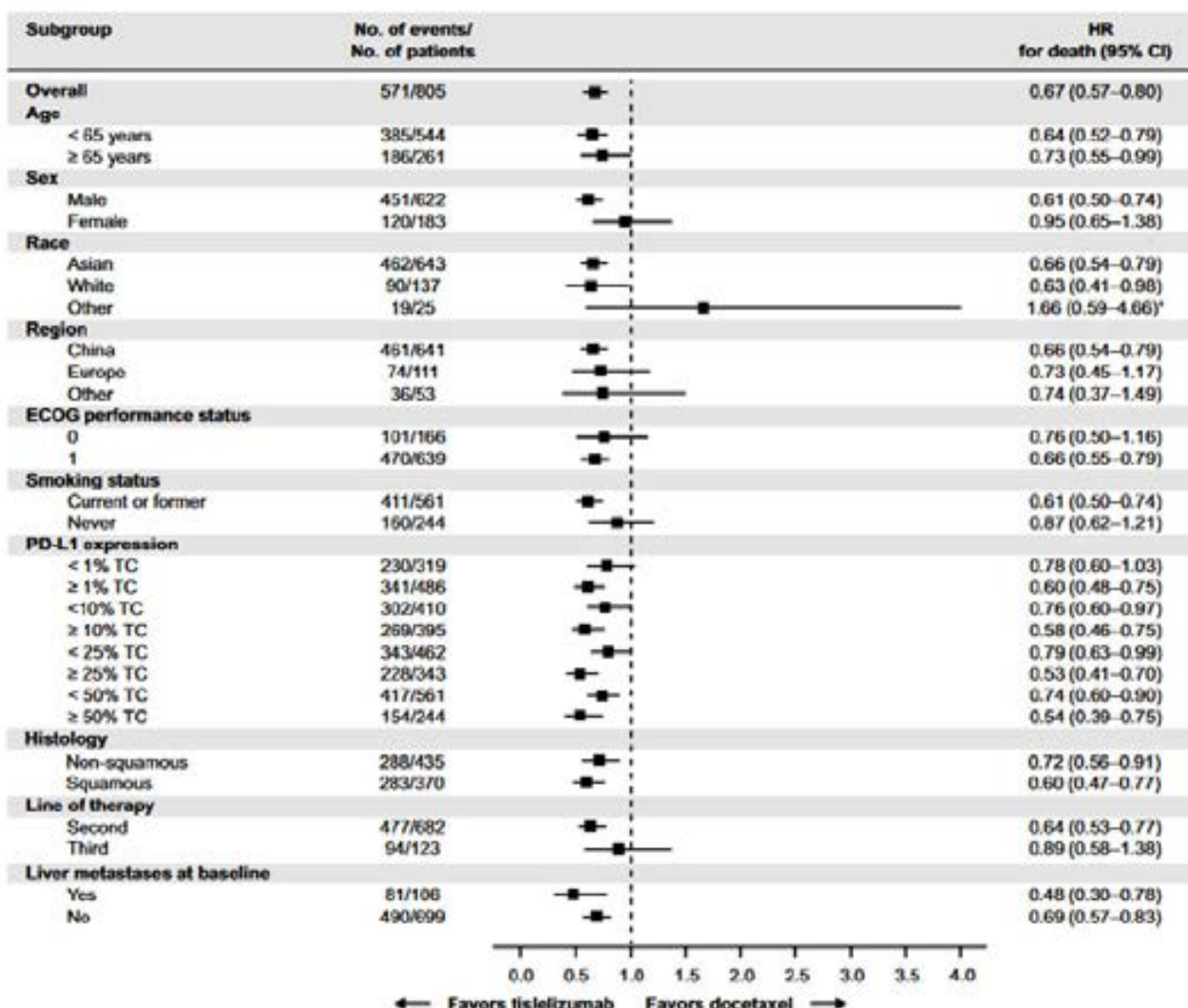
| Podgrupa        |                           | n/N     | TIS vs CTH        |                          |
|-----------------|---------------------------|---------|-------------------|--------------------------|
|                 |                           |         | HR [95% CI]       | Wartość p dla interakcji |
| Ogółem          |                           | 571/805 | 0,67 [0,57; 0,80] | x                        |
| Wiek            | <65                       | 385/544 | 0,64 [0,52; 0,79] | 0,486                    |
|                 | $\geq 65$                 | 186/261 | 0,73 [0,55; 0,99] |                          |
| Płeć            | Męska                     | 451/622 | 0,61 [0,50; 0,74] | 0,039                    |
|                 | Żeńska                    | 120/183 | 0,95 [0,65; 1,38] |                          |
| Rasa            | Azjatycka                 | 462/643 | 0,66 [0,54; 0,79] | 0,216                    |
|                 | Biała                     | 90/137  | 0,63 [0,41; 0,98] |                          |
|                 | Inna                      | 19/25   | 1,66 [0,59; 4,66] |                          |
| Region          | Chiny                     | 461/641 | 0,66 [0,54; 0,79] | 0,891                    |
|                 | Europa                    | 74/111  | 0,73 [0,45; 1,17] |                          |
|                 | Inny                      | 36/53   | 0,74 [0,37; 1,49] |                          |
| ECOG            | 0                         | 101/166 | 0,76 [0,50; 1,16] | 0,547                    |
|                 | 1                         | 470/639 | 0,66 [0,55; 0,79] |                          |
| Palenie tytoniu | Obecnie lub w przeszłości | 411/561 | 0,61 [0,50; 0,74] | 0,069                    |
|                 | Nigdy                     | 160/244 | 0,87 [0,62; 1,21] |                          |
| PD-L1           | <1%                       | 230/319 | 0,78 [0,60; 1,03] | 0,149                    |
|                 | $\geq 1\%$                | 341/486 | 0,60 [0,48; 0,75] |                          |
|                 | <10%                      | 302/410 | 0,76 [0,60; 0,97] | 0,135                    |
|                 | $\geq 10\%$               | 269/395 | 0,58 [0,46; 0,75] |                          |

| Podgrupa             |                     | n/N     | TIS vs CTH        |                          |
|----------------------|---------------------|---------|-------------------|--------------------------|
|                      |                     |         | HR [95% CI]       | Wartość p dla interakcji |
|                      | <25%                | 343/462 | 0,79 [0,63; 0,99] | 0,029                    |
|                      | ≥25%                | 228/343 | 0,53 [0,41; 0,70] |                          |
|                      | <50%                | 417/561 | 0,74 [0,60; 0,90] | 0,106                    |
|                      | ≥50%                | 154/244 | 0,54 [0,39; 0,75] |                          |
| Histologia           | Nieplaskonabłonkowy | 288/435 | 0,72 [0,56; 0,91] | 0,296                    |
|                      | Plaskonabłonkowy    | 283/370 | 0,60 [0,47; 0,77] |                          |
| Linia terapii        | 2                   | 477/682 | 0,64 [0,53; 0,77] | 0,175                    |
|                      | 3                   | 94/123  | 0,89 [0,58; 1,38] |                          |
| Przerzuty do wątroby | Tak                 | 81/106  | 0,48 [0,30; 0,78] | 0,171                    |
|                      | Nie                 | 490/699 | 0,69 [0,57; 0,83] |                          |

Mediana okresu obserwacji: 16 mies. (TIS) vs 10,7 mies. (DOC).

## Wykres 2.

Analiza w warstwach dla przeżycia całkowitego (OS) dla porównania TIS vs CTH – RATIONALE-303 (cut-off 15 lipca 2021)



Źródło grafiki: Zhou 2023 [10]. Mediana okresu obserwacji: 16 mies. (TIS) vs 10,7 mies. (DOC).



### 5.1.2. Progresja choroby

Stosowanie TIS wiązało się z istotnym statystycznie, 37-procentowym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia progresji choroby ocenianej przez badacza w porównaniu ze stosowaniem CTH. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 4,2 mies. w grupie badanej i 2,6 mies. w grupie kontrolnej (Tabela 17, Wykres 3). Estymowane odsetki pacjentów bez progresji choroby w 12. i 18. miesiącu od randomizacji wynosiły odpowiednio 45% vs 25% oraz 24% vs 7% w grupie TIS i CTH (Tabela 18, Wykres 3).

Tabela 17.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu RATIONALE-303 dla porównania bezpośredniego TIS vs CTH stosowanych u pacjentów z NDRP w  $\geq 2$  linii leczenia – ocena badacza

| Mediana okresu obserwacji            | TIS |                        | CTH |                        | TIS vs CTH               |                |
|--------------------------------------|-----|------------------------|-----|------------------------|--------------------------|----------------|
|                                      | N   | Mediana [95%CI]        | N   | Mediana [95%CI]        | HR [95% CI]              | P <sup>a</sup> |
| 16 mies. vs 10,7 mies.               | 535 | 4,2 mies. [3,9; 5,5]   | 270 | 2,6 mies. [2,2; 3,8]   | <b>0,63 [0,53; 0,75]</b> | <0,0001        |
| 13,3 mies. vs 9,7 mies. <sup>b</sup> | 535 | 4,1 mies. [3,75; 5,03] | 270 | 2,6 mies. [2,17; 3,78] | <b>0,64 [0,53; 0,76]</b> | <0,0001        |

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

b) Dane pochodzą z posteru konferencyjnego Zhou 2021b.

Tabela 18.

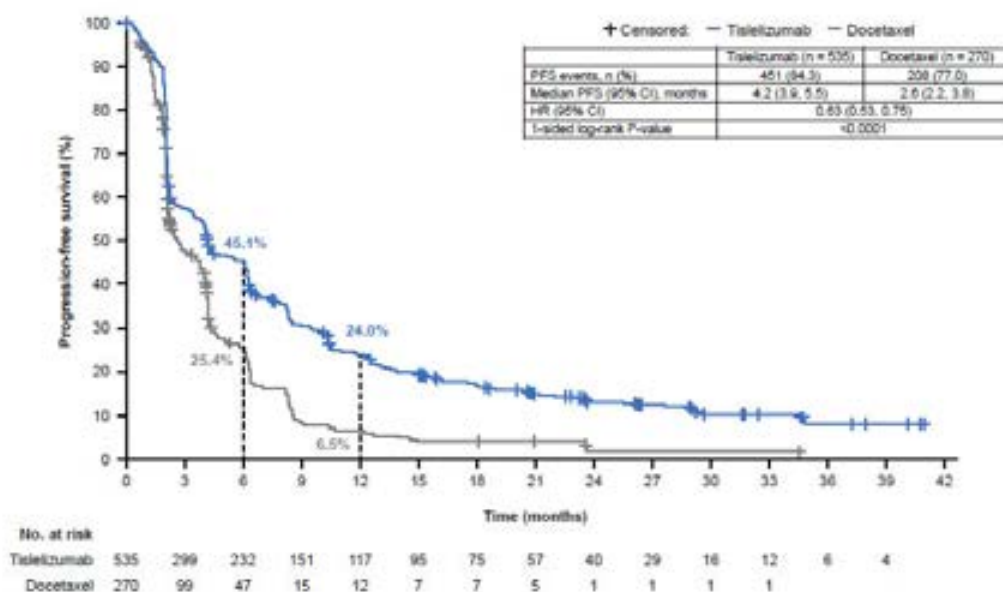
Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji (PFS) w badaniu RATIONALE-303 dla porównania bezpośredniego TIS vs CTH stosowanych u pacjentów z NDRP w  $\geq 2$  linii leczenia

| Czas od randomizacji | TIS |                                      | CTH |                                      |
|----------------------|-----|--------------------------------------|-----|--------------------------------------|
|                      | N   | Estymowany odsetek pacjentów [95%CI] | N   | Estymowany odsetek pacjentów [95%CI] |
| 6 mies.              | 535 | 45,1% [bd]                           | 270 | 25,4% [bd]                           |
| 12 mies.             |     | 24,0% [bd]                           |     | 6,5% [bd]                            |

a) Mediana okresu obserwacji 16 mies. vs 10,7 mies.

Wykres 3.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu RATIONALE-303 dla porównania bezpośredniego TIS vs CTH stosowanych u pacjentów z NDRP w  $\geq 2$  linii leczenia (cut-off 15 lipca 2021)



Źródło grafiki: Zhou 2023 [10]. Mediana okresu obserwacji: 16 mies. (TIS) vs 10,7 mies. (DOC).

### 5.1.3. Odpowiedź na leczenie

Stosowanie TIS w porównaniu z CTH wiązało się ze znamienym statystycznie zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie ocenianej przez badacza. Prawdopodobieństwo uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie było ponad trzykrotnie wyższe w grupie stosującej TIS w porównaniu z CTH (Tabela 19).

Stosowanie TIS w porównaniu z CTH wiązało się także z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu trwania odpowiedzi na leczenie. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie TIS wyniosła 13,5 mies., przy ponad dwukrotnie krótszej medianie dla CTH (6 mies.; Tabela 20, Wykres 4).

**Tabela 19.**  
Odpowiedź na leczenie w badaniu RATIONALE-303 dla porównania bezpośredniego TIS vs CTH stosowanych u pacjentów z NDRP w ≥2 linii leczenia – ocena badacza

| Punkt końcowy                                | TIS           | CTH           | TIS vs CTH         |                       |
|----------------------------------------------|---------------|---------------|--------------------|-----------------------|
|                                              | n/N (%)       | n/N (%)       | RR [95% CI]        | NNT/RD [95% CI]       |
| Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)           | 121/535 (23%) | 19/270 (7%)   | 3,21 [2,03; 5,10]  | NNT = 7 [5; 10]       |
| Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)         | 9/535 (2%)    | 1/270 (<1%)   | 4,54 [0,58; 35,67] | NNT = 77 [39; 31080]  |
| Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)         | 112/535 (21%) | 18/270 (7%)   | 3,14 [1,95; 5,05]  | NNT = 8 [6; 11]       |
| Stabilna choroba (SD) <sup>a</sup>           | 157/535 (29%) | 91/270 (34%)  | 0,87 [0,70; 1,08]  | RD 0,04 [-0,11; 0,02] |
| Progresja choroby (PD)                       | 198/535 (37%) | 104/270 (39%) | 0,96 [0,80; 1,16]  | -0,02 [-0,09; 0,06]   |
| Wskaźnik kontroli choroby (DCR) <sup>b</sup> | 298/535 (56%) | 114/270 (42%) | 1,32 [1,13; 1,55]  | NNT = 8 [5; 17]       |

Dane pochodzą z raportu EMA. Mediana okresu obserwacji 16 mies. vs 10,7 mies.

a) Pozytywny punkt końcowy.

b) DCR = CR + PR + SD; ORR = CR + PR.

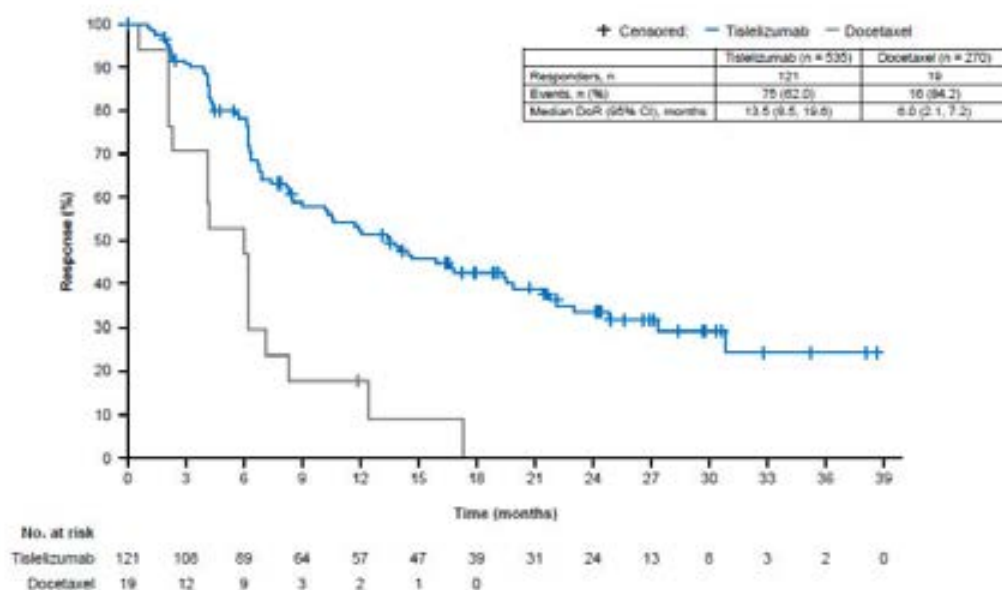
**Tabela 20.**  
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) w badaniu RATIONALE-303 dla porównania bezpośredniego TIS vs CTH stosowanych u pacjentów z NDRP w ≥2 linii leczenia

| Mediana okresu obserwacji | TIS |                          | CTH |                        | TIS vs CTH          |   |
|---------------------------|-----|--------------------------|-----|------------------------|---------------------|---|
|                           | N   | Mediana [95%CI]          | N   | Mediana [95%CI]        | HR [95% CI]         | p |
| 16 mies. vs 10,7 mies.    | 535 | 13,5 mies. [8,5; 19,6]   | 270 | 6,0 mies. [2,1; 7,2]   | x                   | x |
| 13,3 mies. vs 9,7 mies.   | 535 | 13,5 mies. [8,54; 21,78] | 270 | 6,2 mies. [2,10; 7,16] | 0,31 [0,165; 0,598] | x |



**Wykres 4.**

**Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) ) w badaniu RATIONALE-303 dla porównania bezpośredniego TIS vs CTH stosowanych u pacjentów z NDRP w  $\geq 2$  linii leczenia (cut-off 15 lipca 2021)**



Źródło grafiki: publikacja Zhou 2023 [10]. Mediana okresu obserwacji 16 mies. vs 10,7 mies.

## 5.1.4. Zaprzeszanie terapii

W grupie leczonej TIS w porównaniu z pacjentami przyjmującymi CTH wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka zaprzestania terapii niezależnie od przyczyny oraz progresji choroby w obrazie radiologicznym (Tabela 21).

**Tabela 21.**

**Zaprzeszanie terapii w badaniu RATIONALE-303 dla porównania bezpośredniego TIS vs CTH stosowanych u pacjentów z NDRP w  $\geq 2$  linii leczenia**

| Przyczyna zaprzestania terapii             | TIS           | CTH           | TIS vs CTH        |                     |
|--------------------------------------------|---------------|---------------|-------------------|---------------------|
|                                            | n/N (%)       | n/N (%)       | RR [95% CI]       | NNT/RD [95% CI]     |
| Ogółem                                     | 468/534 (88%) | 255/258 (99%) | 0,89 [0,86; 0,92] | NNT = 9 [7; 13]     |
| Progresja choroby w obrazie radiologicznym | 229/534 (43%) | 168/258 (65%) | 0,66 [0,58; 0,75] | NNT = 5 [4; 7]      |
| Utrata korzyści klinicznej                 | 121/534 (23%) | bd            | x                 | x                   |
| Zdarzenia niepożądane                      | 61/534 (11%)  | 32/258 (12%)  | 0,92 [0,62; 1,38] | -0,01 [-0,06; 0,04] |
| Kliniczna progresja choroby                | 23/534 (4%)   | 15/258 (6%)   | 0,74 [0,39; 1,40] | -0,02 [-0,05; 0,02] |

Mediana okresu obserwacji 16 mies. vs 10,7 mies.

## 5.1.5. Zdarzenia niepożądane

Mediana ekspozycji na leczenie była ponad dwukrotnie dłuższa w grupie leczonej TIS w porównaniu z CTH (Tabela 26).

Dla okresu obserwacji wynoszącego 16 mies. vs 10,7 mies. (TIS vs CTH) w grupie TIS w porównaniu do CTH odnotowano istotnie statystycznie **niższe** ryzyko wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia (TEAE; ang. *treatment-emergent adverse events*)  $\geq 3$ . stopnia,
- ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE; ang. *serious adverse events*) uznanych za związane z leczeniem,
- zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem (TRAE; ang. *treatment-related adverse events*), w tym TRAE  $\geq 3$ . stopnia (Tabela 22).

Ponadto leczenie TIS w porównaniu z CTH wiązało się z istotnie statystycznie **niższym ryzykiem** wystąpienia następujących TEAE:

- niedokrwistości (w tym również o nasileniu  $\geq 3$ . stopnia),
- zmniejszenia apetytu,
- astenii (w tym również o nasileniu  $\geq 3$ . stopnia),
- biegunki,
- spadku liczby białych krwinek (w tym również o nasileniu  $\geq 3$ . stopnia),
- leukopenii (w tym również o nasileniu  $\geq 3$ . stopnia),
- neutropenii (w tym o nasileniu  $\geq 3$ . stopnia)
- spadku liczby neutrofilów (w tym również o nasileniu  $\geq 3$ . stopnia),
- łysienia,
- gorączki neutropenicznej (Tabela 23).

Leczenie TIS w porównaniu z CTH wiązało się natomiast ze znamienne wyższym ryzykiem wystąpienia kaszlu, wzrostu poziomu AST oraz niedoczynności tarczycy (Tabela 23).

Leczenie TIS w porównaniu z CTH wiązało się z istotnie niższym ryzykiem występowania większości raportowanych TRAE:

- niedokrwistości (w tym również o nasileniu  $\geq 3$ . stopnia),
- zmniejszenia apetytu,
- astenii (w tym również o nasileniu  $\geq 3$ . stopnia),
- biegunki,
- nudności,
- spadku liczby białych krwinek (w tym również o nasileniu  $\geq 3$ . stopnia),
- leukopenii (w tym również o nasileniu  $\geq 3$ . stopnia),
- neutropenii (w tym o nasileniu  $\geq 3$ . stopnia)
- spadku liczby neutrofilów (w tym również o nasileniu  $\geq 3$ . stopnia),
- zaparc,
- łysienia,
- gorączki neutropenicznej w tym o nasileniu  $\geq 3$ . stopnia, znamienne statystycznie wyższe ryzyko wystąpiło jedynie w przypadku niedoczynności tarczycy (Tabela 24).

Tabela 22.

Zdarzenie niepożądane dla porównania bezpośredniego TIS vs CTH stosowanych u pacjentów z NDRP w ≥2 linii leczenia

| Punkt końcowy                           | TIS           | CTH           | TIS vs CTH                                                      |                         |
|-----------------------------------------|---------------|---------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------|
|                                         | n/N (%)       | n/N (%)       | RR [95% CI]                                                     | RD/NNT                  |
| TEAE ogółem                             | 517/534 (97%) | 254/258 (99%) | 0,98 [0,96; 1,00]                                               | -0,02 [-0,04; 0,005]    |
| TEAE ≥3 st.                             | 225/534 (42%) | 193/258 (75%) | <b>0,56 [0,50; 0,64]</b>                                        | <b>NNT = 4 [3; 4]</b>   |
| TEAE prowadzące do zaprzestania terapii | 64/534 (12%)  | 34/258 (13%)  | 0,91 [0,62; 1,34]                                               | -0,01 [-0,06; 0,04]     |
| TEAE prowadzące do zgonu                | 34/534 (6%)   | 12/258 (5%)   | 1,37 [0,72; 2,60]                                               | 0,02 [-0,02; 0,05]      |
| SAE ogółem                              | 184/534 (43%) | 84/258 (33%)  | 1,06 [0,86; 1,31]                                               | 0,02 [-0,05; 0,09]      |
| SAE ≥3 st.                              | 144/534 (27%) | 77/258 (30%)  | 0,90 [0,72; 1,14]                                               | 0,03 [-0,10; 0,04]      |
| SAE uznane za związane z leczeniem      | 72/534 (13%)  | 59/258 (23%)  | <b>0,59 [0,43; 0,80]</b>                                        | <b>NNT = 11 [7; 29]</b> |
| TRAE ogółem                             | 400/534 (75%) | 242/258 (94%) | <b>0,80 [0,75; 0,85]</b>                                        | <b>NNT = 6 [5; 8]</b>   |
| TRAE ≥3 st.                             | 84/534 (16%)  | 171/258 (66%) | <b>0,24 [0,19; 0,29]<br/>OR = 0,09 [0,07; 0,13]<sup>a</sup></b> | <b>NNT = 2 [2; 3]</b>   |
| TRAE prowadzące do zaprzestania terapii | 36/534 (7%)   | 26/258 (10%)  | 0,67 [0,41; 1,08]                                               | -0,03 [-0,08; 0,01]     |
| TRAE prowadzące do zgonu                | 8/534 (7%)    | 4/258 (2%)    | 0,97 [0,29; 3,18]                                               | -0,001 [-0,02; 0,02]    |

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)

Mediana okresu obserwacji: 16 mies. vs 10,7 mies.

a) Wartość OR raportowana przez autorów badania.



Tabela 23.

Zdarzenia niepożądane (TEAE) niezależnie od stopnia oraz  $\geq 3$  stopnia raportowane w badaniu RATIONALE-303 dla porównania bezpośredniego TIS vs CTH stosowanych u pacjentów z NDRP w  $\geq 2$  linii leczenia

| Punkt końcowy          | Niezależnie od stopnia |               |                            |                          | $\geq 3$ . stopnia |             |                          |                           |
|------------------------|------------------------|---------------|----------------------------|--------------------------|--------------------|-------------|--------------------------|---------------------------|
|                        | TIS                    | CTH           | TIS vs CTH                 |                          | TIS                | CTH         | TIS vs CTH               |                           |
|                        | n/N (%)                | n/N (%)       | RR [95% CI]                | NNT/NNH/RD               | n/N (%)            | n/N (%)     | RR [95% CI]              | NNT/RD                    |
| Niedokrwiłość          | 156/534 (29%)          | 115/258 (45%) | <b>0,66 [0,54; 0,79]</b>   | <b>NNT = 7 [5; 13]</b>   | 18/534 (3%)        | 18/258 (7%) | <b>0,48 [0,26; 0,91]</b> | <b>NNT = 28 [15; 710]</b> |
| Kaszel                 | 114/534 (21%)          | 40/258 (16%)  | 1,38 [0,99; 1,91]          | <b>NNH = 17 [8; 445]</b> | 5/534 (1%)         | 1/258 (<1%) | 2,42 [0,28; 20,57]       | 0,01 [-0,01; 0,02]        |
| Wzrost poziomu ALT     | 110/534 (21%)          | 39/258 (15%)  | 1,36 [0,98; 1,90]          | 0,05 [-0,001; 0,11]      | 5/534 (1%)         | 0/258 (0%)  | 5,33 [0,30; 95,94]       | 0,01 [-0,001; 0,02]       |
| Wzrost poziomu AST     | 104/534 (19%)          | 32/258 (12%)  | <b>1,57 [1,09; 2,27]</b>   | <b>NNH = 14 [8; 54]</b>  | 5/534 (1%)         | 1/258 (<1%) | 2,42 [0,28; 20,57]       | 0,01 [-0,01; 0,02]        |
| Zmniejszony apetyt     | 88/534 (16%)           | 62/258 (24%)  | <b>0,69 [0,51; 0,92]</b>   | <b>NNT = 14 [8; 69]</b>  | 5/534 (1%)         | 3/258 (1%)  | 0,81 [0,19; 3,34]        | -0,002 [-0,02; 0,01]      |
| Spadek masy ciała      | 86/534 (16%)           | 30/258 (12%)  | 1,39 [0,94; 2,04]          | 0,04 [-0,01; 0,09]       | 4/534 (1%)         | 0/258 (0%)  | 4,36 [0,24; 80,62]       | 0,01 [-0,002; 0,02]       |
| Hipoalbuminemia        | 76/534 (14%)           | 40/258 (16%)  | 0,92 [0,65; 1,31]          | -0,01 [-0,07; 0,04]      | 1/534 (<1%)        | 1/258 (<1%) | 0,48 [0,03; 7,69]        | -0,002 [-0,01; 0,01]      |
| Astenia                | 75/534 (14%)           | 58/258 (22%)  | <b>0,62 [0,46; 0,85]</b>   | <b>NNT = 12 [7; 40]</b>  | 7/534 (1%)         | 14/258 (5%) | <b>0,24 [0,10; 0,59]</b> | <b>NNT = 25 [16; 86]</b>  |
| Zaparcia               | 73/534 (14%)           | 43/258 (17%)  | 0,82 [0,58; 1,16]          | -0,03 [-0,08; 0,02]      | 0/534 (0%)         | 0/258 (0%)  | x                        | x                         |
| Zapalenie płuc         | 71/534 (13%)           | 36/258 (14%)  | 0,95 [0,66; 1,38]          | -0,01 [-0,06; 0,04]      | 40/534 (7%)        | 24/258 (9%) | 0,81 [0,50; 1,31]        | -0,02 [-0,06; 0,02]       |
| Zapalenie stawów       | 68/534 (13%)           | 24/258 (10%)  | 1,37 [0,88; 2,13]          | 0,03 [-0,01; 0,08]       | 1/534 (<1%)        | 1/258 (<1%) | 0,48 [0,03; 7,69]        | -0,002 [-0,01; 0,01]      |
| Duszność               | 67/534 (13%)           | 36/258 (14%)  | 0,90 [0,62; 1,31]          | -0,01 [-0,06; 0,04]      | 11/534 (2%)        | 7/258 (3%)  | 0,76 [0,30; 1,94]        | -0,01 [-0,03; 0,02]       |
| Niedoczynność tarczycy | 62/534 (12%)           | 2/258 (1%)    | <b>14,98 [3,69; 60,75]</b> | <b>NNH = 9 [7; 12]</b>   | 0/534 (0%)         | 0/258 (0%)  | x                        | x                         |
| Gorączka               | 61/534 (11%)           | 26/258 (10%)  | 1,13 [0,73; 1,75]          | 0,01 [-0,03; 0,06]       | 2/534 (<1%)        | 0/258 (0%)  | 2,42 [0,12; 50,24]       | 0,004 [-0,004; 0,01]      |
| Nudności               | 61/534 (11%)           | 43/258 (17%)  | <b>0,69 [0,48; 0,98]</b>   | -0,05 [-0,11; 0,0004]    | 0/534 (0%)         | 1/258 (<1%) | 0,16 [0,01; 3,95]        | -0,004 [-0,01; 0,01]      |
| Krwioplucie            | 59/534 (11%)           | 22/258 (9%)   | 1,30 [0,81; 2,07]          | 0,03 [-0,02; 0,07]       | 6/534 (1%)         | 3/258 (1%)  | 0,97 [0,24; 3,83]        | -0,0004 [-0,02; 0,02]     |
| Hiperglikemia          | 55/534 (10%)           | 29/258 (11%)  | 0,92 [0,60; 1,40]          | -0,92 [0,60; 1,40]       | 8/534 (1%)         | 3/258 (1%)  | 1,29 [0,34; 4,82]        | 0,003 [-0,01; 0,02]       |
| Hiponatremia           | 52/534 (10%)           | 29/258 (11%)  | 0,87 [0,56; 1,33]          | -0,02 [-0,06; 0,03]      | 10/534 (2%)        | 11/258 (4%) | 0,44 [0,19; 1,02]        | -0,02 [-0,05; 0,003]      |
| Biegunka               | 40/534 (7%)            | 35/258 (14%)  | <b>0,55 [0,36; 0,85]</b>   | <b>NNT = 17 [10; 75]</b> | 4/534 (1%)         | 5/258 (2%)  | 0,39 [0,10; 1,43]        | -0,01 [-0,03; 0,01]       |



| Punkt końcowy                              | Niezależnie od stopnia |               |                            |                        | ≥3. stopnia |              |                            |                        |
|--------------------------------------------|------------------------|---------------|----------------------------|------------------------|-------------|--------------|----------------------------|------------------------|
|                                            | TIS                    | CTH           | TIS vs CTH                 |                        | TIS         | CTH          | TIS vs CTH                 |                        |
|                                            | n/N (%)                | n/N (%)       | RR [95% CI]                | NNT/NNH/RD             | n/N (%)     | n/N (%)      | RR [95% CI]                | NNT/RD                 |
| <b>Bezsenność</b>                          | 33/534 (6%)            | 26/258 (10%)  | 0,61 [0,37; 1,00]          | -0,04 [-0,08; 0,003]   | 1/534 (<1%) | 0/258 (0%)   | 1,45 [0,06; 35,53]         | 0,002 [-0,01; 0,01]    |
| <b>Zmniejszenie liczby białych krwinek</b> | 20/534 (4%)            | 74/258 (29%)  | <b>0,13 [0,08; 0,21]</b>   | <b>NNT = 5 [4; 6]</b>  | 1/534 (<1%) | 47/258 (18%) | <b>0,01 [0,001; 0,07]</b>  | <b>NNT = 6 [5; 8]</b>  |
| <b>Leukopenia</b>                          | 17/534 (3%)            | 73/258 (28%)  | <b>0,17 [0,10; 0,28]</b>   | <b>NNT = 5 [4; 6]</b>  | 1/534 (<1%) | 41/258 (16%) | <b>0,01 [0,002; 0,09]</b>  | <b>NNT = 7 [5; 9]</b>  |
| <b>Zmniejszenie liczby neutrofilów</b>     | 16/534 (3%)            | 95/258 (37%)  | <b>0,08 [0,05; 0,14]</b>   | <b>NNT = 3 [3; 4]</b>  | 3/534 (1%)  | 71/258 (28%) | <b>0,02 [0,01; 0,06]</b>   | <b>NNT = 4 [4; 5]</b>  |
| <b>Neutropenia</b>                         | 10/534 (2%)            | 81/258 (31%)  | <b>0,06 [0,03; 0,11]</b>   | <b>NNT = 4 [3; 5]</b>  | 3/534 (1%)  | 72/258 (28%) | <b>0,02 [0,01; 0,06]</b>   | <b>NNT = 4 [4; 5]</b>  |
| <b>Łysienie</b>                            | 7/534 (1%)             | 126/258 (49%) | <b>0,03 [0,01; 0,06]</b>   | <b>NNT = 3 [2; 3]</b>  | 0/534 (0%)  | 2/258 (1%)   | 0,10 [0,00; 2,01]          | -0,01 [-0,02; 0,004]   |
| <b>Gorączka neutropeniczna</b>             | 0/534 (0%)             | 33/258 (13%)  | <b>0,01 [0,0004; 0,12]</b> | <b>NNT = 8 [6; 12]</b> | 0/534 (0%)  | 33/258 (13%) | <b>0,01 [0,0004; 0,12]</b> | <b>NNT = 8 [6; 12]</b> |

Mediana okresu obserwacji: 16 mies. vs 10,7 mies. Raportowano TEAE występujące u co najmniej 10% pacjentów w każdej z grup.

Tabela 24.

TRAE niezależnie od stopnia oraz  $\geq 3$  stopnia raportowane w badaniu RATIONALE-303 dla porównania bezpośredniego TIS vs CTH stosowanych u pacjentów z NDRP w  $\geq 2$  linii leczenia)

| Punkt końcowy                       | Niezależnie od stopnia |               |                             |                         | $\geq 3$ stopnia |              |                             |                          |
|-------------------------------------|------------------------|---------------|-----------------------------|-------------------------|------------------|--------------|-----------------------------|--------------------------|
|                                     | TIS                    | CTH           | TIS vs CTH                  |                         | TIS              | CTH          | TIS vs CTH                  |                          |
|                                     | n/N (%)                | n/N (%)       | RR [95% CI]                 | RD/NNT/NNH              | n/N (%)          | n/N (%)      | RR [95% CI]                 | RD/NNT                   |
| Wzrost poziomu ALT                  | 91/534 (17%)           | 34/258 (13%)  | 1,29 [0,90; 1,86]           | 0,04 [-0,01; 0,09]      | 5/534 (1%)       | 0/258 (0%)   | 5,33 [0,30; 95,94]          | 0,01 [-0,001; 0,02]      |
| Wzrost poziomu AST                  | 81/534 (15%)           | 30/258 (12%)  | 1,30 [0,88; 1,93]           | 0,04 [-0,01; 0,08]      | 4/534 (1%)       | 1/258 (<1%)  | 1,93 [0,22; 17,20]          | 0,004 [-0,01; 0,01]      |
| Niedokrwistość                      | 60/534 (11%)           | 97/258 (38%)  | <b>0,30 [0,22; 0,40]</b>    | <b>NNT = 4 [4; 6]</b>   | 5/534 (1%)       | 13/258 (5%)  | <b>0,19 [0,07; 0,52]</b>    | <b>NNT = 25 [15; 77]</b> |
| Niedoczynność tarczycy              | 60/534 (11%)           | 0/258 (0%)    | <b>58,58 [3,64; 943,53]</b> | <b>NNH = 9 [8; 12]</b>  | 0/534 (0%)       | 0/258 (0%)   | x                           | x                        |
| Astenia                             | 40/534 (7%)            | 46/258 (18%)  | <b>0,42 [0,28; 0,62]</b>    | <b>NNT = 10 [7; 20]</b> | 1/534 (<1%)      | 10/258 (4%)  | <b>0,05 [0,01; 0,39]</b>    | <b>NNT = 28 [17; 77]</b> |
| Zmniejszony apetyt                  | 33/534 (6%)            | 50/258 (19%)  | <b>0,32 [0,21; 0,48]</b>    | <b>NNT = 8 [6; 13]</b>  | 1/534 (<1%)      | 2/258 (1%)   | 0,24 [0,02; 2,65]           | -0,01 [-0,02; 0,01]      |
| Nudności                            | 31/534 (6%)            | 34/258 (13%)  | <b>0,44 [0,28; 0,70]</b>    | <b>NNT = 14 [9; 36]</b> | 0/534 (0%)       | 1/258 (<1%)  | 0,16 [0,01; 3,95]           | -0,004 [-0,01; 0,01]     |
| Biegunka                            | 19/534 (4%)            | 29/258 (11%)  | <b>0,32 [0,18; 0,55]</b>    | <b>NNT = 14 [9; 29]</b> | 2/534 (<1%)      | 5/258 (2%)   | <b>0,19 [0,04; 0,99]</b>    | -0,02 [-0,03; 0,002]     |
| Zmniejszenie liczby białych krwinek | 13/534 (2%)            | 73/258 (28%)  | <b>0,09 [0,05; 0,15]</b>    | <b>NNT = 4 [4; 5]</b>   | 1/534 (<1%)      | 46/258 (18%) | <b>0,01 [0,001; 0,08]</b>   | <b>NNT = 6 [5; 8]</b>    |
| Zaparcia                            | 13/534 (2%)            | 26/258 (10%)  | <b>0,24 [0,13; 0,46]</b>    | <b>NNT = 14 [9; 27]</b> | 0/534 (0%)       | 0/258 (0%)   | x                           | x                        |
| Leukopenia                          | 13/534 (2%)            | 71/258 (28%)  | <b>0,09 [0,05; 0,16]</b>    | <b>NNT = 4 [4; 6]</b>   | 0/534 (0%)       | 40/258 (16%) | <b>0,01 [0,0001; 0,10]</b>  | <b>NNT = 7 [6; 10]</b>   |
| Spadek liczby neutrofilów           | 9/534 (2%)             | 93/258 (36%)  | <b>0,05 [0,02; 0,09]</b>    | <b>NNT = 3 [3; 4]</b>   | 1/534 (<1%)      | 70/258 (27%) | <b>0,01 [0,001; 0,05]</b>   | <b>NNT = 4 [4; 5]</b>    |
| Neutropenia                         | 5/534 (1%)             | 78/258 (30%)  | <b>0,03 [0,01; 0,08]</b>    | <b>NNT = 4 [3; 5]</b>   | 0/534 (0%)       | 70/258 (27%) | <b>0,003 [0,0002; 0,06]</b> | <b>NNT = 4 [4; 5]</b>    |
| Łysienie                            | 4/534 (1%)             | 123/258 (48%) | <b>0,02 [0,01; 0,04]</b>    | <b>NNT = 3 [2; 3]</b>   | 0/534 (0%)       | 2/258 (1%)   | 0,10 [0,005; 2,01]          | -0,01 [-0,02; 0,004]     |
| Gorączka neutropeniczna             | 0/534 (0%)             | 33/258 (13%)  | <b>0,01 [0,0004; 0,12]</b>  | <b>NNT = 8 [6; 12]</b>  | 0/534 (0%)       | 33/258 (13%) | <b>0,01 [0,0004; 0,12]</b>  | <b>NNT = 8 [6; 12]</b>   |

Mediana okresu obserwacji: 16 mies. (TIS) vs 10,7 mies. (CTH). Raportowano TEAE występujące u co najmniej 10% pacjentów w każdej z grup.



Tabela 25.

Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym raportowane w badaniu RATIONALE-303 dla porównania bezpośredniego TIS vs CTH stosowanych u pacjentów z NDRP w  $\geq 2$  linii leczenia (cut-off 15 lipca 2021)

| Punkt końcowy                             | TIS                  | CTH     | TIS vs CTH  |    |
|-------------------------------------------|----------------------|---------|-------------|----|
|                                           | n/N (%) <sup>*</sup> | n/N (%) | RR [95% CI] | RD |
| Ogółem                                    | 101/534 (19%)        | ND      | x           | x  |
| Niedoczynność tarczycy                    | 42/534 (8%)          | ND      | x           | x  |
| Zapalenie płuc                            | 24/534 (4%)          | ND      | x           | x  |
| Śródmiąższowa choroba płuc                | 7/534 (1%)           | ND      | x           | x  |
| Wzrost poziomu kinazy kreatynowej we krwi | 4/534 (1%)           | ND      | x           | x  |
| Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy     | 4/534 (1%)           | ND      | x           | x  |
| Zapalenie wątroby                         | 3/534 (1%)           | ND      | x           | x  |
| Zapalenie mięśni                          | 3/534 (1%)           | ND      | x           | x  |

ND – nie dotyczy.

Mediana okresu obserwacji: 16 mies. (TIS) vs 10,7 mies. (DOC).

<sup>\*</sup>Obliczenia własne na podstawie odsetków AE raportowanych przez autorów badania.

Tabela 26.

