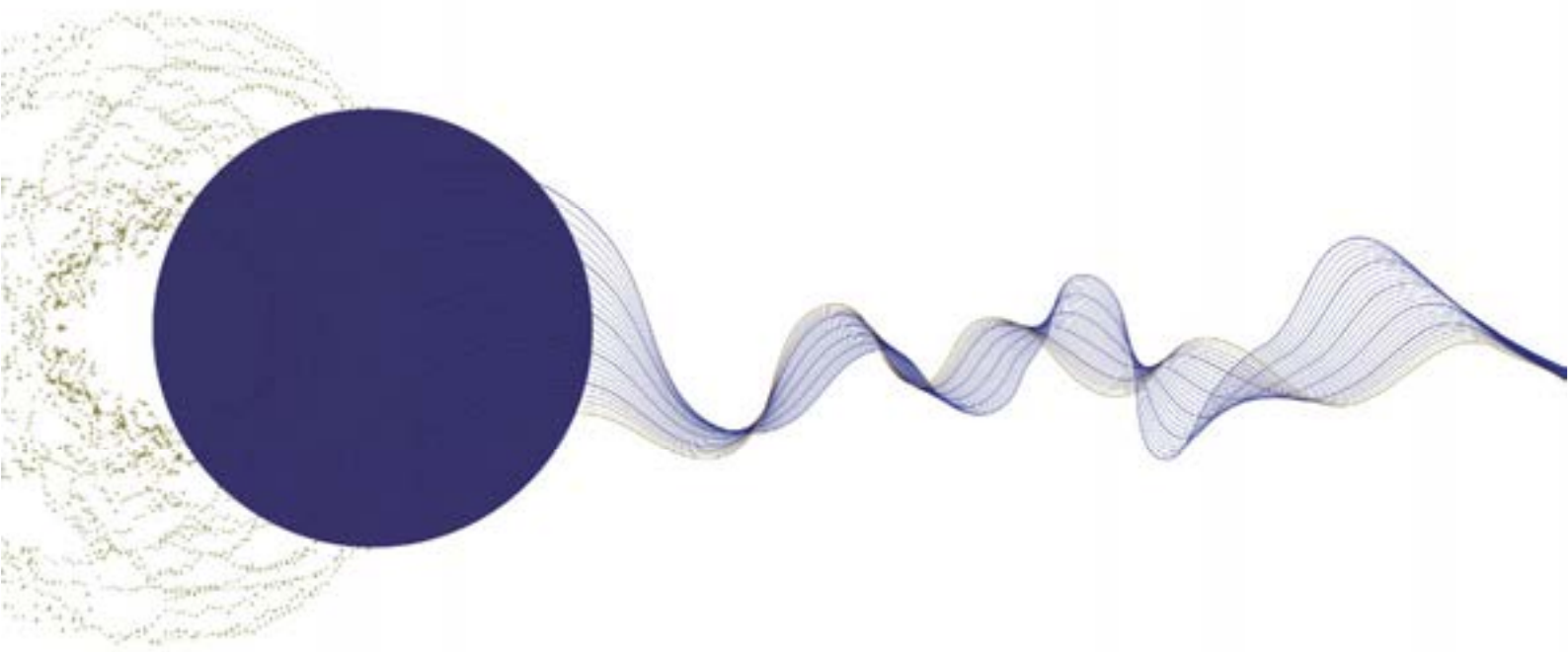




ANALIZA KLINICZNA

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

WERSJA 2.0
MARZEC 2025 KRAKÓW



HTA Consulting

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

hta.pl

Projekt zakończono: 25 marca 2025 roku (wersja 1.0)

W dniu 19 sierpnia 2025 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.423.1.46.2025.2.MRd dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego (wersja 2.0)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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 text block]

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	7
1. Wstęp	11
1.1. Cel analizy klinicznej	11
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	11
2. Metodyka analizy klinicznej	13
2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej	13
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	13
2.3. Wyszukiwanie badań	15
2.3.1. Strategia wyszukiwana	15
2.3.2. Przeszukane źródła informacji medycznej	16
2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji	17
2.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań	17
2.5. Ekstrakcja danych	18
2.6. Analiza statystyczna	18
2.6.1. Porównanie bezpośrednie	18
2.6.2. Porównanie pośrednie	19
3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych	21
3.1. Przeszukanie dla interwencji	21
3.2. Przeszukanie dla komparatorów	24
4. Charakterystyka i analiza homogeniczności badań	27
4.1. Badanie RATIONALE-304	27
4.2. Analiza homogeniczności badań	29
5. Wyniki analizy klinicznej	38
5.1. Porównanie TIS + PMX + P vs P-CTH	38
5.1.1. Progresja choroby	38
5.1.2. Przeżycie całkowite	39
5.1.3. Odpowiedź na leczenie	40
5.1.4. Zaprzeszanie terapii	40
5.1.5. Zdarzenia niepożądane	41
5.1.6. Jakość życia pacjentów	44
5.2. Porównanie pośrednie	45
5.2.1. Progresja choroby	45
5.2.2. Przeżycie całkowite	46
5.2.3. Odpowiedź na leczenie	47
5.2.4. Zdarzenia niepożądane	49
6. Ocena korzyści klinicznej	52
7. Poszerzona analiza bezpieczeństwa	53

8.	Opracowania wtórne	58
9.	Wnioski	62
10.	Ograniczenia	64
11.	Dyskusja.....	65
12.	Ocena zgodności analizy z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku	67
	Bibliografia.....	68
	Spis tabel, rysunków i wykresów	74
Aneks A.	Wyniki przeszukań.....	77
A.1.	Przeszukanie dla interwencji	77
A.1.1.	Strategia wyszukiwania	77
A.1.2.	Dodatkowe źródła	80
A.1.3.	Badania wykluczone	82
A.2.	Przeszukanie dla komparatorów – aktualizacja SLR.....	87
A.2.1.	Strategia wyszukiwania	87
A.2.2.	Dodatkowe źródła	98
A.2.1.	Badania wykluczone	100
Aneks B.	Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej.....	104
B.1.	RATIONALE-304	104
B.2.	Charakterystyki badań dla komparatorów	109
B.2.1.	KEYNOTE-024	109
B.2.2.	KEYNOTE-042	115
B.2.3.	IMpower110	120
B.2.4.	EMPOWER-Lung1.....	125
B.2.5.	EMPOWER Lung3.....	130
B.3.	Charakterystyki pozostałych badań wchodzących do NMA.....	135
Aneks C.	Wyniki porównania pośredniego metodą Büchera.....	196
C.1.	Porównanie TIS + PMX + P vs ATEZO w zakresie PFS	196
C.2.	Porównanie TIS + PMX + P vs CEM+ PMX/PAC + P.....	196
Aneks D.	Poszerzona analiza bezpieczeństwa.....	198
D.1.	EMA (ADDREPORTS)	198
D.2.	Raporty WHO/VigiBase	199
Aneks E.	Formularze stosowane w analizie klinicznej	202
E.1.	Formularz do oceny wiarygodności RCT.....	202
E.2.	Formularz do oceny wiarygodności przeglądów systematycznych wg AMSTAR II	204

Indeks skrótów

AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATEZO	Atezolizumab
CEM	Cemiplimab
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CIS	Cisplatyna
CR	Całkowita odpowiedź na leczenie (<i>Complete Response</i>)
CI	Przedział ufności (<i>Confidence interval</i>)
CrL	Przedział wiarygodności (<i>Credible interval</i>)
DoR	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (<i>Duration of Response</i>)
ECOG	Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
HR	Ryzyko względne (<i>Hazard ratio</i>)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention to Treat Analysis</i>)
KAR	Karboplatyna
LSM	Średnia najmniejszych kwadratów (<i>Least squares mean</i>)
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy badanej/kontrolnej
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NMA	Metaanaliza sieciowa (<i>Network meta-analysis</i>)
ORR	Ogólna odpowiedź na leczenie (<i>Overall response rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall survival</i>)
P	Pochodna platyny
PAC	Paklitaksel (<i>paclitaxel</i>)
PBR	Pembrolizumab