Ekspozycja na leczenie dla porównania TIS vs CTH u pacjentów z NDRP w  $\geq 2$  linii leczenia

| Punkt końcowy                                              | TIS                   | CTH                   |
|------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Mediana czasu ekspozycji na leczenie (zakres) <sup>a</sup> | 5,36 mies. (0,3–3,32) | 2,10 mies. (0,2–2,43) |
| Mediana cykli leczenia (zakres)                            | 8 (1–62)              | 3 (1–50)              |

Mediana okresu obserwacji 16 mies. vs 10,3 mies.

a) Dane pochodzą z raportu EMA dotyczącego oceny tislelizumabu w NDRP.

### 5.1.6. Jakość życia pacjentów

Jakość życia pacjentów uczestniczących w badaniu RATIONALE-303 została oceniona przy użyciu kwestionariuszy EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-LC30 i EQ-5D-5L VAS.

W grupie TIS w porównaniu z CTH wykazano znamiennej statystycznie poprawę globalnej jakości życia pacjentów, a także w obszarze funkcjonowania fizycznego oraz zmniejszenia nasilenia zmęczenia ocenionych kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 w 18. tygodniu leczenia (Tabela 27, Wykres 5).

Istotne statystycznie różnice wskazujące na przewagę TIS nad CTH w 18. tygodniu obserwowane były także w odniesieniu do ogólnego obniżenia nasilenia objawów choroby, w tym kaszlu i neuropatii obwodowej ocenianych kwestionariuszem EORTC-QLQ-LC30 (Tabela 28, Wykres 6).

Różnice pomiędzy grupą TIS i CTH w zakresie jakości życia pacjentów ocenianej kwestionariuszem EQ-5D-5L VAS nie były istotne statystycznie (Tabela 29).

Stosowanie TIS w porównaniu z CTH przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia czasu do pogorszenia w zakresie globalnej oceny jakości życia pacjentów oraz ogólnego wskaźnika objawów, w tym duszności, kaszlu i neuropatii obwodowej wg EORTC-QLQ-LC30 (Tabela 30).

Tabela 27.

Średnia zmiana wyników<sup>a</sup> kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w 12. i 18. tygodniu badania RATIONALE-303 dla porównania bezpośredniego TIS vs CTH stosowanych u pacjentów z NDRP w ≥2. linii leczenia

| OI [tyg.]                            | TIS |                      | CTH |                      | TIS vs CTH                                 | p <sup>*</sup> |
|--------------------------------------|-----|----------------------|-----|----------------------|--------------------------------------------|----------------|
|                                      | N   | Średnia LSM [95% CI] | N   | Średnia LSM [95% CI] | Różnica średniej LSM [95% CI] <sup>a</sup> |                |
| Główna jakość życia                  |     |                      |     |                      |                                            |                |
| 12                                   | 533 | 1,0 [-0,76; 2,68]    | 256 | -5 [-7,78; -2,27]    | 6,0 [2,96; 9,01]                           | 0,0001         |
| 18                                   | 533 | 2,4 [0,62; 4,12]     | 256 | -3,4 [-6,45; -0,27]  | 5,7 [2,38; 9,07]                           | 0,0008         |
| Funkcjonowanie fizyczne <sup>b</sup> |     |                      |     |                      |                                            |                |
| 12                                   | 533 | -0,6 [-2,04; 0,75]   | 256 | -2,5 [-4,64; -0,35]  | 1,8 [-0,5; 4,19]                           | 0,1220         |
| 18                                   | 533 | -0,7 [-2,32; 0,82]   | 256 | -4,7 [-7,42; -2,06]  | 4,0 [1,07; 6,92]                           | 0,0076         |
| Zmęczenie <sup>c</sup>               |     |                      |     |                      |                                            |                |
| 12                                   | 533 | -1,9 [-3,50; -0,26]  | 256 | 1,3 [-1,28; 3,83]    | -3,2 [-5,95; -0,37]                        | 0,0266         |
| 18                                   | 533 | -1,9 [-3,67; 0,16]   | 256 | 3,0 [-0,04; 6,07]    | -4,9 [-8,26; -1,61]                        | 0,0037         |

Dane pochodzą z publikacji Huang 2023. Wymieniona przez autorów badania data cut-off (lipiec 2021) odpowiada medianie okresu obserwacji wynoszącej 16 mies. vs 10,7 mies.

<sup>\*</sup>Wartość p raportowana przez autorów badania.

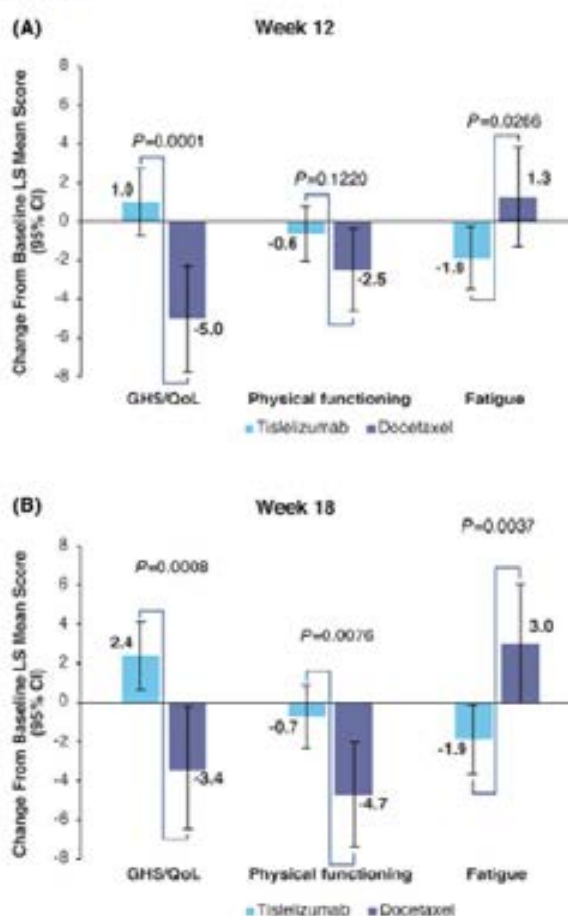
a) Zmiana względem wartości wyjściowych.

b) Wynik dodatni oznacza poprawę.

c) Wynik ujemny oznacza poprawę.

Wykres 5.

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 vs CTH stosowanych u pacjentów z NDRP w ≥2. linii leczenia



Źródło grafiki: publikacja Huang 2023 [14]. Wymieniona przez autorów badania data cut-off (lipiec 2021) odpowiada medianie okresu obserwacji wynoszącej 16 mies. vs 10,7 mies.



Tabela 28.

Średnia zmiana<sup>a</sup> wyników kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 w 12. i 18. tygodniu badania RATIONALE-303 dla porównania bezpośredniego TIS vs CTH stosowanych u pacjentów z NDRP w ≥2 linii leczenia

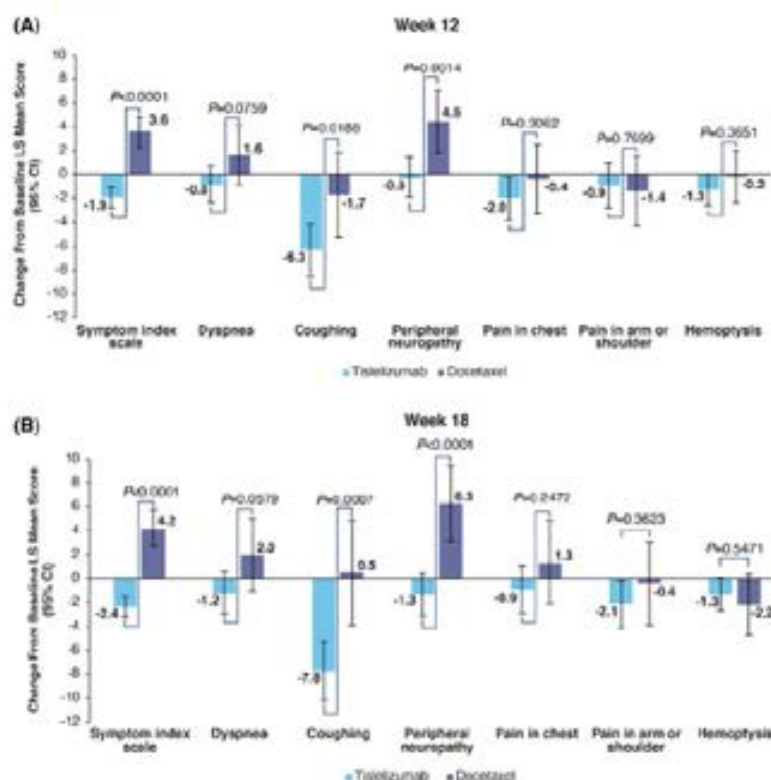
| OI [tyg.]               | TIS |                      | CTH |                      | TIS vs CTH                    | p*      |
|-------------------------|-----|----------------------|-----|----------------------|-------------------------------|---------|
|                         | N   | Średnia LSM [95% CI] | N   | Średnia LSM [95% CI] | Różnica średniej LSM [95% CI] |         |
| Wskaźnik objawów        |     |                      |     |                      |                               |         |
| 12                      | 533 | -1,9 [-2,74; -1,09]  | 256 | 3,6 [2,27; 4,88]     | -5,5 [-6,93; -4,04]           | <0,0001 |
| 18                      | 533 | -2,4 [-3,23; -1,48]  | 256 | 4,2 [2,74; 5,75]     | -6,6 [-8,25; -4,95]           | <0,0001 |
| Duszność                |     |                      |     |                      |                               |         |
| 12                      | 533 | -0,8 [-2,42; 0,73]   | 256 | 1,6 [-0,87; 4,16]    | -2,5 [-5,24; 0,26]            | 0,0759  |
| 18                      | 533 | -1,2 [-2,93; 0,56]   | 256 | 2,0 [-1,01; 5,05]    | -3,2 [-6,52; 0,11]            | 0,0579  |
| Kaszel                  |     |                      |     |                      |                               |         |
| 12                      | 533 | -6,3 [-8,56; -4,11]  | 256 | -1,7 [-5,23; 1,91]   | -4,7 [-8,57; -0,78]           | 0,0188  |
| 18                      | 533 | -7,8 [-10,23; -5,30] | 256 | 0,5 [-3,87; 4,87]    | -8,3 [-13,02; -3,51]          | 0,0007  |
| Neuropatia obwodowa     |     |                      |     |                      |                               |         |
| 12                      | 533 | -0,3 [-1,90; 1,38]   | 256 | 4,5 [1,84; 7,13]     | -4,7 [-7,64; -1,85]           | 0,0014  |
| 18                      | 533 | -1,3 [-3,12; 0,46]   | 256 | 6,3 [3,09; 9,46]     | -7,6 [-11,07; -4,14]          | <0,0001 |
| Ból w klatce piersiowej |     |                      |     |                      |                               |         |
| 12                      | 533 | -2,0 [-3,79; -0,24]  | 256 | -0,4 [-3,25; 2,51]   | -1,6 [-4,80; 1,51]            | 0,3062  |
| 18                      | 533 | -0,9 [-2,86; 1,06]   | 256 | 1,3 [-2,15; 4,84]    | -2,2 [-6,05; 1,56]            | 0,2472  |
| Ból ramienia lub barku  |     |                      |     |                      |                               |         |
| 12                      | 533 | -0,9 [-2,74; 0,92]   | 256 | -1,4 [-4,32; 1,55]   | 0,5 [-2,73; 3,69]             | 0,7699  |
| 18                      | 533 | -2,1 [-4,11; -0,18]  | 256 | -0,4 [-3,86; 3,06]   | -1,7 [-5,51; 2,02]            | 0,3623  |
| Krwiopłucie             |     |                      |     |                      |                               |         |
| 12                      | 533 | -1,3 [-2,61; -0,01]  | 256 | -0,2 [-2,39; 2,03]   | -1,1 [-3,58; 1,32]            | 0,3651  |
| 18                      | 533 | -1,3 [-2,69; 0,05]   | 256 | -2,2 [-4,73; 0,37]   | 0,9 [-1,93; 3,64]             | 0,5471  |

Dane pochodzą z publikacji Huang 2023. Wymieniona przez autorów badania data cut-off (lipiec 2021) odpowiada medianie okresu obserwacji wynoszącej 16 mies. vs 10,7 mies.

a) Zmiana względem wartości wyjściowych.

Wykres 6.

Średnia najmniejszych kwadratów (LMS) dla zmiany wartości wyników jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 w stosunku do wartości wyjściowej dla porównania TIS vs CTH stosowanych u pacjentów z NDRP w ≥2. linii leczenia



Źródło grafiki: publikacja Huang 2023 [14]. Wymieniona przez autorów badania data cut-off (lipiec 2021) odpowiada medianie okresu obserwacji wynoszącej 16 mies. vs 10,7 mies.

Tabela 29.

Średnia zmiana wyników kwestionariusza EQ-5D-5L VAS w 12. i 18. tygodniu badania RATIONALE-303 dla porównania bezpośredniego TIS vs CTH stosowanych u pacjentów z NDRP w ≥2. linii leczenia

| OI [tyg] | TIS |                     | CTH |                     | TIS vs CTH          |
|----------|-----|---------------------|-----|---------------------|---------------------|
|          | N   | Średnia zmiana (SD) | N   | Średnia zmiana (SD) | MD [95% CI]*        |
| 12.      | 533 | 0,9 (11,68)         | 256 | 1,4 (11,93)         | -0,50 [-2,27; 1,27] |
| 18.      | 533 | 1,0 (11,89)         | 256 | 1,7 (11,36)         | -0,70 [-2,42; 1,02] |

\*Obliczenia własne.

Dane pochodzą z publikacji Huang 2023. Wymieniona przez autorów badania data cut-off (lipiec 2021) odpowiada medianie okresu obserwacji wynoszącej 16 mies. vs 10,7 mies

OI – okres interwencji

Tabela 30.

Mediana czasu do pogorszenia jakości życia pacjentów w zakresie kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 w badaniu RATIONALE-303 dla porównania bezpośredniego TIS vs CTH stosowanych u pacjentów z NDRP w ≥2 linii leczenia

| Domena                | TIS |                  | CTH |                       | TIS vs CTH        |         |
|-----------------------|-----|------------------|-----|-----------------------|-------------------|---------|
|                       | N   | Mediana [95% CI] | N   | Mediana [95% CI]      | HR [95% CI]       | p       |
| <b>EORTC QLQ-C30</b>  |     |                  |     |                       |                   |         |
| Globalna jakość życia | 533 | NE [NE; NE]      | 256 | 11,3 mies. [4,99; NE] | 0,77 [0,67; 1,03] | 0,00375 |
| <b>EORTC QLQ-LC13</b> |     |                  |     |                       |                   |         |
| Wskaźnik objawów      | 533 | NR [NE; NE]      | 256 | 11,3 mies. [6,93; NE] | 0,24 [0,16; 0,36] | <0,0001 |

| Domena                  | TIS |                  | CTH |                       | TIS vs CTH               |               |
|-------------------------|-----|------------------|-----|-----------------------|--------------------------|---------------|
|                         | N   | Mediana [95% CI] | N   | Mediana [95% CI]      | HR [95% CI]              | p             |
| Duszność                | 533 | NE [20,96; NE]   | 256 | 4,9 mies. [2,79; NE]  | <b>0,74 [0,57; 0,96]</b> | <b>0,0109</b> |
| Kaszel                  | 533 | NE [NE; NE]      | 256 | 10,6 mies. [5,65; NE] | <b>0,74 [0,53; 1,02]</b> | <b>0,0309</b> |
| Neuropatia obwodowa     | 533 | NE [NE; NE]      | 256 | NE [5,78; NE]         | <b>0,55 [0,37; 0,81]</b> | <b>0,0011</b> |
| Ból w klatce piersiowej | 533 | NE [NE; NE]      | 256 | NE [10,58; NE]        | 0,80 [0,54; 1,18]        | 0,1291        |
| Ból ramienia lub barku  | 533 | NE [NE; NE]      | 256 | NE [NE; NE]           | 1,27 [0,85; 1,91]        | 0,1261        |
| Krwioplucie             | 533 | NE [NE; NE]      | 256 | NE [NE; NE]           | 0,76 [0,42; 1,38]        | 0,1805        |

Dane pochodzą z publikacji Huang 2023. Wymieniona przez autorów badania data cut-off (lipiec 2021) odpowiada medianie okresu obserwacji wynoszącej 16 mies. vs 10,7 mies.

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

## 5.2. Porównanie pośrednie TIS vs ATEZO, NIV i NIN + DOC

### 5.2.1. Przeżycie całkowite



Tabela 31.  
Przeżycie całkowite (OS) dla porównania pośredniego TIS vs ATEZO, NIV i NIN + DOC stosowanych w  $\geq 2$  linii leczenia u pacjentów z NDRP

| Porównanie |           | HR [95% CrI]      |
|------------|-----------|-------------------|
| TIS vs     | ATEZO     |                   |
|            | NIV       |                   |
|            | NIN + DOC | 0,76 [0,42; 1,38] |

#Wynik porównania pośredniego metodą Büchera. Mediana okresu obserwacji dla TIS i NIN + DOC: odpowiednio [redacted] i 31,7 mies. Szczegółowe obliczenia dla porównania pośredniego TIS vs NIN + DOC znajdują się w aneksie (Aneks C).

### 5.2.2. Progresja choroby

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wykazały istotne statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby wśród pacjentów leczonych TIS w porównaniu z pacjentami leczonymi [redacted] oraz NIN + DOC (Tabela 6).



Tabela 32.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania pośredniego TIS vs ATEZO NIV i NIN + DOC stosowanych u pacjentów z NDRP w ≥2 linii leczenia

| Porównanie |           | HR [95% CrI]                   |
|------------|-----------|--------------------------------|
| TIS vs     | ATEZO     |                                |
|            | NIV       |                                |
|            | NIN + DOC | 0,77 [0,62; 0,95] <sup>a</sup> |

<sup>a</sup>Wynik porównania pośredniego metodą Büchera. Przedstawiono wynik porównania dla najbardziej zbliżonych median okresu obserwacji. Mediana okresu obserwacji dla TIS i NIN + DOC to odpowiednio 16,7 mies. i 31,7 mies.

### 5.2.3. Odpowiedź na leczenie

Stosowanie TIS wiązało się z uzyskiwaniem ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) u 23% pacjentów. W przypadku komparatorów odsetek odpowiedzi na leczenie wahał się w granicach 4 do 20%. U 2% pacjentów leczonych TIS uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie. W badaniach dla NIV i ATEZO całkowita odpowiedź na leczenie wystąpiła u <1% do 2%. W przypadku pacjentów leczonych NIN + DOC u żadnego pacjenta nie odnotowano całkowitej odpowiedzi na leczenie (Tabela 33).

W porównaniu pośrednim metodą Büchera wykazano, że stosowanie TIS w porównaniu z NIN + DOC wiąże się z istotnym statystycznie zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania ORR oraz PR (Tabela 34).

Tabela 33.

Odpowiedź na leczenie dla porównania pośredniego TIS vs ATEZO, NIV i NIN + DOC stosowanych u pacjentów z NDRP w ≥2 linii leczenia

| Terapia   | Badanie                   | Mediana okresu obserwacji | ORR           | CR          | PR            | SD            | PD            |
|-----------|---------------------------|---------------------------|---------------|-------------|---------------|---------------|---------------|
|           |                           |                           | n/N (%)       |             |               |               |               |
| TIS       | RATIONALE-303             | 16 mies.                  | 121/535 (23%) | 9/535 (2%)  | 112/535 (21%) | 157/535 (29%) | 198/535 (37%) |
|           | OAK                       | 21 mies.                  | 58/425 (14%)  | 6/425 (1%)  | 52/425 (12%)  | 150/425 (35%) | 187/425 (44%) |
| ATEZO     | POPLAR                    | min. 13 mies.             | 21/144 (15%)  | bd          | bd            | bd            | bd            |
|           | IMpower210                | 30,2 mies.                | 47/311 (15%)  | 1/311 (<1%) | 46/311 (15%)  | 131/311 (42%) | 105/311 (34%) |
| NIV       | CheckMate017 <sup>a</sup> | min. 64,2 mies.           | 27/135 (20%)  | 1/135 (<1%) | 26/135 (19%)  | 39/135 (29%)  | 56/135 (46%)  |
|           | CheckMate057              | min. 64,5 mies.           | 57/292 (20%)  | 5/292 (2%)  | 52/292 (18%)  | 73/292 (25%)  | 129/292 (44%) |
| NIN + DOC | LUME-Lung 1               | 31,7 mies.                | 29/655 (4%)   | 0/655 (0%)  | 29/655 (4%)   | 325/655 (50%) | 200/655 (31%) |

a) Dane pochodzą z publikacji Borghei 2021..



**Tabela 34.**  
Odpowiedź na leczenie dla porównania pośredniego metodą Büchera TIS vs NIN + DOC stosowanych u pacjentów z NDRP w  $\geq 2$  linii leczenia

| Punkt końcowy                        | RR [95% CI]        |                   |                     |
|--------------------------------------|--------------------|-------------------|---------------------|
|                                      | TIS                | NIN + DOC         | TIS vs NIN + DOC    |
| Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)   | 3,21 [2,03; 5,10]  | 1,31 [0,76; 2,25] | 2,45 [1,20; 4,99]   |
| Całkowita odpowiedź na leczenie (CR) | 4,54 [0,58; 35,67] | 0,34 [0,01; 8,22] | 13,35 [0,26; 684,8] |
| Częściowa odpowiedź na leczenie (PR) | 3,14 [1,95; 5,05]  | 1,37 [0,79; 2,38] | 2,29 [1,11; 4,75]   |
| Stabilna choroba (SD)                | 0,87 [0,70; 1,08]  | 1,21 [1,05; 1,38] | 0,72 [0,56; 0,93]   |
| Progresja choroby (PD)               | 0,96 [0,80; 1,16]  | 0,75 [0,64; 0,88] | 1,28 [1,002; 1,63]  |
| Wskaźnik kontroli choroby (DCR)      | 1,32 [1,13; 1,55]  | 1,20 [1,05; 1,37] | 1,10 [0,89; 1,35]   |

Mediana okresu obserwacji: 16 mies. vs 7,1 mies. Dane szczegółowe dotyczące porównania pośredniego metodą Büchera znajdują się w Aneksie (Aneks C).

## 5.2.4. Zdarzenia niepożądane

**Tabela 35.**  
TRAE  $\geq 3$ .st. dla porównania pośredniego (NMA) TIS vs ATEZO i TIS vs NIV stosowanych u pacjentów z NDRP w  $\geq 2$  linii leczenia

| Porównanie |       | OR [95% CI] |
|------------|-------|-------------|
| TIS vs     | ATEZO |             |
|            | NIV   |             |

Odsetek pacjentów z TEAE raportowanymi niezależnie od stopnia wyniósł 97% w grupie pacjentów stosujących TIS i był zbliżony do tego odnotowanego wśród pacjentów leczonych ATEZO, NIVO i NIN + DOC (94–98%). Podobnie zbliżone odsetki SAE i TRAE, w tym tych o nasileniu co najmniej 3. stopnia raportowano u pacjentów stosujących TIS oraz ATEZO, NIVO i NIN + DOC (Tabela 36).

Poszczególne TEAE  $\geq 3$ .st. i TRAE  $\geq 3$ .st raportowane były u znikomej liczby pacjentów zarówno stosujących TIS jak i ATEZO lub NIV. Wyjątek stanowili pacjenci stosujący terapię skojarzoną NIN z chemioterapią (DOC), u których dość często odnotowano TEAE  $\geq 3$ . st. – u ponad 30% pacjentów raportowano zmniejszenie liczby neutrofilów, u 16% zmniejszenie liczby białych krwinek, a u 12% neutropenię (Tabela 38).

Porównanie pośrednie metodą Büchera nie wykazało znamiennych statystycznie różnic pomiędzy TIS i schematem NIN + DOC odnośnie TEAE i SAE (Tabela 39). Porównanie poszczególnych TEAE

niezależnie od stopnia nasilenia wykazało, że pomimo ponad dwukrotnie dłuższej ekspozycji na leczenie TIS w porównaniu z NIN + DOC wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia:

- zmniejszenia liczby neutrofilów,
- wzrostu poziomu ALT,
- wzrostu poziomu AST,
- zmniejszenia poziomu białych krwinek,
- zmniejszenia apetytu,
- nudności,
- łysienia,
- neutropenii,
- gorączki neutropenicznej,
- leukopenii (Tabela 40).

TIS w porównaniu z NIN + DOC wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem ryzyka wystąpienia:

- biegunki,
- kaszlu,
- wzrostu poziomu AST,
- zaparc (Tabela 40).

Tabela 36.  
Zdarzenia niepożądane dla TIS oraz ATEZO, NIV oraz NIN + DOC – zestawienie wyników badań

| Punkt końcowy                           | TIS                                         | ATEZO                     |                            |                                  |                                        | NIV                                  |                                    | NIN + DOC                                 |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------------|
|                                         | RATIONALE-303<br>mOB: 16 mies. <sup>a</sup> | POPLAR<br>mOB: 14,8 mies. | OAK<br>mOB: 21 mies.       | IMpower210<br>mOB: 30,4<br>mies. | CheckMate057<br>Min OB.: 13,2<br>mies. | CheckMate017<br>Min OB.: 11<br>mies. | CheckMate078<br>Min OB.: 8,8 mies. | LUME-Lung1 <sup>a</sup><br>mOB: 7,1 mies. |
| TEAE ogółem                             | 517/534 (97%)                               | 136/142 (96%)             | 573/609 (94%)              | 359/374 (96%)                    | 280/287 (98%)                          | bd                                   | bd                                 | 610/652 (94%)                             |
| TEAE ≥3 st.                             | 225/534 (42%)                               | 57/142 (40%) <sup>b</sup> | 227/609 (37%)              | 139/374 (37%) <sup>c</sup>       | bd                                     | bd                                   | bd                                 | bd                                        |
| TEAE prowadzące do zaprzestania terapii | 64/534 (12%)                                | 11/142 (8%)               | 46/609 (8%)                | 18/374 (5%)                      | bd                                     | 14/131 (11%) <sup>d</sup>            | bd                                 | 148/652 (23%)                             |
| TEAE prowadzące do zgonu                | 34/534 (6%)                                 | bd                        | bd                         | 19/374 (5%)                      | bd                                     | bd                                   | bd                                 | 35/652 (5%) <sup>e</sup>                  |
| SAE ogółem                              | 184/534 (43%)                               | 50/142 (35%)              | 194/609 (32%)              | 119/374 (32%)                    | 21/287 (7%)                            | 61/131 (47%) <sup>f</sup>            | bd                                 | 224/652 (24%)                             |
| SAE ≥3 st.                              | 144/534 (27%)                               | bd                        | bd                         | bd                               | bd                                     | 36/131 (27%) <sup>g</sup>            | bd                                 | bd                                        |
| SAE uznane za związane z leczeniem      | 72/534 (13%)                                | bd                        | 63/609 (10%)               | bd                               | bd                                     | 9/131 (7%) <sup>h</sup>              | bd                                 | bd                                        |
| TRAE ogółem                             | 400/534 (75%)                               | 95/142 (67%)              | 390/609 (64%) <sup>a</sup> | 281/374 (75%)                    | 199/287 (69%) <sup>d</sup>             | 76/131 (58%)                         | 216/337 (64%) <sup>e</sup>         | 498/652 (76%)                             |
| TRAE ≥3 st.                             | 84/534 (16%)                                | 16/142 (11%) <sup>b</sup> | 90/609 (15%) <sup>c</sup>  | 69/374 (18%) <sup>f</sup>        | 30/287 (10%) <sup>g</sup>              | 9/131 (7%)                           | 35/337 (10%) <sup>e</sup>          | bd                                        |
| TRAE prowadzące do zaprzestania terapii | 36/534 (7%)                                 | 2/142 (1%)                | bd                         | bd                               | bd                                     | 4/131 (3%)                           | bd                                 | bd                                        |
| TRAE prowadzące do zgonu                | 8/534 (7%)                                  | bd                        | 0/609 (0%)                 | 11/374 (3%)                      | bd                                     | bd                                   | bd                                 | bd                                        |

mOB – mediana okresu obserwacji.

a) Dane pochodzą z raportu EMA dotyczącego oceny TIS.

b) Dane pochodzą z publikacji Fehrenbacher 2016. W publikacji raportowano TEAE i TRAE 3. i 4. stopnia.

c) Dane pochodzą z publikacji Rittmeyer 2017.

d) Dane pochodzą z publikacji Borghaei 2015.

e) Dane pochodzą z publikacji Wu 2019. W publikacji raportowano TRAE 3. i 4. stopnia.

f) Dane dotyczą zdarzeń 3 i 4 stopnia.

g) Dane pochodzą z raportu EMA dotyczącego oceny NIN [49].

h) Dane pochodzą z publikacji Reck 2014.

i) Dane pochodzą z raportu EMA dotyczącego oceny NIV [38].



Tabela 37.

TEAE  $\geq 3$ .<sup>a</sup> stopnia dla TIS oraz ATEZO, NIV oraz NIN + DOC – zestawienie wyników badań

| Punkt końcowy                       | TIS                                         | ATEZO                             |                           | NIV                                                               | NIN + DOC                                 |
|-------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
|                                     | RATIONALE-303<br>mOB: 16 mies. <sup>b</sup> | OAK<br>mOB: 21 mies. <sup>c</sup> | POPLAR<br>mOB: 14,8 mies. | CheckMate057 <sup>d</sup><br>mOB: min. 13,2<br>mies. <sup>e</sup> | LUME-Lung1 <sup>a</sup><br>mOB: 7,1 mies. |
| Neutropenia                         | 3/534 (1%)                                  | 3/609 (<1%)                       | 0/142 (0%)                | 1/187 (<1%)                                                       | 79/652 (12%)                              |
| Zapalenie płuc                      | 40/534 (7%)                                 | bd                                | 8/142 (6%) <sup>a</sup>   | 10/187 (3%)                                                       | 20/652 (3%)                               |
| Duszność                            | 11/534 (2%)                                 | 15/609 (3%)                       | 10/152 (7%)               | 14/187 (5%)                                                       | 32/652 (5%)                               |
| Zmniejszenie liczby białych krwinek | 1/534 (<1%)                                 | bd                                | bd                        | 0/187 (0%)                                                        | 107/652 (16%)                             |
| Zmniejszenie liczby neutrofilów     | 3/534 (1%)                                  | bd                                | bd                        | 1/187 (<1%)                                                       | 209/652 (32%)                             |
| Gorączka neutropeniczna             | 0/534 (0%)                                  | 1/609 (<1%)                       | bd                        | 0/187 (0%)                                                        | 46/652 (7%)                               |
| Astenia                             | 7/534 (1%)                                  | 1/609 (<1%)                       | bd                        | 10/187 (3%)                                                       | 15/652 (2%)                               |
| Zmęczenie                           | bd                                          | bd                                | bd                        | bd                                                                | 37/652 (6%)                               |

# - dane odczytane z wykresu;

a) Przedstawiono TEAE  $\geq 3$ . stopnia występujące u co najmniej 5% pacjentów leczonych jedną z analizowanych terapii.

b) Dane pochodzą z raportu EMA dotyczącego oceny TIS [29]. Te same dane zostały przedstawione w publikacji Zhou 2023 [10].

c) Dane pochodzą z publikacji Rittmeyer 2017 [32]. W publikacji raportowano (TEAE) 3 lub 4. stopnia w przypadku wystąpienia TEAE niezależnie od stopnia u co najmniej 10% pacjentów w którejkolwiek z porównywanych grup (dla tego typu zdarzeń przedstawiano także zdarzenia 3 lub 4. stopnia, przy czym u żadnego pacjenta stosującego ATEZO nie wystąpiło zdarzenie stopnia 5.)

d) Dane pochodzą z publikacji Fehrenbacher 2016 [35]. W publikacji raportowano (TEAE) 3 lub 4. stopnia. W pozostałych badaniach dla NIV (CheckMate017 i CheckMate078) nie zidentyfikowano danych dotyczących TEAE  $\geq 3$ . stopnia.

e) Dane pochodzą z publikacji Reck 2014 [50]. Raportowano TEAE) 3 lub 4. stopnia występujące u co najmniej 1% pacjentów (dodawano także informację o przypadkach występowania TEAE st. 5.).

Tabela 38.

TRAE  $\geq 3$ .<sup>a</sup> stopnia dla TIS oraz ATEZO oraz NIV – zestawienie wyników badań

| Punkt końcowy              | TIS                                         | ATEZO                     | NIV                               |
|----------------------------|---------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------|
|                            | RATIONALE-303<br>mOB: 16 mies. <sup>b</sup> | POPLAR<br>mOB: 14,8 mies. | CheckMate017<br>Min OB.: 11 mies. |
| Wzrost poziomu ALT         | 5/534 (1%)                                  | 3/142 (2%)                | bd                                |
| Wzrost poziomu AST         | 4/534 (1%)                                  | bd                        | bd                                |
| Niedokrwistość             | 5/534 (1%)                                  | bd                        | bd                                |
| Zmniejszony apetyt         | 1/534 (<1%)                                 | bd                        | 1/131 (1%)                        |
| Biegunka                   | 2/534 (<1%)                                 | bd                        | 0/131 (0%)                        |
| Leukopenia                 | 0/534 (0%)                                  | bd                        | 1/131 (1%)                        |
| Zmęczenie                  | 0/534 (0%)                                  | bd                        | 1/131 (1%)                        |
| Zapalenie okrężnicy        | bd                                          | bd                        | 1/131 (1%)                        |
| Zapalenie tkanki płucnej   | 9/534 (2%)                                  | bd                        | 0/131 (0%)                        |
| Śródmiąższowa choroba płuc | 6/534 (1%)                                  | bd                        | bd                                |
| Zapalenie płuc             | bd                                          | 3/142 (2%)                | bd                                |

a) Przedstawiono TRAE, które wystąpiło u co najmniej 1% pacjentów. W badaniu LUME-Lung1 nie przedstawiano informacji o poszczególnych TRAE.

b) Dane pochodzą z raportu EMA dotyczącego oceny TIS [29]. Te same dane zostały przedstawione w publikacji Zhou 2023 [10].



**Tabela 39.**  
TEAE dla porównania pośredniego metodą Büchera TIS vs NIN + DOC stosowanych u pacjentów z NDRP w  $\geq 2$  linii leczenia

| Punkt końcowy               | RR [95% CI]       |                   |                    |
|-----------------------------|-------------------|-------------------|--------------------|
|                             | TIS               | NIN + DOC         | TIS vs NIN + DOC   |
| TEAE niezależnie od stopnia | 0,98 [0,96; 1,00] | 1,01 [0,98; 1,04] | 0,97 [0,94; 1,005] |
| SAE niezależnie od stopnia  | 1,06 [0,86; 1,31] | 1,09 [0,94; 1,28] | 0,97 [0,82; 1,15]  |

Mediana okresu obserwacji 16 mies. vs 7,1 mies. Dane szczegółowe dotyczące porównania pośredniego metodą Büchera znajdują się w Aneksie (Aneks C)

**Tabela 40.**  
TEAE niezależnie od stopnia dla porównania pośredniego metodą Büchera TIS vs NIN + DOC stosowanych u pacjentów z NDRP w  $\geq 2$  linii leczenia

| Punkt końcowy                       | RR [95% CI]         |                   |                      |
|-------------------------------------|---------------------|-------------------|----------------------|
|                                     | TIS                 | NIN + DOC         | TIS vs NIN+ DOC      |
| Biegunka                            | 0,55 [0,36; 0,85]   | 0,20 [0,16; 0,25] | 2,70 [1,74; 4,6]     |
| Zmniejszenie liczby neutrofilów     | 0,08 [0,05; 0,14]   | 1,03 [0,90; 1,19] | 0,08 [0,05; 0,13]    |
| Wzrost poziomu ALT                  | 1,36 [0,98; 1,90]   | 3,40 [2,57; 4,50] | 0,40 [0,26; 0,62]    |
| Zmniejszenie liczby białych krwinek | 0,13 [0,08; 0,21]   | 1,00 [0,83; 1,22] | 0,13 [0,08; 0,22]    |
| Nudności                            | 0,69 [0,48; 0,98]   | 1,70 [0,86; 3,35] | 0,41 [0,19; 0,87]    |
| Wzrost poziomu AST                  | 1,57 [1,09; 2,27]   | 3,43 [2,49; 4,74] | 0,46 [0,28; 0,76]    |
| Zmniejszenie apetytu                | 0,69 [0,51; 0,92]   | 1,43 [1,14; 1,80] | 0,48 [0,33; 0,70]    |
| Duszność                            | 0,90 [0,62; 1,31]   | 1,13 [0,90; 1,43] | 0,80 [0,51; 1,24]    |
| Łysienie                            | 0,03 [0,01; 0,06]   | 0,90 [0,71; 1,15] | 0,03 [0,01; 0,08]    |
| Kaszel                              | 1,38 [0,99; 1,91]   | 0,90 [0,70; 1,16] | 1,53 [1,01; 2,32]    |
| Neutropenia                         | 0,06 [0,03; 0,11]   | 0,96 [0,74; 1,26] | 0,06 [0,03; 0,13]    |
| Gorączka                            | 1,13 [0,73; 1,75]   | 0,85 [0,65; 1,12] | 1,33 [0,79; 2,22]    |
| Zaparcia                            | 0,82 [0,58; 1,16]   | 0,46 [0,31; 0,68] | 1,78 [1,05; 3,00]    |
| Astenia                             | 0,62 [0,46; 0,85]   | 0,91 [0,65; 1,28] | 0,68 [0,43; 1,08]    |
| Gorączka neutropeniczna             | 0,01 [0,0004; 0,12] | 1,51 [0,98; 2,33] | 0,006 [0,0003; 0,11] |
| Niedokrwistość                      | 0,66 [0,54; 0,79]   | 0,72 [0,47; 1,09] | 0,92 [0,58; 1,45]    |
| Zapalenie płuc                      | 0,95 [0,66; 1,38]   | 0,92 [0,58; 1,46] | 1,03 [0,57; 1,86]    |
| Leukopenia                          | 0,17 [0,10; 0,28]   | 0,77 [0,47; 1,27] | 0,22 [0,11; 0,45]    |
| Hiperglikemia                       | 0,92 [0,60; 1,40]   | 0,80 [0,48; 1,36] | 1,15 [0,59; 2,25]    |
| Hiponatremia                        | 0,87 [0,56; 1,33]   | 1,70 [0,86; 3,35] | 0,51 [0,23; 1,15]    |

Mediana okresu obserwacji 16 mies. vs 7,1 mies. Dane szczegółowe dotyczące porównania pośredniego metodą Büchera znajdują się w Aneksie (Aneks C)

## 6. Ocena korzyści klinicznej ESMO–MCBS

Ocenę korzyści klinicznej TIS dla badania rejestracyjnego RATIONALE-303 przeprowadzono zgodnie z algorytmem do oceny korzyści klinicznej wg ESMO – *Magnitude of Clinical Benefit Scale*, v. 1.1 (ESMO MCBS). Do oceny zastosowano formularz nr 2a, przeznaczony do oceny interwencji, w przypadku których celem nie jest wyleczenie pacjenta, ale wydłużenie przeżycia i dla których pierwszorzędowym punktem końcowym jest OS [51].

Maksymalna ocena korzyści klinicznej dla formularza nr 2a wynosi 5 punktów (5/5), i świadczy o wysokiej korzyści klinicznej ocenianej interwencji.

W badaniu RATIONALE-303 uzyskano wspomnianą wyżej maksymalną ocenę korzyści tj. 5/5 punktów w skali ESMO-MCBS, co wskazuje na wysoką korzyść kliniczną TIS [51, 52].

**Rysunek 6.**  
Ocena korzyści klinicznej TIS w badaniu RATIONALE-303 z wykorzystaniem formularza 2a ESMO-MCBS

The image shows a digital form for the ESMO-MCBS 1.1 scale, specifically for the RATIONALE 303 trial. The form is titled 'Tiselimab RATIONALE 303'. It is divided into two main panels: 'PRELIMINARY SCORE' on the left and 'SCORE' on the right. The 'PRELIMINARY SCORE' panel includes sliders for 'CURATIVE' (0-5), 'NON-CURATIVE' (0-5), 'ADJUSTMENTS' (Quality of life, Serious and disabling adverse effects, Other adjustments), and 'INFORMATION'. The 'SCORE' panel shows the final scores: 'CURATIVE' (0-5), 'NON-CURATIVE' (5), 'Overall Survival' (5), 'Progression-Free Survival' (5), 'Non-intensity (Improved Quality of Life or Reduced Adverse Events) - Response Rate' (5), 'Overall Response Rate - Duration of Response' (5), and 'Overall Survival - Disease-Free Survival - Pathological Complete Response' (5). The final score is 5/5. The form also includes a QR code in the bottom right corner.

## 7. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania tiselizumabu, atezolizumabu, niwolumabu, nintedanibu i docetakselu 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).

### TISELIZUMAB

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 tiselizumab. Modyfikacje treści dokumentów dotyczyły dodania informacji o zdarzeniach niepożądanych: celiakii występującej rzadko ( $\leq 1/1000$ ) i związanych z nią objawach oraz o występującej z nieznaną częstotliwością zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki [53]. Na stronie EMA odnaleziono komunikaty PRAC dotyczące zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem tiselizumabu – celiakii i niewydolności trzustki oraz twardziny (Tabela 41).

Strony pozostałych agencji nie podają komunikatów bezpieczeństwa dotyczących tiselizumabu.