P-CTH	Chemioterapia oparta na pochodnych platyny
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (<i>Progression-free survival</i>)
PMX	Pemetreksed
PR	Częściowa odpowiedź na leczenie (<i>Partial response</i>)
RECIST	Kryteria odpowiedzi oceny na leczenie w guzach litych (<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenie(a) niepożądane (<i>Serious adverse event(s)</i>)
TEAE	Zdarzenie(a) niepożądane występujące w czasie leczenia (<i>Treatment emergent adverse event(s)</i>)
TIS	Tislelizumab
TRAE	Zdarzenie(a) niepożądane uznane za związane z leczeniem (<i>Treatment related adverse event(s)</i>)

Streszczenie

CEL

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa tislelizumabu (Tevimbra®) stosowanego w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) o typie niepłaskonabłonkowym, w którym guzy wykazują ekspresję PD-L1 na $\geq 50\%$ komórek nowotworowych, spełniających kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

METODYKA

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

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

WYNIKI PRZESZUKANIA BAZ INFORMACJI MEDYCZNEJ

Przeszukanie dla interwencji

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne fazy III (RATIONALE-304) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo schematu TIS + PMX + P ze schematem złożonym z chemioterapii opartej na pochodnych platyny (P-CTH). W wyniku przeszukania zidentyfikowano także 2 przeglądy systematyczne obejmujące ocenę TIS + PMX + P w porównaniu z innymi terapiami stosowanymi w populacji docelowej niniejszej analizy.

Aktualizacja przeszukania przeprowadzonego w celu porównania metodą metaanalizy sieciowej schematu TIS + PMX + P z komparatorami PBR, ATEZO, CEM i CEM + PMX/PAC + P

Otrzymany od Zamawiającego dokument z porównaniem pośrednim przeprowadzonym metodą NMA uwzględnił 5 badań dla komparatorów spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej. Ponadto autorzy NMA włączyli do sieci porównań 13 badań, które uwzględniają komparator niebędący przedmiotem niniejszej analizy. W wyniku dwóch aktualizacji przeglądu systematycznego otrzymanego od Zamawiającego przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy klinicznej nie odnaleziono żadnego nowego badania randomizowanego spełniającego kryteria włączenia do analizy klinicznej i porównania pośredniego NMA [1, 2].

CHARAKTERYSTYKA BADAŃ KLINICZNYCH

Badanie RATIONALE-304 było wieloośrodkową randomizowaną próbą kliniczną III fazy w układzie grup równoległych. Do badania kwalifikowano dorosłych pacjentów z nieleczonym wcześniej przerzutowym lub lokalnie zaawansowanym NDRP o typie niepłaskonabłonkowym. Kryteria włączenia obejmowały stan sprawności wg ECOG ≤ 1 i brak mutacji w genie EGFR lub translokacji w genie ALK. Protokół badania RATIONALE-304 dopuszczał włączanie pacjentów leczonych wcześniej terapią (neo)adjuwantową lub radioterapią o ile czas wolny od choroby wynosił co najmniej 6 miesięcy od ostatniej przyjętej dawki leczenia.

W badaniu RATIONALE-304 przeprowadzono randomizację 2:1 ze stratyfikacją według ekspresji PD-L1 ($<1\%$ vs $1\%-49\%$ vs $\geq 50\%$) oraz stadium zaawansowania choroby (IIIB vs IV). Do badania włączono 334 pacjentów, 233 zrandomizowano do grupy badanej TIS + PMX + P, a 111 do grupy kontrolnej P-CTH. Zastosowana przez autorów badania stratyfikacja ze względu na poziom ekspresji PD-L1 ($<1\%$ vs $1\%-49\%$ vs $\geq 50\%$) umożliwiła wnioskowanie dla populacji docelowej niniejszej analizy tj. chorych z obecnością wysokiej ekspresji PD-L1.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania RATIONALE-304 była zbliżona pomiędzy grupami. Mediana wieku pacjentów wynosiła 60 lat w grupie badanej i 61 lat w grupie kontrolnej. U większości pacjentów stopień sprawności wg ECOG wynosił 1 (76% vs 78%). Odpowiednio 66% pacjentów w grupie TIS + PMX + P oraz 59% w grupie P-CTH paliło papierosy w przeszłości lub w momencie badania przesiewowego. Choroba w stadium przerzutowym występowała u 82% pacjentów leczonych TIS + PMX + P i 81% u leczonych P-CTH **ekspresję PD-L1 $\geq 50\%$ wykazywało 74 (33%) i 36 (32%)** pacjentów odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej.