**Tabela 41.**  
Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa dotyczących TIS

| Data                                | Treść komunikatu                                                                                                                                                                               | Ref.     |
|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| <b>URPL</b>                         |                                                                                                                                                                                                |          |
| <b>Maj 2024</b>                     | Aktualizacja ChPL i ulotki produktu leczniczego o informacje na temat występowania celiakii i niewydolności trzustki podczas stosowania przeciwciał, m.in. ATEZO, NIV i TIS                    | [53]     |
| <b>EMA</b>                          |                                                                                                                                                                                                |          |
| <b>Styczeń 2025</b>                 | Sygnały o występowaniu twardziny układowej i ograniczonej podczas stosowania przeciwciał, m.in. ATEZO, NIV, TIS                                                                                | [54]     |
| <b>Sierpień 2024</b>                | Sygnały o występowaniu mikroangiopatii zakrzepowej podczas stosowania przeciwciał, m.in. ATEZO, NIV i TIS                                                                                      | [55]     |
| <b>Czerwiec 2024, kwiecień 2024</b> | Sygnały o występowaniu celiakii podczas stosowania przeciwciał, m.in. ATEZO, NIV i TIS<br>Sygnały o występowaniu niewydolności trzustki podczas stosowania przeciwciał, m.in. ATEZO, NIV i TIS | [56, 57] |

### 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) [58]. 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 [53].

Na stronie brytyjskiej agencji MHRA odnaleziono komunikat dotyczący atezolizumabu o treści zbliżonej do komunikatu URPL na temat ryzyka ciężkich niepożądanych reakcji skórnych [59].

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 42).

**Tabela 42.**  
**Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa dotyczących ATEZO**

| Data                                  | Treść komunikatu                                                                                                                                                                                                                                                                        | Ref.     |
|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| <b>URPL</b>                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |          |
| Maj 2024                              | Aktualizacja ChPL i ulotki produktu leczniczego o informacje na temat występowania celiakii i niewydolności trzustki podczas stosowania przeciwciał, m.in. ATEZO, NIV i TIS                                                                                                             | [53]     |
| Marzec 2021                           | Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia: ryzyko ciężkich niepożądanych reakcji skórnych                                                                                                                                                                                      | [58]     |
| <b>MHRA</b>                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |          |
| Czerwiec 2021                         | Zgłoszenia przypadków ciężkich skórnych reakcji niepożądanych: zespołu Stevensa - Johnsona i toksycznej nekrolizy naskórka                                                                                                                                                              | [59]     |
| <b>EMA</b>                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |          |
| Styczeń 2025                          | Sygnały o występowaniu twardziny układowej i ograniczonej podczas stosowania przeciwciał, m.in. ATEZO, NIV, TIS                                                                                                                                                                         | [54]     |
| Sierpień 2024                         | Sygnały o występowaniu mikroangiopatii zakrzepowej podczas stosowania przeciwciał, m.in. ATEZO, NIV i TIS                                                                                                                                                                               | [55]     |
| Czerwiec 2024, kwiecień 2024          | Sygnały o występowaniu celiakii podczas stosowania przeciwciał, m.in. ATEZO, NIV i TIS<br>Sygnały o występowaniu niewydolności trzustki podczas stosowania przeciwciał, m.in. ATEZO, NIV i TIS                                                                                          | [56, 57] |
| Luty 2024                             | Zalecenie aktualizacji ChPL w celu zmiany ostrzeżenia dotyczącego ryzyka wystąpienia AE o podłożu immunologicznym u pacjentów z historią wcześniejszej choroby autoimmunologicznej                                                                                                      | [60]     |
| 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: suchota w ustach       | [61]     |
| Kwiecień 2023                         | Aktualizacja ChPL: dodanie AE: zaburzenia osierdza, występującego często (monoterapia) i niezbyt często (w leczeniu skojarzonym)                                                                                                                                                        | [62]     |
| Marzec 2023                           | Zalecenie aktualizacji ChPL w celu dodania ostrzeżenia o limfohistiocytozie hemofagocytarnej i uwzględnienie jej jako rzadko występującego AE oraz dodanie ostrzeżenia o ryzyku perforacji przewodu pokarmowego związanego z zapaleniem okrężnicy                                       | [63]     |
| Sierpień 2022                         | Zalecenie aktualizacji ChPL i dodanie zalecenia przerwania stosowania ATEZO w przypadku wystąpienia zapalenia mięśnia sercowego $\geq 2$ stopnia oraz zalecenia monitorowania pacjentów z podejrzeniem zapalenia mięśnia sercowego<br>Sygnały o występowaniu zapalenia nerwu wzrokowego | [64]     |
| Marzec 2022, luty 2022, grudzień 2020 | Sygnały o zapaleniu pęcherza o podłożu immunologicznym podczas stosowania przeciwciał, m.in. ATEZO, NIV                                                                                                                                                                                 | [65–67]  |
| Marzec 2022                           | Sygnały o występowaniu stwardniającego zapalenia dróg żółciowych                                                                                                                                                                                                                        | [65]     |
| Wrzesień 2021                         | Zalecenie aktualizacji ChPL w celu dodania pemfigoidu jako AE występującego rzadko                                                                                                                                                                                                      | [68]     |



| Data       | Treść komunikatu                                                                                        | Ref. |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| <b>FDA</b> |                                                                                                         |      |
| 2022       | Komunikat o potencjalnym zagrożeniu rogowakiem kolczystokomórkowym                                      | [69] |
| 2021       | Komunikat o potencjalnym zagrożeniu zespołem rozpadu guza                                               | [70] |
| 2021       | Komunikat o potencjalnym zagrożeniu występowaniem twardziny i stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych | [71] |

## 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 hemofagocytarna i pemfigoid. Dodano również informację o możliwym odrzuceniu przeszczepu narządów mięsaszowych podczas stosowania niwolumabu (Tabela 43).

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 (Tabela 43).

Na stronie FDA zidentyfikowano raportowane w latach 2017–2023 sygnały dotyczące pojawiających się podczas terapii niwolumabem zdarzeń niepożądanych: odwarstwienia siatkówki i utraty wzroku, rogowaka kolczystokomórkowego, zespołu uwalniania cytokin i gruźlicy, zespołu rozpadu guza, martwiczego zapalenia powięzi, twardziny i stwardniającym zapaleniu dróg żółciowych, odrzucenia przeszczepu narządu mięsaszowego oraz powikłań allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Ponadto odnaleziono cztery komunikaty bezpieczeństwa dotyczące zmian w ulotce produktu leczniczego (Tabela 43).

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 mięsaszowych, w tym nerek i rogówki (Tabela 43).

**Tabela 43.**  
**Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa dotyczących niwolumabu**

| Data                        | Treść komunikatu                                                                                                                                                                                                       | Ref.     |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| <b>URPL</b>                 |                                                                                                                                                                                                                        |          |
| Lipiec 2023,<br>marzec 2020 | Aktualizacja ChPL o informacje na temat występowania zespołu uwalniania cytokin podczas stosowania niwolumabu w monoterapii oraz w skojarzeniu z ipilimumabem                                                          | [73, 74] |
| 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                    | [75]     |
| Marzec 2017                 | Aktualizacja ChPL i ulotki produktu leczniczego o informacje na temat możliwości wystąpienia odrzucenia przeszczepu narządu mięsaszowego podczas stosowania niwolumabu w monoterapii oraz w skojarzeniu z ipilimumabem | [76]     |
| Luty 2017                   | Aktualizacja ChPL o informacje na temat występowania pemfigoidu                                                                                                                                                        | [77]     |

| Data                                              | Treść komunikatu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Ref.       |
|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>EMA</b>                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |            |
| <b>Styczeń 2025</b>                               | Sygnały o występowaniu twardziny układowej i ograniczonej podczas stosowania przeciwciał, m.in. ATEZO, NIV, TIS                                                                                                                                                                                                                                                                     | [54]       |
| <b>Sierpień 2024</b>                              | Sygnały o występowaniu mikroangiopatii zakrzepowej podczas stosowania przeciwciał, w tym NIV                                                                                                                                                                                                                                                                                        | [55]       |
| <b>Czerwiec 2024, kwiecień 2024</b>               | Sygnały o występowaniu celiakii oraz niewydolności trzustki podczas stosowania przeciwciał, w tym NIV                                                                                                                                                                                                                                                                               | [56, 57]   |
| <b>Październik 2023</b>                           | Sygnały o niewydolności trzustki                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | [78]       |
| <b>Sierpień i maj 2023</b>                        | Sygnały o zespole uwalniania cytokin i zespole przesiąkania włósniczek                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | [79, 80]   |
| <b>Maj i luty 2023</b>                            | Sygnały o twardzinie ograniczonej                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | [79, 81]   |
| <b>Marzec 2023, czerwiec 2022</b>                 | Sygnały o wybiórczej aplazji czerwonych krwinek i anemii aplastycznej                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | [82, 83]   |
| <b>Październik 2022</b>                           | 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”.<br>Uzupełnienie informacji w ulotce o objawy cukrzycowej kwasicy ketonowej. | [84]       |
| <b>Grudzień 2021</b>                              | Zalecenie aktualizacji ulotki produktu leczniczego w celu dodania informacji o liszajach, w tym liszaju twardzinowym występujących z nieznaną częstością oraz informacji o AE o podłożu immunologicznym                                                                                                                                                                             | [85]       |
| <b>Marzec 2020, październik 2019</b>              | Sygnały o limfohistiocytozie hemofagocytarnej                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | [86, 87]   |
| <b>Luty 2020</b>                                  | Sygnały o liszaju twardzinowym                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | [88]       |
| <b>Kwiecień 2020, luty 2020, październik 2019</b> | Sygnały o gruźlicy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | [88–90]    |
| <b>Grudzień 2020, listopad 2020</b>               | Sygnały o eozynofilowym zapaleniu powięzi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | [67, 91]   |
| <b>Grudzień 2020</b>                              | Sygnały o zapaleniu pęcherza o podłożu immunologicznym                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | [67]       |
| <b>Wrzesień 2019</b>                              | Zalecenie aktualizacji ulotki produktu leczniczego: zmiana ostrzeżenia o zapaleniu jelita grubego o podłożu immunologicznym i uwzględnienie zakażenia/reaktywacji wirusa CMV                                                                                                                                                                                                        | [92]       |
| <b>Listopad 2018</b>                              | Sygnały o niedoczynności przytarczyc                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | [93]       |
| <b>Luty 2019</b>                                  | Zalecenie aktualizacji ulotki produktu leczniczego o informacje dotyczące aseptycznego zapalenia opon mózgowych oraz sarkoidozy jako AE występujące z nieznaną częstością oraz dodanie informacji wyjaśniających na temat niedokrwistości                                                                                                                                           | [94]       |
| <b>Luty 2019, październik 2018</b>                | Sygnały o występowaniu twardziny                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | [94, 95]   |
| <b>Wrzesień 2018</b>                              | Zalecenie aktualizacji ulotki produktu leczniczego o informacje o zaburzeniach osierdza występujących niezbyt często w monoterapii i z nieznaną częstością w leczeniu skojarzonym z ipilimumabem                                                                                                                                                                                    | [96]       |
| <b>Lipiec 2018</b>                                | Sygnały o rogowiaku kolczystokomórkowym                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | [97]       |
| <b>Czerwiec 2018</b>                              | Sygnały o stwardniającym zapaleniu dróg żółciowych                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | [98]       |
| <b>Luty 2018</b>                                  | Zalecenie aktualizacji ulotki produktu leczniczego o zespół rozpadu guza – działanie niepożądane z nieznaną częstością występowania                                                                                                                                                                                                                                                 | [99]       |
| <b>Styczeń 2018</b>                               | Sygnały o zespole rozpadu guza                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | [100]      |
| <b>Wrzesień 2017</b>                              | Zalecenie aktualizacji ulotki produktu leczniczego w celu uwzględnienia zespołu Vogta-Koyanagi-Harady jak AE o nieznanym częstości występowania                                                                                                                                                                                                                                     | [101]      |
| <b>Kwiecień 2017, grudzień 2016</b>               | Sygnały o odrzuceniu przeszczepu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | [102, 103] |
| <b>FDA</b>                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |            |
| <b>Marzec 2024</b>                                | Aktualizacja ulotki produktu leczniczego Opdivo o ostrzeżenia i środki ostrożności: dodanie informacji o odrzuceniu przeszczepu, w tym przeszczepu rogówki                                                                                                                                                                                                                          | [104]      |



| Data                    | Treść komunikatu                                                                                                                                                                                                                                                                 | Ref.  |
|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| <b>Styczeń 2021</b>     | 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 kabozantinibem |       |
| <b>Marzec 2020</b>      | Uzupełnienie ostrzeżeń i środków ostrożności na temat stosowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i występujących AE                                                                                                                                                      |       |
| <b>Maj 2019</b>         | Aktualizacja ulotki produktu leczniczego o zalecenie rezygnacji z kamienia piersi przez kobiety w czasie przyjmowania Opdivo i 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki                                                                                                           |       |
| <b>MHRA</b>             |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |       |
| <b>Czerwiec 2021</b>    | Zgłoszenia przypadków ciężkich skórnych reakcji niepożądanych: zespołu Stevensa - Johnsona i toksycznej nekrolizy naskórka                                                                                                                                                       | [59]  |
| <b>Październik 2019</b> | Zalecenie badania pacjentów leczonych niwolumabem, u których wystąpiły objawy zapalenia jelita grubego w celu wykluczenia zakażenia wirusem CMV                                                                                                                                  | [105] |
| <b>Lipiec 2017</b>      | Przypadki odrzucenia przeszczepów narządów mięsnych u pacjentów leczonych inhibitorami receptora PD-1, w tym niwolumabem                                                                                                                                                         | [106] |

## DOCETAKSEL

Na stronie FDA zidentyfikowano komunikat bezpieczeństwa z 2021 roku dotyczący ryzyka występowania rambdomiolizy u pacjentów stosujących produkt leczniczy Taxotere zawierający docetaksel [107]. W zaleceniach PRAC z 2020 roku odnaleziono rekomendację aktualizacji ChPL Taxotere i dodanie informacji o występowaniu zespołu rozpadu guza i zapalenia mięśni [108]. Na stronach pozostałych agencji regulatorowych nie zidentyfikowano komunikatów na temat bezpieczeństwa docetakselu.

## NINTEDANIB

Na stronie URPL nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa nintedanibu. Komunikaty bezpieczeństwa opublikowane przez EMA, FDA i MHRA zostały przedstawione poniżej (Tabela 44).

**Tabela 44.**  
Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa dla nintedanibu

| Data                 | Treść komunikatu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Ref.  |
|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| <b>EMA</b>           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |       |
| <b>Sierpień 2023</b> | Zalecenie aktualizacji ChPL i ulotki dla pacjenta w celu modyfikacji istniejącego ostrzeżenia o ryzyku perforacji przewodu pokarmowego i dodania informacji o niedokrwinnym zapaleniu jelita grubego.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | [80]  |
| <b>Lipiec 2022</b>   | Przedstawienie planu zarządzania ryzykiem (RMP, ang. <i>risk management plan</i> ) dla produktu leczniczego Vargatef (nintedanib) w celu usunięcia obaw dotyczących zdarzeń, które zostały sklasyfikowane jako istotne zagrożenia, ważne potencjalne zagrożenia oraz brakujące informacje na podstawie skumulowanych doświadczeń po wprowadzeniu do obrotu. Podmiot odpowiedzialny zaproponował również aktualizację kodu terapeutycznej substancji chemicznej (ATC), aktualizację postmarketingowej ekspozycji, usunięcie formularzy kontrolnych dotyczących zdarzeń niepożądanych i strategii wyszukiwania zdarzeń niepożądanych. | [109] |
| <b>Marzec 2021</b>   | Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem (RMP, ang. <i>risk management plan</i> ) dla produktu leczniczego Vargatef (nintedanib). Do ważnych ryzyk związanych ze stosowaniem leku należą: biegunka, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i bilirubiny, w tym uszkodzenia wątroby wywołane przez lek, neutropenia, sepsa, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, perforacja narządów, krwawienie, nadciśnienie oraz zawał mięśnia sercowego. Ponadto, zgodnie z dokumentem EMA, do ważnych potencjalnych zagrożeń związanych z przyjmowaniem produktu leczniczego Vargatef należą: tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa             | [110] |



| Data          | Treść komunikatu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Ref.  |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
|               | z wykluczeniem zawału mięśnia sercowego, działanie teratogenne, niewydolność wątroby, niewydolność serca oraz wydłużenie odstępu QT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |       |
| Sierpień 2019 | Komunikat PRAC dotyczący zmian w ChPL i ulotce dla pacjenta w sekcji specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania produktów zawierających nintedanib (Ofev* i Vargatef) w związku z wystąpieniem potencjalnego zagrożenia wystąpienia tętniaka i rozwarstwienia tętnicy u pacjentów leczonych inhibitorami czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego, w tym nintedanibem. Przed rozpoczęciem stosowania leku należy dokładnie rozważyć ryzyko u pacjentów z czynnikami ryzyka, takimi jak nadciśnienie lub tętniak w wywiadzie | [111] |
| <b>FDA</b>    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |       |
| 2017          | Komunikat o potencjalnym zagrożeniu zaburzeniami czynności wątroby w związku z doustnym przyjmowaniem nintedanibu w postaci kapsulek (produkt leczniczy Ofev*)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | [112] |
| 2020          | Komunikat o potencjalnym zagrożeniu wystąpienia tętniaka i rozwarstwienia tętnicy u pacjentów leczonych inhibitorami czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego, w tym produktami leczniczymi Ofev* oraz Vargatef. Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się dokładnie rozważyć ryzyko wystąpienia tętniaka i rozwarstwienia tętnicy u pacjentów z czynnikami ryzyka oraz w miarę możliwości ograniczyć wszelkie czynniki ryzyka, takie jak nadciśnienie                                                                                                 | [113] |
| <b>MHRA</b>   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |       |
| Lipiec 2020   | Komunikat (zbliżony treścią do komunikatu FDA z 2020 roku) o potencjalnym zagrożeniu wystąpienia tętniaka i rozwarstwienia tętnicy u pacjentów leczonych inhibitorami czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego, w tym produktami leczniczymi Ofev* oraz Vargatef. Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się dokładnie rozważyć ryzyko wystąpienia tętniaka i rozwarstwienia tętnicy u pacjentów z czynnikami ryzyka oraz w miarę możliwości ograniczyć wszelkie czynniki ryzyka, takie jak nadciśnienie                                                | [114] |

\*Lek zarejestrowany w śródmiąższowych chorobach płuc.

## 8. Opracowania wtórne

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej zidentyfikowano 2 przeglądy systematyczne dotyczące skuteczności TIS w populacji pacjentów z zaawansowanym NDRP leczonych wcześniej pochodnymi platyny. Należy zaznaczyć, że zakres obu przeglądów obejmował także pacjentów leczonych w 1. linii, aczkolwiek prace zawierały także wnioski odnoszące się do populacji docelowej niniejszej analizy (Tabela 45).

Wyniki przeglądu systematycznego Sorkhabi 2023 potwierdziły, że stosowanie TIS w porównaniu z CTH wiąże się z istotnym statystycznie wydłużeniem PFS oraz zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania ORR [30]. W drugim odnalezionym przeglądzie systematycznym (Girard 2025) wykazano znamienne statystycznie przewagę TIS nad innymi lekami immunoterapeutycznymi, w tym ATEZO i NIV względem PFS. Wymienione terapie miały zbliżoną skuteczność względem OS [31].

Jakość obu włączonych przeglądów systematycznych oceniono za pomocą skali AMSTAR II jako niską (Tabela 46).

**Tabela 45.**  
Charakterystyka i ocena AMSTAR II przeglądów systematycznych włączonych do analizy klinicznej

| Cel                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Źródła informacji med. (data przeszukania)                                                                                                                                                                                                                                                               | Porównywane interwencje                                                                                                                                                                                                      | Liczba badań (liczba pacjentów)   | Wnioski                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Ocena w skali AMSTAR II |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| <b>Sorkhabi 2023 [30]</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                              |                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                         |
| Ocena skuteczności i bezpieczeństwa TIS w monoterapii i TIS w skojarzeniu w populacji pacjentów z NDRP                                                                                                                                                                                                            | Pubmed, Embase, Scopus, Web of Science, Google Scholar<br>(20 grudnia 2022)                                                                                                                                                                                                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• TIS + P-CTH vs P-CTH</li> <li>• TIS vs DOC (jedno badanie)</li> </ul>                                                                                                               | 4 badania RCT<br>(1565 pacjentów) | Leczenie z zastosowaniem TIS wiązało się ze znamienym statystycznie wydłużeniem PFS oraz znamieną statystycznie przewagą w zakresie uzyskiwania ORR w porównaniu z CTH. W przypadku pacjentów leczonych w 2 i 3. linii leczenia w zakresie PFS uzyskano HR = 0,63 [0,53; 0,75]; $p < 0,0001$ . Najczęściej obserwowanymi TEAE w grupie pacjentów stosujących TIS (niezależnie od linii leczenia) były zdarzenia hematologiczne (niedokrwistość, neutropenia, trombocytopenia i leukopenia), zwiększone stężenie ALT i AST, nudności i zmniejszony apetyt, ale co istotne zdarzenia te pojawiały się rzadziej niż w grupach kontrolnych. | Niska                   |
| <b>Girard 2025 [31]</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                              |                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                         |
| Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa tislelizumabu i innych leków z grupy inhibitorów punktów kontrolnych (anty-PD(L)-1 w 1. linii NDRP (o typie płaskonabłonkowym i niepłaskonabłonkowym) oraz od 2. linii leczenia; niezależnie od typu histologicznego (pacjenci po uprzednim leczeniu pochodnymi platyny) | 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<br>Ostatnie przeszukanie przeprowadzono w sierpniu 2023 roku | <p>Populacja po uprzednim leczeniu pochodnymi platyny. Analizowane ICIs (NMA):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tislelizumab,</li> <li>• pembrolizumab,</li> <li>• niwolumab,</li> <li>• atezolizumab</li> </ul> | 8 RCT (bd) włączono do NMA        | <p><u>Wnioski dla populacji po uprzednim leczeniu pochodnymi platyny linii NDRP niezależnie od typu histologicznego</u></p> <p>Wykazano znamieną statystycznie przewagę tislelizumabu nad pembrolizumabem, atezolizumabem i niwolumabem w zakresie PFS. Wyniki odnośnie do OS były porównywalne między tislelizumabem i komparatorami.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Niska                   |
| Przedstawiono odrębne wyniki dla populacji po uprzednim leczeniu pochodnymi platyny                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                              |                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                         |

CTH – chemioterapia, ICIs – inhibitory punktów kontrolnych (ang. *immune checkpoint inhibitors*).



Tabela 46.

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

| Domena                                                                                                                                                                                                   | Sorkhabi 2023 [30] | Girard 2025 [31] |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------|
| 1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?                                                                                                                       | 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              |
| 3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?                                                                                                                     | NIE                | TAK              |
| 4. Czy autorzy przeglądu korzystali z obszernej strategii przeszukiwania literatury?                                                                                                                     | TAK                | TAK              |
| 5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?                                                                                                                               | TAK                | TAK              |
| 6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?                                                                                                                        | TAK                | TAK              |
| 7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczenia?                                                                                                         | NIE                | NIE              |
| 8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?                                                                                                           | TAK                | TAK              |
| 9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?                                                     | TAK                | TAK              |
| 10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?                                                                                | NIE                | NIE              |
| 11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?                                                                   | Nie dotyczy        | 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? | Nie dotyczy        | TAK              |
| 13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?                                         | TAK                | TAK              |
| 14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?                                                                               | TAK                | TAK              |
| 15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?                  | Nie dotyczy        | TAK              |
| 16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?                                                                                      | TAK                | TAK              |
| <b>DOMENY KRYTYCZNE:</b>                                                                                                                                                                                 | <b>1 x NIE</b>     | <b>1 x NIE</b>   |
| <b>DOMENY NIEKRYTYCZNE:</b>                                                                                                                                                                              | <b>2 x NIE</b>     | <b>1 x NIE</b>   |
| <b>JAKOŚĆ PRZEGŁĄDU:</b>                                                                                                                                                                                 | <b>NISKA</b>       | <b>NISKA</b>     |

Kolorem wyróżniono domeny krytyczne. 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 monoterapii jest skuteczną terapią dla pacjentów z zaawansowanym NDRP, którzy wcześniej otrzymywali leczenie pochodnymi platyny. Lek ten wydłuża przeżycie pacjentów, przy jednocześniej poprawie jakości życia oraz zmniejszeniu toksyczności związanej z leczeniem.

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono badanie randomizowane III fazy RATIONALE- 303 porównujące bezpośrednio TIS z CTH. W badaniu wykazano, że stosowanie TIS w porównaniu z CTH wiąże się z istotną statystycznie, ponad 30-procentową redukcją ryzyka zgonu. U pacjentów leczonych TIS w porównaniu z pacjentami leczonymi CTH uzyskano 37-procentową redukcję wystąpienia progresji choroby. Wyniki badania RATIONALE-303 wykazały, że stosowanie TIS w porównaniu z CTH wiąże się ponadto ze znamienym statystycznie zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie. Uzyskane w grupie leczonej TIS odpowiedzi na leczenie były długotrwałe.

W badaniu RATIONALE-303 wykazano, że w porównaniu z CTH stosowanie TIS wiąże się z istotną statystycznie redukcją występowania TEAE  $\geq 3$ . stopnia, TRAE i TRAE  $\geq 3$ . stopnia. Leczenie TIS w porównaniu z CTH wiązało się z istotnie niższym ryzykiem występowania większości raportowanych TRAE, w tym o nasileniu  $\geq 3$ . stopnia. W opinii EMA profil bezpieczeństwa TIS odpowiada znanemu profilowi bezpieczeństwa inhibitorów punktów kontrolnych [29].

Wysoka skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa TIS miało odzwierciedlenie w wynikach dotyczących jakości życia pacjentów. Stosowanie TIS w porównaniu z CTH wiązało się z istotną statystycznie poprawą globalnej jakości życia, funkcjonowania fizycznego oraz zmniejszenia nasilenia zmęczenia ocenionych kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30. Ponadto leczenie TIS w porównaniu z CTH przyczyniło się do znamienego statystycznie wydłużenia czasu do pogorszenia w zakresie ogólnego wskaźnika objawów duszności, kaszlu i neuropatii obwodowej ocenianych kwestionariuszem EORTC-QLQ-LC30.

Porównanie pośrednie metodą Büchera wykazało natomiast, że TIS w porównaniu z NIN + DOC przyczynia się do istotnej statystycznie redukcji ryzyka zgonu. Stosowanie TIS wiązało się ze znamienym statystycznie wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu z NIN + DOC.

Na wysokie znaczenie terapeutyczne TIS w leczeniu NDRP wskazują również wyniki przeprowadzonej oceny korzyści klinicznej z wykorzystaniem skali ESMO-MCBS – TIS uzyskał najwyższy możliwy wynik (5/5 pkt), co świadczy o jego wysokim potencjalnie terapeutycznym.

## 10. Ograniczenia

- 1) W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano 1 badanie RCT (RATIONALE-303) bezpośrednio porównujące TIS z DOC. Nie odnaleziono badań porównujących TIS z PMX. Niemniej należy wziąć pod uwagę, że PMX nie został wymieniony przez ekspertów klinicznych jako lek stosowany obecnie w praktyce leczenia pacjentów z zaawansowanym NDRP po wcześniejszym leczeniu pochodnymi platyn. Eksperci jako lek chemioterapeutyczny stosowany w aktualnej praktyce leczenia populacji docelowej wymienili natomiast DOC, dla którego jest dostępne porównanie bezpośrednie z ocenianą interwencją. Ponadto jak wskazują przedstawione w Analizie Problemu Decyzyjnego wyniki wstępnej analizy klinicznej [2] DOC i PMX cechują się zbliżoną efektywnością. Zatem na potrzeby raportu HTA zasadne jest założenie, że efekty terapeutyczne uzyskane w grupie kontrolnej badania RATIONALE-303 (DOC) odpowiadają efektom uzyskiwanym u pacjentów leczonych PMX.
- 2) Badanie kliniczne dla tislelizumabu (RATIONALE-303) zostało przeprowadzone głównie wśród pacjentów pochodzenia azjatyckiego (80%). Niemniej w badaniu RATIONALE-303 przedstawiono szczegółowe analizy w podgrupach wskazujące, że korzyści z leczenia TIS są niezależne od rasy pacjenta (wartość  $p$  dla interakcji wyniosła  $>0,05$ ; Tabela 16).
- 3) Badanie RATIONALE-303 zaprojektowano jako badanie niezaślepienie, co może wpływać na ocenę drugorzędowych punktów końcowych, w tym w szczególności tych 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 vs chemioterapia), możliwość zastosowania zaślepienia w badaniu była istotnie ograniczona. Jednocześnie I-rzędowym punktem końcowym było przeżycie całkowite (OS), co sprawia, że brak zaślepienia badania oraz brak niezależnej oceny wyników związanych z odpowiedzią na leczenie jest akceptowalny.
- 4) W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo tislelizumabu względem immunoterapii oraz nintedanibu we wnioskowanej populacji, z tego względu konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego, które cechuje się niższą wiarygodnością niż porównanie bezpośrednie.
- 5) W ramach przeprowadzonej analizy nie odnaleziono żadnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pacjentów otrzymujących TIS w leczeniu NDRP w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. Warto jednak zaznaczyć, że terapia została zarejestrowana relatywnie niedawno (rejestracja EMA w kwietniu 2024 roku [115]).



## 11. Dyskusja

Niedrobnokomórkowy rak płuca wciąż zajmuje czołowe miejsce pod względem zachorowalności i zgonów na nowotwory złośliwe w Polsce, generując tym samym wysokie koszty społeczno-ekonomiczne. Pacjenci, którzy otrzymują w 1. linii leczenia chemioterapię, najczęściej w schematach dwulekowych opartych na pochodnej platyny uzyskują około 6-miesięczną medianę przeżycia wolnego od progresji choroby. Ważne jest więc, aby u takich pacjentów zastosować skuteczne leczenie w kolejnej linii leczenia [116]. Tu należy podkreślić, że problemem w Polsce jest dostęp pacjentów do pełnego zakresu nowoczesnego leczenia, w tym szczególnie do mniej obciążających niż CTH terapii celowanych oraz nowo zarejestrowanych leków immunoterapeutycznych [117].

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 zawiera modyfikację, która ogranicza wiązanie z makrofagami i znosi tzw. zależną od przeciwciał fagocytozę, która odpowiada za potencjalną oporność na leczenie anty-PD1 [118].

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej badanie randomizowane o akronimie RATIONALE-303 na podstawie którego możliwe było porównanie bezpośrednie pomiędzy interwencją a stosowaną w ramach praktyki jednolekową CTH. W ramach CTH w badaniu stosowany był DOC, który jak wykazano w ramach wstępnej analizy klinicznej cechuje się zbliżoną skutecznością do innego refundowanego i wskazanego przez wytyczne praktyki klinicznej leku – pemetreksedu.

Wyniki badania RATIONALE-303 uwzględniające populację docelową niniejszej analizy wykazały istotną statystycznie przewagę TIS nad CTH względem OS i PFS. Stosowanie TIS w porównaniu z CTH wiązało się z istotną statystycznie ponad 30-procentową redukcją ryzyka i 37-procentową redukcją ryzyka wystąpienia progresji choroby. Stosowanie TIS w porównaniu z CTH przyczyniło się do ponad 3-krotnego zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie. Uzyskana odpowiedź miała charakter długotrwały.

Analiza dotycząca występowania zdarzeń niepożądanych wykazała, że TIS cechuje profil bezpieczeństwa. Wykazano, że w porównaniu z CTH stosowanie TIS wiąże się z istotną statystycznie redukcją występowania TEAE i TRAE, w tym także zdarzeń o nasileniu  $\geq 3$ . stopnia. W opinii EMA profil bezpieczeństwa TIS odpowiada znanemu profilowi bezpieczeństwa inhibitorów punktów kontrolnych [29].

Wysoka skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa TIS miało odzwierciedlenie w wynikach dotyczących jakości życia pacjentów. Stosowanie TIS w porównaniu z CTH wiązało się z istotną statystycznie poprawą globalnej jakości życia, funkcjonowania fizycznego oraz zmniejszenia nasilenia zmęczenia

ocenionych kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30. Ponadto leczenie TIS w porównaniu z CTH przyczyniło się do znamiennej statystycznie czasu do pogorszenia w zakresie ogólnego wskaźnika objawów duszności, kaszlu i neuropatii obwodowej ocenianych kwestionariuszem EORTC-QLQ-LC30.

Ze względu na brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących interwencję z pozostałymi komparatorami i mając na uwadze różnice w charakterystykach pacjentów w niniejszej analizie przedstawiono wyniki porównania pośrednie w oparciu o [REDACTED] oraz uzupełniając o wyniki porównań pośrednich przeprowadzonych metodą Büchera oraz zestawienia wyników.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Porównanie pośrednie przeprowadzone metodą Büchera wykazało istotną statystycznie przewagę TIS nad schematem NIN + DOC zarówno w odniesieniu do przeżycia całkowitego jak i przeżycia wolnego od progresji choroby.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Potwierdzeniem zaprezentowanych wyników porównań TIS z CTH oraz TIS z ATEZO i NIV są wyniki dwóch opublikowanych przeglądów systematycznych [30, 31].

Na wysoką wartość terapeutyczną TIS w populacji docelowej wskazuje fakt, że uzyskał on maksymalną liczbę punktów w skali ESMO-MCBS (5/5 punkty) oceniającej korzyść kliniczną co świadczy o jego wysokiej wartości terapeutycznej i stanowi argument za szybkim wprowadzeniem jego finansowania ze środków publicznych w Polsce.

Podsumowując, tislelizumab stosowany u pacjentów z zaawansowanym NDRP po wcześniejszym leczeniu z zastosowaniem pochodnej platyny cechuje się wyższą skutecznością niż chemioterapia [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] W bezpośrednim porównaniu z chemioterapią wykazano ponadto, że tislelizumab zwiększa odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie oraz wydłuża czas trwania odpowiedzi, a jednocześnie zmniejsza ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych i poprawia jakość życia pacjentów.

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

Tabela 47.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 24.10.2023 dla analizy klinicznej

| Wymaganie                                                                                                                                                                                                                      | Rozdział/Tabela         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| <b>§ 2.</b>                                                                                                                                                                                                                    |                         |
| 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<br>Aneks A |
| <b>§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:</b>                                                                                                                                                                                        |                         |
| 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                |
| <b>§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:</b>                                                                                                                                                                            |                         |
| 6. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku                                                                                                                           | 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           |
| <b>§ 4.3 Przegląd zawiera:</b>                                                                                                                                                                                                 |                         |
| 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                |
| <b>§ 4.4</b>                                                                                                                                                                                                                   |                         |
| Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.                               | Nie dotyczy             |

APD – analiza problemu decyzyjnego [2].



## Bibliografia

1. 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>.
2. [REDACTED]
3. [REDACTED]
4. [REDACTED]
5. HTA Consulting. (2022) Analiza kliniczna. Sotorasib (Lumykras®) w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji KRAS p.G12C. Dostęp: [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2022/137/AW/137\\_AW\\_OT.4231.74.2022\\_Lumykras\\_AKL.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/137/AW/137_AW_OT.4231.74.2022_Lumykras_AKL.pdf).
6. (2024) The Cochrane Collaboration. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6.5. Dostęp: <https://training.cochrane.org/handbook/current>.
7. 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.
8. 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>.
9. 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.
10. 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.
11. Cheng Y, Huang D, Ma Z, Fan Y, Wang J, Yu X, Dvorkin M, Rivalland G, Ma Y, Wang Y, Ma Y, Zhou C. (2022) Abstract CT553: Tislelizumab (TIS) versus docetaxel (D) in patients with previously treated advanced non-squamous (non-sq) non-small-cell lung cancer (NSCLC): Subanalysis from the RATIONALE-303 phase 3 randomized clinical study. *Cancer Research* 82(12\_Supplement):CT553.
12. Wang J, Ma Z, Huang D, Fan Y, Yu X, Hu S, Wang Z, Liu Z, Cabuk D, Gumus M, Ma Y, Wang Y, Ma Y, Zhou C. (2022) Abstract CT554: Tislelizumab (TIS) versus docetaxel (D) in patients with previously treated advanced squamous (sq) non-small-cell lung cancer (NSCLC): Sub-analysis from phase 3 RATIONALE-303 randomized clinical study. Dostęp: [https://www.beigenemedical.com/CongressDocuments/Wang\\_BGB-A317-303\\_AACR\\_Poster\\_2022.pdf](https://www.beigenemedical.com/CongressDocuments/Wang_BGB-A317-303_AACR_Poster_2022.pdf) (4.11.2024).
13. Fan Y, Huang D, Ma Z, Yu X, Cheng Y, Ma Y, Wang Y, Pan Z, Yu C, Zhou C. (2021) P19.01 RATIONALE-303 Phase 3 Tislelizumab vs Docetaxel in Previously Treated Advanced NSCLC: China Subgroup Analysis. *Journal of Thoracic Oncology* 16(10):S1021.
14. Huang D, Zhou C, Barnes G, Ma Y, Li S, Zhan L, Tang B. (2023) The effects of tislelizumab treatment on the health-related quality of life of patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Medicine* 12(16):17403–17412.
15. Huang D, Wang Z, Yu X, Cheng Y, Wang J, Fan Y, Ma Z, Shi J, Yu Y, Hu Y, Song J, Xia F, Shen Z, Zhang Y, Xu Y, i in. (2018) 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. *JCO* 36(15\_suppl):TPS3112–TPS3112.
16. Huang D, Wang Z, Yu X, Cheng Y, Wang J, Fan Y, Ma Z, Shi J, Yu Y, Hu Y, Song J, Xia F, Shen Z, Zhang Y, Xu Y, i in. (2018) 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. TPS3112 American Society of Clinical Oncology June 1–5, 2018, Chicago, IL, USA. Wolters Kluwer Dostęp: [https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2018.36.15\\_suppl.TPS3112](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.TPS3112) (21.11.2024).

17. (2024) NCT03358875 Comparison of Efficacy and Safety of Anti-PD-1 Antibody BGB-A317 Versus Docetaxel as Treatment in the Second- or Third-line Setting in Participants With NSCLC. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03358875> (4.11.2024).
18. Wang J, Ma Z, Huang D, Fan Y, Yu X, Hu S, Wang Z, Liu Z, Cabuk D, Gumus M, Ma Y, Wang Y, Ma Y, Zhou C. (2022) Abstract CT554: Tiselizumab (TIS) versus docetaxel (D) in patients with previously treated advanced squamous (sq) non-small-cell lung cancer (NSCLC): Sub-analysis from phase 3 RATIONALE-303 randomized clinical study. *Cancer Research* 82(12\_Supplement):CT554.
19. Zhou C, Huang D, Ma Y, Pan Z, Barnes G, Tang B. (2021) The effects of tiselizumab treatment on the health-related quality of life of non-small cell lung cancer patients who progressed on a prior platinum-containing regimen. *JCO* 39(15\_suppl):9069–9069.
20. Zhou C, Huang D, Ma Y, Pan Z, Barnes G, Tang B. (2021) The effects of tiselizumab treatment on the health-related quality of life of non-small cell lung cancer patients who progressed on a prior platinum-containing regimen. Poster No. 9069. 2021 American Society of Clinical Oncology. ASCO 2021 Virtual Conference, Juna 4-8, 2021. Wolters Kluwer Dostęp: [https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2021.39.15\\_suppl.9069](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.9069) (4.11.2024).
21. Zhou C, Huang D, Yu X, Liu Y, Fan Y, Shu Y, Ma Z, Wang Z, Cheng Y, Wang J, Hu S, Liu Z, Dvorkin M, Poddubskaya E, Disel U, i in. (2021) Abstract CT039: Results from RATIONALE 303: A global phase 3 study of tiselizumab (TIS) vs docetaxel (TAX) as second- or third-line therapy for patients with locally advanced or metastatic NSCLC. *Cancer Research* 81(13\_Supplement):CT039.
22. Zhou C. (2021) Poster Results from RATIONALE 303: A global Phase 3 study of tiselizumab vs docetaxel as second- or third-line therapy for patients with locally advanced or metastatic NSCLC. Dostęp: [https://www.beigenemedical.com/CongressDocuments/Zhou\\_BGB-A317-303\\_AACR\\_presentation\\_2021.pdf](https://www.beigenemedical.com/CongressDocuments/Zhou_BGB-A317-303_AACR_presentation_2021.pdf) (4.11.2024).
23. 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. (2022) EP08.01-014 Tiselizumab versus Docetaxel in Previously Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Final Analysis of RATIONALE-303. *Journal of Thoracic Oncology* 17(9, Supplement):S342–S343.
24. 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. (2022) EP08.01-014 Tiselizumab versus Docetaxel in Previously Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Final Analysis of RATIONALE-303. poster No: EP08.01-014 presented at WCLC 2022, Vienna, Austria. Dostęp: [https://www.beigenemedical.com/CongressDocuments/Zhou\\_BGB-A317-303\\_WCLC\\_Poster\\_2022.pdf](https://www.beigenemedical.com/CongressDocuments/Zhou_BGB-A317-303_WCLC_Poster_2022.pdf) (4.11.2024).
25. Zhou C, Huang D, Yu X, Liu Y, Fan Y, Shu Y, Ma Z, Wang Z, Cheng Y, Wang J, Hu S, Liu Z, Poddubskaya E, Disel U, Akopov A, i in. (2022) Abstract Efficacy, safety, and health-related quality of life from a global phase 3 study of tiselizumab as second- or third-line therapy for patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): RATIONALE 303 A/. *Annual BTOG* 165(S1):S32.
26. Zhou C, Huang D, Yu X, Fan Y, Shu Y, Ma Z, Wang Z, Cheng Y, Wang J, Hu S. Efficacy, Safety, and Health-Related Quality of Life From a Global Phase 3 Study of Tiselizumab as Second-or Third-Line Therapy for Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): RATIONALE 303. Virtual BTOG 2022 –20th Annual Conference, January 27-28, 2022.
27. Zhou C, Huang D, Fan Y, Yu X, Liu Y, Shu Y, Ma Z, Wang Z, Cheng Y, Wang J, Hu S, Poddubskaya E, Disel U, Akopov A, Dvorkin M, i in. (2022) 1031P Tiselizumab (TIS) versus docetaxel (TAX) as second- or third-line therapy in previously treated patients (pts) with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Asian versus non-Asian subgroup analysis of the RATIONALE-303 study. *Annals of Oncology* 33:S1026–S1027.
28. Zhou C, Huang D, Fan Y, Yu X, Liu Y, Shu Y, Ma Z, Wang Z, Cheng Y, Wang J, Hu S, Poddubskaya E, Disel U, Akopov A, Dvorkin M, i in. (2022) Tiselizumab versus docetaxel as second- or third-line therapy in previously treated patients (pts) with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Asian versus non-Asian subgroup analysis of the RATIONALE-303 study. Poster No: 1031P presented at ESMO, Paris, France, September 9-13, 2022. Elsevier Dostęp: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(22\)03008-3/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(22)03008-3/fulltext) (19.11.2024).
29. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tevimbra-h-c-005919-ii-0008-epar-assessment-report-variation_en.pdf) (20.11.2024).
30. 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 tiselizumab, 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.
31. 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 tiselizumab 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.
32. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, Gadgeel SM, Hida T, Kowalski DM, Dols MC, Cortinovis DL, Leach J, Polikoff J, Barrios C, Kabbavar F, i in. (2017) Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 389(10066):255–265.