W ramach badania RATIONALE-304 pacjenci w grupie badanej (TIS + PMX + P) otrzymywali dożylnie TIS w dawce 200 mg w skojarzeniu z PMX w dawce 500 mg/m² i pochodną platyny (karboplatiną o docelowym AUC 5 mg/ml/min pc. lub cisplatyną w dawce 75 mg/m²). W grupie kontrolnej (P-CTH) pacjenci stosowali PMX w skojarzeniu z pochodną platyny (karboplatiną lub cisplatyną) w dawkach, które stosowano w grupie badanej. Terapie podawano w 3-tygodniowych cyklach. Po 4–6 cyklach pacjenci w grupie badanej otrzymywali TIS w skojarzeniu z PMX, a w grupie kontrolnej PMX. Leczenie TIS i PMX w grupie badanej i leczenie PMX w grupie kontrolnej kontynuowano do wystąpienia progresji lub nieakceptowalnego poziomu toksyczności. Pacjenci, z grupy P-CTH, u których wystąpiła progresja mieli możliwość zmiany (*cross-over*) leczenia na TIS w monoterapii podawany w 3-tygodniowych cyklach. Spośród 111 pacjentów z grupy P-CTH 56 pacjentów (51%) ze względu na progresję choroby otrzymali późniejszą immunoterapię, 40 (36%) otrzymało monoterapię TIS.

WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ

Porównanie bezpośrednie TIS + PMX + P vs P-CTH

Skuteczność terapii

Ze względu na zastosowanie w badaniu RATIONALE-304 stratyfikacji ze względu na poziom ekspresji PD-L1 co umożliwiało wyodrębnienie wyników dla homogennych grup pacjentów ($<1\%$ vs $1\%-49\%$ vs $\geq 50\%$) w analizie skuteczności przedstawiono w wyniki badania dla populacji docelowej analizy, tj. pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 ($\geq 50\%$).

Analiza uwzględniająca niemal 40 miesięczną medianę okresu obserwacji badania RATIONALE-304 wykazała, że leczenie pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 ($\geq 50\%$) schematem TIS + PMX + P w porównaniu z P-CTH wiąże się z [REDACTED]

Dostępne dla 16-miesięcznej mediany okresu obserwacji dane dotyczące odpowiedzi na leczenie wykazały, że leczenie pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 ($\geq 50\%$) schematem TIS + PMX + P w porównaniu z P-CTH wiąże się ze znamienym statystycznie:

- zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie ([RR = 2,30 [1,38; 3,85]]).

Uzyskane w grupie badanej odpowiedzi miały charakter długotrwały – nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie w grupie otrzymującej TIS + PMX + P podczas gdy w grupie P-CTH mediana ta wynosiła 8,5 mies.

Bezpieczeństwo terapii

Stosowanie terapii TIS + PMX + P w porównaniu do P-CTH wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia (TEAE; ang. *treatment emergent adverse events*) o nasileniu ≥ 3 . st., ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE; ang. *serious adverse events*) oraz TEAE prowadzących do zaprzestania terapii i zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE; ang. *Treatment related adverse events*) ≥ 3 . st.. TEAE prowadzące do zaprzestania terapii i TRAE ≥ 3 . st. były w przeważającej części związane z P-CTH. W przypadku poszczególnych TEAE oraz TRAE raportowanych w ≥ 3 . st. nasilenia nie obserwowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy TIS + PMX + P i P-CTH.