33. Fehrenbacher L, von Pawel J, Park K, Rittmeyer A, Gandara DR, Ponce Aix S, Han J-Y, Gadgeel SM, Hida T, Cortinovis DL, Cobo M, Kowalski DM, De Marinis F, Gandhi M, Danner B, i in. (2018) Updated Efficacy Analysis Including Secondary Population Results for OAK: A Randomized Phase III Study of Atezolizumab versus Docetaxel in Patients with Previously Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 13(8):1156–1170.
34. EMA. (2017) Assessment report Tecentriq International non-proprietary name: atezolizumab Procedure No. EMEA/H/C/004143/0000. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecentriq-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecentriq-epar-public-assessment-report_en.pdf).
35. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanzet M, Vansteenkiste J, Mazieres J, Park K, Smith D, Artal-Cortes A, Lewanski C, Braiteh F, Waterkamp D, He P, Zou W, Chen DS, i in. (2016) Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 387(10030):1837–1846.
36. Wu Y-L, Lu S, Chen G, He J, Feng J, Zhang Y, Jiang L, Pan H, Chang J, Fang J, Cai A, Bu L, Shi J, Xia J. (2024) IMpower210: A phase III study of second-line atezolizumab vs. docetaxel in East Asian patients with non-small cell lung cancer. *Chin J Cancer Res* 36(2):103–113.
37. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubska E, Antonia S, Pluzanski A, Vokes EE, Holgado E, Waterhouse D, Ready N, Gainor J, Arén Frontera O, Havel L, i in. (2015) Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*.
38. EMA. Assessment report OPDIVO International non-proprietary name: NIVOLUMAB Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0001. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ii-0001-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ii-0001-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
39. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, Chow LQ, Vokes EE, Felip E, Holgado E, Barlesi F, Kohlhäuf M, Arrieta O, Burgio MA, Fayette J, i in. (2015) Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*.
40. Wu Y-L, Lu S, Cheng Y, Zhou C, Wang J, Mok T, Zhang L, Tu H-Y, Wu L, Feng J, Zhang Y, Luft AV, Zhou J, Ma Z, Lu Y, i in. (2019) Nivolumab Versus Docetaxel in a Predominantly Chinese Patient Population With Previously Treated Advanced NSCLC: CheckMate 078 Randomized Phase III Clinical Trial. *J Thorac Oncol* 14(5):867–875.
41. Lu S, Wang J, Cheng Y, Mok T, Chang J, Zhang L, Feng J, Tu H-Y, Wu L, Zhang Y, Luft A, Zhou J-Y, Ma Z, Lu Y, Hu C, i in. (2021) Nivolumab versus docetaxel in a predominantly Chinese patient population with previously treated advanced non-small cell lung cancer: 2-year follow-up from a randomized, open-label, phase 3 study (CheckMate 078). *Lung Cancer* 152:7–14.
42. Chang J, Wu Y-L, Lu S, Wang J, Mok T, Zhang L, Feng J, Wu L, Tu H-Y, Zhang Y, Luft A, Zhou J-Y, Ma Z, Lu Y, Hu C, i in. (2022) Three-year follow-up and patient-reported outcomes from CheckMate 078: Nivolumab versus docetaxel in a predominantly Chinese patient population with previously treated advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 165:71–81.
43. Zhou C, Feng J, Ma S, Chen H, Ma Z, Huang C, Zhang L, He J, Wang C, Zhou J, Danchaivijtr P, Huang H-C, Vynnychenko IO, Wang K, Orlandi F, i in. (2020) 1262P Randomized, open-label phase III study of pembrolizumab (pembro) vs docetaxel (doce) in patients (pts) with previously treated NSCLC with PD-L1 tumour proportion score (TPS)  $\geq 1\%$ : KEYNOTE-033. *Annals of Oncology* 31:S816.
44. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, Molina J, Kim J-H, Arvis CD, Ahn M-J, Majem M, Fidler MJ, de Castro G, Garrido M, Lubiniecki GM, i in. (2016) Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 387(10027):1540–1550.
45. Herbst RS, Garon EB, Kim D-W, Cho BC, Gervais R, Perez-Gracia JL, Han J-Y, Majem M, Forster MD, Monnet I, Novello S, Gubens MA, Boyer M, Su W-C, Samkari A, i in. (2021) Five Year Survival Update From KEYNOTE-010: Pembrolizumab Versus Docetaxel for Previously Treated, Programmed Death-Ligand 1–Positive Advanced NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology* 16(10):1718–1732.
46. Reck M, Kaiser R, Mellemgaard A, Douillard J-Y, Orlov S, Krzakowski M, von Pawel J, Gottfried M, Bondarenko I, Liao M, Gann C-N, Barrueco J, Gaschler-Markefski B, Novello S, LUME-Lung 1 Study Group. (2014) Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 15(2):143–155.
47. Novello S, Kaiser R, Mellemgaard A, Douillard J-Y, Orlov S, Krzakowski M, von Pawel J, Gottfried M, Bondarenko I, Liao M, Barrueco J, Gaschler-Markefski B, Gribsch I, Palmer M, Reck M, i in. (2015) Analysis of patient-reported outcomes from the LUME-Lung 1 trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of second-line nintedanib in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 51(3):317–326.
48. LUME-Lung 1: BIBF 1120 Plus Docetaxel as Compared to Placebo Plus Docetaxel in 2nd Line Non Small Cell Lung Cancer - Study Results - ClinicalTrials.gov. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00805194> (23.6.2022).
49. EMA. (2014) CHMP assessment report. Vargatef. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vargatef-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vargatef-epar-public-assessment-report_en.pdf).



50. Reck M, Kaiser R, Møller A, Douillard J-Y, Orlov S, Krzakowski M, Pawel J von, Gottfried M, Bondarenko I, Liao M, Gann C-N, Barrueco J, Gaschler-Markefski B, Novello S. (2014) Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* 15(2):143–155.
51. ESMO. ESMO-MCBS Evaluation Forms. Dostęp: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-evaluation-forms> (19.2.2025).
52. ESMO. (2024) ESMO MCBS\_score\_card. Tisnelizumab. RATIONALE303. Dostęp: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-428-1>.
53. 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](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).
54. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-28-31-october-2024_en.pdf) (26.2.2025).
55. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-8-11-july-2024_en.pdf) (10.12.2024).
56. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-5-8-february-2024_en.pdf) (10.12.2024).
57. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-8-11-april-2024_en.pdf) (10.12.2024).
58. 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](https://archiwum.urpl.gov.pl/sites/default/files/Komunikat%20Tecentriq_0.pdf) (10.12.2024).
59. 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-tecentriq-and-other-immune-stimulatory-anti-cancer-drugs-risk-of-severe-cutaneous-adverse-reactions-scars> (26.2.2025).
60. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-27-30-november-2023_en.pdf) (27.2.2025).
61. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-11-14-april-2023_en.pdf) (27.2.2025).
62. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-9-12-january-2023_en.pdf) (27.2.2025).
63. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-28-november-1-december-2022_en.pdf) (27.2.2025).
64. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-29-november-2-december-2021_en.pdf) (27.2.2025).
65. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-5-8-july-2021_en.pdf) (27.2.2025).
66. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-3-6-may-2021_en.pdf) (27.2.2025).
67. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-26-29-october-2020_en.pdf) (27.2.2025).
68. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-11-14-january-2021_en.pdf) (27.2.2025).
69. 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.

70. 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*.
71. 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*.
72. 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).
73. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-10-13-february-2020-prac-meeting_en.pdf) (26.2.2025).
74. 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](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).
75. 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](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).
76. 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](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).
77. 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](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).
78. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-28-31-august-2023_en.pdf) (27.2.2025).
79. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-6-9-february-2023_en.pdf) (27.2.2025).
80. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-5-8-june-2023_en.pdf) (26.2.2025).
81. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-26-29-september-2022_en.pdf) (27.2.2025).
82. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-7-10-june-2022_en.pdf) (27.2.2025).
83. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-24-27-october-2022_en.pdf) (27.2.2025).
84. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-7-10-february-2022_en.pdf) (27.2.2025).
85. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-8-11-february-2021_en.pdf) (27.2.2025).
86. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-10-13-february-2020_en.pdf) (27.2.2025).
87. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-30-september-03-october-2019_en.pdf) (27.2.2025).
88. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-13-16-january-2020_en.pdf) (27.2.2025).
89. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-9-12-march-2020_en.pdf) (27.2.2025).

90. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-2-5-september-2019_en.pdf) (27.2.2025).
91. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-08-11-june-2020_en.pdf) (27.2.2025).
92. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-8-11-july-2019_en.pdf) (27.2.2025).
93. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-29-31-october-2018_en.pdf) (27.2.2025).
94. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-14-17-january-2019_en.pdf) (27.2.2025).
95. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-3-6-september-2018_en.pdf) (27.2.2025).
96. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-9-12-july-2018_en.pdf) (27.2.2025).
97. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-11-14-june-2018_en.pdf) (27.2.2025).
98. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-14-17-may-2018_en.pdf) (27.2.2025).
99. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-8-11-january-2018_en.pdf) (27.2.2025).
100. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-27-30-november-2017_en.pdf) (27.2.2025).
101. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-3-6-july-2017_en.pdf) (27.2.2025).
102. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-6-9-march-2017_en.pdf) (27.2.2025).
103. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-24-27-october-2016_en.pdf) (27.2.2025).
104. 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).
105. 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).
106. 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).
107. 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).
108. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-14-17-april-2020_en.pdf) (10.12.2024).
109. EMA. (2022) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Draft agenda for the meeting on 04-07 July 2022. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-4-7-july-2022\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-4-7-july-2022_en.pdf) (26.2.2025).



110. EMA. (2021) Summary of risk management plan for Vargatef (nintedanib). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/vargatef-epar-risk-management-plan-summary\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/vargatef-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf) (26.2.2025).
111. EMA. (2019) PRAC recommendations on signals Adopted at the 8-11 July 2019 PRAC meeting. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-8-11-july-2019-prac-meeting\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-8-11-july-2019-prac-meeting_en.pdf) (26.2.2025).
112. FDA C for DE and. (2023) January - March 2017 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). FDA.
113. FDA C for DE and. (2020) January - March 2020 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). FDA.
114. MHRA. (2020) Systemically administered VEGF pathway inhibitors: risk of aneurysm and artery dissection. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/systemically-administered-vegf-pathway-inhibitors-risk-of-aneurysm-and-artery-dissection> (26.2.2025).
115. 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).
116. Moro-Sibilot D, Smit E, Carpeño J de C, Lesniewski-Kmak K, Aerts J, Villatoro R, Kraaij K, Nacerddine K, Dyachkova Y, Smith KT, Taipale K, Girvan AC, Visseren-Gruel C, Schnabel PA. (2015) Outcomes and resource use of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated with first-line platinum-based chemotherapy across Europe: FRAME prospective observational study. *Lung Cancer* 88(2):215–222.
117. Manxhuka B, Hofmarcher T. (2024) Cancer Dashboard for Poland – Lung cancer. The Swedish Institute for Health Economics Dostęp: [https://ihe.se/app/uploads/2024/09/IHE\\_-\\_Lung-Cancer\\_Dashboard\\_Poland\\_.pdf](https://ihe.se/app/uploads/2024/09/IHE_-_Lung-Cancer_Dashboard_Poland_.pdf) (9.10.2024).
118. 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.
119. Mazieres J, Rittmeyer A, Gadgeel S, Hida T, Gandara DR, Cortinovis DL, Barlesi F, Yu W, Matheny C, Ballinger M, Park K. (2021) Atezolizumab Versus Docetaxel in Pretreated Patients With NSCLC: Final Results From the Randomized Phase 2 POPLAR and Phase 3 OAK Clinical Trials. *Journal of Thoracic Oncology* 16(1):140–150.

# Spis tabel, wykresów i rysunków

## Tabele

|            |                                                                                                                                                                                                                       |    |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1.  | Populacja, interwencja, komparatory, wyniki oraz metodyka badań (PICOS) dla analizy .....                                                                                                                             | 10 |
| Tabela 2.  | Kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej – przeszukanie 1. (dla interwencji – TIS) .....                                                                                                                | 12 |
| Tabela 3.  | Kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej – przeszukanie 2. (dla komparatorów ATEZO i NIV) – aktualizacja SLR .....                                                                                      | 12 |
| Tabela 4.  | Kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej – przeszukanie 3. (dla komparatora NIN + DOC) – aktualizacja przeglądu systematycznego opublikowanego na BIP AOTMiT w 2022 roku [5] .....                      | 13 |
| Tabela 5.  | Publikacje włączone do analizy klinicznej – przeszukanie dla interwencji .....                                                                                                                                        | 19 |
| Tabela 6.  | Badania włączone do analizy klinicznej – przeszukanie dla komparatorów ATEZO i NIV .....                                                                                                                              | 22 |
| Tabela 7.  | Badania włączone do NMA uwzględniające interwencje niebędące przedmiotem niniejszej analizy .....                                                                                                                     | 22 |
| Tabela 8.  | Badanie LUME Lung1 włączone do analizy klinicznej – przeszukanie dla komparatora NIN + DOC .....                                                                                                                      | 24 |
| Tabela 9.  | Mediany okresu obserwacji raportowane w badaniu RATIONALE-303 .....                                                                                                                                                   | 27 |
| Tabela 10. | Ocena homogeniczności dotycząca badań włączonych do NMA w zakresie metodyki .....                                                                                                                                     | 31 |
| Tabela 11. | Ocena homogeniczności badań włączonych do NMA w zakresie charakterystyk populacji .....                                                                                                                               | 32 |
| Tabela 12. | Ocena homogeniczności dotycząca badań włączonych do NMA w zakresie wyników w grupie kontrolnej obejmującej docetaksel .....                                                                                           | 34 |
| Tabela 13. | Podejście do analizy poszczególnych punktów końcowych w ramach porównania TIS z komparatorami stosowanych u pacjentów z NDRP w $\geq 2$ linii leczenia .....                                                          | 34 |
| Tabela 14. | Przeżycie całkowite (OS) w badaniu RATIONALE-303 dla porównania bezpośredniego TIS vs CTH stosowanych u pacjentów z NDRP w $\geq 2$ linii leczenia .....                                                              | 35 |
| Tabela 15. | Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym (OS) w badaniu RATIONALE-303 dla porównania bezpośredniego TIS vs CTH stosowanych u pacjentów z NDRP w $\geq 2$ linii leczenia .....                             | 35 |
| Tabela 16. | Analiza w warstwach dla przeżycia całkowitego (OS) dla porównania TIS vs CTH – RATIONALE-303 (cut-off 15 lipca 2021) .....                                                                                            | 36 |
| Tabela 17. | Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu RATIONALE-303 dla porównania bezpośredniego TIS vs CTH stosowanych u pacjentów z NDRP w $\geq 2$ linii leczenia – ocena badacza .....                            | 38 |
| Tabela 18. | Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji (PFS) w badaniu RATIONALE-303 dla porównania bezpośredniego TIS vs CTH stosowanych u pacjentów z NDRP w $\geq 2$ linii leczenia .....                   | 38 |
| Tabela 19. | Odpowiedź na leczenie w badaniu RATIONALE-303 dla porównania bezpośredniego TIS vs CTH stosowanych u pacjentów z NDRP w $\geq 2$ linii leczenia – ocena badacza .....                                                 | 39 |
| Tabela 20. | Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) w badaniu RATIONALE-303 dla porównania bezpośredniego TIS vs CTH stosowanych u pacjentów z NDRP w $\geq 2$ linii leczenia .....                                             | 39 |
| Tabela 21. | Zaprzestanie terapii w badaniu RATIONALE-303 dla porównania bezpośredniego TIS vs CTH stosowanych u pacjentów z NDRP w $\geq 2$ linii leczenia .....                                                                  | 40 |
| Tabela 22. | Zdarzenie niepożądane dla porównania bezpośredniego TIS vs CTH stosowanych u pacjentów z NDRP w $\geq 2$ linii leczenia .....                                                                                         | 42 |
| Tabela 23. | Zdarzenia niepożądane (TEAE) niezależnie od stopnia oraz $\geq 3$ stopnia raportowane w badaniu RATIONALE-303 dla porównania bezpośredniego TIS vs CTH stosowanych u pacjentów z NDRP w $\geq 2$ linii leczenia ..... | 43 |
| Tabela 24. | TRAE niezależnie od stopnia oraz $\geq 3$ stopnia raportowane w badaniu RATIONALE-303 dla porównania bezpośredniego TIS vs CTH stosowanych u pacjentów z NDRP w $\geq 2$ linii leczenia) .....                        | 45 |
| Tabela 25. | Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym raportowane w badaniu RATIONALE-303 dla porównania bezpośredniego TIS vs CTH stosowanych u pacjentów z NDRP w $\geq 2$ linii leczenia (cut-off 15 lipca 2021) .....   | 46 |
| Tabela 26. | Ekspozycja na leczenie dla porównania TIS vs CTH u pacjentów z NDRP w $\geq 2$ linii leczenia .....                                                                                                                   | 46 |

|            |                                                                                                                                                                                                                                                                |     |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabela 27. | Średnia zmiana wyników <sup>a</sup> kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w 12. i 18. tygodniu badania RATIONALE-303 dla porównania bezpośredniego TIS vs CTH stosowanych u pacjentów z NDRP w $\geq 2$ . linii leczenia .....                                         | 47  |
| Tabela 28. | Średnia zmiana <sup>a</sup> wyników kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 w 12. i 18. tygodniu badania RATIONALE-303 dla porównania bezpośredniego TIS vs CTH stosowanych u pacjentów z NDRP w $\geq 2$ linii leczenia .....                                          | 48  |
| Tabela 29. | Średnia zmiana wyników kwestionariusza EQ-5D-5L VAS w 12. i 18. tygodniu badania RATIONALE-303 dla porównania bezpośredniego TIS vs CTH stosowanych u pacjentów z NDRP w $\geq 2$ . linii leczenia .....                                                       | 49  |
| Tabela 30. | Mediana czasu do pogorszenia jakości życia pacjentów w zakresie kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 w badaniu RATIONALE-303 dla porównania bezpośredniego TIS vs CTH stosowanych u pacjentów z NDRP w $\geq 2$ linii leczenia ..... | 49  |
| Tabela 31. | Przeżycie całkowite (OS) dla porównania pośredniego TIS vs ATEZO, NIV i NIN + DOC stosowanych w $\geq 2$ linii leczenia u pacjentów z NDRP .....                                                                                                               | 50  |
| Tabela 32. | Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania pośredniego TIS vs ATEZO NIV i NIN + DOC stosowanych u pacjentów z NDRP w $\geq 2$ linii leczenia .....                                                                                              | 51  |
| Tabela 33. | Odpowiedź na leczenie dla porównania pośredniego TIS vs ATEZO, NIV i NIN + DOC stosowanych u pacjentów z NDRP w $\geq 2$ linii leczenia .....                                                                                                                  | 51  |
| Tabela 34. | Odpowiedź na leczenie dla porównania pośredniego metodą Büchera TIS vs NIN + DOC stosowanych u pacjentów z NDRP w $\geq 2$ linii leczenia .....                                                                                                                | 52  |
| Tabela 35. | TRAE $\geq 3$ .st. dla porównania pośredniego (NMA) TIS vs ATEZO i TIS vs NIV stosowanych u pacjentów z NDRP w $\geq 2$ linii leczenia .....                                                                                                                   | 52  |
| Tabela 36. | Zdarzenia niepożądane dla TIS oraz ATEZO, NIV oraz NIN + DOC – zestawienie wyników badań .....                                                                                                                                                                 | 54  |
| Tabela 37. | TEAE $\geq 3$ . <sup>a</sup> stopnia dla TIS oraz ATEZO, NIV oraz NIN + DOC – zestawienie wyników badań .....                                                                                                                                                  | 55  |
| Tabela 38. | TRAE $\geq 3$ . <sup>a</sup> stopnia dla TIS oraz ATEZO oraz NIV – zestawienie wyników badań .....                                                                                                                                                             | 55  |
| Tabela 39. | TEAE dla porównania pośredniego metodą Büchera TIS vs NIN + DOC stosowanych u pacjentów z NDRP w $\geq 2$ linii leczenia .....                                                                                                                                 | 56  |
| Tabela 40. | TEAE niezależnie od stopnia dla porównania pośredniego metodą Büchera TIS vs NIN + DOC stosowanych u pacjentów z NDRP w $\geq 2$ linii leczenia .....                                                                                                          | 56  |
| Tabela 41. | Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa dotyczących TIS .....                                                                                                                                                                                                   | 58  |
| Tabela 42. | Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa dotyczących ATEZO .....                                                                                                                                                                                                 | 59  |
| Tabela 43. | Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa dotyczących niwolumabu .....                                                                                                                                                                                            | 60  |
| Tabela 44. | Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa dla nintedanibu .....                                                                                                                                                                                                   | 62  |
| Tabela 45. | Charakterystyka i ocena AMSTAR II przeglądów systematycznych włączonych do analizy klinicznej .....                                                                                                                                                            | 65  |
| Tabela 46. | Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne .....                                                                                                                                                                    | 66  |
| Tabela 47. | Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 24.10.2023 dla analizy klinicznej .....                                                                                                                                         | 71  |
| Tabela 48. | Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (PubMed) – przeszukanie dla interwencji .....                                                                                                                                                                              | 83  |
| Tabela 49. | Wyniki wyszukiwania w bazie Embase – przeszukanie dla interwencji .....                                                                                                                                                                                        | 84  |
| Tabela 50. | Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane – przeszukanie dla interwencji .....                                                                                                                                                                                      | 85  |
| Tabela 51. | Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych i producentów leków .....                                                                                                                                                                         | 86  |
| Tabela 52. | Publikacje wykluczone z analizy wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukanie dla interwencji .....                                                                                                                                                            | 88  |
|            | .....                                                                                                                                                                                                                                                          | 92  |
|            | .....                                                                                                                                                                                                                                                          | 95  |
|            | .....                                                                                                                                                                                                                                                          | 100 |
| Tabela 56. | <b>Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych i producentów leków – przeszukanie dla komparatorów (atezolizumabu i niwolumabu)</b> .....                                                                                                     | 103 |
| Tabela 57. | Publikacje wykluczone z analizy wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukanie aktualizacyjne NMA otrzymanego od Zamawiającego .....                                                                                                                            | 105 |



|            |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |     |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabela 58. | Przeszukanie dla nintedanibu i docetakselu w bazie MEDLINE (Pubmed) - wyniki aktualizacji przeszukania firmy HTA Consulting przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej do wniosku o finansowanie leku Lumykras® w terapii NDRP, opublikowany na BIP AOTMiT w 2023 roku [5]..... | 107 |
| Tabela 59. | Przeszukanie dla nintedanibu i docetakselu w bazie Embase - wyniki aktualizacji przeszukania firmy HTA Consulting przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej do wniosku o finansowanie leku Lumykras® w terapii NDRP, opublikowany na BIP AOTMiT w 2023 roku [5] .....          | 108 |
| Tabela 60. | Przeszukanie dla nintedanibu i docetakselu w bazie Cochrane - wyniki aktualizacji przeszukania firmy HTA Consulting przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej do wniosku o finansowanie leku Lumykras® w terapii NDRP, opublikowany na BIP AOTMiT w 2023 roku [5] .....        | 109 |
| Tabela 61. | Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych i producentów leków przeszukanie dla nintedanibu skojarzonego z docetaksem.....                                                                                                                                      | 111 |
| Tabela 62. | Ocena ryzyka błędu systematycznego badania RATIONALE-303 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration .....                                                                                                                                             | 116 |
| Tabela 63. | Wyniki porównania pośredniego TIS vs NIN + DOC przeprowadzonego metodą Büchera w zakresie przeżycia całkowitego pacjentów i przeżycia wolnego od progresji choroby .....                                                                                                          | 164 |
| Tabela 64. | Odpowiedź na leczenie dla porównania bezpośredniego NIN + DOC vs DOC stosowanych u pacjentów z NDRP w 2 linii leczenia – dane wejściowe .....                                                                                                                                     | 164 |
| Tabela 65. | TEAE dla porównania bezpośredniego NIN + DOC vs DOC stosowanych u pacjentów z NDRP w 2 linii leczenia – dane wejściowe .....                                                                                                                                                      | 164 |
| Tabela 66. | TEAE niezależnie od stopnia dla porównania bezpośredniego NIN + DOC vs DOC stosowanych u pacjentów z NDRP w 2 linii leczenia – dane wejściowe .....                                                                                                                               | 165 |
| Tabela 67. | Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na 9 marca 2025 roku) .....                                                                                                                                                              | 166 |
| Tabela 68. | Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na 9 marca 2025 roku) .....                                                                                                                                         | 166 |
| Tabela 69. | Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne .....                                                                                                                                                                                       | 170 |

## Wykresy

|           |                                                                                                                                                                                                                                                                |    |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Wykres 1. | Przeżycie całkowite (OS) w badaniu RATIONALE-303 dla porównania bezpośredniego TIS vs CTH stosowanych u pacjentów z NDRP w $\geq 2$ linii leczenia (cut-off 15 lipca 2021) .....                                                                               | 36 |
| Wykres 2. | Analiza w warstwach dla przeżycia całkowitego (OS) dla porównania TIS vs CTH – RATIONALE-303 (cut-off 15 lipca 2021).....                                                                                                                                      | 37 |
| Wykres 3. | Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu RATIONALE-303 dla porównania bezpośredniego TIS vs CTH stosowanych u pacjentów z NDRP w $\geq 2$ linii leczenia (cut-off 15 lipca 2021).....                                                              | 38 |
| Wykres 4. | Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) ) w badaniu RATIONALE-303 dla porównania bezpośredniego TIS vs CTH stosowanych u pacjentów z NDRP w $\geq 2$ linii leczenia (cut-off 15 lipca 2021).....                                                             | 40 |
| Wykres 5. | 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 vs CTH stosowanych u pacjentów z NDRP w $\geq 2$ . linii leczenia.....  | 47 |
| Wykres 6. | Średnia najmniejszych kwadratów (LMS) dla zmiany wartości wyników jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 w stosunku do wartości wyjściowej dla porównania TIS vs CTH stosowanych u pacjentów z NDRP w $\geq 2$ . linii leczenia..... | 49 |

## Rysunki

|            |                                                                                                                                 |    |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Rysunek 1. | Schemat selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – przeszukanie dla interwencji.....    | 21 |
| Rysunek 2. | Schemat selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – przeszukanie aktualizacyjne SLR..... | 23 |
| Rysunek 3. | Schemat selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – aktualizacja przeszukania [5].....   | 25 |
| Rysunek 4. | Schemat badania RATIONALE-303 .....                                                                                             | 28 |

|                                                                                                           |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|                         | 34 |
| Rysunek 6. Ocena korzyści klinicznej TIS w badaniu RATIONALE-303 z wykorzystaniem formularza 2a ESMO-MCBS | 57 |

## Aneks A. Wyniki przeszukań

### A.1. Przeszukanie dla interwencji

#### A.1.1. Strategia wyszukiwania

**Tabela 48.**  
Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (PubMed) – przeszukanie dla interwencji

| L.p. | Słowa                                                          | Wynik     | Aktualizacja | 2. aktualizacja |
|------|----------------------------------------------------------------|-----------|--------------|-----------------|
| #1   | tislelizumab                                                   | 320       | 417          | 500             |
| #2   | BGB-A317                                                       | 324       | 421          | 504             |
| #3   | BGBA317                                                        | 6         | 7            | 7               |
| #4   | BGB A317                                                       | 324       | 421          | 504             |
| #5   | „BGB-A317”                                                     | 12        | 13           | 13              |
| #6   | „BGB A317”                                                     | 12        | 13           | 13              |
| #7   | tislelizumab [MeSH Terms]                                      | 122       | 160          | 198             |
| #8   | tislelizumab-jsgr                                              | 0         | 1            | 1               |
| #9   | tevimbra                                                       | 0         | 2            | 2               |
| #10  | tizveni                                                        | 0         | 0            | 0               |
| #11  | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7<br>OR #8 OR #9 OR #10   | 324       | 421          | 504             |
| #12  | lung                                                           | 1 117 213 | 1 142 480    | 1 162 043       |
| #13  | lungs                                                          | 1 159 999 | 1 186 452    | 1 206 864       |
| #14  | #12 OR #13                                                     | 1 159 999 | 1 186 452    | 1 206 864       |
| #15  | cancer                                                         | 5 093 234 | 5 210 505    | 5 299 602       |
| #16  | cancers                                                        | 5 093 234 | 5 210 505    | 5 299 602       |
| #17  | carcinoma                                                      | 1 180 988 | 1 203 715    | 1 221 011       |
| #18  | tumor                                                          | 4 898 993 | 4 995 876    | 5 068 002       |
| #19  | tumors                                                         | 4 898 993 | 4 995 876    | 5 068 002       |
| #20  | tumour                                                         | 4 898 993 | 4 995 876    | 5 068 002       |
| #21  | tumours                                                        | 4 898 993 | 4 995 876    | 5 068 002       |
| #22  | neoplasm                                                       | 4 054 179 | 4 124 717    | 4 176 773       |
| #23  | neoplasms                                                      | 4 054 179 | 4 124 717    | 4 176 773       |
| #24  | #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20<br>OR #21 OR #22 OR #23 | 5 763 733 | 5 896 313    | 5 997 767       |
| #25  | #14 AND #24                                                    | 499 789   | 513 059      | 523 239         |
| #26  | “Lung Neoplasms”[Mesh]                                         | 284 214   | 289 793      | 294 076         |
| #27  | #25 OR #26                                                     | 508 385   | 521 691      | 531 990         |
| #28  | “non-small cell lung cancer”                                   | 81 992    | 85 186       | 87 736          |
| #29  | “non-small cell lung carcinoma”                                | 5816      | 5958         | 6064            |
| #30  | NSCLC                                                          | 98 828    | 102 065      | 104 684         |
| #31  | “Carcinoma, Non-Small-Cell Lung”[Mesh]                         | 74 501    | 76 495       | 78 042          |



| L.p.                                              | Słowa                                             | Wynik   | Aktualizacja | 2. aktualizacja |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------|--------------|-----------------|
| #32                                               | #27 OR #28 OR #29 OR #30                          | 107 351 | 110 998      | 113 946         |
| #33                                               | #27 OR #32                                        | 509 221 | 522 586      | 532 988         |
| #34                                               | #11 AND #33                                       | 96      | 123          | 147             |
| #35                                               | #14 AND #36 Filters: from 2024/5/5 - 3000/12/12   | x       | 25           | x               |
| #36                                               | #14 AND #36 Filters: from 2024/10/27 - 3000/12/12 | x       | x            | 26              |
| Data przeszukania: 7 maja 2024 roku               |                                                   |         |              |                 |
| Data pierwszej aktualizacji: 28 października 2024 |                                                   |         |              |                 |
| Data drugiej aktualizacji: 10 marca 2025 roku     |                                                   |         |              |                 |

Tabela 49.  
Wyniki wyszukiwania w bazie Embase – przeszukanie dla interwencji

| L.p. | Słowa                                                                          | Wynik     | Aktualizacja | 2. aktualizacja |
|------|--------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------|-----------------|
| #1   | 'tislelizumab' AND [embase]/lim                                                | 2042      | 2583         | 2973            |
| #2   | 'bgb-a317' AND [embase]/lim                                                    | 112       | 119          | 123             |
| #3   | 'bgb a317' AND [embase]/lim                                                    | 54        | 54           | 55              |
| #4   | 'bgb a317' AND [embase]/lim                                                    | 112       | 119          | 123             |
| #5   | 'tislelizumab'/exp AND [embase]/lim                                            | 2031      | 2568         | 2956            |
| #6   | 'tislelizumab jsgr' AND [embase]/lim                                           | 0         | 0            | 0               |
| #7   | tevimbra AND [embase]/lim                                                      | 0         | 3            | 4               |
| #8   | tizveni AND [embase]/lim                                                       | 0         | 0            | 0               |
| #9   | (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8) AND [embase]/lim                | 2067      | 2608         | 2998            |
| #10  | lung AND [embase]/lim                                                          | 1 933 255 | 1 989 983    | 2 035 875       |
| #11  | lungs AND [embase]/lim                                                         | 162 983   | 167 371      | 170 767         |
| #12  | (#10 OR #11) AND [embase]/lim                                                  | 1 963 282 | 2 021 032    | 2 067 935       |
| #13  | cancer AND [embase]/lim                                                        | 4 834 535 | 4 965 022    | 5 074 399       |
| #14  | cancers AND [embase]/lim                                                       | 515 835   | 532 965      | 548 087         |
| #15  | carcinoma AND [embase]/lim                                                     | 1 280 875 | 1 311 923    | 1 339 831       |
| #16  | tumor AND [embase]/lim                                                         | 2 980 994 | 3 065 994    | 3 135 886       |
| #17  | tumors AND [embase]/lim                                                        | 921 951   | 948 819      | 970 562         |
| #18  | tumour AND [embase]/lim                                                        | 332 032   | 338 090      | 344 026         |
| #19  | tumours AND [embase]/lim                                                       | 182 462   | 185 566      | 188 550         |
| #20  | neoplasm AND [embase]/lim                                                      | 802 994   | 816 134      | 826 683         |
| #21  | neoplasms AND [embase]/lim                                                     | 207 086   | 212 731      | 217 417         |
| #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    | 6 554 272       |
| #23  | #12 AND #22 AND [embase]/lim                                                   | 798 165   | 825 019      | 845 819         |
| #24  | 'lung cancer' AND [embase]/lim                                                 | 413 175   | 428 187      | 439 157         |
| #25  | (#23 OR #24) AND [embase]/lim                                                  | 798 165   | 825 019      | 845 819         |
| #26  | 'non-small cell lung cancer' AND [embase]/lim                                  | 176 116   | 183 341      | 188 480         |

| L.p.                                                   | Słowa                                             | Wynik   | Aktualizacja | 2. aktualizacja |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------|--------------|-----------------|
| #27                                                    | 'non-small cell lung carcinoma' AND [embase]/lim  | 7911    | 8101         | 8243            |
| #28                                                    | nscic AND [embase]/lim                            | 112 163 | 117 082      | 120 521         |
| #29                                                    | 'non-small cell lung cancer'/exp AND [embase]/lim | 214 791 | 223 945      | 240 463         |
| #30                                                    | (#26 OR #27 OR #28 OR #29) AND [embase]/lim       | 231 488 | 240 913      | 247 689         |
| #31                                                    | (#25 OR #30) AND [embase]/lim                     | 802 823 | 829 828      | 850 753         |
| #32                                                    | #9 AND #31 AND [embase]/lim                       | 815     | 1061         | 1208            |
| #33                                                    | #9 AND #31 AND [5-5-2024]/sd                      | x       | 215          | x               |
| #34                                                    | #9 AND #31 AND [27-10-2024]/sd                    | x       | x            | 153             |
| Data przeszukania: 7 maja 2024 roku                    |                                                   |         |              |                 |
| Data pierwszej aktualizacji: 28 października 2024 roku |                                                   |         |              |                 |
| Data drugiej aktualizacji: 10 marca 2025 roku          |                                                   |         |              |                 |

Tabela 50.  
Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane – przeszkanie dla interwencji

| L.p. | Słowa                                                       | Wynik   | Aktualizacja | 2. aktualizacja |
|------|-------------------------------------------------------------|---------|--------------|-----------------|
| #1   | tiselimab                                                   | 273     | 312          | 351             |
| #2   | BGB-A317                                                    | 52      | 56           | 58              |
| #3   | BGBA317                                                     | 42      | 44           | 44              |
| #4   | BGB A317                                                    | 54      | 59           | 62              |
| #5   | "BGB-A317"                                                  | 52      | 56           | 58              |
| #6   | "BGB A317"                                                  | 52      | 56           | 58              |
| #7   | tiselimab-jsgr                                              | 0       | 0            | 0               |
| #8   | tevimbra                                                    | 0       | 0            | 0               |
| #9   | tizveni                                                     | 0       | 0            | 0               |
| #10  | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9          | 287     | 329          | 370             |
| #11  | lung                                                        | 94 793  | 97 326       | 97 113          |
| #12  | lungs                                                       | 5353    | 5512         | 5597            |
| #13  | #11 OR #12                                                  | 96 776  | 99 377       | 99 203          |
| #14  | cancer                                                      | 232 879 | 239 284      | 240 592         |
| #15  | cancers                                                     | 16 310  | 16 801       | 17 124          |
| #16  | carcinoma                                                   | 52 581  | 53 838       | 53 988          |
| #17  | tumor                                                       | 84 831  | 87 546       | 88 026          |
| #18  | tumors                                                      | 30 891  | 32 102       | 32 746          |
| #19  | tumour                                                      | 84 831  | 87 546       | 88 026          |
| #20  | tumours                                                     | 30 891  | 32 102       | 32 746          |
| #21  | neoplasm                                                    | 38 318  | 38 996       | 38 769          |
| #22  | neoplasms                                                   | 106 637 | 108 756      | 108 511         |
| #23  | #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 | 284 063 | 291 890      | 293 614         |
| #24  | #13 AND #23                                                 | 36 876  | 37 947       | 38 338          |



| L.p.                                                   | Słowa                                                                       | Wynik  | Aktualizacja | 2.aktualizacja |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|--------|--------------|----------------|
| #25                                                    | MeSH descriptor: [Lung Neoplasms] explode all trees                         | 12 078 | 12 253       | 12 222         |
| #26                                                    | #24 OR #25                                                                  | 37 065 | 38 138       | 38 530         |
| #27                                                    | "non-small cell lung cancer"                                                | 15 679 | 16 205       | 16 467         |
| #28                                                    | "non-small cell lung carcinoma"                                             | 795    | 816          | 807            |
| #29                                                    | NSCLC                                                                       | 12 214 | 12 700       | 12 988         |
| #30                                                    | MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all               | 6635   | 6693         | 6713           |
| #31                                                    | #27 OR #28 OR #29 OR #30                                                    | 17 298 | 17 874       | 18 172         |
| #32                                                    | #27 OR #32                                                                  | 37 430 | 38 514       | 38 928         |
| #33                                                    | #10 AND #32                                                                 | 105    | x            | 134            |
| #34                                                    |                                                                             | x      |              | x              |
| #35                                                    | #10 AND #32 with Cochrane Library publication date from Oct 2024 to present | x      |              | 18             |
| Data przeszukania: 7 maja 2024 roku                    |                                                                             |        |              |                |
| Data pierwszej aktualizacji: 28 października 2024 roku |                                                                             |        |              |                |
| Data drugiej aktualizacji: 10 marca 2025 roku          |                                                                             |        |              |                |

## A.1.2. Dodatkowe źródła

Tabela 51  
Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych i producentów leków

| Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku                                                                                                                                                                                                                                               | Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania | Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań) |                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------------|------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                        | 29.10.2024 r.                                           | 10.03.2025 r.    |
| Towarzystwa naukowe                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                        |                                                         |                  |
| ASCO – American Society of Clinical Oncology<br><a href="https://meetinglibrary.asco.org/">https://meetinglibrary.asco.org/</a>                                                                                                                                                              | Tislelizumab<br>Tevimbra               | 268 (6)<br>0                                            | 299 (0)<br>0     |
| ESMO – The European Society for Medical Oncology<br><a href="http://oncologypro.esmo.org/">http://oncologypro.esmo.org/</a>                                                                                                                                                                  | Tislelizumab<br>Tevimbra               | 155 (8)<br>3 (0)                                        | 238 (0)<br>3 (0) |
| PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej<br><a href="https://ptok.pl/strona_glowna">https://ptok.pl/strona_glowna</a>                                                                                                                                                                 | Tislelizumab<br>Tevimbra               | 2 (0)<br>2 (0)                                          | 4 (0)<br>4 (0)   |
| IASLC – International Lung Cancer Research Association<br><a href="https://www.iaslc.org/">https://www.iaslc.org/</a>                                                                                                                                                                        | Przeszukanie książki abstraktów        | 0 (0)<br>0 (0)                                          | 2 (0)<br>0 (0)   |
| AACR – American Association for Cancer Research<br><a href="https://www.aacr.org/">https://www.aacr.org/</a>                                                                                                                                                                                 | Przeszukanie ręczne                    | 1 (0)<br>5 (0)                                          | 4 (0)<br>5 (0)   |
| SITC – Society for Immunotherapy of Cancer<br><a href="https://www.sitcancer.org/">https://www.sitcancer.org/</a>                                                                                                                                                                            |                                        | 5 (0)<br>0 (0)                                          | 12 (0)<br>0 (0)  |
| SITC Annual Meeting: 2024, 2023, 2022<br><a href="https://www.sitcancer.org/2024/home">https://www.sitcancer.org/2024/home</a><br><a href="https://www.sitcancer.org/2023">https://www.sitcancer.org/2023</a><br><a href="https://www.sitcancer.org/2022">https://www.sitcancer.org/2022</a> | Przeszukanie ręczne                    | 0 (0)<br>0 (0)                                          | 0 (0)<br>0 (0)   |



| Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku                                                                                                                                                                                         | Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania | Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań) |                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------|
|                                                                                                                                                                                                                                        |                                        | 29.10.2024 r.                                           | 10.03.2025 r.   |
| ISPOR – International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research<br><a href="https://www.ispor.org/">https://www.ispor.org/</a>                                                                                               | Tislelizumab<br>Tevimbra               | 16 (2)<br>0 (0)                                         | 18 (0)<br>0 (0) |
| AMCP – Academy of Managed Care Pharmacy Foundation<br><a href="https://www.amcp.org/">https://www.amcp.org/</a><br><a href="https://www.jmcp.org/supplements/meeting-abstracts">https://www.jmcp.org/supplements/meeting-abstracts</a> | Tislelizumab<br>Tevimbra               | 0 (0)<br>0 (0)                                          | 0 (0)<br>0 (0)  |
| ISOQoL – International Society for Quality-of-Life Research<br><a href="https://www.isoqol.org/">https://www.isoqol.org/</a>                                                                                                           | Tislelizumab<br>Tevimbra               | 0 (0)<br>0 (0)                                          | 0 (0)<br>0 (0)  |
| ELCC – The European Lung Cancer Congress                                                                                                                                                                                               | Przeszukanie ręczne                    | 0                                                       | 0               |
| WCLC – World Conference Lung Cancer<br>abstrakty konferencyjne z lat: 2023, 2022, 2021                                                                                                                                                 | Przeszukanie ręczne                    | 4                                                       | 0               |
| SUMA                                                                                                                                                                                                                                   |                                        | 20                                                      | 0               |
| Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji                                                                                                                                                                             |                                        |                                                         |                 |
| NICE<br><a href="https://www.nice.org.uk/">https://www.nice.org.uk/</a>                                                                                                                                                                | Tislelizumab                           | 10 (0)                                                  | 10 (0)          |
| FDA<br><a href="https://www.fda.gov/">https://www.fda.gov/</a>                                                                                                                                                                         | Tislelizumab                           | 5 (0)                                                   | 22 (0)          |
| EMA<br><a href="https://www.ema.europa.eu/">https://www.ema.europa.eu/</a>                                                                                                                                                             | Tislelizumab                           | 6 (1)                                                   | 10 (0)          |
| CT<br><a href="https://clinicaltrials.gov">https://clinicaltrials.gov</a>                                                                                                                                                              | Tislelizumab                           | 477 (1)                                                 | 589 (0)         |
| Rejestr badań EMA<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/">https://www.clinicaltrialsregister.eu/</a>                                                                                                                       | Tislelizumab                           | 26 (1)                                                  | 26 (0)          |
| SUMA                                                                                                                                                                                                                                   |                                        | 3                                                       | 0               |
| Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach producentów leków                                                                                                                                                                   |                                        |                                                         |                 |
| BeiGene<br><a href="https://www.beigene.com/science/clinical-trials/">https://www.beigene.com/science/clinical-trials/</a>                                                                                                             | Tislelizumab                           | 47 (0)                                                  | 69 (0)          |

### A.1.3. Badania wykluczone

Tabela 52.  
Publikacje wykluczone z analizy wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukanie dla interwencji

| Lp. | Publikacja      | Obszar niezgodności | Szczegóły wykluczenia                                                                                         | Tytuł                                                                                                                                                             | Autorzy                                                                                                                                                             | Źródło                                                                              |
|-----|-----------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.  | Abdelazeem 2022 | POPULACJA           | Pacjenci uprzednio nieleczeni                                                                                 | 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 tisielizumabu                              | 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 tisielizumab 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 tisielizumabu                          | 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     | POPULACJA           | Pacjenci uprzednio nieleczeni                                                               | 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     | POPULACJA           | Pacjenci uprzednio nieleczeni                                                               | 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   | POPULACJA           | Pacjenci uprzednio nieleczeni                                                   | Efficacy and safety of polymeric micelle paclitaxel (pm-Pac) plus tiselizumab 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 Tiselizumab 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 Tiselizumab 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 tiselizumab 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 Tiselizumab 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 tiselizumabu | 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 tiselizumabu                                                | 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 tiselimabu              | 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 tiselimabu              | 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]







|            |            |            |            |
|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] |            |            |            |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |













[illegible]





## A.2.2. Dodatkowe źródła

Tabela 56.

Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych i producentów leków – przeszukanie dla komparatorów (atezolizumabu i niwolumabu)

| Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku                                                                                                                                                                                         | Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania | Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań) |                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                        |                                        | Data przeszukania: 31 grudnia 2024                      | Data przeszukania: 10.03.2025 r. |
| Towarzystwa naukowe                                                                                                                                                                                                                    |                                        |                                                         |                                  |
| ASCO – American Society of Clinical Oncology<br><a href="https://meetinglibrary.asco.org/">https://meetinglibrary.asco.org/</a>                                                                                                        | Atezolizumab<br>Nivolumab              | 175 (0)<br>75 (0)                                       | 180 (0)<br>80 (0)                |
| ESMO – The European Society for Medical Oncology<br><a href="http://oncologypro.esmo.org/">http://oncologypro.esmo.org/</a>                                                                                                            | Atezolizumab<br>Nivolumab              | 31 (0)<br>49 (0)                                        | 31 (0)<br>49 (0)                 |
| PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej<br><a href="https://ptok.pl/strona_glowna">https://ptok.pl/strona_glowna</a>                                                                                                           | Atezolizumab<br>Nivolumab              | 0 (0)<br>0(0)                                           | 0 (0)<br>0(0)                    |
| IASLC – International Lung Cancer Research Association<br><a href="https://wcllc2024.iaslc.org/">https://wcllc2024.iaslc.org/</a>                                                                                                      | Przeszukanie książki abstraktów        | 0                                                       | 0                                |
| AACR – American Association for Cancer Research<br><a href="https://www.aacr.org/meeting/aacr-annual-meeting-2024/">https://www.aacr.org/meeting/aacr-annual-meeting-2024/</a>                                                         | Przeszukanie ręczne                    | 0                                                       | 0                                |
| SITC – Society for Immunotherapy of Cancer<br><a href="https://www.sitcancer.org/">https://www.sitcancer.org/</a><br><a href="https://www.sitcancer.org/2024/home">https://www.sitcancer.org/2024/home</a>                             | Przeszukanie ręczne                    | 0                                                       | 0                                |
| ISPOR – International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research<br><a href="https://www.ispor.org/">https://www.ispor.org/</a>                                                                                               | Atezolizumab<br>Nivolumab              | 4 (0)<br>13 (0)                                         | 4 (0)                            |
| AMCP – Academy of Managed Care Pharmacy Foundation<br><a href="https://www.amcp.org/">https://www.amcp.org/</a><br><a href="https://www.jmcp.org/supplements/meeting-abstracts">https://www.jmcp.org/supplements/meeting-abstracts</a> | Atezolizumab<br>Nivolumab              | 5 (0)<br>8 (0)                                          | 13 (0)                           |
| ISOQoL – International Society for Quality-of-Life Research<br><a href="https://www.isoqol.org/">https://www.isoqol.org/</a>                                                                                                           | Atezolizumab<br>Nivolumab              | 0 (0)                                                   | 5 (0)                            |
| ELCC – The European Lung Cancer Congress<br><a href="https://www.estro.org/Congresses/Joint-events/ELCC-2024">https://www.estro.org/Congresses/Joint-events/ELCC-2024</a>                                                              | Przeszukanie ręczne                    | 0                                                       | 8 (0)                            |
| WCLC – World Conference Lung Cancer abstrakty konferencyjne z 2024 roku                                                                                                                                                                | Przeszukanie ręczne                    | 0                                                       | 0 (0)                            |
| SUMA                                                                                                                                                                                                                                   |                                        | 0                                                       | 0                                |
| Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji                                                                                                                                                                             |                                        |                                                         |                                  |
| NICE<br><a href="https://www.nice.org.uk/">https://www.nice.org.uk/</a>                                                                                                                                                                | Atezolizumab<br>Nivolumab              | 83 (0)<br>124 (0)                                       | 83 (0)<br>124 (0)                |
| FDA<br><a href="https://www.fda.gov/">https://www.fda.gov/</a>                                                                                                                                                                         | Atezolizumab<br>Nivolumab              | 90 (0)<br>150 (0)                                       | 90 (0)<br>150 (0)                |
| EMA<br><a href="https://www.ema.europa.eu/">https://www.ema.europa.eu/</a>                                                                                                                                                             | Atezolizumab<br>Nivolumab              | 15 (1)<br>36 (1)                                        | 15 (1)<br>36 (1)                 |
| SUMA                                                                                                                                                                                                                                   |                                        | 2                                                       |                                  |
| CT<br><a href="https://clinicaltrials.gov">https://clinicaltrials.gov</a>                                                                                                                                                              | Atezolizumab<br>Nivolumab              | 26 (0)<br>55 (0)                                        | 26 (0)<br>55 (0)                 |



| Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku                                                            | Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania | Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań) |                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------|
|                                                                                                           |                                        | Data przeszukania: 31 grudnia 2024                      | Data przeszukania: 10.03.2025 r. |
| Rejestr badań EMA                                                                                         | Atezolizumab                           | 3 (0)                                                   | 3 (0)                            |
| <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/">https://www.clinicaltrialsregister.eu/</a> <sup>a)</sup> | Nivolumab                              | 9 (0)                                                   | 9 (0)                            |
| SUMA                                                                                                      |                                        | 0                                                       | 0                                |

a) Ograniczono przeszukiwanie do wskazania lung cancer.

## A.2.3. Badania wykluczone

Tabela 57.

Publikacje wykluczone z analizy wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukiwanie aktualizacyjne NMA otrzymanego od Zamawiającego

| Lp. | Publikacja      | Obszar niezgodności | Szczegóły wykluczenia                                                                      | Tytuł                                                                                                                                                                                                  | Autorzy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Źródło                                                                       |
|-----|-----------------|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| 1.  | Ahn 2023        | INTERWENCJA         | Porównanie interwencji (datopotamab derukstekan) niezgodnych z kryteriami włączenia do NMA | 509MO Datopotamab deruxetecan (Dato-DXd) vs docetaxel in previously treated advanced/metastatic (adv/met) non-small cell lung cancer (NSCLC): Results of the randomized phase III study TROPION-Lung01 | Ahn, M.-J.; Lisberg, A.E.; Paz-Ares, L.; Cornelissen, R.; Girard, N.; Pons-Tostivint, E.; Vicente Baz, D.; Sugawara, S.; Cobo Dols, M.; PÁrol, M.; Masciaux, C.; Poddubskaya, E.; Kitazono, S.; Hayashi, H.; Sands, J.; Hall, R.; Zhang, Y.; Zebger-Gong, H.; Uema, D.; Okamoto, I.                                                                                | Annals of Oncology. 2023;34:S1665-S1666                                      |
| 2.  | Ahn 2024        | INTERWENCJA         | Porównanie interwencji (datopotamab derukstekan) niezgodnych z kryteriami włączenia do NMA | Datopotamab Deruxetecan Versus Docetaxel for Previously Treated Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: The Randomized, Open-Label Phase III TROPION-Lung01 Study                           | Ahn, M.-J.; Tanaka, K.; Paz-Ares, L.; Cornelissen, R.; Girard, N.; Pons-Tostivint, E.; Vicente Baz, D.; Sugawara, S.; Cobo, M.; PÁrol, M.; Masciaux, C.; Poddubskaya, E.; Kitazono, S.; Hayashi, H.; Hong, M.H.; Felipe, E.; Hall, R.; Juan-Vidal, O.; Brungs, D.; Lu, S.; Garassino, M.; Chargualaf, M.; Zhang, Y.; Howarth, P.; Uema, D.; Lisberg, A.; Sands, J. | Journal of Clinical Oncology. 2024;                                          |
| 3.  | 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.                                   |
| 4.  | 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. |
| 5.  | Feinstein 2024a | INTERWENCJA         | Porównanie interwencji (plinabulin + docetaksel) z docetaksem                              | 1358P Plinabulin/docetaxel versus docetaxel in survival benefits of 2L/3L EGFR wild-type NSCLC after platinum regimens (DUBLIN-3): A randomized phase III trial                                        | Feinstein, T.M.; Han, B.; Shi, Y.-K.; Chen, G.; Yao, Y.; Hu, C.; Shi, J.; Feng, J.; Wu, H.; Cheng, Y.; Guo, Q.; Jie, Z.; Ye, F.; Zhang, Y.; Liu, Z.; Mao, W.D.; Bazhenova, L.; Wu, Y.; Huang, L.; Sun, Y.                                                                                                                                                          | Annals of Oncology. 2024;35:S856                                             |

| Lp. | Publikacja          | Obszar niezgodności | Szczegóły wykluczenia                                           | Tytuł                                                                                                                                                                                                                                         | Autorzy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Źródło                                                                                           |
|-----|---------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 6.  | Feinstein 2024b     | INTERWENCJA         | Porównanie interwencji (plinabulin + docetaksel) z docetakselem | Plinabulin/Docetaxel vs. Docetaxel in 2L/3L NSCLC after Platinum Regimens (DUBLIN-3): A Phase 3 Randomized Controlled Trial                                                                                                                   | Feinstein, T.; Han, B.; Shi, Y.; Chen, G.; Yao, Y.; Hu, C.; Shi, J.; Feng, J.; Wu, H.; Chen, Y.; Guo, Q.-S.; Jie, Z.; Ye, F.; Zhang, Y.; Liu, Z.; Mao, W.; Zhang, L.; Lu, J.; Zhao, J.; Bazhenova, L.; Ruiz, J.; Kloecker, G.; Kalmadi, S.; Oliff, I.; Wong, M.; Liu, B.; Wu, Y.; Huang, L.; Sun, Y.; Luo, F.; Zhou, J.-Y.; Pan, H.; Wang, H.; Liu, C.; Cao, L.; Huang, C.; Thara, E.; Li, X.; Jiang, D.; Mowat, R.B.; Hrom, J.S.; Nagrial, A.; Jain, V.; Karim, N.A.; Shunyakov, L.V.; Kiberu, A.; Jennens, R.; Lloyd, K.; Wang, Z.; Du, L. | Journal of Thoracic Oncology. 2024;19:S24-S25                                                    |
| 7.  | Pons-Tostivint 2024 | INTERWENCJA         | Porównanie interwencji (datopotamab deruxtecan) z docetakselem  | 1312P Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) vs docetaxel (DTX) in patients (pts) with advanced nonsquamous (NSQ) non-small cell lung cancer (NSCLC) with brain metastases (mets): Results from TROPION-Lung01                                     | Pons-Tostivint, E.; Okamoto, I.; Sands, J.; Girard, N.; Cornelissen, R.; Hong, M.H.; Paz-Ares, L.G.; Vicente Baz, D.; Sugawara, S.; Cobo Dols, M.; PÁrol, M.; Masciaux, C.; Kitazono, S.; Hayashi, H.; Lisberg, A.E.; Juan Vidal, O.J.; Zhang, Y.; Chargualaf, M.; Uema, D.; Ahn, M.-J.                                                                                                                                                                                                                                                      | Annals of Oncology. 2024;35:S835-S838                                                            |
| 8.  | Ren 2024            | METODYKA            | Przegląd systematyczny                                          | Efficacy and Safety of Programmed Death 1/Programmed Death-Ligand 1 Plus Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Antigen 4 Inhibitors for Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-analysis Based on Randomized Controlled Trials. | Ren, Wei; Fang, Yingying; He, Yujing; Ren, Yifeng; Wang, Minfang; Xu, Anyi; Ruan, Jiale; Tao, Qinghua                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Ther Drug Monit. 2024 Aug 1;46(4):422-433. doi: 10.1097/FTD.0000000000001228. Epub 2024 Jun 6.   |
| 9.  | 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. |



## A.3. Przeszukanie dla NIN + DOC

### A.3.1. Strategia wyszukiwania

Tabela 58.

Przeszukanie dla nintedanibu i docetakselu w bazie MEDLINE (Pubmed) - wyniki aktualizacji przeszukania firmy HTA Consulting przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej do wniosku o finansowanie leku Lumykras® w terapii NDRP, opublikowany na BIP AOTMIT w 2023 roku [5]

| L.p. | Słowa                                                                                  | Wynik 1. aktualizacji | Wynik 2. aktualizacji |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| #1   | "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh] Sort by: Most Recent                            | 77 398                | 78 087                |
| #2   | "lung cancer"[Title/Abstract] AND "non small cell"[Title/Abstract]                     | 89 962                | 90 888                |
| #3   | nscic[Title/Abstract]                                                                  | 68 857                | 69 889                |
| #4   | non small cell[Title/Abstract]                                                         | 95 708                | 96 941                |
| #5   | carcinom*[Title/Abstract] OR cance*[Title/Abstract] OR neoplas*[Title/Abstract]        | 3 238 277             | 3 269 175             |
| #6   | lung*[Title/Abstract]                                                                  | 880 006               | 887 596               |
| #7   | #4 AND #5 AND #6                                                                       | 95 065                | 96 295                |
| #8   | #1 OR #2 OR #3 OR #7                                                                   | 113 612               | 114 969               |
| #9   | "Docetaxel"[Mesh] Sort by: Most Recent                                                 | 12 922                | 13 002                |
| #10  | docetaxel[all]                                                                         | 21 291                | 21 468                |
| #11  | "docetaxel hydrate"[all]                                                               | 19                    | 19                    |
| #12  | "docetaxel trihydrate"[all]                                                            | 4                     | 4                     |
| #13  | docetaxol[all]                                                                         | 21 307                | 21 483                |
| #14  | "Docetaxel Anhydrous"[all]                                                             | 2                     | 2                     |
| #15  | "N-Debenzoyl-N-tert-butoxycarbonyl-10-deacetylaxol"[all]                               | 2                     | 2                     |
| #16  | "Taxoltere Metro"[all]                                                                 | 1                     | 1                     |
| #17  | taxotere[all]                                                                          | 21 474                | 21 650                |
| #18  | "NSC 628503"[all]                                                                      | 9                     | 9                     |
| #19  | "RP 56976"[all]                                                                        | 18                    | 18                    |
| #20  | "RP-56976"[all]                                                                        | 18                    | 18                    |
| #21  | RP56976[all]                                                                           | 21 292                | 21 468                |
| #22  | #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 | 21 489                | 21 655                |
| #23  | "nintedanib" [Supplementary Concept] Sort by: Most Recent                              | 973                   | 997                   |
| #24  | Nintedanib[all]                                                                        | 2001                  | 2046                  |
| #25  | "nintedanib esylate"[all]                                                              | 3                     | 3                     |
| #26  | Vargatef[all]                                                                          | 2003                  | 2048                  |
| #27  | "BIBF 1120"[all]                                                                       | 80                    | 80                    |
| #28  | "BIBF-1120"[all]                                                                       | 80                    | 80                    |
| #29  | BIBF1120[all]                                                                          | 2017                  | 2062                  |
| #30  | #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29                                          | 2032                  | 2077                  |



| L.p.                                                           | Słowa                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Wynik 1. aktualizacji | Wynik 2. aktualizacji |
|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| #31                                                            | #22 OR #30                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 23 431                | 23 650                |
| #32                                                            | #8 AND #31                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 3049                  | 3061                  |
| #33                                                            | "crossover-procedure" OR "double-blind procedure" OR "randomized controlled trial" OR "single-blind procedure"                                                                                                                                                                                           | 683 088               | 688 217               |
| #34                                                            | random*[Title/Abstract] OR factorial*[Title/Abstract] OR crossover*[Title/Abstract] OR 'cross over'[Title/Abstract] OR placebo*[Title/Abstract] OR 'double blind'[Title/Abstract] OR 'single blind'[Title/Abstract] OR assign*[Title/Abstract] OR allocat*[Title/Abstract] OR volunteer*[Title/Abstract] | 2 282 215             | 2 305 904             |
| #35                                                            | #33 OR #34                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 2 376 014             | 2 399 754             |
| #36                                                            | Animal* NOT human*                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 5 094 880             | 5 111 461             |
| #37                                                            | #35 NOT #36                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 2 155 027             | 2 177 354             |
| #38                                                            | #32 AND #37                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 930                   | 934                   |
| #40                                                            | #32 AND #37 Filters: from 2021/1/1-3000/12/12                                                                                                                                                                                                                                                            | x                     | x                     |
| #41                                                            | #32 AND #37 Filters: from 2022/2/1 - 3000/12/12                                                                                                                                                                                                                                                          | x                     | x                     |
| #42                                                            | #32 AND #37 Filters: from 2022/7/5 - 3000/12/12                                                                                                                                                                                                                                                          | 59                    | x                     |
|                                                                | #32 AND #37 Filters: from 2024/12/19 - 3000/12/12                                                                                                                                                                                                                                                        | x                     | 4                     |
| <b>Data 1. aktualizacji przeszukania: 20 grudnia 2024 roku</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                       |                       |

Tabela 59.

Przeszukanie dla nintedanibu i docetakselu w bazie Embase - wyniki aktualizacji przeszukania firmy HTA Consulting przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej do wniosku o finansowanie leku Lumykras® w terapii NDRP, opublikowany na BIP AOTMiT w 2023 roku [6]

| L.p. | Słowa                                               | Wynik 1. aktualizacji | Wynik 2. aktualizacji |
|------|-----------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| #1   | 'non small cell lung cancer'/exp                    | 239 901               | 242 697               |
| #2   | 'lung cancer' AND 'non small cell'                  | 201 395               | 203 614               |
| #3   | nscic                                               | 125 332               | 126 837               |
| #4   | 'non small cell'                                    | 204 454               | 206 692               |
| #5   | carcinom* OR cancer* OR neoplas*                    | 6 548 385             | 6 605 453             |
| #6   | lung*                                               | 2 421 288             | 2 443 030             |
| #7   | #4 AND #5 AND #6                                    | 204 197               | 206 433               |
| #8   | #1 OR #2 OR #3                                      | 259 337               | 262 258               |
| #9   | #7 OR #8                                            | 261 295               | 264 232               |
| #10  | 'docetaxel'/exp                                     | 79 312                | 79 946                |
| #11  | 'docetaxel'                                         | 81 853                | 82 505                |
| #12  | 'docetaxel hydrate'                                 | 23                    | 23                    |
| #13  | 'docetaxel trihydrate'                              | 5                     | 5                     |
| #14  | docetaxol                                           | 91                    | 91                    |
| #15  | 'docetaxel anhydrous'                               | 4                     | 4                     |
| #16  | 'n debenzoyl n tert butoxycarbonyl 10 deacetylaxol' | 2                     | 2                     |
| #17  | 'taxoltere metro'                                   | 2                     | 2                     |
| #18  | taxotere                                            | 4759                  | 4763                  |
| #19  | 'nsc 628503'                                        | 29                    | 29                    |
| #20  | 'rp 56976'                                          | 81                    | 81                    |

| L.p.                                                                                                             | Słowa                                                                                                                                       | Wynik 1. aktualizacji | Wynik 2. aktualizacji |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| #21                                                                                                              | 'rp-56976'                                                                                                                                  | 81                    | 81                    |
| #22                                                                                                              | rp56976                                                                                                                                     | 13                    | 13                    |
| #23                                                                                                              | #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22                                                     | 81 952                | 82 604                |
| #24                                                                                                              | 'nintedanib'/exp                                                                                                                            | 6699                  | 6851                  |
| #25                                                                                                              | 'nintedanib'                                                                                                                                | 7035                  | 7191                  |
| #26                                                                                                              | 'nintedanib esylate'                                                                                                                        | 7                     | 7                     |
| #27                                                                                                              | vargatef                                                                                                                                    | 124                   | 125                   |
| #28                                                                                                              | 'bibf 1120'                                                                                                                                 | 595                   | 595                   |
| #29                                                                                                              | bibf1120                                                                                                                                    | 109                   | 109                   |
| #30                                                                                                              | 'bibf-1120'                                                                                                                                 | 595                   | 595                   |
| #31                                                                                                              | #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #29 OR #30                                                                                        | 7070                  | 7226                  |
| #32                                                                                                              | #23 OR #31                                                                                                                                  | 88 346                | 89 148                |
| #33                                                                                                              | #9 AND #32                                                                                                                                  | 16 232                | 16 320                |
| #34                                                                                                              | 'crossover-procedure' OR 'double-blind procedure' OR 'randomized controlled trial' OR 'single-blind procedure'                              | 1 247 648             | 1 261 824             |
| #35                                                                                                              | random* OR factorial* OR crossover* OR 'cross over*' OR placebo* OR 'double blind*' OR 'single blind*' OR assign* OR allocat* OR volunteer* | 3 483 017             | 3 516 978             |
| #36                                                                                                              | #34 OR #35                                                                                                                                  | 3 483 017             | 3 516 978             |
| #37                                                                                                              | animal* NOT human*                                                                                                                          | 5 206 869             | 5 230 431             |
| #38                                                                                                              | #36 NOT #37                                                                                                                                 | 2 706 090             | 3 234 124             |
| #40                                                                                                              | #33 AND #38                                                                                                                                 | 4551                  | 5120                  |
| #41                                                                                                              | #33 AND #38 AND [05-07-2022]/sd                                                                                                             | 53                    | x                     |
| #44                                                                                                              | #33 AND #38 AND [19-12-2024]/sd                                                                                                             | x                     | 41                    |
| Data 1. aktualizacji przeszukania: 20 grudnia 2024 roku<br>Data 2. aktualizacji przeszukania: 13 marca 2025 roku |                                                                                                                                             |                       |                       |

Tabela 60.

Przeszukanie dla nintedanibu i docetakselu w bazie Cochrane - wyniki aktualizacji przeszukania firmy HTA Consulting przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej do wniosku o finansowanie leku Lumykras® w terapii NDRP, opublikowany na BIP AOTMiT w 2023 roku [5]

| L.p. | Słowa                                                               | Wynik 1. aktualizacji | Wynik 2. aktualizacji |
|------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| #1   | MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees | 6844                  | 6713                  |
| #2   | 'lung cancer' AND 'non small cell'                                  | 18 219                | 18 058                |
| #3   | nscic                                                               | 13 084                | 12 988                |
| #4   | 'non small cell'                                                    | 23 357                | 23 190                |
| #5   | carcinom* OR cancer* OR neoplas*                                    | 274 714               | 271 804               |
| #6   | lung*                                                               | 102 368               | 100 634               |
| #7   | #4 AND #5 AND #6                                                    | 18 609                | 18 454                |
| #8   | #1 OR #2 OR #3 OR #7                                                | 19 374                | 19 222                |
| #9   | 'docetaxel'                                                         | 9053                  | 8960                  |
| #10  | MeSH descriptor: [Docetaxel] explode all trees                      | 2988                  | 2941                  |
| #11  | 'docetaxel hydrate'                                                 | 3                     | 3                     |
| #12  | 'docetaxel trihydrate'                                              | 15                    | 15                    |



| L.p.                                                                                                             | Słowa                                                                                                                                       | Wynik 1. aktualizacji | Wynik 2. aktualizacji |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| #13                                                                                                              | docetaxol                                                                                                                                   | 19                    | 19                    |
| #14                                                                                                              | 'docetaxel anhydrous'                                                                                                                       | 10                    | 10                    |
| #15                                                                                                              | 'n debenzoyl n tert butoxycarbonyl 10 deacetyl taxol'                                                                                       | 0                     | 0                     |
| #16                                                                                                              | 'taxoltere metro'                                                                                                                           | 0                     | 0                     |
| #17                                                                                                              | taxolere                                                                                                                                    | 548                   | 548                   |
| #18                                                                                                              | 'nsc 628503'                                                                                                                                | 5                     | 5                     |
| #19                                                                                                              | 'rp 56976'                                                                                                                                  | 7                     | 7                     |
| #20                                                                                                              | 'rp-56976'                                                                                                                                  | 7                     | 7                     |
| #21                                                                                                              | rp56976                                                                                                                                     | 2                     | 2                     |
| #22                                                                                                              | #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21                                                      | 9179                  | 9086                  |
| #23                                                                                                              | 'nintedanib'                                                                                                                                | 823                   | 812                   |
| #24                                                                                                              | 'nintedanib esylate'                                                                                                                        | 1                     | 1                     |
| #25                                                                                                              | vargatef                                                                                                                                    | 18                    | 18                    |
| #26                                                                                                              | 'bibf 1120'                                                                                                                                 | 106                   | 105                   |
| #27                                                                                                              | bibf1120                                                                                                                                    | 21                    | 21                    |
| #28                                                                                                              | 'bibf-1120'                                                                                                                                 | 106                   | 105                   |
| #29                                                                                                              | #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28                                                                                                      | 887                   | 875                   |
| #30                                                                                                              | #22 OR #29                                                                                                                                  | 10 016                | 9912                  |
| #31                                                                                                              | #8 AND #30                                                                                                                                  | 2264                  | 2243                  |
| #32                                                                                                              | 'crossover-procedure' OR 'double-blind procedure' OR 'randomized controlled trial' OR 'single-blind procedure'                              | 1 301 775             | 1 275 710             |
| #33                                                                                                              | random* OR factorial* OR crossover* OR 'cross over*' OR placebo* OR 'double blind*' OR 'single blind*' OR assign* OR allocat* OR volunteer* | 1 677 455             | 1 650 149             |
| #34                                                                                                              | #32 OR #33                                                                                                                                  | 1 677 514             | 1 650 208             |
| #35                                                                                                              | Animal* not human*                                                                                                                          | 6610                  | 6715                  |
| #36                                                                                                              | #34 NOT #35                                                                                                                                 | 1 671 814             | 1 644 415             |
| #37                                                                                                              | #31 AND #36                                                                                                                                 | 1973                  | 1949                  |
| #38                                                                                                              | #31 AND #36 with Cochrane Library publication date from Jan 2021 to present                                                                 | x                     | x                     |
| #40                                                                                                              | #31 AND #36 with Cochrane Library publication date from Feb 2022 to present                                                                 | x                     | x                     |
| #41                                                                                                              | #31 AND #36 with Cochrane Library publication date from Jul 2022 to present                                                                 | 262                   | x                     |
| #42                                                                                                              | #31 AND #36 with Cochrane Library publication date from Dec 2024 to present                                                                 | x                     | 22                    |
| Data 1. aktualizacji przeszukania: 20 grudnia 2024 roku<br>Data 2. aktualizacji przeszukania: 13 marca 2025 roku |                                                                                                                                             |                       |                       |

### A.3.2. Dodatkowe źródła

Tabela 61.

Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych i producentów leków przeszukanie dla nintedanibu skojarzonego z docetakselem

| Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku                                                                                                                                                                                                                                               | Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania | Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań) |                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------------|------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                        | 31.12.2024 r.                                           | 10.03.2025 r.    |
| Towarzystwa naukowe                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                        |                                                         |                  |
| ASCO – American Society of Clinical Oncology<br><a href="https://meetinglibrary.asco.org/">https://meetinglibrary.asco.org/</a>                                                                                                                                                              | Nintedanib<br>Vargatef                 | 116 (0)<br>0 (0)                                        | 118 (0)<br>0 (0) |
| ESMO – The European Society for Medical Oncology<br><a href="http://oncologypro.esmo.org/">http://oncologypro.esmo.org/</a>                                                                                                                                                                  | Nintedanib<br>Vargatef                 | 26 (0)<br>1 (0)                                         | 26 (0)<br>1 (0)  |
| PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej<br><a href="https://ptok.pl/strona_glowna">https://ptok.pl/strona_glowna</a>                                                                                                                                                                 | Nintedanib<br>Vargatef                 | 0 (0)<br>0 (0)                                          | 0 (0)<br>0 (0)   |
| IASLC – International Lung Cancer Research Association<br><a href="https://www.iaslc.org/">https://www.iaslc.org/</a>                                                                                                                                                                        | Przeszukanie książki abstraktów        | 0 (0)<br>0 (0)                                          | 0 (0)<br>0 (0)   |
| AACR – American Association for Cancer Research<br><a href="https://www.aacr.org/">https://www.aacr.org/</a>                                                                                                                                                                                 | Przeszukanie ręczne                    | 0 (0)<br>0 (0)                                          | 0 (0)<br>0 (0)   |
| SITC – Society for Immunotherapy of Cancer<br><a href="https://www.sitcancer.org/">https://www.sitcancer.org/</a>                                                                                                                                                                            |                                        | 0 (0)<br>0 (0)                                          | 0 (0)<br>0 (0)   |
| SITC Annual Meeting: 2024, 2023, 2022<br><a href="https://www.sitcancer.org/2024/home">https://www.sitcancer.org/2024/home</a><br><a href="https://www.sitcancer.org/2023">https://www.sitcancer.org/2023</a><br><a href="https://www.sitcancer.org/2022">https://www.sitcancer.org/2022</a> | Przeszukanie ręczne                    | 0 (0)<br>0 (0)                                          | 0 (0)<br>0 (0)   |
| ISPOR – International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research<br><a href="https://www.ispor.org/">https://www.ispor.org/</a>                                                                                                                                                     | Nintedanib<br>Vargatef                 | 55 (0)<br>2 (0)                                         | 57 (0)<br>2 (0)  |
| AMCP – Academy of Managed Care Pharmacy Foundation<br><a href="https://www.amcp.org/">https://www.amcp.org/</a><br><a href="https://www.jmcp.org/supplements/meeting-abstracts">https://www.jmcp.org/supplements/meeting-abstracts</a>                                                       | Nintedanib<br>Vargatef                 | 19 (0)<br>0 (0)                                         | 19 (0)<br>0 (0)  |
| ISOQoL – International Society for Quality-of-Life Research<br><a href="https://www.isoqol.org/">https://www.isoqol.org/</a>                                                                                                                                                                 | Nintedanib<br>Vargatef                 | 0 (0)<br>0 (0)                                          | 0 (0)<br>0 (0)   |
| ELCC – The European Lung Cancer Congress                                                                                                                                                                                                                                                     | Przeszukanie ręczne                    | 0 (0)                                                   | 0 (0)            |
| WCLC – World Conference Lung Cancer<br>abstrakty konferencyjne z lat: 2023, 2022, 2021                                                                                                                                                                                                       | Przeszukanie ręczne                    | 0 (0)                                                   | 0 (0)            |
| SUMA                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                        | 0                                                       | 0                |
| Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji                                                                                                                                                                                                                                   |                                        |                                                         |                  |
| NICE<br><a href="https://www.nice.org.uk/">https://www.nice.org.uk/</a>                                                                                                                                                                                                                      | Nintedanib<br>Vargatef                 | 28 (0)<br>1 (0)                                         | 28 (0)<br>1 (0)  |
| FDA<br><a href="https://www.fda.gov/">https://www.fda.gov/</a>                                                                                                                                                                                                                               | Nintedanib<br>Vargatef                 | 35 (0)<br>0 (0)                                         | 37 (0)<br>0 (0)  |
| EMA<br><a href="https://www.ema.europa.eu/">https://www.ema.europa.eu/</a>                                                                                                                                                                                                                   | Nintedanib<br>Vargatef                 | 24 (0)<br>13 (0)                                        | 24 (0)<br>13 (0) |



| Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku                                                                   | Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania | Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań) |                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------|
|                                                                                                                  |                                        | 31.12.2024 r.                                           | 10.03.2025 r.      |
| CT<br><a href="https://clinicaltrials.gov">https://clinicaltrials.gov</a>                                        | Nintedanib<br>Vargatef                 | 220 (0)<br>220 (0)                                      | 230 (0)<br>230 (0) |
| Rejestr badań EMA<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/">https://www.clinicaltrialsregister.eu/</a> | Nintedanib<br>Vargatef                 | 56 (0)<br>17 (0)                                        | 60 (0)<br>17 (0)   |
| SUMA                                                                                                             |                                        | 0                                                       | 0                  |

### A.3.3. Badania wykluczone

Po wstępnej selekcji na podstawie tytułów i abstraktów do analizy w oparciu o pełne teksty nie zakwalifikowano żadnej publikacji. Wobec powyższego nie przedstawiono tabeli z badaniami wykluczonymi.

## Aneks B. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

### B.1. Charakterystyka badania dla interwencji

#### B.1.1. RATIONALE-303

| RATIONALE-303                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |     |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| <p>Wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie kliniczne III fazy w układzie grup równoległych, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo tiselizumabu i docetakselu u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym NDRP o typie histologicznym płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym; schematem podwójnej CTH, zawierającej pochodną platyny. Badanie zakończone. Przeprowadzono 2 analizy pośrednie (IA):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IA1: mediana okresu obserwacji: TIS: 13,3 mies., DOC: 9,7 mies.; cut-off: 10 sierpnia 2020 roku,</li> <li>• IA2: mediana (zakres) okresu obserwacji: TIS 16 mies. (0,3–43,5). DOC 10,7 mies. (0,03–38,3); cut-off: 15 lipca 2021 roku,</li> <li>• [REDACTED]</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |     |     |
| Kryteria włączenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |     |     |
| <p>1) Wiek <math>\geq 18</math> lat; 2) Stan sprawności <math>\leq 1</math> wg ECOG; 3) Oczekiwana długość życia <math>\geq 12</math> tygodni; 4) Histologicznie potwierdzony miejscowo zaawansowany lub przerzutowy NDRP o typie histologicznym płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym; 5) Progresja choroby w trakcie lub po zakończeniu leczenia <math>\geq 1</math> schematem zawierającym związek platyny, w tym: neoadiuwantowa lub adiuwantowa CTH, po której w ciągu 6 miesięcy od ostatniej dawki wystąpiła progresja choroby zgodnie z definicją RECIST v1.1., jeżeli nie stosowano wcześniej radioterapii (<math>\geq 2</math> wcześniejsze linie CTH), leczenie anty-EGFR, w wyniku którego wystąpiła progresja choroby zalicza się jako linia terapii, leki użyte w pleurodezie nie zaliczają się jako linia terapii; 6) Udostępnienie świeżej lub archiwalnej próbki tkanki nowotworowej w celu oceny ekspresji PD-L1 i mutacji genów; 7) Odpowiednia funkcja narządów i parametry hematologiczne określone wartościami laboratoryjnymi: ANC <math>\geq 1,5 \times 10^9/L</math>, płytki krwi <math>\geq 100 \times 10^9/L</math>, hemoglobina <math>\geq 90</math> g/L, eGFR <math>&gt; 30</math> mL/min/1,73m<sup>2</sup>, całkowite stężenie bilirubiny w surowicy <math>\leq 1,5 \times</math> GGN lub <math>\leq 3 \times</math> GGN u pacjentów z zespołem Gilberta, AST i ALT <math>\leq 3 \times</math> GGN lub <math>\leq 5 \times</math> GGN przy przerzutach do wątroby; 8) U kobiet w wieku rozrodczym negatywny wynik testu ciążowego wykonanego w ciągu 7 dni przed randomizacją; 9) Stosowanie wysoce skutecznej metody antykoncepcji przez cały czas badania i <math>\geq 120</math> dni po przyjęciu ostatniej dawki TIS przez kobiety w wieku rozrodczym i płodnych mężczyzn; 10) Oczekiwana długość życia <math>&gt; 12</math> tygodni.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |     |     |
| Kryteria wykluczenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |     |     |
| <p>1) Wcześniejsza terapia docetaksem lub inhibitorami PD-1, PD-L1 lub CTLA-4; 2) Diagnoza NDRP z mutacją EGFR lub translokacją w genie ALK; 3) Toksyczność wywołana wcześniejszym leczeniem (w tym radioterapią), po której nie nastąpił powrót do stanu wyjściowego, z wyjątkiem zdarzeń niepożądanych niestanowiących ryzyka bezpieczeństwa terapii m.in. łysienie, wysypka, określone nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, przebarwienia; 4) Przyjmowanie CTH, immunoterapii lub leków użytych w badaniu w celu kontroli nowotworu <math>\leq 28</math> dni (lub <math>\leq 5</math> okresów półtrwania, w zależności, który okres jest krótszy) przed randomizacją; 5) Przyjmowanie jakiegokolwiek leku ziołowego w celu kontroli choroby nowotworowej w ciągu 14 dni przed randomizacją; 6) Historia ciężkich reakcji nadwrażliwości na inne przeciwciała monoklonalne; 7) Historia śródmiąższowej choroby płuc, zapalenia płuc lub chorób układowych m.in. cukrzycy, nadciśnienia, ostrych chorób płuc; 8) Znaczenie upośledzona czynność płuc lub wymóg podania tlenu na początku badania (ocena funkcji płuc podczas badania przesiewowego); 9) Klinicznie istotny wysięk osierdziowy; 10) Klinicznie niekontrolowana obecność płynu w jamie płucnej lub wodobrzusze wymagające pleurocentazy lub nakłucia jamy brzusznej w celu drenażu w ciągu 2 tygodni przed randomizacją; 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 wymagający znieczulenie ogólne lub znaczny uraz <math>\leq 28</math> dni przed randomizacją lub zaplanowany zabieg chirurgiczny w trakcie badania; 13) Każdy aktywny nowotwór złośliwy inny niż NDRP <math>\leq 2</math> lata przed randomizacją; 14) Ciężkie przewlekłe lub aktywne zakażenia (w tym gruźlica) wymagające ogólnoustrojowego leczenia przeciwbakteryjnego, przeciwgrzybiczego lub przeciwwirusowego lub podania doustnych/dożylnych antybiotyków w ciągu 14 dni przed randomizacją; 15) Zakażenie wirusem HIV w wywiadzie; 16) Nosicielstwo wirusa HBV przy DNA <math>\geq 500</math> 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) Leczenie kortykosteroidami lub innymi lekami immunosupresyjnymi w ciągu 14 dni od randomizacji; 19) Niekontrolowana cukrzycą lub nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych dla: potasu, sodu, wapnia lub hipalbuminemia <math>\leq 14</math> dni przed randomizacją; 20) Zaburzenia sercowo-naczyniowe: ból w klatce piersiowej, zatorowość płucna, zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca, arytmia komorowa, udar, niekontrolowane nadciśnienie, jakiegokolwiek epizod omdlenia lub drgawek; 21) Allogeniczny przeszczep komórek macierzystych lub przeszczep narządu; 22) Podanie żywej szczepionki <math>\leq 4</math> tygodnie przed randomizacją; 23) Równoczesny udział w innym badaniu klinicznym.</p> |     |     |
| POPULACJA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | TIS | CTH |
| Liczebność grup                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 535 | 270 |



| RATIONALE-303                             |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                  |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres) | 61,0 (28–88)                                                                                                                                                                                                                                           | 61,0 (32–81)                                     |
| Płeć (% kobiet)                           | 22%                                                                                                                                                                                                                                                    | 24%                                              |
| Rasa (%)                                  | Biała                                                                                                                                                                                                                                                  | 17%                                              |
|                                           | Azjatycka                                                                                                                                                                                                                                              | 79%                                              |
|                                           | Czarna                                                                                                                                                                                                                                                 | bd                                               |
|                                           | Inna                                                                                                                                                                                                                                                   | 3%                                               |
| Stan sprawności wg ECOG (%)               | 0                                                                                                                                                                                                                                                      | 22%                                              |
|                                           | 1                                                                                                                                                                                                                                                      | 78%                                              |
| Palenie tytoniu (%)                       | Obecnie lub w przeszłości                                                                                                                                                                                                                              | 70%                                              |
|                                           | Nigdy                                                                                                                                                                                                                                                  | 30%                                              |
| Typ histologiczny nowotworu (%)           | Płaskonabłonkowy                                                                                                                                                                                                                                       | 46%                                              |
|                                           | Niepłaskonabłonkowy                                                                                                                                                                                                                                    | 54%                                              |
| Stadium zaawansowania nowotworu (%)       | Lokalnie zaawansowany                                                                                                                                                                                                                                  | 16%                                              |
|                                           | Przerzutowy                                                                                                                                                                                                                                            | 84%                                              |
| Ekspresja PD-L1 (%)                       | <25%                                                                                                                                                                                                                                                   | 58%                                              |
|                                           | ≥25%                                                                                                                                                                                                                                                   | 42%                                              |
| Przerzuty (%)                             | Kości                                                                                                                                                                                                                                                  | 31%                                              |
|                                           | Wątroba                                                                                                                                                                                                                                                | 14%                                              |
|                                           | OUN                                                                                                                                                                                                                                                    | 7%                                               |
| Liczba poprzednich linii leczenia (%)     | 1                                                                                                                                                                                                                                                      | 85%                                              |
|                                           | 2                                                                                                                                                                                                                                                      | 15%                                              |
| Wcześniejsza terapia (%)*                 | CTH                                                                                                                                                                                                                                                    | 100%                                             |
|                                           | Inhibitory kinazy tyrozynowej                                                                                                                                                                                                                          | 3%                                               |
|                                           | Immunoterapia                                                                                                                                                                                                                                          | 0%                                               |
|                                           | Inne                                                                                                                                                                                                                                                   | 22%                                              |
|                                           | Leczenie chirurgiczne                                                                                                                                                                                                                                  | 24%                                              |
|                                           | Radioterapia                                                                                                                                                                                                                                           | 37%                                              |
| INTERWENCJA                               |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                  |
| Schemat leczenia                          | Tiselizumab                                                                                                                                                                                                                                            | Docetaksel                                       |
| Dawkowanie                                | 200 mg TIS dożylnie, co 3 tygodnie                                                                                                                                                                                                                     | 75 mg/m <sup>2</sup> DOC dożylnie, co 3 tygodnie |
| Okres leczenia                            | Leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia progresji choroby wg kryteriów RECIST v1.1, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody.                                                                                                            |                                                  |
|                                           | Mediana (zakres): 24 tyg. (1–188)                                                                                                                                                                                                                      | Mediana (zakres): 9,1 tyg. (1–154)               |
| Okres obserwacji                          | 16 mies. (0,3–43,5)                                                                                                                                                                                                                                    | 10,7 mies. (0,03–38,3)                           |
| Kointerwencje                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapie uznane za konieczne i zgodne z lokalnymi standardami opieki medycznej w zakresie leczenia wspomagającego, np. leki przeciwwymiotne, przeciwbiegunkowe, są dozwolone według uznania badacza</li> </ul> |                                                  |
| Cross-over                                | Cross-over z grupy DOC do TIS nie był dozwolony                                                                                                                                                                                                        |                                                  |

| RATIONALE-303                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |        |
|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| Uwagi                                        | x                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |        |
| OCENA WIARYGODNOŚCI                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |        |
| Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)             | IIA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |        |
| Testowana hipoteza wyjściowa                 | Superiority                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |        |
| I <sup>o</sup> punkt końcowy                 | Przeżycie całkowite pacjentów (OS) określone jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |        |
| Randomizacja                                 | Randomizacja 2:1 (TIS:DOC) przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi za pośrednictwem strony internetowej (IWRT). Przeprowadzono stratyfikację według typu histologicznego (płaskonabłonkowy vs niepłaskonabłonkowy), linii terapii (2. vs 3.) i ekspresji PD-L1 (≥25% vs <25%).                                                                                                                                                                                                                                      |        |
| Ukrycie kodu randomizacji                    | Prawidłowe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |        |
| Zaślepienie                                  | Brak, badanie o charakterze otwartym                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |        |
| Metoda analizy wyników                       | Skuteczność: ITT (wszyscy pacjenci zrandomizowani)<br>Bezpieczeństwo: mITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |        |
|                                              | • Mediana okresu obserwacji 16 mies. vs 10,7 mies. (cut-off: 15 lipca 2021 roku)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |        |
|                                              | TIS:<br>Nieotrzymanie planowanego leczenia: 1/535 (<1%)<br>Zaprzestanie terapii ogółem: 468/534 (88%). Przyczyny:<br>• Progresja choroby w obrazie radiologicznym: 229/535 (43%)<br>• Utrata korzyści klinicznej: 121/535 (23%)<br>• Zdarzenia niepożądane: 61/535 (11%)<br>• Wycofanie zgody: 19/535 (4%)<br>• Kliniczna progresja choroby 23/535 (4%)<br>• Decyzja lekarza: 9/535 (2%)<br>• Równoległa inna terapia przeciwnowotworowa: 1/535 (<1%)<br>• Utrata w okresie obserwacji: 2/535 (<1%)<br>• Inne: 3/535 (1%) |        |
|                                              | DOC:<br>Nieotrzymanie planowanego leczenia: 12/270 (4%)<br>Zaprzestanie terapii ogółem: 255/258 (99%). Przyczyny:<br>• Progresja choroby w obrazie radiologicznym: 168/270 (62%)<br>• Zdarzenia niepożądane: 32/270 (12%)<br>• Wycofanie zgody: 28/270 (10%)<br>• Kliniczna progresja choroby: 15/270 (6%)<br>• Decyzja lekarza: 10/270 (4%)<br>• Równoległa inna terapia przeciwnowotworowa: 1/270 (<1%),<br>• Nieprzestrzeganie protokołu: 1/270 (<1%)                                                                  |        |
| Utrata z badania n (%)                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |        |
| 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                              | BeiGene Ltd.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |        |
| Lokalizacja badania                          | Wieloośrodkowe (Brazylia, Bułgaria, Chiny, Litwa, Meksyk, Nowa Zelandia, <b>Polska</b> , Rosja, Słowacja, Turcja)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |        |
| Parametry podlegające ocenie w badaniu       | • Przeżycie całkowite pacjentów (OS)<br>• Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) – jako odsetek pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź (CR) lub częściowa odpowiedź (PR), kontrola choroby (DCR), wskaźnik korzyści klinicznej (CBR),<br>• Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)<br>• Przeżycie wolne od progresji choroby w ocenie badacza(PFS)<br>• Bezpieczeństwo terapii<br>• Jakość życia pacjentów                                                                                                      |        |
| Metody oceny stosowane w badaniu             | • PFS, ORR, DOR: kryteria RECIST1.1<br>• Bezpieczeństwo terapii: kryteria NCI CTCAE w wersji 4.03.<br>• Jakość życia: kwestionariusze EORTC QLQ C30, EORTC QLQ LC13 i EQ-5D-5L                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |        |



ANC – bezwzględna liczba neutrofilów (ang. *absolute neutrophil count*); eGFR – szacowana wartość wskaźnika filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate*); GGN – górna granica normy; OUN – ośrodkowy układ nerwowy.

a) Dane pochodzą z raportu EMA oceniającego TIS.

Tabela 62.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania RATIONALE-303 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

| Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| Szczegóły badania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                    |
| Referencja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | RATIONALE-303                      |
| Projekt badania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> • Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych<br><input type="checkbox"/> • Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych<br><input type="checkbox"/> • Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                    |
| Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                    |
| Interwencja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | TIS                                |
| Komparator:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | DOC                                |
| Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Przeżycie całkowite pacjentów (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 = 0,66 [95% CI: 0,56; 0,79]     |
| Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> • do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)<br><input type="checkbox"/> • 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):                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                    |
| <input type="checkbox"/> stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem<br><input type="checkbox"/> niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy<br><input type="checkbox"/> nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                    |
| Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania<br><input checked="" type="checkbox"/> Protokół badania<br><input type="checkbox"/> Plan analizy statystycznej (SAP)<br><input checked="" type="checkbox"/> Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)<br><input type="checkbox"/> Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)<br><input type="checkbox"/> "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)<br><input checked="" type="checkbox"/> Abstrakty konferencyjne dot. badania<br><input type="checkbox"/> Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)<br><input type="checkbox"/> Wniosek do komisji etyki badań<br><input type="checkbox"/> Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research)<br><input type="checkbox"/> Osobista komunikacja z badaczem<br><input type="checkbox"/> Osobista komunikacja ze sponsorem |                                    |

| Pytania                                                                                                               | Komentarz                                                                                                                                                                                      | Odpowiedź<br>(T / PT / PN / N / BI) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>                                                       |                                                                                                                                                                                                |                                     |
| 1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?                                                                               | Randomizacja w schemacie 2:1 ze stratyfikacją; stratyfikacja według typu histologicznego (płaskonabłonkowy vs niepłaskonabłonkowy), linii terapii (2. vs 3.) i ekspresji PD-L1 (≥25% vs <25%). | 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                              |
| <b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>   |                                                                                                                                                                                                |                                     |

| Pytania                                                                                                                                                                                 | Komentarz                                                                                            | Odpowiedź<br>(T / PT / PN / N / BI) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| 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?                                                                                                                           | Przeżycie całkowite pacjentów (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                                  |



| Pytania                                                                                                                                                       | Komentarz                                                                                        | Odpowiedź<br>(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                              |
| <b>DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</b>                                                                                              |                                                                                                  |                                     |
| 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                              |
| <b>OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie</b>                                                                                                                            |                                                                                                  |                                     |

## B.2. Charakterystyki badań dla komparatorów

### B.2.1. Badania dla ATEZO

#### B.2.1.1 OAK

| OAK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Randomizowane, otwarte badanie III fazy, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo atezolizumabu vs docetakselu stosowanych u wcześniej leczonych pochodnymi platyny pacjentów z zaawansowanym NDRP. Badanie zakończone. W ramach badania przeprowadzono 3 analizy pośrednie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mediana okresu obserwacji: 21 mies.; data cut-off: 7 lipca 2016 roku;</li> <li>Mediana okresu obserwacji: 28 mies.; data cut-off: 23 stycznia 2017 roku*;</li> <li>Mediana okresu obserwacji: 47,7 mies.; data cut-off 9 stycznia 2019 roku*</li> </ul> |
| Kryteria włączenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <p>1) Wiek ≥18 lat; 2) Niepłaskonabłonkowy lub płaskonabłonkowy NDRP (stadium IIIB lub IV); 3) Stosowanie ≥1 linii leczenia chemioterapią opartą na pochodnych platyny; 4) ECOG 0–1; 5) U pacjentów z obecnością mutacji EGFR lub rearanzacją ALK konieczne było wcześniejsze stosowanie leczenia z zastosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej; 6) Mierzalna choroba, zgodnie z definicją RECIST v1.1</p>                                                                                                                                                                       |
| Kryteria wykluczenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <p>1) Niestabilne/nieleczone przerzuty do mózgu, potwierdzone badaniami obrazowymi; 2) Choroba autoimmunologiczna, z wyjątkiem stabilnej, leczonej niedoczynności tarczycy i kontrolowanej cukrzycy typu I; 3) Wcześniejsze stosowanie DOC, leków z grupy agonistów CD137, terapii anti-CTLA4 i terapii anti-PD1 lub anti-PD-L1; 4) Zwłóknienie płuc; 5) Aktywna</p>                                                                                                                                                                                                              |

| OAK                                                                                                                                                                                                         |                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| gruźlica lub WZW typu B lub C; 6) Istotna choroba sercowo-naczyniowa; 7) Nowotwór złośliwy inny niż NDRP w ciągu 5 lat przed randomizacją, z wyjątkiem nowotworów o nieznacznym ryzyku przerzutów lub zgonu |                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                               |
| POPULACJA*                                                                                                                                                                                                  |                                        | ATEZO                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | DOC                                           |
| Liczebność grup                                                                                                                                                                                             |                                        | Skuteczność: 425<br>Bezpieczeństwo: 609                                                                                                                                                                                                                                                                           | Skuteczność: 425<br>Bezpieczeństwo: 578       |
| Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)                                                                                                                                                                   |                                        | 63 (33–82)                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 64 (34–85)                                    |
| Płeć (% kobiet)                                                                                                                                                                                             |                                        | 39%                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 39%                                           |
| Rasa (%)                                                                                                                                                                                                    | Biała                                  | 71%                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 70%                                           |
|                                                                                                                                                                                                             | Azjańska                               | 20%                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 22%                                           |
|                                                                                                                                                                                                             | Czarna                                 | 1%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 3%                                            |
|                                                                                                                                                                                                             | Inna**                                 | 3%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 2%                                            |
| Stan sprawności wg ECOG (%) <sup>b</sup>                                                                                                                                                                    | 0                                      | 36%                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 38%                                           |
|                                                                                                                                                                                                             | 1                                      | 64%                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 62%                                           |
| Palenie tytoniu (%)                                                                                                                                                                                         | Obecnie                                | 14%                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 16%                                           |
|                                                                                                                                                                                                             | W przeszłości                          | 66%                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 67%                                           |
|                                                                                                                                                                                                             | Nigdy                                  | 20%                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 17%                                           |
| Typ histologiczny nowotworu (%)                                                                                                                                                                             | Płaskonabłonkowy                       | 26%                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 26%                                           |
|                                                                                                                                                                                                             | Niepłaskonabłonkowy                    | 74%                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 74%                                           |
| Stadium zaawansowania nowotworu (%)                                                                                                                                                                         | Lokalnie zaawansowany                  | bd                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | bd                                            |
|                                                                                                                                                                                                             | Przerzutowy                            | bd                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | bd                                            |
| Ekspresja PD-L1 (%)                                                                                                                                                                                         | <1%                                    | 42%                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 47%                                           |
|                                                                                                                                                                                                             | ≥1%                                    | 57%                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 52%                                           |
|                                                                                                                                                                                                             | 5%                                     | 30%                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 32%                                           |
|                                                                                                                                                                                                             | ≥50%                                   | 17%                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 15%                                           |
| Przerzuty (%)                                                                                                                                                                                               | Kości                                  | bd                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | bd                                            |
|                                                                                                                                                                                                             | Wątroba                                | bd                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | bd                                            |
|                                                                                                                                                                                                             | Mózg                                   | bd                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | bd                                            |
| Liczba poprzednich linii leczenia (%)                                                                                                                                                                       | 1                                      | 75%                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 75%                                           |
|                                                                                                                                                                                                             | 2                                      | 25%                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 25%                                           |
| Wcześniejsza terapia (%)                                                                                                                                                                                    | Terapia neoadjuwantowa lub adjuwantowa | bd                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | bd                                            |
|                                                                                                                                                                                                             | Radioterapia                           | bd                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | bd                                            |
| INTERWENCJA                                                                                                                                                                                                 |                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                               |
| Schemat leczenia                                                                                                                                                                                            |                                        | Atezolizumab                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Docetaksel                                    |
| Dawkowanie                                                                                                                                                                                                  |                                        | • 1200 mg dożylnie, co 3 tygodnie                                                                                                                                                                                                                                                                                 | • 75 mg/m <sup>2</sup> dożylnie co 3 tygodnie |
| Okres leczenia (mediana)                                                                                                                                                                                    |                                        | • ATEZO: 3,4 mies. (0–26);<br>• DOC: 2,1 mies. (0–23).<br>Leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia nieakceptowalnych AE lub progresji choroby w ocenie badacza. Podawanie ATEZO mogło być kontynuowane po wystąpieniu progresji choroby, gdy badacz uzna, że wiąże się to z kliniczną korzyścią dla pacjenta. |                                               |
| Okres obserwacji                                                                                                                                                                                            |                                        | • 21 mies.; data cut-off: 7 lipca 2016 roku;<br>• 28 mies.; data cut-off: 23 stycznia 2017 roku <sup>a</sup> ;<br>• 47,7 mies.; data cut-off 9 stycznia 2019 roku <sup>a</sup>                                                                                                                                    |                                               |



| OAK                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kointerwencje                                | bd                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                               |
| Cross-over                                   | Cross-over z grupy DOC do ATEZO nie był dozwolony                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                               |
| Uwagi                                        | x                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                               |
| OCENA WIARYGODNOŚCI                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                               |
| Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)             | IIA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                               |
| Testowana hipoteza wyjściowa                 | Superiority                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                               |
| I <sup>o</sup> punkt końcowy                 | Przeżycie całkowite pacjentów (OS)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                               |
| Randomizacja                                 | Randomizacja blokowa, w stosunku 1:1, stratyfikacja według ekspresji PD-L1, liczby wcześniejszych linii chemioterapii i typu histologicznego guza; randomizację przeprowadzono przy pomocy systemu IVRS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                               |
| Ukrycie kodu randomizacji                    | Prawidłowe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                               |
| Zaślepienie                                  | Brak, badanie o charakterze otwartym                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                               |
| Metoda analizy wyników                       | Skuteczność: ITT (850 pierwszych pacjentów poddanych randomizacji)<br>Bezpieczeństwo: wszyscy pacjenci, którzy otrzymali ≥1 dawkę leku                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                               |
| Utrata z badania n* (%)                      | Mediana okresu obserwacji: 21 mies. (data cut-off: 7 lipca 2016 roku)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                               |
|                                              | Ogółem: 298/425 (70%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ogółem: 347/425 (82%)                                                                                                                                         |
|                                              | <ul style="list-style-type: none"><li>• Zgon: 270/425 (64%),</li><li>• Wycofanie zgody: 26/425 (6%),</li><li>• Utrata z okresu obserwacji: 2/425 (&lt;1%)</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"><li>• Zgon: 297/425 (70%),</li><li>• Wycofanie zgody: (11%),</li><li>• Utrata z okresu obserwacji: 2/425 (&lt;1%)</li></ul> |
| 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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Pewne zastrzeżenia                                                                                                                                            |
|                                              | Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Niskie                                                                                                                                                        |
|                                              | Ogólne ryzyko błędu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Pewne zastrzeżenia                                                                                                                                            |
| Sponsor badania                              | F Hoffmann La Roche, Genentech Inc                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                               |
| Lokalizacja badania                          | Wieloośrodkowe, 134 ośrodków w 31 krajach (m.in. Chile, Francja, Hiszpania, Japonia, Korea Południowa, Niemcy, <b>Polska</b> , Węgry, Włochy, Stany Zjednoczone)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                               |
| Parametry podlegające ocenie w badaniu       | <ul style="list-style-type: none"><li>• Przeżycie całkowite pacjentów (OS) – różnica czasu od chwili randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny,</li><li>• Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) – czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub śmierci, cokolwiek wystąpi pierwsze,</li><li>• ORR – odsetek pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź (CR), częściowa odpowiedź (PR), stabilizacja choroby (SD) lub progresja choroby (PD),</li><li>• Czas trwania odpowiedzi klinicznej (DOR),</li><li>• Bezpieczeństwo terapii</li></ul> |                                                                                                                                                               |
| Metody oceny stosowane w badaniu             | <ul style="list-style-type: none"><li>• PFS, ORR, DOR: kryteria RECIST v1.1</li><li>• bezpieczeństwo terapii: kryteria NCI CTCAE w wersji 4.0.</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                               |

\*Charakterystyka dotyczy populacji ITT (ATEZO: n=425, DOC: n=425).

\*\*Obejmuje: Indian amerykańskich, rdzennych mieszkańców Alaski, rdzennych mieszkańców Hawajów, innych mieszkańców wysp Pacyfiku, innych.

a) Dane pochodzą z publikacji Mazieres 2021 [119].

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

## Ocena ryzyka błędu systematycznego (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: **ATEZO** Komparator: **DOC**

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu

Przeżycie całkowite pacjentów (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 = 0,73 [95% CI, 0,62; 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
- ☐ 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<br>(T / PT / PN / N / BI) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>                                                                           |                                                                                                                                                                                                                  |                                     |
| 1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?                                                                                                   | Randomizacja 1:1, ze stratyfikacją ze względu na ekspresję PD-L1 (poziom 0 vs 1 vs 2 vs 3), liczbę wcześniejszych linii chemioterapii (I vs II) i histologię nowotworu (płaskonabłonkowy vs niepłaskonabłonkowy) | T                                   |
| 1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?                     | Randomizacja blokowa alokacja do grup za pomocą 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 błędu                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                  | Niskie                              |
| <b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>                       |                                                                                                                                                                                                                  |                                     |
| 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? | Badanie otwarte                                                                                                                                                                                                  | T                                   |



| Pytania                                                                                                                                                                                 | Komentarz                                                                                 | Odpowiedź<br>(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?                              | -                                                                                         | 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 oraz mITT                                                                     | 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                              |
| <b>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</b>                                                                                                                                              |                                                                                           |                                     |
| 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?                                                           | -                                                                                         | N                                   |
| Ocena ryzyka błędu                                                                                                                                                                      |                                                                                           | Niskie                              |
| <b>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>                                                                                                                            |                                                                                           |                                     |
| 4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?                                                                                                                           | Przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez badacza wg kryteriów RECIST 1.1.        | N                                   |
| 4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?                                                                                                      | Zarówno w przypadku interwencji jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób | 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?                         | Prawdopodobnie osoba oceniająca wynik była niezaślepią                                    | PT                                  |
| 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                                                                                                                                                                      |                                                                                           | Pewne zastrzeżenia                  |

| Pytania                                                                                                                                  | Komentarz                                                                                                                                         | Odpowiedź<br>(T / PT / PN / N / BI) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</b>                                                                         |                                                                                                                                                   |                                     |
| 5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane? | Ocenę I-rzędowego punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z protokołem, wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny | T                                   |
| Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...                                     | Brak selekcji wyników                                                                                                                             |                                     |
| 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                              |
| <b>OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Pewne zastrzeżenia</b>                                                                                           |                                                                                                                                                   |                                     |

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

### B.2.1.2 POPLAR

| <b>POPLAR</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                              |              |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------|------------|
| Wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie kliniczne II fazy w układzie grup równoległych, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo atezolizumabu i docetakselu u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym NDRP. Badanie zakończone. Przeprowadzono 2 analizy pośrednie IA                                                    |                              |              |            |
| IA1: Mediana okresu obserwacji: ATEZO: 14,8 mies, DOC: 15,7 mies.; cut-off: 8 maja 2015 roku                                                                                                                                                                                                                                        |                              |              |            |
| IA2: Mediana okresu obserwacji: 48,6 mies.; cut-off: 31 sierpnia 2018 roku                                                                                                                                                                                                                                                          |                              |              |            |
| <b>Kryteria włączenia</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                              |              |            |
| 1) Wiek ≥18 lat; 2) Niepłaskonabłonkowy lub płaskonabłonkowy NDRP; 3) Stosowanie ≥1 linii leczenia chemioterapią opartą na pochodnych platyny; 4) ECOG 0–1; 5) Mierzalna choroba według kryteriów RECIST v1.1; 6) Odpowiednia funkcja narządów i funkcje hematologiczne; 7) Dostarczenie próbki guza w celu badania ekspresji PD-L1 |                              |              |            |
| <b>Kryteria wykluczenia</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                              |              |            |
| 1) Aktywne/nieleczone przerzuty do mózgu; 2) Historia zapalenia płuc, lub choroby autoimmunologicznej lub wirusowej; 3) Wcześniejsze stosowanie DOC, leków z grupy agonistów CD137, terapii anty-CTLA4 i terapii anty-PD1 lub anty-PD-L1                                                                                            |                              |              |            |
| <b>POPULACJA</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                              | <b>ATEZO</b> | <b>DOC</b> |
| <b>Liczebność grup</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                              | 144          | 143        |
| <b>Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                              | 62 (42–82)   | 62 (36–84) |
| <b>Płeć (% kobiet)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                              | 35%          | 47%        |
| <b>Rasa (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>Biała</b>                 | bd           | bd         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>Azjatycka</b>             | bd           | bd         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>Czarna</b>                | bd           | bd         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>Inna</b>                  | bd           | bd         |
| <b>Stan sprawności wg ECOG (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>0</b>                     | 32%          | 32%        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>1</b>                     | 68%          | 68%        |
| <b>Palenie tytoniu (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>Obecnie</b>               | 17%          | 15%        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>W przeszłości</b>         | 64%          | 65%        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>Nigdy</b>                 | 19%          | 20%        |
| <b>Typ histologiczny nowotworu (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <b>Płaskonabłonkowy</b>      | 34%          | 34%        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>Niepłaskonabłonkowy</b>   | 66%          | 66%        |
| <b>Stadium zaawansowania nowotworu (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>Lokalnie zaawansowany</b> | 6%           | 4%         |



| POPLAR                                |                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                       |
|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Ekspresja PD-L1 (%)                   | Poziom ekspresji w komórkach odpornościowych naciekających nowotwór | Przerzutowy                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 94% 96%                                                                               |
|                                       |                                                                     | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 43% 44%                                                                               |
|                                       |                                                                     | 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 37% 38%                                                                               |
|                                       |                                                                     | 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 13% 13%                                                                               |
|                                       |                                                                     | 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 7% 6%                                                                                 |
| Przerzuty (%)                         |                                                                     | OUN                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 6% 11%                                                                                |
| Liczba poprzednich linii leczenia (%) |                                                                     | 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 65% 67%                                                                               |
|                                       |                                                                     | 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 35% 33%                                                                               |
| Wcześniejsza terapia (%)*             |                                                                     | CTH                                                                                                                                                                                                                                                                                                | bd bd                                                                                 |
|                                       |                                                                     | CTH oparta na pochodnych platyn                                                                                                                                                                                                                                                                    | bd bd                                                                                 |
|                                       |                                                                     | Inhibitory kinazy tyrozynowej                                                                                                                                                                                                                                                                      | bd bd                                                                                 |
|                                       |                                                                     | Immunoterapia                                                                                                                                                                                                                                                                                      | bd bd                                                                                 |
|                                       |                                                                     | Inne                                                                                                                                                                                                                                                                                               | bd bd                                                                                 |
|                                       |                                                                     | Leczenie chirurgiczne                                                                                                                                                                                                                                                                              | bd bd                                                                                 |
|                                       |                                                                     | Radioterapia                                                                                                                                                                                                                                                                                       | bd bd                                                                                 |
| INTERWENCJA                           |                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                       |
| Schemat leczenia                      |                                                                     | ATEZO                                                                                                                                                                                                                                                                                              | DOC                                                                                   |
| Dawkowanie                            |                                                                     | 1200 mg dożylnie, co 3 tygodnie                                                                                                                                                                                                                                                                    | 75 mg/m <sup>2</sup> dożylnie co 3 tygodnie                                           |
| Okres leczenia                        |                                                                     | Leczenie kontynuowano do momentu utraty korzyści klinicznej                                                                                                                                                                                                                                        | Leczenie kontynuowano do progresji choroby lub nieakceptowalnego poziomu toksyczności |
| Okres obserwacji                      |                                                                     | IA1: 14,8 mies                                                                                                                                                                                                                                                                                     | IA1: DOC: 15,7 mies.                                                                  |
|                                       |                                                                     | IA2: 48,6 mies.                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                       |
| Kointerwencje                         |                                                                     | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                       |
| Cross-over                            |                                                                     | Cross-over z grupy DOC do ATEZO nie był dozwolony                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                       |
| Uwagi                                 |                                                                     | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                       |
| OCENA WIARYGODNOŚCI                   |                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                       |
| Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)      |                                                                     | II A                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                       |
| Testowana hipoteza wyjściowa          |                                                                     | Superiority                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                       |
| I° punkt końcowy                      |                                                                     | Przeżycie całkowite pacjentów (OS)                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                       |
| Randomizacja                          |                                                                     | Randomizacja 1:1 za pomocą permutowanych bloków(blok o wymiarze 6) i z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi (IWRS). Stratyfikacja ze względu na poziom ekspresji PD-L1, histologią nowotworu (niepłaskonabłonkowa vs płaskonabłonkowa) oraz liczbę poprzednich linii leczenia (1 vs 2) |                                                                                       |
| Ukrycie kodu randomizacji             |                                                                     | Prawidłowe                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                       |
| Zaslepienie                           |                                                                     | Brak, badanie otwarte                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                       |
| Metoda analizy wyników                |                                                                     | Skuteczność: ITT (850 pierwszych pacjentów poddanych randomizacji) Bezpieczeństwo: wszyscy pacjenci, którzy otrzymali ≥1 dawkę leku                                                                                                                                                                |                                                                                       |
| Utrata z badania n (%)                |                                                                     | Dane dla mediany okresu obserwacji: 14,8 mies.                                                                                                                                                                                                                                                     | Dane dla mediany okresu obserwacji: 15,7 mies.                                        |

| POPLAR                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                              | Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia:<br>Ogółem: 118/144 (1%)<br>Zaprzestanie leczenia:<br>• Zgon: 270/425 (64%),<br>• Wycofanie zgody: 26/425 (6%),<br>• Utrata z okresu obserwacji: 2/425 (<1%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia:<br>Ogółem: 118/144 (1%)<br>Ogółem: 298/425 (70%)<br>• Zgon: 270/425 (64%),<br>• Wycofanie zgody: 26/425 (6%),<br>• Utrata z okresu obserwacji: 2/425 (<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-La Roche Ltd/Genentech Inc                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                  |
| Lokalizacja badania                          | Wieloośrodkowe, 61 ośrodków w 13 krajach Europy i Ameryki Północnej                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                  |
| Parametry podlegające ocenie w badaniu       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite pacjentów (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu),</li> <li>• 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),</li> <li>• odpowiedź na leczenie i czas jej trwania (czas od stwierdzenia CR/PR do momentu progresji choroby lub zgonu),</li> <li>• bezpieczeństwo terapii</li> </ul> |                                                                                                                                                                                                  |
| Metody oceny stosowane w badaniu             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS, odpowiedź na leczenie oceniana i czas jej trwania wg RECIST 1.1. (niezależna i zaślepiąca centralna ocena radiologiczna);</li> <li>• Bezpieczeństwo terapii oceniane wg NCI CTCAE, wersja 4.0.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                  |

| Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Szczegóły badania                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Referencja                                                                                                                                                                                                                                   | POPLAR                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Projekt badania                                                                                                                                                                                                                              | <input checked="" type="checkbox"/> • Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych<br><input type="checkbox"/> • Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych<br><input type="checkbox"/> • Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją |
| Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Interwencja                                                                                                                                                                                                                                  | ATEZO                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Komparator:                                                                                                                                                                                                                                  | DOC                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu                                                                                                                                                                             | Przeżycie całkowite pacjentów (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 = 0,73 [95% CI, 0,53; 0,99]                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?                                                                                                                                                                                       | <input checked="" type="checkbox"/> • do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)<br><input type="checkbox"/> • 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):                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                     | stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                     | niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy                                                                                                                                                                                                                   |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                     | nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania                                                                                                                                                                                                             |



## Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

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<br>(T / PT / PN / N / BI) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                     |
| 1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?                                                                                                                                                 | Randomizacja 1:1 za pomocą permutowanych bloków (blok o wymiarze 6) i z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi (IWRS). Stratyfikacja ze względu na poziom ekspresji PD-L1, histologią nowotworu (niepłaskonabłonkowa vs płaskonabłonkowa) oraz poprzednie linie leczenia (1 vs 2) | 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                              |
| <b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                     |
| 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 błędu                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Niskie                              |

## DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach



| Pytania                                                                                                                                                         | Komentarz                                                                                        | Odpowiedź<br>(T / PT / PN / N / BI) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| 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                              |
| <b>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>                                                                                                    |                                                                                                  |                                     |
| 4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?                                                                                                   | Przeżycie całkowite pacjentów (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                              |
| <b>DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</b>                                                                                                |                                                                                                  |                                     |
| 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                              |
| <b>OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie</b>                                                                                                                              |                                                                                                  |                                     |

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

## B.2.1.3 IMPOWER210

| IMpower210                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                      |      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|------|
| Randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte badanie kliniczne III fazy, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo atezolizumabu vs docetakselu u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym NDRP, u których wcześniej stosowano CTH opartą na pochodnych platyny. Badanie zakończone. Przeprowadzono analizę wyników obejmującą medianę okresu obserwacji: ATEZO: 30,4 mies. DOC: 27,8 mies. (data cut-off: 1 sierpnia 2019 roku)                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                      |      |
| Kryteria włączenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                      |      |
| 1) $\geq 18$ lat; 2) Histologicznie potwierdzony zaawansowany lub przerzutowy NDRP, mierzalny za pomocą systemu <i>Union for International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer</i> , edycja 7; 3) ECOG $\leq 1$ ; 4) Progresja choroby w trakcie lub po CTH opartej na pochodnych platyny w przypadku lokalnie zaawansowanego, nieoperacyjnego lub przerzutowego NDRP lub nawrót choroby w ciągu $\leq 6$ miesięcy od leczenia neoadjuwantowego lub adjuwantowego zawierającego związki platyny; 5) Pacjenci z NDRP z mutacją EGFR lub ALK po wcześniejszym leczeniu inhibitorami kinazy tyrozynowej; 6) Dostępne próbki guza do prospektywnego badania ekspresji PD-L1 i statusu mutacji EGFR. |                                      |      |
| Kryteria wykluczenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                      |      |
| 1) Brak ekspresji PD-L1; 2) Wcześniejsze leczenie docetakselem; 3) Aktywne lub nieleczone przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego; 4) Ogólnoustrojowe leczenie immunomodulujące w ciągu 4 tygodni przed randomizacją lub leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami w ciągu 2 tygodni przed randomizacją.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                      |      |
| POPULACJA*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | ATEZO                                | DOC  |
| Liczoność grup                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 377                                  | 188  |
| Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | bd                                   | bd   |
| Pacjenci < 65 rż. (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 68%                                  | 70%  |
| Płeć (% kobiet)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 28%                                  | 28%  |
| Rasa (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Biała                                | 0%   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Azjatycka                            | 100% |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Czarna                               | 0%   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Inna                                 | 0%   |
| Stan sprawności wg ECOG (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 0                                    | 19%* |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 1                                    | 81%  |
| Palenie tytoniu (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Obecnie                              | 11%  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | W przeszłości                        | 50%  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Nigdy                                | 39%  |
| Typ histologiczny nowotworu (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Płaskonabłonkowy                     | 34%  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Nieplaskonabłonkowy z mutacją EGFR   | 14%  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Nieplaskonabłonkowy bez mutacji EGFR | 52%  |
| Stadium zaawansowania nowotworu (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Lokalnie zaawansowany                | 13%  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Przerzutowy                          | 87%  |
| Ekspresja PD-L1 (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | $\leq 1\%$                           | 61%  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | $\geq 1\%$                           | 39%  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | $\geq 5\%$                           | 25%  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | $\geq 50\%$                          | 11%  |
| Przerzuty (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Kości                                | bd   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Wątroba                              | bd   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Mózg                                 | bd   |
| Liczba poprzednich linii leczenia (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 1                                    | 82%  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 2                                    | 18%  |



| IMpower210                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |    |                                                                                                                                                         |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Wcześniejsza terapia (%)*                    | CTH                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | bd | bd                                                                                                                                                      |
|                                              | Inhibitory kinazy tyrozynowej                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | bd | bd                                                                                                                                                      |
|                                              | Terapia neoadjuwantowa                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | bd | bd                                                                                                                                                      |
|                                              | Terapia adjuwantowa                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | bd | bd                                                                                                                                                      |
|                                              | Leczenie chirurgiczne                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | bd | bd                                                                                                                                                      |
|                                              | Radioterapia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | bd | bd                                                                                                                                                      |
| INTERWENCJA                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |    |                                                                                                                                                         |
| Schemat leczenia                             | ATEZO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |    | DOC                                                                                                                                                     |
| Dawkowanie                                   | 1200 mg, i.v., pierwszego dnia każdego 21-dniowego cyklu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |    | 75 mg/m <sup>2</sup> , i.v., pierwszego dnia każdego 21-dniowego cyklu                                                                                  |
| Okres leczenia (mediana)                     | 3,5 mies.<br>Mediana przyjętych dawek: 5,5<br>Leczenie kontynuowano do momentu utraty korzyści klinicznej. 17% pacjentów przyjmowało ATEZO >12 miesięcy                                                                                                                                                                                                                                                                        |    | 1,5 mies.<br>Mediana przyjętych dawek: 3,0<br>Leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia progresji choroby. 2% pacjentów przyjmowało DOC >12 miesięcy |
| Okres obserwacji                             | Mediana okresu obserwacji: ATEZO: 30,4 mies. DOC: 27,8 mies. (data cut-off: 1 sierpnia 2019 roku)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |    |                                                                                                                                                         |
| Kointerwencje                                | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |    |                                                                                                                                                         |
| Cross-over                                   | Niedozwolony                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |    |                                                                                                                                                         |
| Uwagi                                        | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |    |                                                                                                                                                         |
| OCENA WIARYGODNOŚCI                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |    |                                                                                                                                                         |
| Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)             | IIA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |    |                                                                                                                                                         |
| Testowana hipoteza wyjściowa                 | Superiority                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |    |                                                                                                                                                         |
| I <sup>o</sup> punkt końcowy                 | Przeżycie całkowite pacjentów (OS) w populacji ITT z ekspresją EGFR typu dzikiego (ang. wild-type) oraz w całej populacji ITT                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |    |                                                                                                                                                         |
| Randomizacja                                 | Randomizacja blokowa w stosunku 2:1 z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej/sieciowej (IVRS/IWRS).<br>Stratyfikacja według liczby wcześniejszych schematów terapii (1 vs 2), typ histologiczny nowotworu w połączeniu ze statusem mutacji EGFR (niepłaskonabłonkowy z mutacjami EGFR vs niepłaskonabłonkowy bez mutacji EGFR vs płaskonabłonkowy) oraz status ekspresji PD-L1 (TC1/2/3 (≥1%) vs TC0 (≤1%)) |    |                                                                                                                                                         |
| Ukrycie kodu randomizacji                    | Prawidłowe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |    |                                                                                                                                                         |
| Zaślepienie                                  | Brak, badanie otwarte                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |    |                                                                                                                                                         |
| Metoda analizy wyników                       | Skuteczność: ITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci)<br>Bezpieczeństwo: mITT – wszyscy pacjenci, którzy otrzymali ≥1 dawkę leku                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |    |                                                                                                                                                         |
| Utrata z badania n (%)**                     | Ogółem: 294/377 (78%)<br>• Zgon: 279/377 (74%),<br>• Utrata w okresie obserwacji: 9/377 (2%),<br>• Naruszenie protokołu: 1/377 (<1%),<br>• Wycofanie przez pacjenta: 5/377 (1%)<br><br>Ogółem: 160/188 (85%)<br>• Zgon: 136/188 (72%),<br>• Utrata w okresie obserwacji: 13/188 (7%),<br>• Wycofanie przez pacjenta: 11/188 (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                                                                                                                                                  |



| IMpower210                                    |                                                                                                                                                                                                                                                    |        |
|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
|                                               | Ogólne ryzyko błędu                                                                                                                                                                                                                                | Niskie |
| <b>Sponsor badania</b>                        | F. Hoffmann-La Roche Ltd                                                                                                                                                                                                                           |        |
| <b>Lokalizacja badania</b>                    | Wieloośrodkowe, 40 ośrodków w 5 krajach (Chiny, Korea Południowa, Malezja, Singapur, Tajlandia)                                                                                                                                                    |        |
| <b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeżycie całkowite pacjentów (OS)</li> <li>• Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)</li> <li>• ORR</li> <li>• Czas trwania odpowiedzi klinicznej (DOR),</li> <li>• Bezpieczeństwo terapii</li> </ul> |        |
| <b>Metody oceny stosowane w badaniu</b>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS, ORR, DOR: kryteria RECIST v1.1</li> <li>• bezpieczeństwo terapii: kryteria NCI CTCAE w wersji 4.0.</li> </ul>                                                                                        |        |

\*Charakterystyka dotyczy całej populacji ITT.

a)Ocenie poddano 375 pacjentów.

| Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Szczegóły badania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Referencja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | IMpower210                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Projekt badania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <input type="checkbox"/> • Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych<br><input checked="" type="checkbox"/> • Badanie z randomizacją kłasterową w grupach równoległych<br><input type="checkbox"/> • Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją |
| Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Interwencja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | ATEZO                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Komparator                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | DOC                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Przeżycie całkowite pacjentów (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 = 0,87 [95% CI, 0,71; 1,08]                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <input checked="" type="checkbox"/> • do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)<br><input type="checkbox"/> • 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):                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <input type="checkbox"/> stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem<br><input type="checkbox"/> niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy<br><input type="checkbox"/> nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <input checked="" type="checkbox"/> Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania<br><input type="checkbox"/> Protokół badania<br><input type="checkbox"/> Plan analizy statystycznej (SAP)<br><input type="checkbox"/> Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)<br><input type="checkbox"/> Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)<br><input type="checkbox"/> "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)<br><input type="checkbox"/> Abstrakty konferencyjne dot. badania<br><input type="checkbox"/> Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)<br><input type="checkbox"/> Wniosek do komisji etyki badań<br><input type="checkbox"/> Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research)<br><input type="checkbox"/> Osobista komunikacja z badaczem<br><input type="checkbox"/> Osobista komunikacja ze sponsorem |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

| Pytania                                                         | Komentarz | Odpowiedź<br>(T / PT / PN / N / BI) |
|-----------------------------------------------------------------|-----------|-------------------------------------|
| <b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b> |           |                                     |

| Pytania                                                                                                                                                                                 | Komentarz                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Odpowiedź<br>(T / PT / PN / N / BI) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| 1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?                                                                                                                                                 | Randomizacja blokowa w stosunku 2:1 z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej/sieciowej (IVRS/IWRS).                                                                                                                                                                                | T                                   |
| 1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?                                                                   | Stratyfikacja według liczby wcześniejszych schematów terapii ( 1 vs 2), typ histologiczny nowotworu w połączeniu ze statusem mutacji EGFR (niepłaskonabłonkowy z mutacjami EGFR vs niepłaskonabłonkowy bez mutacji EGFR vs płaskonabłonkowy) oraz status ekspresji PD-L1 (TC1/2/3 (≥1%) vs TC0 (≤1%)) | 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                              |
| <b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                     |
| 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                              |
| <b>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</b>                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                     |
| 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                                  |



| Pytania                                                                                                                                                         | Komentarz                                                                                        | Odpowiedź<br>(T / PT / PN / N / BI) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Ocena ryzyka błędu                                                                                                                                              |                                                                                                  | Niskie                              |
| <b>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>                                                                                                    |                                                                                                  |                                     |
| 4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?                                                                                                   | Przeżycie całkowite pacjentów (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                              |
| <b>DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</b>                                                                                                |                                                                                                  |                                     |
| 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                              |
| <b>OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie</b>                                                                                                                              |                                                                                                  |                                     |

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

## B.2.2. Badania dla NIV

### B.2.2.1 CHECKMATE057

| CheckMate057                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie kliniczne III fazy w układzie grup równoległych, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu vs docetakselu u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym niepłaskonabłonkowym NDRP, wcześniej leczonych schematem podwójnej CTH, zawierającej pochodną platyny. Badanie zakończone. W badaniu nie raportowano median okresu obserwacji. |
| Kryteria włączenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 1) Wiek $\geq 18$ lat; 2) Stan sprawności $\leq 1$ wg ECOG; 3) Potwierdzony w ocenie patologicznej niepłaskonabłonkowy NDRP; 4) Obecność mierzalnej choroby na podstawie CT, MRI oraz kryteriów RECIST 1.1; 5) Progresja choroby w trakcie lub po leczeniu jedną linią chemioterapii opartej na pochodnych platyny; 6) Dostępność utrwalonego w formalinie, zatopionego w                      |



## CheckMate057

parafinie bloku tkanki guza lub co najmniej 10 niebarwionych preparatów próbek guza (archiwalnych lub niedawno przygotowanych) służących ocenie biomarkerom; dostarczonych przez centralne laboratorium przed randomizacją;  
7) Zakończenie paliatywnej radioterapii w ciągu 2 tygodni przed randomizacją

## Kryteria wykluczenia

1) Występowanie choroby autoimmunologicznej; 2) Objawowa śródmiąższowa choroba płuc; 3) Ogólnoustrojowa immunosupresja; 4) Wcześniejsze leczenie immunostymulującymi czynnikami przeciwnowotworowymi, w tym czynnikami ukierunkowanymi na punkty kontroli; 5) Wcześniejsze stosowanie szczepionek przeciwnowotworowych, przeciwnowotworowych leków immunostymulujących, inhibitorów punktów kontrolnych układu odpornościowego lub docetakselu; 7) Konieczność codziennego stosowania prednizonu w dawce przekraczającej 10 mg; 8) Wcześniej występujący nowotwór złośliwy (z wyjątkiem nowotworów skóry innych niż czerniak i następujących nowotworów in situ: pęcherza moczowego, żołądka, jelita grubego, szyjki macicy/dysplazji, czerniaka lub piersi) są wykluczone, chyba że całkowita remisja została osiągnięta co najmniej 2 lata przed włączeniem do badania oraz nie jest wymagana ani nie przewiduje się, że będzie wymagana dodatkowa terapia w okresie badania

| POPULACJA                                 |                            | NIV        | DOC        |
|-------------------------------------------|----------------------------|------------|------------|
| Liczebność grup                           |                            | 292        | 290        |
| Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres) |                            | 61 (37–84) | 64 (21–85) |
| Płeć (% kobiet)                           |                            | 52%        | 48%        |
| Rasa (%)                                  | Biała                      | 91%        | 92%        |
|                                           | Azjatycka                  | 3%         | 3%         |
|                                           | Czarna                     | 2%         | 3%         |
|                                           | Inna                       | 3%         | 2%         |
| Stan sprawności wg ECOG (%)               | 0                          | 29%        | 33%        |
|                                           | 1                          | 71%        | 67%        |
| Palenie tytoniu (%)                       | Obecnie lub w przeszłości  | 79%        | 78%        |
|                                           | Nigdy                      | 20%        | 21%        |
|                                           | Brak danych                | 1%         | 1%         |
| Typ histologiczny nowotworu (%)           | Płaskonabłonkowy           | 0%         | 0%         |
|                                           | Niepłaskonabłonkowy ogółem | 100%       | 100%       |
|                                           | Gruczołowy                 | 92%        | 94%        |
|                                           | Wielkokomórkowy            | 2%         | 2%         |
|                                           | Oskrzelowo-pęcherzykowy    | 2%         | 0%         |
|                                           | Inny                       | 4%         | 3%         |
| Stadium zaawansowania nowotworu (%)       | Lokalnie zaawansowany      | 7%         | 8%         |
|                                           | Przerzutowy                | 93%        | 92%        |
| Ekspresja PD-L1 (%)                       | <1%                        | 47%        | 45%        |
|                                           | ≥1%                        | 53%        | 55%        |
|                                           | <5%                        | 59%        | 62%        |
|                                           | ≥5%                        | 41%        | 38%        |
|                                           | <10%                       | 63%        | 65%        |
|                                           | ≥10%                       | 37%        | 35%        |
| Przerzuty (%)                             | Kości                      | bd         | bd         |
|                                           | Wątroba                    | bd         | bd         |
|                                           | OUN                        | 12%        | 12%        |
| Liczba poprzednich linii leczenia (%)     | 1                          | 88%        | 89%        |
|                                           | 2                          | 12%        | 11%        |

| CheckMate057                                 |                                                                                                                                                                                                                                           |                                                     |                                                          |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Wcześniejsza terapia (%) <sup>a</sup>        | CTH                                                                                                                                                                                                                                       | 100%                                                | 100%                                                     |
|                                              | Inhibitory kinazy tyrozynowej                                                                                                                                                                                                             | 9%                                                  | 10%                                                      |
|                                              | Immunoterapia                                                                                                                                                                                                                             | bd                                                  | bd                                                       |
|                                              | Inne                                                                                                                                                                                                                                      | Inhibitory ALK : 1%<br>Leczenie eksperymentalne: 8% | Inhibitory ALK : (<1%)<br>Leczenie eksperymentalne: 6%   |
|                                              | Leczenie chirurgiczne                                                                                                                                                                                                                     | 69%                                                 | 75%                                                      |
|                                              | Radioterapia                                                                                                                                                                                                                              | 48%                                                 | 48%                                                      |
| INTERWENCJA                                  |                                                                                                                                                                                                                                           |                                                     |                                                          |
| Schemat leczenia                             | NIVO                                                                                                                                                                                                                                      |                                                     | DOC                                                      |
| Dawkowanie                                   | NIV i.v. w dawce 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie                                                                                                                                                                                                |                                                     | DOC i.v. w dawce 75 mg/m <sup>2</sup> p.c. co 3 tygodnie |
| Okres leczenia                               | Leczenie do progresji choroby lub nieakceptowalnego poziomu toksyczności lub z innych powodów                                                                                                                                             |                                                     |                                                          |
| Okres obserwacji                             | Nie raportowano mediany okresu obserwacji. Minimum okresu obserwacji wynosiło 64,5 mies.                                                                                                                                                  |                                                     |                                                          |
| Kointerwencje                                | -                                                                                                                                                                                                                                         |                                                     |                                                          |
| Cross-over                                   | Po zakończeniu analizy pierwotnej pacjenci przyjmujący DOC, u których nie stwierdzono korzyści klinicznej, mogli otrzymać NIV                                                                                                             |                                                     |                                                          |
| Uwagi                                        | -                                                                                                                                                                                                                                         |                                                     |                                                          |
| OCENA WIARYGODNOŚCI                          |                                                                                                                                                                                                                                           |                                                     |                                                          |
| Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)             | II A                                                                                                                                                                                                                                      |                                                     |                                                          |
| Testowana hipoteza wyjściowa                 | Superiority                                                                                                                                                                                                                               |                                                     |                                                          |
| I <sup>a</sup> punkt końcowy                 | Przeżycie całkowite pacjentów (OS)                                                                                                                                                                                                        |                                                     |                                                          |
| Randomizacja                                 | Randomizacja w stosunku 1:1 z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej (IVRS).<br>Stratyfikacja ze względu na wcześniejsze leczenie podtrzymujące (tak vs nie), linię leczenia (2. vs 3.)                                |                                                     |                                                          |
| Ukrycie kodu randomizacji                    | Prawidłowe                                                                                                                                                                                                                                |                                                     |                                                          |
| Zaślepienie                                  | Brak. Badanie otwarte.                                                                                                                                                                                                                    |                                                     |                                                          |
| Metoda analizy wyników                       | Skuteczność: ITT wszyscy zrandomizowani pacjenci<br>Bezpieczeństwo: mITT (pacjenci, którzy otrzymali przypisane leczenie)                                                                                                                 |                                                     |                                                          |
| Dane na dzień cut-off: 18 lutego 2016 roku   |                                                                                                                                                                                                                                           |                                                     |                                                          |
| Utrata z badania n (%)                       | Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 5/292 (2%)<br>Przerwanie leczenia ogółem: 260/292 (89%)<br>• Progresja choroby: 202/292 (69%),<br>• AE niezwiązane z badanym lekiem: 22/292 (8%),<br>• TRAE: 21/292 (7%),<br>• Zgon: 1/292 (<1%)    |                                                     |                                                          |
|                                              | Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 22/290 (8%)<br>Przerwanie leczenia ogółem: 268/290 (92%),<br>• Progresja choroby: 179/290 (62%),<br>• TRAE: 43/290 (15%),<br>• AE niezwiązane z badanym lekiem: 11/290 (4%),<br>• Zgon: 1/290 (<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                                              |                                                          |



| CheckMate057                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku | Niskie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Ogólne ryzyko błędu                             | Niskie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Sponsor badania                                 | Bristol-Myers Squibb                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Lokalizacja badania                             | Wieloośrodkowe (Europa 46%, Stany Zjednoczone 37%, reszta świata 17%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Parametry podlegające ocenie w badaniu          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeżycie całkowite pacjentów (OS)</li> <li>• Odpowiedź na leczenie (ORR) – jako odsetek pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź (CR) lub częściowa odpowiedź (PR),</li> <li>• Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR),</li> <li>• Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR),</li> <li>• Przeżycie wolne od progresji (PFS)</li> <li>• Biomarkery skuteczności leczenia,</li> <li>• Bezpieczeństwo</li> <li>• Jakość życia pacjentów</li> </ul> |
| Metody oceny stosowane w badaniu                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Progresja choroby i odpowiedź na leczenie: kryteria RECIST w wersji 1.1</li> <li>• Bezpieczeństwo: kryteria CTCAE w wersji 4.0,</li> <li>• Jakość życia pacjentów (kwestionariusz EQ-5D, LCSS)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                         |

Kwestionariusz EQ-5D – (ang. Euro – Quality of Life Questionnaire), LCSS – kwestionariusz oceny objawów raka płuca (ang. Lung Symptom Cancer Scale)

| Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| Szczegóły badania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                    |
| Referencja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | CheckMate057                       |
| Projekt badania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> • Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych<br><input type="checkbox"/> • Badanie z randomizacją klastrową w grupach równoległych<br><input type="checkbox"/> • Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                    |
| Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                    |
| Interwencja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | NIV                                |
| Komparator                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | DOC                                |
| Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Przeżycie całkowite pacjentów (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 = 0,73 [95% CI, 0,59; 0,89]     |
| Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> • do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)<br><input type="checkbox"/> • 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):                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                    |
| <input type="checkbox"/> stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem<br><input type="checkbox"/> niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy<br><input type="checkbox"/> nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                    |
| Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania<br><input checked="" type="checkbox"/> Protokół badania<br><input type="checkbox"/> Plan analizy statystycznej (SAP)<br><input checked="" type="checkbox"/> Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)<br><input type="checkbox"/> Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)<br><input type="checkbox"/> "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)<br><input type="checkbox"/> Abstrakty konferencyjne dot. badania<br><input type="checkbox"/> Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)<br><input type="checkbox"/> Wniosek do komisji etyki badań<br><input type="checkbox"/> Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research)<br><input type="checkbox"/> Osobista komunikacja z badaczem<br><input type="checkbox"/> Osobista komunikacja ze sponsorem |                                    |



| Pytania                                                                                                                                                                                 | Komentarz                                                                                                                                                                                                  | Odpowiedź<br>(T / PT / PN / N / BI) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                            |                                     |
| 1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?                                                                                                                                                 | Randomizacja w stosunku 1:1 z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej (IVRS).<br>Stratyfikacja ze względu na wcześniejsze leczenie podtrzymujące (tak vs nie), linię leczenia (2. vs 3.) | 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                              |
| <b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>                                                                     |                                                                                                                                                                                                            |                                     |
| 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 błędu                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                            | Niskie                              |
| <b>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</b>                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                            |                                     |
| 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<br>(T / PT / PN / N / BI) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>                                                                                                    |                                                                                                  |                                     |
| 4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?                                                                                                   | Przeżycie całkowite pacjentów (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                              |
| <b>DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</b>                                                                                                |                                                                                                  |                                     |
| 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                              |
| <b>OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie</b>                                                                                                                              |                                                                                                  |                                     |

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

**B.2.2.2 CHECKMATE017**

| CheckMate017                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie kliniczne III fazy w układzie grup równoległych, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu vs docetakselu u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym płaskonabłonkowym NDRP, wcześniej leczonych schematem podwójnej CTH, zawierającej pochodną platyny. Badanie zakończone. W badaniu nie raportowano median okresu obserwacji.                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Kryteria włączenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 1) Wiek ≥18 lat; 2) Stan sprawności ≤1 wg ECOG; 3) Potwierdzony w ocenie patologicznej płaskonabłonkowy NDRP; 4) Obecność mierzalnej choroby na podstawie CT, MRI oraz kryteriów RECIST 1.1; 5) Progresja choroby w trakcie lub po leczeniu jedną linią chemioterapii opartej na pochodnych platyny; 6) Dostępność utrwalonego w formalinie, zatopionego w parafinie bloku tkanki guza lub co najmniej 10 niebarwionych preparatów próbek guza (archiwalnych lub niedawno przygotowanych) służących ocenie biomarkerów; dostarczonych przez centralne laboratorium przed randomizacją; 7) Zakończenie paliatywnej radioterapii w ciągu 2 tygodni przed randomizacją |
| Kryteria wykluczenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 1) Wcześniejsze stosowanie terapii z zastosowaniem kostymulacji limfocytów T lub leków ukierunkowanych na punkty kontrolne lub wcześniejsze stosowanie docetakselu; 2) Stosowanie ponad 2 wcześniejszych linii leczenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |



| CheckMate017                              |                               |                                                     |                                                        |
|-------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| POPULACJA                                 |                               | NIV                                                 | DOC                                                    |
| Liczebność grup                           |                               | 135                                                 | 137                                                    |
| Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres) |                               | 62 (39–85)                                          | 64 (42–84)                                             |
| Płeć (% kobiet)                           |                               | 18%                                                 | 29%                                                    |
| Rasa (%)                                  | Biała                         | 90%                                                 | 95%                                                    |
|                                           | Azjatycka                     | 3%                                                  | 1%                                                     |
|                                           | Czarna                        | 4%                                                  | 1%                                                     |
|                                           | Inna                          | 1%                                                  | 1%                                                     |
|                                           | Brak raportowania             | 1%                                                  | 1%                                                     |
| Stan sprawności wg ECOG (%)               | 0                             | 20%                                                 | 27%                                                    |
|                                           | 1                             | 79%                                                 | 73%                                                    |
|                                           | Nie raportowani               | 1%                                                  | 0%                                                     |
| Palenie tytoniu (%)                       | Obecnie lub w przeszłości     | 90%                                                 | 94%                                                    |
|                                           | Nigdy                         | 7%                                                  | 5%                                                     |
|                                           | Brak danych                   | 3%                                                  | 1%                                                     |
| Typ histologiczny nowotworu (%)           | Płaskonabłonkowy              | 100%                                                | 100%                                                   |
|                                           | Niepłaskonabłonkowy ogółem    | 0%                                                  | 0%                                                     |
|                                           | Wielkokomórkowy               | 2%                                                  | 2%                                                     |
| Stadium zaawansowania nowotworu (%)       | Lokalnie zaawansowany         | 21%                                                 | 18%                                                    |
|                                           | Przerzutowy                   | 78%                                                 | 82%                                                    |
|                                           | Nie raportowano               | 1%                                                  | 1%                                                     |
| Ekspresja PD-L1 (%)                       | <1%                           | 40%                                                 | 38%                                                    |
|                                           | ≥1%                           | 47%                                                 | 41%                                                    |
|                                           | <5%                           | 56%                                                 | 50%                                                    |
|                                           | ≥5%                           | 31%                                                 | 29%                                                    |
|                                           | <10%                          | 80%                                                 | 55%                                                    |
|                                           | ≥10%                          | 27%                                                 | 24%                                                    |
|                                           | Brak możliwości oceny         | 13%                                                 | 21%                                                    |
| Przerzuty (%)                             | Kości                         | bd                                                  | bd                                                     |
|                                           | Wątroba                       | bd                                                  | bd                                                     |
|                                           | OUN                           | 7%                                                  | 6%                                                     |
| Liczba poprzednich linii leczenia (%)     | 1                             | 99%                                                 | 100%                                                   |
|                                           | 2                             | 1%                                                  | 0%                                                     |
| Wcześniejsza terapia (%) <sup>a</sup>     | CTH                           | 100%                                                |                                                        |
|                                           | Inhibitory kinazy tyrozynowej | 9%                                                  | 10%                                                    |
|                                           | Immunoterapia                 | bd                                                  | bd                                                     |
|                                           | Inne                          | Inhibitory ALK : 1%<br>Leczenie eksperymentalne: 7% | Inhibitory ALK : (<1%)<br>Leczenie eksperymentalne: 1% |
|                                           | Leczenie chirurgiczne         | 51%                                                 | 56%                                                    |
|                                           | Radioterapia                  | 53%                                                 | 53%                                                    |



| CheckMate017                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                              |
|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| INTERWENCJA                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                              |
| Schemat leczenia                             | NIV                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | DOC                                                                                          |
| Dawkowanie                                   | NIV i.v. w dawce 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | DOC i.v. w dawce 75 mg/m <sup>2</sup> p.c. co 3 tygodnie                                     |
| Okres leczenia                               | Leczenie do progresji choroby lub nieakceptowalnego poziomu toksyczności lub z innych powodów.<br>• mediana (zakres) przyjętych dawek NIV: 8 (1–48),<br>• mediana (zakres) przyjętych dawek DOC: 3 (1–29)                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                              |
| Okres obserwacji                             | Nie raportowano mediany okresu obserwacji. Minimum okresu obserwacji wynosiło 64,5 mies.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                              |
| Kointerwencje                                | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                              |
| Cross-over                                   | Dozwolono przejście pacjentów z grupy DOC na leczenie NIV, jeśli nie wystąpiła korzyść kliniczna                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                              |
| Uwagi                                        | Pacjenci stopujący NIV mogli kontynuować leczenia po wystąpieniu progresji zgodnie z decyzją badacza                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                              |
| OCENA WIARYGODNOŚCI                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                              |
| Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)             | II A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                              |
| Testowana hipoteza wyjściowa                 | Superiority                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                              |
| I <sup>o</sup> punkt końcowy                 | Przeżycie całkowite pacjentów (OS)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                              |
| Randomizacja                                 | Randomizacja 1:1 z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych (IVRS). Stratyfikacja ze względu na wcześniejsze leczenie paklitaksem (tak vs nie), lokalizację badania (Stany Zjednoczone vs Kanada vs Europa vs reszta świata)                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                              |
| Ukrycie kodu randomizacji                    | Prawidłowe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                              |
| Zaślepienie                                  | Brak. Badanie otwarte.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                              |
| Metoda analizy wyników                       | Skuteczność: ITT wszyscy zrandomizowani pacjenci<br>Bezpieczeństwo: mITT (pacjenci, którzy otrzymali przypisane leczenie)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                              |
| Utrata z badania n (%)                       | Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 4/135 (%)<br>Przerwanie leczenia ogółem: 110/135 (81%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 8/137 (%)<br>Przerwanie leczenia ogółem: 127/137 (93%) |
| 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                              | Bristol-Myers Squibb                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                              |
| Lokalizacja badania                          | Wieloośrodkowe (Europa 46%, Stany Zjednoczone 37%, reszta świata 17%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                              |
| Parametry podlegające ocenie w badaniu       | <ul style="list-style-type: none"><li>• Przeżycie całkowite pacjentów (OS)</li><li>• Odpowiedź na leczenie (ORR) – jako odsetek pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź (CR) lub częściowa odpowiedź (PR),</li><li>• Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR),</li><li>• Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR),</li><li>• Przeżycie wolne od progresji (PFS)</li><li>• Biomarkery skuteczności leczenia,</li><li>• Bezpieczeństwo</li><li>• Jakość życia pacjentów</li></ul> |                                                                                              |

## CheckMate017

## Metody oceny stosowane w badaniu

- Progresja choroby i odpowiedź na leczenie: kryteria RECIST w wersji 1.1
- Bezpieczeństwo: kryteria CTCAE w wersji 4.0,
- Jakość życia pacjentów (kwestionariusz EQ-5D, LCSS)

## Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

## Szczegóły badania

Referencja: CheckMate017

## 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 Komparator: DOC

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu

Przeżycie całkowite pacjentów (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, 0,44; 0,79]

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<br>(T / PT / PN / N / BI) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                     |
| 1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?                                                                               | Randomizacja 1:1 z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych (IVRS). Stratyfikacja ze względu na wcześniejsze leczenie paklitaksemem (tak vs nie), lokalizację badania (Stany Zjednoczone vs Kanada vs Europa 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 błędu                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                  | Niskie                              |



| Pytania                                                                                                                                                                                 | Komentarz                                                  | Odpowiedź<br>(T / PT / PN / N / BI) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>                                                                     |                                                            |                                     |
| 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                              |
| <b>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</b>                                                                                                                                              |                                                            |                                     |
| 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                              |
| <b>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>                                                                                                                            |                                                            |                                     |
| 4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?                                                                                                                           | Przeżycie całkowite pacjentów (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                                  |



| Pytania                                                                                                                                                       | Komentarz                                                                                        | Odpowiedź<br>(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                              |
| <b>DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</b>                                                                                              |                                                                                                  |                                     |
| 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                              |
| <b>OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie</b>                                                                                                                            |                                                                                                  |                                     |

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

### B.2.2.3 CHECKMATE078

| CheckMate078                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |            |            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------|
| Wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie kliniczne III fazy w układzie grup równoległych, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu vs docetakselu u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym NDRP, wcześniej leczonych schematem podwójnej CTH, zawierającej pochodną platyny. Badanie zakończone.<br>Mediana okresu obserwacji: NIV: 10,4 mies; DOC: 8,8 mies (data cut-off: 27 października 2017 roku)    |            |            |
| Kryteria włączenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |            |            |
| 1) Wiek ≥18 lat; 2) Stan sprawności ≤1 wg ECOG; 3) Potwierdzony w ocenie patologicznej NDRP; 4) Obecność mierzalnej choroby na podstawie CT, MRI oraz kryteriów RECIST 1.1; 5) Progresja choroby w trakcie lub po leczeniu jedną linią chemioterapii opartej na pochodnych platyny; 6) Dostępność próbek guza służących ocenie biomarkerów                                                                                     |            |            |
| Kryteria wykluczenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |            |            |
| 1) Występowanie choroby autoimmunologicznej; 2) Objawowa śródmiąższowa choroba płuc; 3) Ogólnoustrojowa immunosupresja; 4) Wcześniejsze stosowanie szczepionek przeciwnowotworowych, przeciwnowotworowych leków immunostymulujących, inhibitorów punktów kontrolnych układu odpornościowego lub docetakselu; 5) Obecność mutacji EGFR lub translokacji ALK; 6) Wcześniejsze stosowanie leczenia anty-EGFR lub inhibitorami ALK |            |            |
| POPULACJA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | NIV        | DOC        |
| Liczebność grup                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 338        | 166        |
| Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 60 (27–78) | 60 (38–78) |
| Płeć (% kobiet)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 22%        | 19%        |
| Rasa (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Biała      | 3%         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Azjatycka  | 91%        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Czarna     | 2%         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Inna       | 3%         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 0          | 14%        |

| CheckMate078                          |                                                                                                                                    |      |                                                          |
|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|----------------------------------------------------------|
| Stan sprawności wg ECOG (%)           | 1                                                                                                                                  | 86%  | 87%                                                      |
|                                       | Brak danych                                                                                                                        | 0%   | 13%                                                      |
| Palenie tytoniu (%)                   | Obecnie lub w przeszłości                                                                                                          | 70%  | 71%                                                      |
|                                       | Nigdy                                                                                                                              | 30%  | 29%                                                      |
| Typ histologiczny nowotworu (%)       | Płaskonabłonkowy                                                                                                                   | 39%  | 40%                                                      |
|                                       | Niepłaskonabłonkowy ogółem                                                                                                         | 61%  | 60%                                                      |
|                                       | Gruzołowy                                                                                                                          | bd   | bd                                                       |
|                                       | Wielkokomórkowy                                                                                                                    | bd   | bd                                                       |
|                                       | Oskrzelowo-pęcherzykowy                                                                                                            | bd   | bd                                                       |
|                                       | Inny                                                                                                                               | bd   | bd                                                       |
| Stadium zaawansowania nowotworu (%)   | Lokalnie zaawansowany                                                                                                              | bd   | bd                                                       |
|                                       | Przerzutowy                                                                                                                        | bd   | bd                                                       |
| Ekspresja PD-L1 (%)                   | <1%                                                                                                                                | 41%  | 40%                                                      |
|                                       | ≥1%                                                                                                                                | 50%  | 51%                                                      |
|                                       | Nieokreślony                                                                                                                       | 9%   | 9%                                                       |
| Przerzuty (%)                         | Kości                                                                                                                              | bd   | bd                                                       |
|                                       | Wątroba                                                                                                                            | bd   | bd                                                       |
|                                       | OUN                                                                                                                                | 13%  | 16%                                                      |
| Liczba poprzednich linii leczenia (%) | 0                                                                                                                                  | 1%   | 0%                                                       |
|                                       | 1                                                                                                                                  | 99%  | 99%                                                      |
|                                       | 2                                                                                                                                  | 0%   | 1%                                                       |
| Wcześniejsza terapia (%) <sup>a</sup> | CTH                                                                                                                                | 100% | 100%                                                     |
|                                       | Inhibitory kinazy tyrozynowej                                                                                                      | bd   | bd                                                       |
|                                       | Immunoterapia                                                                                                                      | bd   | bd                                                       |
|                                       | Inne                                                                                                                               | bd   | bd                                                       |
|                                       | Leczenie chirurgiczne                                                                                                              | bd   | bd                                                       |
|                                       | Radioterapia                                                                                                                       | bd   | bd                                                       |
| INTERWENCJA                           |                                                                                                                                    |      |                                                          |
| Schemat leczenia                      | NIV                                                                                                                                |      | DOC                                                      |
| Dawkowanie                            | NIV i.v. w dawce 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie                                                                                         |      | DOC i.v. w dawce 75 mg/m <sup>2</sup> p.c. co 3 tygodnie |
| Okres leczenia                        | Leczenie do progresji choroby lub nieakceptowalnego poziomu toksyczności lub z innych powodów                                      |      |                                                          |
| Okres obserwacji                      | Nie raportowano mediany okresu obserwacji. Minimum okresu obserwacji wynosiło 64,5 mies.                                           |      |                                                          |
| Kointerwencje                         | -                                                                                                                                  |      |                                                          |
| Cross-over                            | W przedłużonej fazie badania uwzględniono aktualizację protokołu, pozwalającą na przejście pacjentów leczonych DOC na leczenie NIV |      |                                                          |
| Uwagi                                 | -                                                                                                                                  |      |                                                          |
| OCENA WIARYGODNOŚCI                   |                                                                                                                                    |      |                                                          |



| CheckMate078                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |        |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)             | II A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |        |
| Testowana hipoteza wyjściowa                 | Superiority                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |        |
| I <sup>o</sup> punkt końcowy                 | Przeżycie całkowite pacjentów (OS)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |        |
| Randomizacja                                 | Randomizacja 2:1 przeprowadzona za pomocą permutowanych bloków o rozmiarze 6. Stratyfikacja ze względu ECOG (0 vs 1), typ histologiczny NDRP (płasko- vs niepłaskonabłonkowy), ekspresję PD-L1 (≥1 vs <1). Wykorzystanie interaktywnego systemu odpowiedzi.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |        |
| Ukrycie kodu randomizacji                    | Prawidłowe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |        |
| Zaślepienie                                  | Brak. Badanie otwarte.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |        |
| Metoda analizy wyników                       | Skuteczność: ITT wszyscy zrandomizowani pacjenci<br>Bezpieczeństwo: mITT (pacjenci, którzy otrzymali przypisane leczenie)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |        |
| Utrata z badania n (%)                       | <div><div><p>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 1/338 (&lt;1%)<br/>Zaprzestanie leczenia: ogółem 287/338 (85%) w tym 237/338 (70%) z powodu progresji choroby, 15/338 (4%) z powodu AE wynikających z prowadzonej terapii 17/338 (5%) z powodu AE niezwiązanych ze stosowaną terapią, 8/338 (2%) z powodu decyzji (prośby) pacjenta o zakończeniu leczenia, 4/338 (1%) z powodu uzyskania maksymalnej korzyści z leczenia, 1/338 (&lt;1%) z powodu braku dalszego spełniania kryteriów włączenia do badania, 3/338 (&lt;1%) z powodu zgonu pacjenta, 1/338 (&lt;1%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 1/338 (&lt;1%) z innych powodów</p></div><div><p>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 10/166 (6%)<br/>Zaprzestanie leczenia: ogółem 154/166 (93%), w tym 109/166 (66%) z powodu progresji choroby, 14/166 (8%) wynikających z prowadzonej terapii, 2/166 (1%) z powodu AE niezwiązanych ze stosowaną terapią, 17/166 (10%) z powodu decyzji (prośby) pacjenta o zakończeniu leczenia, 10/166 (6%) z powodu uzyskania maksymalnej korzyści z leczenia, 2/166 (1%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu</p></div></div> |        |
| 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                              | Bristol-Myers Squibb                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |        |
| Lokalizacja badania                          | Wieloośrodkowe (Europa 46%, Stany Zjednoczone 37%, reszta świata 17%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |        |
| Parametry podlegające ocenie w badaniu       | <ul style="list-style-type: none"><li>• Przeżycie całkowite pacjentów (OS)</li><li>• Odpowiedź na leczenie (ORR) – jako odsetek pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź (CR) lub częściowa odpowiedź (PR),</li><li>• Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR),</li><li>• Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR),</li><li>• Przeżycie wolne od progresji (PFS)</li><li>• Bezpieczeństwo</li><li>• Jakość życia pacjentów</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |        |
| Metody oceny stosowane w badaniu             | <ul style="list-style-type: none"><li>• Progresja choroby i odpowiedź na leczenie: kryteria RECIST w wersji 1.1</li><li>• Bezpieczeństwo: kryteria CTCAE w wersji 4.0,</li><li>• Jakość życia pacjentów (kwestionariusz EQ-5D, LCSS)</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |        |
| Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |        |
| Szczegóły badania                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |        |
| Referencja                                   | CheckMate078                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |        |



## Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

## 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

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<br>(T / PT / PN / N / BI) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                     |
| 1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?                                                                                                   | Randomizacja 2:1 przeprowadzona za pomocą permutowanych bloków o rozmiarze 6. Stratyfikacja ze względu ECOG (0 vs 1), typ histologiczny NDRP (płasko- vs niepłaskonabłonkowy), ekspresję PD-L1 ( $\geq 1$ vs $< 1$ ). Wykorzystanie interaktywnego systemu odpowiedzi. | 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                              |
| <b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>                       |                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                     |
| 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<br>(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                              |
| <b>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</b>                                                                                                                                              |                                                            |                                     |
| 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                              |
| <b>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>                                                                                                                            |                                                            |                                     |
| 4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?                                                                                                                           | Przeżycie całkowite pacjentów (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                              |



| Pytania                                                                                                                                   | Komentarz                                                                                        | Odpowiedź<br>(T / PT / PN / N / BI) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</b>                                                                          |                                                                                                  |                                     |
| 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                              |
| <b>OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie</b>                                                                                                        |                                                                                                  |                                     |

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

## B.2.3. Badanie dla NIN + DOC

### B.2.3.1 LUME-LUNG1

| <b>LUME-Lung1</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |             |             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|
| Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy porównujące skuteczność i bezpieczeństwo nintedanibu skojarzonego z docetakselem z monoterapią docetakselem u pacjentów z zaawansowanym NDRP<br>Badanie zostało zakończone.                                                                                                                                                |             |             |
| <b>Kryteria włączenia</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |             |             |
| 1) Wiek ≥18 lat; 2) Potwierdzony histologicznie i cytologicznie nawracający NDRP (stadium IIIB–IV, o dowolnej histologii); 3) Stosowanie 1 wcześniejszej linii leczenia chemioterapeutycznego (włączano także pacjentów, którzy stosowali dodatkowo linie leczenia (neo)adiuwantowego; 4) ECOG 0–1; 5) co najmniej jedna mierzalna zmiana nowotworowa oceniona wg kryteriów RECIST w wersji 1.0; |             |             |
| <b>Kryteria wykluczenia</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |             |             |
| 1) Obecność aktywnych przerzutów do mózgu (definiowanych jako przerzuty objawowe lub wymagające leczenia lub jako przerzuty stabilne od <4 tygodni przed włączeniem do badania lub nieleczone wcześniej właściwą radioterapią); 2) Wcześniejsze stosowanie DOC lub leczenia inhibitorów VEGFR (z wyjątkiem bewacyzumabu)                                                                         |             |             |
| <b>POPULACJA</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |             |             |
| POPULACJA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | NIN + DOC   | DOC         |
| Liczebność grup                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 655         | 659         |
| Wiek w latach: mediana (zakres)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 60 (53–67)* | 60 (54–66)* |
| Płeć (% kobiet)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 27%         | 27%         |
| Rasa (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Biała       | 81%         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Azjatycka   | 18%         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Czarna      | <1%         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Inna        | <1%         |



| LUME-Lung1                               |                                                                       |                  |                 |
|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------|
| Palenie tytoniu (%)                      | Obecnie                                                               | 75%              | 76%             |
|                                          | W przeszłości                                                         |                  |                 |
|                                          | Nigdy                                                                 | 25%              | 24%             |
|                                          | Brak danych                                                           | 0%               | 0%              |
| Stan sprawności wg ECOG (%)              | 0                                                                     | 29%              | 29%             |
|                                          | 1                                                                     | 71%              | 71%             |
| Odsetek pacjentów z mKRAS                |                                                                       | 0%               | 0%              |
| Odsetek pacjentów z mKRAS p.G12C         |                                                                       | 0%               | 0%              |
| Przerzuty do mózgu (%)                   | TAK                                                                   | 6%               | 6%              |
|                                          | NIE                                                                   | 94%              | 94%             |
| Typ histologiczny nowotworu (%)          | Płaskonabłonkowy                                                      | 42%              | 42%             |
|                                          | Gruzołowy                                                             | 49%              | 51%             |
|                                          | Wielkokomórkowy                                                       | 4%               | 2%              |
|                                          | Kombinacja różnych typów                                              | 1%               | 1%              |
|                                          | Inne                                                                  | 4%               | 4%              |
| Stadium zaawansowania nowotworu (%)      | <IIIB                                                                 | 16%              | 16%             |
|                                          | Lokalnie zaawansowany (IIIB)                                          | 23%              | 22%             |
|                                          | Przerzutowy (IV)                                                      | 61%              | 62%             |
|                                          | Brak danych                                                           | <1%              | 0%              |
| Choroba przerzutowa (%)                  | TAK                                                                   | 61%              | 62%             |
|                                          | NIE                                                                   | 38% <sup>a</sup> | 38%             |
| Liczba wcześniejszych linii leczenia (%) | 1                                                                     | 100%             | 100%            |
|                                          | 2                                                                     | 0%               | 0%              |
|                                          | 3                                                                     | 0%               | 0%              |
| Typ wcześniejszego leczenia (%)          | Chemioterapia                                                         | 100%             | 100%            |
|                                          | Chemioterapia oparta na pochodnych platyny                            | 97%              | 98%             |
|                                          | Inhibitory punktów kontrolnych                                        | bd               | bd              |
|                                          | Anty-PD-1 lub anty PD-L1                                              | 0%               | bd              |
|                                          | Chemioterapia oparta na pochodnych platyny i anty-PD-1 lub anty-PD-L1 | bd               | bd              |
|                                          | Antyangiogenne przeciwciała monoklonalne                              | 4% <sup>c</sup>  | 4% <sup>c</sup> |

| LUME-Lung1                       |                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |    |
|----------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|                                  | Celowane leki<br>małocząsteczkowe | bd                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | bd |
|                                  | Inne                              | bd                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | bd |
| INTERWENCJA                      |                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |    |
| Schemat leczenia                 |                                   | NIN + DOC vs DOC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |    |
| Dawkowanie                       |                                   | <ul style="list-style-type: none"><li>• Ramię 1: NIN doustnie w dawce 200 mg dwa razy dziennie w 2–21. dniu cyklu oraz DOC stosowany dożylnie w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> w 1. Dniu 21-dniowego cyklu leczenia</li><li>• Ramię 2: Placebo odpowiadające dawkowaniu nintedanibu oraz DOC stosowany dożylnie w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu 21-dniowego cyklu leczenia</li></ul> |    |
| Okres leczenia                   |                                   | Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnego poziomu toksyczności<br>Mediana (IQR) czasu trwania leczenia:<br>Ramię NIN + DOC: 3,4 mies. (1,4–6,2)<br>Ramię DOC: 2,8 mies. (1,4–5,4)                                                                                                                                                                  |    |
| Mediana okresu obserwacji        |                                   | Mediana okresu obserwacji (IQR):<br>Pierwsza analiza (PFS): 7,1 (3,8–11)<br>Analiza końcowa (OS): 31,7 mies. (8–36,1)                                                                                                                                                                                                                                                                 |    |
| OCENA WIARYGODNOŚCI              |                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |    |
| Typ i podtyp badania (wg AOTMIT) |                                   | II A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |    |
| Testowana hipoteza wyjściowa     |                                   | Superiority                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |    |
| I-rzędowy punkt końcowy          |                                   | Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oceniane przez niezależną komisję                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |    |
| Randomizacja                     |                                   | TAK, randomizacja blokowa 1:1, ze stratyfikacją ze względu na status ECOG (0 vs 1), z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej IVRS                                                                                                                                                                                                                                  |    |
| Ukrycie kodu randomizacji        |                                   | Prawidłowe (listy randomizacyjne przygotowane przez niezależny podmiot – Trial Support Group), który stosował zwalidowany system randomizacji)                                                                                                                                                                                                                                        |    |
| Zaślepienie                      |                                   | TAK, podwójne zaślepienie (pacjenci i badacze), wszystkie osoby zaangażowane bezpośrednio w realizację badania i analizę wyników były zaślepione do momentu otwarcia bazy danych                                                                                                                                                                                                      |    |
| Metoda analizy wyników           |                                   | Skuteczność: analiza ITT<br>Bezpieczeństwo: analiza mITT (uwzględniono każdego pacjenta, który otrzymał leczenie)                                                                                                                                                                                                                                                                     |    |

| LUME-Lung1                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Utrata z badania, n/N (%)                    | NIN + DOC<br>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 3/655 (<1%) – brak podanych przyczyn nieotrzymania zaplanowanego leczenia<br>Zaprzestanie leczenia ogółem: 646/652 (99%), 404/652 (62%) z powodu progresji choroby, 64/652 (10%) z powodu pogorszenia stanu pacjenta lub zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem, 84/652 (13%) z powodu pozostałych zdarzeń niepożądanych, 9/652 (1%) z powodu braku przestrzegania zaleceń, 5/652 (1%) z powodu utraty w okresie obserwacji, 60/652 (9%) z powodu wycofania zgody przez pacjenta, 20/652 (3%) z innych powodów | DOC<br>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 4/659 (<1%) – brak podanych przyczyn nieotrzymania zaplanowanego leczenia<br>Zaprzestanie leczenia ogółem: 650/655 (99%), 435/655 (66%) z powodu progresji choroby, 70/655 (11%) z powodu pogorszenia stanu pacjenta lub zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem, 73/655 (11%) z powodu pozostałych zdarzeń niepożądanych, 9/655 (1%) z powodu braku przestrzegania zaleceń, 5/655 (1%) z powodu utraty w okresie obserwacji, 42/652 (6%) z powodu wycofania zgody przez pacjenta, 18/655 (2%) z innych powodów |
| Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| TAK                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Parametry podlegające ocenie w badaniu       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od progresji oceniane przez niezależną komisję <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite</li> </ul> </li> <li>• odpowiedź na leczenie oceniana przez niezależną komisję <ul style="list-style-type: none"> <li>• bezpieczeństwo</li> <li>• jakość życia</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie i progresja choroby określana na podstawie kryteriów RECIST 1.0</li> <li>• zdarzenia niepożądane oceniane za pomocą kryteriów NCI CTCAE w wersji 3.0</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Lokalizacja badania                          | Wieloośrodkowe (211 ośrodków w 27 państwach, w tym 23 państwach europejskich oraz w Chinach, Korei Południowej, Indiach i Afryce Południowej)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Sponsor badania                              | Boehringer Ingelheim                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

a) Mediana (IQR).

b) W przypadku 3 pacjentów nie było danych dotyczących stadium choroby.

c) Bewacyzumab w I linii leczenia.

| Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) |                                                                                                                             |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Szczegóły badania                         |                                                                                                                             |
| Referencja                                | LUME-Lung1                                                                                                                  |
| Projekt badania                           | <div>■</div> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych</li> </ul> |



## Ocena ryzyka błędu systematycznego (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: **NIN + DOC**

Komparator: **DOC**

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej komisji

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 [95%CI] = 0,79 [0,68; 0,92]

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<br>(T / PT / PN / N / BI) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                     |
| 1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?                                                                                                   | Randomizacja blokowa 1:1, ze stratyfikacją ze względu na status ECOG (0 vs 1), wcześniejsze stosowanie bewacyzumabu (tak vs nie), histologię nowotworu (płaskonabłonkowy vs niepłaskonabłonkowy) i obecność przerzutów do mózgu (tak vs nie) z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej IVRS | 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                              |
| <b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                     |
| 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? | Podwójne zaślepienie (pacjenci i badacze)                                                                                                                                                                                                                                                                     | T                                   |

| Pytania                                                                                                                                                                                 | Komentarz                                                                                     | Odpowiedź<br>(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?                              | -                                                                                             | 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 oraz mITT                                                                         | 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                              |
| <b>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</b>                                                                                                                                              |                                                                                               |                                     |
| 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                              |
| <b>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>                                                                                                                            |                                                                                               |                                     |
| 4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?                                                                                                                           | Przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez niezależną komisję wg kryteriów RECIST 1.1. | N                                   |
| 4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?                                                                                                      | Zarówno w przypadku interwencji jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób     | 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?                         | Badacz pozostawał zaślepiony                                                                  | 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                              |



| Pytania                                                                                                                                  | Komentarz                                                                                                                                         | Odpowiedź<br>(T / PT / PN / N / BI) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</b>                                                                         |                                                                                                                                                   |                                     |
| 5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane? | Ocenę I-rzędowego punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z protokołem, wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny | T                                   |
| Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...                                     | Brak selekcji wyników                                                                                                                             | N                                   |
| 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                              |
| <b>OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie</b>                                                                                                       |                                                                                                                                                   |                                     |

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

## B.3. Charakterystyka pozostałych badań wchodzących do NMA

### B.3.1. Badania dla PBR<sup>4</sup>

| KEYNOTE-010                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Randomizowane, otwarte badanie II/III fazy, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu <sup>a</sup> vs docetakselu stosowanych u wcześniej leczonych pochodnymi platyny pacjentów z zaawansowanym NDRP. Badanie zakończone.<br>W ramach analiz przeprowadzono 4 analizy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analiza 1 (A1): mediana okresu obserwacji wynosiła 21 mies. (data cut-off: 7 lipca 2016 roku);</li> <li>• Analiza 2 (A2): mediana okresu obserwacji wynosiła 28 mies. (data cut-off: 23 stycznia 2017 roku<sup>4</sup>);</li> <li>• Analiza 3 (A3): mediana okresu obserwacji wynosiła 47,7 mies.; data cut-off: 9 stycznia 2019 roku<sup>a</sup></li> <li>• Analiza 4 (A4): mediana okresu obserwacji wynosiła 67,4 mies. (data cut-off: 8 kwietnia 2020 roku)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Kryteria włączenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 1) Wiek ≥18 lat; 2) Potwierdzony histologicznie lub cytologicznie NDRP z co najmniej 1 mierzalną zmianą wg kryteriów oceny RECIST 1.1, możliwą także do oceny wg irRC; 3) Progresja NDRP (kryteria oceny wg RECIST 1.1) po ≥2 cyklach CTH opartej na platynie stosowanej w terapii NDRP w stadium IIIB/IV lub z powodu choroby nawrotowej oraz odpowiednim leczeniem inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR (erlotynib, gefitynib lub afatynib) u pacjentów z mutacją w genie EGFR (terapia inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR może być stosowana oddzielnie od CTH opartej na platynie, kolejność leczenia nie ma znaczenia, ale progresja musi być wykazana dla obu schematów leczenia; wyjątek stanowią pacjenci, u których po 4 cyklach CTH opartej na platynie nie wystąpiła progresja i w ciągu 28 dni od ostatniego podania CTH rozpoczęli terapię inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR jako leczenie podtrzymujące – wówczas wystarczy potwierdzona progresja po leczeniu inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR) lub odpowiednim leczeniu inhibitorami kinazy tyrozynowej ALK (kryzotynib) u pacjentów zreanżacją genu ALK (terapia kryzotynibem może być stosowana oddzielnie od CTH opartej na platynie, kolejność leczenia nie ma znaczenia, ale progresja musi być wykazana dla obu schematów leczenia); 4) Stan sprawności wg ECOG 0–1; 5) Dostarczona próbka guza do analizy biomarkerów PD-L1; 6) Ekspresja PD-L1 w co najmniej 1% komórek nowotworowych (TPS ≥1%); 7) Oczekiwana długość życia ≥3 mies.; 8) Zanik toksycznych efektów poprzedniej terapii przeciwko NDRP (CTH, radioterapii, powikłań pooperacyjnych); 9) Kobiety nie będące w wieku rozrodczym lub u kobiet w wieku rozrodczym negatywny wynik testu ciążowego; 10) U kobiet mogących zajść w ciążę oraz mężczyzn, których partnerki mogą zajść w ciążę stosowanie2 skutecznych metod antykoncepcyjnych |

<sup>4</sup> Pembrolizumab nie stanowił komparatora dla TIS, jednakże wchodził do sieci porównania pośredniego NMA [REDACTED] na podstawie której przeprowadzono porównanie pośrednie z komparatorami: ATEZO i NIV.



## KEYNOTE-010

## Kryteria wykluczenia

1) Uprzednie leczenie inhibitorem punktu kontrolnego PD-1, tj. anty-PD-1, anty-PD-L1, anty-PD-L2, anty-CD137, anty-CTLA-4 (w tym ipilimumabem) lub uczestnictwo w innym badaniu klinicznym oceniającym PEMBR; 2) Uprzednie leczenie DCT; 3) Inny nowotwór złośliwy w wywiadzie, z wyjątkiem sytuacji gdy pacjent został poddany skutecznemu leczeniu i w ciągu 5 lat od rozpoczęcia terapii nie odnotowano nawrotu choroby oraz z wyjątkiem skutecznej całkowitej resekcji raka podstawonokomórkowego skóry, powierzchownego raka pęcherza moczowego, raka płaskonabłonkowego skóry lub raka szyjki macicy in situ; 4) Uczestnictwo w innym badaniu klinicznym oceniającym lek antynowotworowy jednocześnie lub w ciągu 30 dni poprzedzających podanie pierwszej dawki badanego leku; 5) Systemowe leczenie steroidami w ciągu 3 dni poprzedzających podanie pierwszej dawki badanego leku lub stosowanie jakiegokolwiek innej formy leczenia immunosupresyjnego (premedykacja kortykosteroidami dozwolona w grupie leczonej DCT); 6) Konieczność stosowania silnych inhibitorów CYP3A4; 7) Stosowanie jakiegokolwiek innej formy leczenia podczas udziału w badaniu (w tym terapii podtrzymującej lub radioterapii w leczeniu NDRP); 8) Aktywne przerzuty do mózgu lub nowotworowe zapalenie opon mózgowych; 9) Aktywna choroba autoimmunologiczna wymagająca stosowania steroidów systemowych lub leków immunosupresyjnych; 10) Allogeniczny przeszczep narządów lub tkanek; 11) Śródmiąższowa choroba płuc lub zapalenie płuc wymagające stosowania steroidów systemowych w historii; 12) Szczepienie z użyciem żywej szczepionki w ciągu 30 dni poprzedzających podanie pierwszej dawki badanego leku; 13) Aktywna infekcja wymagająca użycia dożylnych terapii systemowych; 14) Zakażenie HIV; 15) Aktywne WZW typu B lub C; 16) Jakiegokolwiek nieprawidłowości lub zaburzenia mogące wpływać na wyniki badania lub współpracę w ramach badania; 17) Ciąża lub karmienie piersią

| POPULACJA*                                |                           | PBR              | DOC              |
|-------------------------------------------|---------------------------|------------------|------------------|
| Liczebność grup                           |                           | 344              | 343              |
| Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres) |                           | 63,0 (56,0–69,0) | 62,0 (56,0–69,0) |
| Płeć (% kobiet)                           |                           | 38%              | 39%              |
| Rasa (%)                                  | Biała                     | 72%              | 73%              |
|                                           | Azjatycka                 | 21%              | 21%              |
|                                           | Czarna                    | 4%               | 2%               |
|                                           | Inna                      | 1%               | 1%               |
| Stan sprawności wg ECOG (%) <sup>b</sup>  | 0                         | 36%              | 38%              |
|                                           | 1                         | 64%              | 62%              |
| Palenie tytoniu (%)                       | Obecnie lub w przeszłości | 81%              | 78%              |
|                                           | Nigdy                     | 18%              | 20%              |
|                                           | Status nieznany           | 1%               | 2%               |
| Typ histologiczny nowotworu (%)           | Płaskonabłonkowy          | 22%              | 19%              |
|                                           | Niepłaskonabłonkowy       | 70%              | 70%              |
|                                           | Inny                      | 3%               | 3%               |
|                                           | Nieznany                  | 6%               | 8%               |
| Stadium zaawansowania nowotworu (%)       | Lokalnie zaawansowany     | 6%               | 6%               |
|                                           | Przerzutowy               | 92%              | 91%              |
| Ekspresja PD-L1 (%)                       | 1–49%                     | 60%              | 56%              |
|                                           | ≥50%                      | 40%              | 44%              |
| Przerzuty (%)                             | Kości                     | bd               | bd               |
|                                           | Wątroba                   | bd               | bd               |
|                                           | Mózg                      | 16%              | 14%              |
| Liczba poprzednich linii leczenia (%)     | 1                         | 71%              | 69%              |
|                                           | 2                         | 19%              | 22%              |
| Wcześniejsza terapia (%)                  | Terapia neoadjuwantowa    | bd               | bd               |
|                                           | Terapia adjuwantowa       | 2%               | 1%               |
|                                           | Radioterapia              | bd               | bd               |

| KEYNOTE-010                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                           |
|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| INTERWENCJA                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                           |
| Schemat leczenia                             | Pembrolizumab                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Docetaksel                                                                                                                |
| Dawkowanie                                   | • 2 mg/kg mc., w 1. dniu cyklu (cykl trwa 3 tyg.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | • 75 mg/m <sup>2</sup> dożylnie co 3 tygodnie                                                                             |
| Okres leczenia (mediana)                     | Zaplanowany okres leczenia: 24 mies. lub do czasu wystąpienia progresji choroby, pojawienia się nietolerowanych efektów toksyczności terapii, decyzji lekarza, wycofania pacjenta z badania lub z innych przyczyn;<br>Mediana (IQR) okresu leczenia (populacja włączona do analizy bezpieczeństwa):<br>• PBR: 3,5 mies. (1,4–7,2);<br>• DOC: 2,0 mies. (0,8–3,6) |                                                                                                                           |
| Okres obserwacji                             | • 21 mies.; data cut-off: 7 lipca 2016 roku;<br>• 28 mies.; data cut-off: 23 stycznia 2017 roku*;<br>• 47,7 mies.; data cut-off 9 stycznia 2019 roku*                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                           |
| Kointerwencje                                | Premedykacja kortykosteroidami dozwolona w grupie leczonej docetakselem                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                           |
| Cross-over                                   | Zgodnie z pierwotnym protokołem, pacjenci po niepowodzeniu terapii docetakselem nie mogli być przeniesieni (cross-over) do grupy leczonej PBR. Nastąpiła jednak zmiana protokołu do badania (poprawka nr 12): u pacjentów z grupy leczonej docetakselem, u których doszło do progresji choroby zezwolono na leczenie PBR (pacjenci włączeni do fazy cross-over)  |                                                                                                                           |
| Uwagi                                        | x                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                           |
| OCENA WIARYGODNOŚCI                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                           |
| Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)             | IIA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                           |
| Testowana hipoteza wyjściowa                 | Superiority                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                           |
| I <sup>o</sup> punkt końcowy                 | Przeżycie całkowite pacjentów (OS)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                           |
| Randomizacja                                 | Randomizacja komputerowa z użyciem IVRS, blokowa (6 pacjentów w każdej stracie) ze stratyfikacją ze względu na stan sprawności wg ECOG (0 vs 1), region (wschodnia Azja vs pozostałe regiony) oraz status PD-L1 (1–49% vs ≥50% komórek z ekspresją PD-L)                                                                                                         |                                                                                                                           |
| Ukrycie kodu randomizacji                    | Prawidłowe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                           |
| Zaślepienie                                  | Brak, badanie o charakterze otwartym                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                           |
| Metoda analizy wyników                       | Skuteczność: ITT (pacjenci poddani randomizacji)<br>Bezpieczeństwo: wszyscy pacjenci, którzy otrzymali ≥1 dawkę leku                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                           |
| Utrata z badania n* (%)                      | Ogółem: 298/425 (70%)<br>• Zgon: 270/425 (64%),<br>• Wycofanie zgody: 26/425 (6%),<br>• Utrata z okresu obserwacji: 2/425 (<1%)                                                                                                                                                                                                                                  | Ogółem: 347/425 (82%)<br>• Zgon: 297/425 (70%),<br>• Wycofanie zgody: (11%),<br>• Utrata z okresu obserwacji: 2/425 (<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 & Co                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                           |
| Lokalizacja badania                          | Wieloośrodkowe, 134 ośrodków w 31 krajach (m.in. Chile, Francja, Hiszpania, Japonia, Korea Południowa, Niemcy, <b>Polska</b> , Węgry, Włochy, Stany Zjednoczone)                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                           |
| Parametry podlegające ocenie w badaniu       | • Przeżycie całkowite pacjentów (OS) – różnica czasu od chwili randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny,<br>• Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) – czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub śmierci, cokolwiek wystąpi pierwsze,                                                                                  |                                                                                                                           |



## KEYNOTE-010

- ORR – odsetek pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź (CR), częściowa odpowiedź (PR), stabilizacja choroby (SD) lub progresja choroby (PD),
- Czas trwania odpowiedzi klinicznej (DOR),
- Bezpieczeństwo terapii

**Metody oceny stosowane w badaniu**

- PFS, ORR, DOR: kryteria RECIST v1.1
- bezpieczeństwo terapii: kryteria NCI CTCAE w wersji 4.0.

- a) Oceniano PBR w 2 różnych dawkach (2 mg/kg mc. oraz 10 mg/kg mc.). Ze względu na przedmiot niniejszej analizy poniżej zestawiono charakterystyki 2 spośród 3 badanych ramion, tj. PBR w dawce 2 mg/kg mc. oraz DOC

## Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

Szczegóły badania

Referencja KEYNOTE-010

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: DOC

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu

Przeżycie całkowite pacjentów (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, 0,58; 0,88]  
HR = 0,61 [95% CI, 0,49; 0,75]

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<br>(T / PT / PN / N / BI) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                         |                                     |
| 1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?                                                                               | Randomizacja komputerowa z użyciem IVRS, blokowa (6 pacjentów w każdej stracie) ze stratyfikacją ze względu na stan sprawności wg ECOG (0 vs 1), region (wschodnia Azja vs pozostałe regiony) oraz status PD-L1 (1–49% vs ≥50% komórek z ekspresją PD-L | T                                   |
| 1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji? |                                                                                                                                                                                                                                                         | T                                   |



| Pytania                                                                                                                                                                                 | Komentarz                                                  | Odpowiedź<br>(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                              |
| <b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>                                                                     |                                                            |                                     |
| 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 błędu                                                                                                                                                                      |                                                            | Niskie                              |
| <b>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</b>                                                                                                                                              |                                                            |                                     |
| 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                              |
| <b>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>                                                                                                                            |                                                            |                                     |
| 4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?                                                                                                                           | Przeżycie całkowite pacjentów (OS)                         | N                                   |
| 4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?                                                                                                      | -                                                          | N                                   |

| Pytania                                                                                                                                                         | Komentarz                                                                                        | Odpowiedź<br>(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                              |
| <b>DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</b>                                                                                                |                                                                                                  |                                     |
| 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                              |
| <b>OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie</b>                                                                                                                              |                                                                                                  |                                     |

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

**KEYNOTE-033**

Randomizowane, otwarte badanie III fazy, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu<sup>3</sup> vs docetakselu stosowanych u wcześniej leczonych pochodnymi platyny pacjentów z zaawansowanym NDRP. Przeprowadzono dwie analizy pośrednie (IA):

- IA1: mediana okresu obserwacji: 18,8 mies. (data cut-off: 9 września 2019 roku),
- IA2: mediana okresu obserwacji: 59,4 mies. vs 59,5 mies. (data cut-off: 14 października 2022 roku).

**Kryteria włączenia**

1) Wiek  $\geq 18$  lat; 2) Potwierdzony histologicznie lub cytologicznie NDRP w stadium zaawansowania IIIb/IV z co najmniej 1 mierzalną zmianą wg kryteriów oceny RECIST 1.1; 3) Progresa NDRP (kryteria oceny wg RECIST 1.1) potwierdzona przez badacza progresja choroby po  $\geq 2$  cyklach CTH opartej na platynie stosowanej w terapii NDRP oraz odpowiednim leczeniu inhibitorami kinazy tyrozynowej ALK (kryzotynib) u pacjentów z rearanżacją genu ALK (4) Stan sprawności wg ECOG 0–1; 5) Ekspresja PD-L1 w co najmniej 1% komórek nowotworowych (TPS  $\geq 1\%$ ); 6) W przypadku chińskich pacjentów konieczne urodzenie i dorastanie w Chinach;

**Kryteria wykluczenia**

1) Uprzednie leczenie inhibitorem punktu kontrolnego PD-1, tj. anty-PD-1, anty PD-L1; 2) Uprzednie leczenie docetakselem; 3) Aktywne przerzuty do mózgu lub zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych; 4) Aktywna choroba autoimmunologiczna, która wymaga leczenia systemowego; 5) Historia zapalenia płuc, które wymagało leczenia steroidami

| POPULACJA*                                |           | PBR        | DOC        |
|-------------------------------------------|-----------|------------|------------|
| Liczoność grup                            |           | 213        | 212        |
| Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres) |           | 61 (28–83) | 61 (34–81) |
| Płeć (% kobiet)                           |           | 26%        | 23%        |
| Rasa (%)                                  | Biała     | 0%         | 0%         |
|                                           | Azjatycka | 100%       | 100%       |



| KEYNOTE-033                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |     |                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Stan sprawności wg ECOG (%) <sup>b</sup>           | Czarna                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 0%  | 0%                                                                                                                                                             |
|                                                    | Inna                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 0%  | 0%                                                                                                                                                             |
|                                                    | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 12% | 9%                                                                                                                                                             |
|                                                    | 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 88% | 91%                                                                                                                                                            |
| Palenie tytoniu (%)                                | Obecnie lub w przeszłości                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 67% | 69%                                                                                                                                                            |
|                                                    | Nigdy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 33% | 31%                                                                                                                                                            |
| Typ histologiczny nowotworu (%)                    | Płaskonabłonkowy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 38% | 42%                                                                                                                                                            |
|                                                    | Niepłaskonabłonkowy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 57% | 53%                                                                                                                                                            |
|                                                    | Gruczołowo-płaskonabłonkowy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 5%  | 3%                                                                                                                                                             |
|                                                    | Inny                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 0%  | 1%                                                                                                                                                             |
| Stadium zaawansowania nowotworu (%)                | Lokalnie zaawansowany                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 7%  | 10%                                                                                                                                                            |
|                                                    | Przerzutowy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 93% | 90%                                                                                                                                                            |
| Ekspresja PD-L1 (%)                                | 1–49%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 46% | 46%                                                                                                                                                            |
|                                                    | ≥50%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 54% | 53%                                                                                                                                                            |
|                                                    | <1%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 0%  | 1% <sup>a</sup>                                                                                                                                                |
| Przerzuty (%)                                      | Kości                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | bd  | bd                                                                                                                                                             |
|                                                    | Wątroba                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 22% | 18%                                                                                                                                                            |
|                                                    | Mózg                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 5%  | 7%                                                                                                                                                             |
| Liczba poprzednich linii leczenia adjuwantowego(%) | 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 87% | 79%                                                                                                                                                            |
|                                                    | ≥2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 7%  | 12%                                                                                                                                                            |
| Wcześniejsza terapia (%)                           | Terapia neoadjuwantowa                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | bd  | bd                                                                                                                                                             |
|                                                    | Terapia adjuwantowa                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 7%  | 9%                                                                                                                                                             |
|                                                    | Radioterapia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | bd  | bd                                                                                                                                                             |
| INTERWENCJA                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |     |                                                                                                                                                                |
| Schemat leczenia                                   | Pembrolizumab                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |     | Docetaksel                                                                                                                                                     |
| Dawkowanie                                         | • 2 mg/kg mc., w 1. dniu cyklu (cykl trwa 3 tyg.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |     | • 75 mg/m <sup>2</sup> dożylnie co 3 tygodnie                                                                                                                  |
| Okres leczenia (mediana)                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie przez okres do 35 cykli (2 lata); protokół został zmieniony, aby umożliwić pacjentom, którzy ukończyli 2-letnią terapię lub przerwali terapię z powodu całkowitej odpowiedzi, wejście do fazy drugiego cyklu, obejmującej do 17 dodatkowych kuracji (12 miesięcy); leczenie kontynuowano do uzyskania maksymalnej liczby cykli lub do czasu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnego poziomu toksyczności, decyzji pacjenta lub lekarza</li> </ul> |     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Do czasu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnego poziomu toksyczności, decyzji pacjenta lub lekarza</li> </ul> |
| Okres obserwacji                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>IA1: mediana okresu obserwacji: 18,8 mies. (data cut-off: 9 września 2019 roku),</li> <li>IA2: mediana okresu obserwacji: 59,4 mies. vs 59,5 mies. (data cut-off: 14 października 2022 roku).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                            |     |                                                                                                                                                                |
| Kointerwencje                                      | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |     |                                                                                                                                                                |
| Cross-over                                         | Niedozwolony                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |     |                                                                                                                                                                |
| Uwagi                                              | x                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |     |                                                                                                                                                                |



| KEYNOTE-033                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                           |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| OCENA WIARYGODNOŚCI                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                           |
| Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)             | IIA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                           |
| Testowana hipoteza wyjściowa                 | Superiority                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                           |
| I <sup>o</sup> punkt końcowy                 | Przeżycie całkowite pacjentów (OS) i przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                           |
| Randomizacja                                 | Randomizacja komputerowa 1:1 z użyciem IVRS, ze stratyfikacją ze względu na status PD-L1 (1–49% vs ≥50% komórek z ekspresją PD-L1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                           |
| Ukrycie kodu randomizacji                    | Prawidłowe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                           |
| Zasłепienie                                  | Brak, badanie o charakterze otwartym                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                           |
| Metoda analizy wyników                       | Skuteczność: ITT (pacjenci poddani randomizacji)<br>Bezpieczeństwo: wszyscy pacjenci, którzy otrzymali ≥1 dawkę leku                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                           |
| Utrata z badania n* (%)                      | Ogółem: 176/213 (83%)<br>• AE: 28/213 (13%),<br>• Kliniczna progresja: 17/213 (8%),<br>• Progresja choroby: 118/213 (55%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Ogółem: 181/212 (85%)<br>• AE: 24/212 (11%),<br>• Kliniczna progresja: 13/212 (6%),<br>• Progresja choroby: 121/212 (57%) |
| 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                                                                                                                    |
|                                              | Ogólna ryzyko błędu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Niskie                                                                                                                    |
| Sponsor badania                              | Merck & Co                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                           |
| Lokalizacja badania                          | Wieloośrodkowe, 62 ośrodki – głównie Chiny, ale także 7 ośrodków z innych krajów (Argentyna, Chile, Filipiny, Meksyk, Tajlandia, Tajwan, Ukraina)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                           |
| Parametry podlegające ocenie w badaniu       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeżycie całkowite pacjentów (OS) – różnica czasu od chwili randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny,</li> <li>• Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) – czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub śmierci, cokolwiek wystąpi pierwsze,</li> <li>• ORR – odsetek pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź (CR), częściowa odpowiedź (PR), stabilizacja choroby (SD) lub progresja choroby (PD),</li> <li>• Czas trwania odpowiedzi klinicznej (DOR),</li> <li>• Bezpieczeństwo terapii</li> </ul> |                                                                                                                           |
| Metody oceny stosowane w badaniu             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS, ORR, DOR: kryteria RECIST v1.1</li> <li>• bezpieczeństwo terapii: kryteria NCI CTCAE w wersji 4.0.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                           |

a) Jeden z pacjentów włączony niezgodnie z protokołem.

| Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)                               |                                                                                 |                 |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Szczegóły badania                                                       |                                                                                 |                 |
| Referencja                                                              | KEYNOTE-033                                                                     |                 |
| Projekt badania                                                         |                                                                                 |                 |
| <input checked="" type="checkbox"/>                                     | • Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych                    |                 |
| <input type="checkbox"/>                                                | • Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych                      |                 |
| <input type="checkbox"/>                                                | • Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją |                 |
| Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco: |                                                                                 |                 |
| Interwencja                                                             | PBR                                                                             | Komparator: DOC |
| Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu        | Przeżycie całkowite pacjentów (OS), przeżycie wolne od progresji choroby        |                 |

## Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

Określi 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 = 0,75 [95% CI, 0,60; 0,95]

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

| Pytania                                                                                                                                                    | Komentarz                                                                         | Odpowiedź<br>(T / PT / PN / N / BI) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>                                                                                            |                                                                                   |                                     |
| 1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?                                                                                                                    | Randomizacja komputerowa 1:1 z użyciem IVRS, ze                                   | T                                   |
| 1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?                                      | stratyfikacją ze względu na status PD-L1 (1–49% vs ≥50% komórek z ekspresją 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                              |
| <b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>                                        |                                                                                   |                                     |
| 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                                  |



| Pytania                                                                                                                                                                                 | Komentarz                                                                                        | Odpowiedź<br>(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                              |
| <b>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</b>                                                                                                                                              |                                                                                                  |                                     |
| 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                              |
| <b>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>                                                                                                                            |                                                                                                  |                                     |
| 4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?                                                                                                                           | Przeżycie całkowite pacjentów (OS),<br>Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)                | 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                              |
| <b>DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</b>                                                                                                                        |                                                                                                  |                                     |
| 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                                   |



| Pytania                                | Komentarz | Odpowiedź<br>(T / PT / PN / N / BI) |
|----------------------------------------|-----------|-------------------------------------|
| 5.3 ... wielu możliwych analiz danych? |           | N                                   |
| Ocena ryzyka błędu                     |           | Niskie                              |
| <b>OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie</b>     |           |                                     |

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

## Aneks C. Porównanie pośrednie TIS vs NIN + DOC metodą Büchera

Tabela 63.

Wyniki porównania pośredniego TIS vs NIN + DOC przeprowadzonego metodą Büchera w zakresie przeżycia całkowitego pacjentów i przeżycia wolnego od progresji choroby

| PK  | Mediana okresu obserwacji | TIS               | NIN + DOC          | TIS vs NIN + DOC HR [95% CI] |
|-----|---------------------------|-------------------|--------------------|------------------------------|
| OS  | ██████ vs 31,7 mies.      | ██████            | 0,94 [0; 83; 1,05] | ██████                       |
| PFS | 16 vs 31,7 mies.          | 0,63 [0,53; 0,75] | 0,82 [0,73; 0,93]  | 0,77 [0,62; 0,95]            |

Tabela 64.

Odpowiedź na leczenie dla porównania bezpośredniego NIN + DOC vs DOC stosowanych u pacjentów z NDRP w 2 linii leczenia – dane wejściowe

| Punkt końcowy                        | NIN + DOC     | DOC           | NIN + DOC         |                             |
|--------------------------------------|---------------|---------------|-------------------|-----------------------------|
|                                      | n/N (%)       | n/N (%)       | RR [95% CI]       | NNT/RD [95% CI]             |
| Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)   | 29/655 (4%)   | 22/659 (3%)   | 1,31 [0,76; 2,25] | RD = 0,01 [-0,01; 0,03]     |
| Całkowita odpowiedź na leczenie (CR) | 0/655 (0%)    | 1/659 (<1%)   | 0,34 [0,01; 8,22] | RD = -0,002 [-0,006; 0,003] |
| Częściowa odpowiedź na leczenie (PR) | 29/655 (4%)   | 21/659 (3%)   | 1,37 [0,79; 2,38] | 0,01 [-0,01; 0,03]          |
| Stabilna choroba (SD)                | 325/655 (50%) | 250/659 (38%) | 1,21 [1,05; 1,38] | NNT = 18 [11; 66]           |
| Progresja choroby (PD)               | 200/655 (31%) | 298/659 (45%) | 0,75 [0,64; 0,88] | NNT = 13 [9; 28]            |
| Wskaźnik kontroli choroby (DCR)      | 354/655 (54%) | 272/659 (41%) | 1,20 [1,05; 1,37] | NNT = 18 [10; 59]           |

Mediana okresu obserwacji 7,1 mies.

Tabela 65.

TEAE dla porównania bezpośredniego NIN + DOC vs DOC stosowanych u pacjentów z NDRP w 2 linii leczenia – dane wejściowe

| Punkt końcowy               | NIN + DOC     | DOC           | NIN + DOC         |                    |
|-----------------------------|---------------|---------------|-------------------|--------------------|
|                             | n/N (%)       | n/N (%)       | RR [95% CI]       | NNT/RD [95% CI]    |
| TEAE niezależnie od stopnia | 610/652 (94%) | 609/655 (93%) | 1,01 [0,98; 1,04] | 0,01 [-0,02; 0,03] |
| SAE niezależnie od stopnia  | 224/652 (34%) | 206/655 (32%) | 1,09 [0,94; 1,28] | 0,03 [-0,02; 0,08] |

Mediana okresu obserwacji 7,1 mies.

Tabela 66.

TEAE niezależnie od stopnia dla porównania bezpośredniego NIN + DOC vs DOC stosowanych u pacjentów z NDRP w 2 linii leczenia – dane wejściowe

| Punkt końcowy                       | NIN + DOC     | DOC           | NIN + DOC                |                         |
|-------------------------------------|---------------|---------------|--------------------------|-------------------------|
|                                     | n/N (%)       | n/N (%)       | RR [95% CI]              | NNT/RD [95% CI]         |
| Biegunka                            | 276/652 (42%) | 143/655 (22%) | <b>0,20 [0,16; 0,25]</b> | NNH = 4 [3; 6]          |
| Zmniejszenie liczby neutrofilów     | 242/652 (37%) | 235/655 (36%) | 1,03 [0,90; 1,19]        | 0,01 [-0,04; 0,06]      |
| Wzrost poziomu ALT                  | 186/652 (29%) | 55/655 (8%)   | 3,40 [2,57; 4,50]        | NNH = 4 [4; 6]          |
| Zmniejszenie liczby białych krwinek | 160/652 (25%) | 160/655 (24%) | 1,00 [0,83; 1,22]        | 0,001 [-0,05; 0,05]     |
| Nudności                            | 158/652 (24%) | 118/655 (18%) | 1,70 [0,86; 3,35]        | 0,01 [-0,004; 0,03]     |
| Wzrost poziomu AST                  | 147/652 (23%) | 43/655 (7%)   | <b>3,43 [2,49; 4,74]</b> | NNH = 6 [5; 8]          |
| Zmniejszenie apetytu                | 145/652 (22%) | 102/655 (16%) | <b>1,43 [1,14; 1,80]</b> | <b>NNH = 15 [9; 41]</b> |
| Duszność                            | 124/652 (19%) | 110/655 (17%) | 1,13 [0,90; 1,43]        | 0,02 [-0,02; 0,06]      |
| Łysienie                            | 107/652 (16%) | 119/655 (18%) | 0,90 [0,71; 1,15]        | -0,02 [-0,06; 0,02]     |
| Kaszel                              | 99/652 (15%)  | 110/655 (17%) | 0,90 [0,70; 1,16]        | -0,02 [-0,06; 0,02]     |
| Neutropenia                         | 90/652 (14%)  | 94/655 (14%)  | 0,96 [0,74; 1,26]        | -0,01 [-0,04; 0,03]     |
| Gorączka                            | 83/652 (13%)  | 98/655 (15%)  | 0,85 [0,65; 1,12]        | -0,02 [-0,06; 0,02]     |
| Zaparcia                            | 35/652 (5%)   | 76/655 (12%)  | <b>0,46 [0,31; 0,68]</b> | NNT = 17 [11; 31]       |
| Astenia                             | 58/ 652 (9%)  | 64/655 (10%)  | 0,91 [0,65; 1,28]        | -0,01 [-0,04; 0,02]     |
| Gorączka neutropeniczna             | 48/652 (7%)   | 32/655 (5%)   | 1,51 [0,98; 2,33]        | 0,02 [-0,001; 0,05]     |
| Niedokrwistość                      | 35/652 (5%)   | 49/655 (8%)   | 0,72 [0,47; 1,09]        | -0,02 [-0,05; 0,01]     |
| Zapalenie płuc                      | 33/652 (5%)   | 36/655 (6%)   | 0,92 [0,58; 1,46]        | -0,004 [-0,03; 0,02]    |
| Leukopenia                          | 26/652 (4%)   | 34/655 (5%)   | 0,77 [0,47; 1,27]        | -0,01 [-0,03; 0,01]     |
| Hiperglikemia                       | 24/652 (4%)   | 30/655 (5%)   | 0,80 [0,48; 1,36]        | -0,01 [-0,03; 0,01]     |
| Hiponatremia                        | 22/652 (3%)   | 13/655 (2%)   | 1,70 [0,86; 3,35]        | 0,01 [-0,004; 0,03]     |

Mediana okresu obserwacji 7,1 mies.



## Aneks D. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

### D.1. EMA (ADDREPORTS)

Tabela 67.  
Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na 9 marca 2025 roku)

| Zdarzenia niepożądane               | TIS  | ATEZO  | NIV    | NIN    | DOC    |
|-------------------------------------|------|--------|--------|--------|--------|
| Ogólna liczba zdarzeń niepożądanych | 8716 | 15 138 | 60 433 | 11 567 | 65 625 |

### D.2. Raporty WHO/VigiBase

Tabela 68.  
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                                                | ATEZO | NIV    | NIN    | DOC    |
| Data pierwszego zgłoszenia [rok]             | 2017                                               | 2012  | 2012   | 2008   | 1995   |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego           | 90                                                 | 2698  | 4765   | 858    | 46 147 |
| Zaburzenia serca                             | 24                                                 | 1114  | 4397   | 1764   | 4777   |
| Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne   | x                                                  | 30    | 70     | 29     | 165    |
| Zaburzenia słuchu i błędnika                 | x                                                  | 113   | 488    | 369    | 525    |
| Zaburzenia endokrynologiczne                 | 15                                                 | 1590  | 11 322 | 62     | 177    |
| Zaburzenia wzroku/oka                        | 5                                                  | 345   | 2087   | 593    | 2558   |
| Zaburzenia żołądkowo-jelitowe                | 104                                                | 4532  | 17 977 | 18 042 | 28 780 |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania  | 57                                                 | 8850  | 26 567 | 10 203 | 37 132 |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych         | 25                                                 | 1726  | 7599   | 1291   | 1948   |
| Zaburzenia układu immunologicznego           | 6                                                  | 522   | 1788   | 342    | 3805   |
| Infekcje i infestacje                        | 61                                                 | 3163  | 9449   | 4711   | 8697   |
| Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne    | 14                                                 | 3358  | 13 107 | 2635   | 5061   |
| Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych | 71                                                 | 3207  | 8814   | 7982   | 18 773 |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania          | 31                                                 | 2066  | 7471   | 4777   | 6786   |

| Zdarzenie niepożądane                                                | Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu |       |        |      |        |
|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------|--------|------|--------|
|                                                                      | TIS                                                | ATEZO | NIV    | NIN  | DOC    |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej                    | 19                                                 | 1811  | 8535   | 2502 | 12 969 |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | 5                                                  | 1392  | 12 407 | 1216 | 3422   |
| Zaburzenia układu nerwowego                                          | 24                                                 | 2488  | 9138   | 4845 | 12 318 |
| Ciąża, poród i warunki okołoporodowe                                 | x                                                  | 8     | 64     | 6    | 73     |
| Problemy z produktem                                                 | x                                                  | 41    | 174    | 94   | 293    |
| Zaburzenia psychiczne                                                | 3                                                  | 484   | 1939   | 1838 | 14 954 |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                                    | 12                                                 | 1747  | 4649   | 1091 | 1905   |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi                               | 2                                                  | 90    | 325    | 188  | 758    |
| Zaburzenia układu oddechowego                                        | 45                                                 | 3874  | 15 396 | 8796 | 18 220 |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                                 | 46                                                 | 2628  | 12 416 | 1868 | 47 320 |
| Okoliczności społeczne                                               | x                                                  | 20    | 165    | 185  | 3651   |
| Procedury chirurgiczne i medyczne                                    | x                                                  | 103   | 943    | 995  | 265    |
| Zaburzenia naczyniowe                                                | 16                                                 | 1542  | 3003   | 1774 | 12 547 |

# Aneks E. Formularze do oceny wiarygodności badań

## E.1. Formularz do oceny wiarygodności RCT

| Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Szczegóły badania                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                    |
| Referencja                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                    |
| Projekt badania                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                    |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                      | Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych                                         |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                      | Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych                                           |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                      | 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                                                                                                                                                                              |                                                                                                    |
| 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...?                                                                                                                                                                                        |                                                                                                    |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                      | do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)       |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                      | 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):                                                |                                                                                                    |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                      | stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem                                                    |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                      | niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy                  |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                      | nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania            |
| • Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)                                                                                                                            |                                                                                                    |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                      | Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania                                                         |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                      | Protokół badania                                                                                   |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                      | Plan analizy statystycznej (SAP)                                                                   |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                      | Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)                                   |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                      | Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)                                    |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                      | "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)                                                      |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                      | Abstrakty konferencyjne dot. badania                                                               |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                      | Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)                |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                      | Wniosek do komisji etyki badań                                                                     |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                      | Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research)        |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                      | Osobista komunikacja z badaczem                                                                    |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                      | Osobista komunikacja ze sponsorem                                                                  |

| Pytania                                                  | Komentarz | Odpowiedź<br>(T / PT / PN / N / BI) |
|----------------------------------------------------------|-----------|-------------------------------------|
| DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji |           |                                     |
| 1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?                  |           |                                     |



| Pytania                                                                                                                                                                                 | Komentarz | Odpowiedź<br>(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                                                                                                                                                                      |           |                                     |
| <b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>                                                                     |           |                                     |
| 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                                                                                                                                                                      |           |                                     |
| <b>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</b>                                                                                                                                              |           |                                     |
| 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                                                                                                                                                                      |           |                                     |
| <b>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>                                                                                                                            |           |                                     |
| 4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?                                                                                                                           |           |                                     |
| 4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?                                                                                                      |           |                                     |

| Pytania                                                                                                                                                         | Komentarz | Odpowiedź<br>(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

## E.2. Formularz do oceny wiarygodności przeglądów systematycznych wg AMSTAR II

Tabela 69.

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:                                                                       |                              |
| <input type="checkbox"/> Populacja                                                 | <input type="checkbox"/> Tak |
| <input type="checkbox"/> Interwencja                                               | <input type="checkbox"/> Nie |
| <input type="checkbox"/> Komparator                                                |                              |
| <input type="checkbox"/> Punkty końcowe                                            |                              |
| Opcjonalnie (rekomendowane)                                                        |                              |
| <input type="checkbox"/> Ramy czasowe dla okresu obserwacji (follow-up)            |                              |



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



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

| Pytanie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Odpowiedź                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>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?</b></p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB</li> <li><input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy badające potencjalny wpływ RoB na kumulację wyników</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> <li><input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy</li> </ul> |
| <p><b>13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?</b></p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB</li> <li><input type="checkbox"/> 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</li> </ul>                               | <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>                                                                   |
| <p><b>14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?</b></p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników</li> <li><input type="checkbox"/> LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu</li> </ul>                                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>                                                                   |
| <p><b>15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</b></p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla oceny błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobieństwo oraz wielkość na wyniki przeglądu</li> </ul>                                                                                                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> <li><input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy</li> </ul> |
| <p><b>16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?</b></p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> w przeglądzie oświadczono brak konfliktu interesów autorów</li> <li><input type="checkbox"/> LUB opisano źródła finansowania wraz z podjętymi przedsięwzięciami dla uniknięcia potencjalnego konfliktu interesów</li> </ul>                                                                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>                                                                   |

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