Jakość życia pacjentów

Stosowanie TIS + PMX + P w porównaniu z P-CTH przyczyniło się do znamiennej statystycznie poprawy globalnej jakości życia pacjentów (różnica LSM = 5,7 [1,0; 10,5]) ocenianej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30. Ponadto u pacjentów z grupy badanej w porównaniu z grupą kontrolną raportowano znamiennej statystycznie redukcję nasilenia kaszlu (różnica LSM = -5,9 [-11,6; -0,1]) oraz nasilenia bólu w klatce piersiowej (różnica LSM = -6,2 [-10,8; -1,6]) ocenianych kwestionariuszem EORTC-QLQ-LC-13.

Porównanie pośrednie TIS + PMX + P vs pozostałe komparatory

Skuteczność terapii

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



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Uzupełniające zestawienie jakościowe wyników badań odnośnie do odpowiedzi na leczenie wskazało, że w przypadku schematu TIS + PMX + P u pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 ($\geq 50\%$) ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) występuje u wysokiego, bo wynoszącego 70% odsetka pacjentów. W przypadku komparatorów ORR uzyskiwano u 39–45% pacjentów. U 9% pacjentów terapia skojarzona TIS przyczyniła się do wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie. Spośród komparatorów podobny odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie (8%) wystąpił w przypadku leczenia CEM, natomiast w przypadku pozostałych terapii ten rodzaj odpowiedzi obserwowany był u niskiego odsetka pacjentów.

Bezpieczeństwo terapii

WNIOSKI

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Schemat TIS + PMX + P to wysoce skuteczna i bezpieczna opcja leczenia 1. linii dla pacjentów z zaawansowanym niepłaskonabłonkowym NDRP z wysoką ekspresją PD-L1 ($\geq 50\%$). Wyniki badania rejestracyjnego RATIONALE-304 wykazały, że stosowanie schematu TIS + PMX + P w porównaniu z P-CTH przyczynia się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego pacjentów. Wysoki efekt terapeutyczny terapii TIS + PMX + P w porównaniu z P-CTH widoczny jest także w odniesieniu do uzyskiwania ogólnej odpowiedzi na leczenie. Stosowanie TIS + PMX + P w porównaniu z P-CTH wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia TEAE o nasileniu ≥ 3 . st., SAE, TEAE prowadzących do zaprzestania terapii i TRAE ≥ 3 . st.. Jednocześnie występowanie tego typu zdarzeń nie miało wpływu na pogorszenie jakości życia – przeciwnie u pacjentów stosujących schemat TIS + PMX + P w porównaniu z P-CTH wykazano istotną statystycznie poprawę w globalnej ocenie jakości życia oraz obniżenia nasilenia kaszlu i bólu w klatce piersiowej.

1. Wstęp

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa tislelizumabu (Tevimbra®) stosowanego w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) o typie niepłaskonabłonkowym, w którym guzy wykazują ekspresję PD-L1 na $\geq 50\%$ komórek nowotworowych, spełniających kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

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

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

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

Tabela 1.

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

Obszar	Opis
Populacja	• Dorosli pacjenci w pierwszej linii leczenia zaawansowanego, niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) o typie nieplaskonabłonkowym, w którym guzy wykazują ekspresję PD-L1 na $\geq 50\%$ komórek nowotworowych; spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.
Interwencja	• Tiszelizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny (TIS + PMX + P)
Komparator	• Pembrolizumab w monoterapii (PBR), • atezolizumab w monoterapii (ATEZO), • cemiplimab w monoterapii (CEM), • cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny lub paklitaksellem i pochodną platyny (CEM + PMX/PAC + P), • chemioterapia oparta na pochodnych platyny^a (P-CTH).
Punkty końcowe	• Przeżycie całkowite, • progresja choroby, • odpowiedź na leczenie i czas jej trwania, • bezpieczeństwo terapii, • jakość życia pacjentów.
Metodyka	• Badania kliniczne z randomizacją, • badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej), • przeglądy systematyczne, • porównania pośrednie.

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

2. Metodyka analizy klinicznej

2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

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

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

2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 2.

Kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej – przeszukanie dla interwencji (TIS + PMX + P)

Obszar	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci w pierwszej linii leczenia zaawansowanego, niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) o typie nieplaskonabłonkowym, w którym guzy wykazują ekspresję PD-L1 na $\geq 50\%$ komórek nowotworowych, spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.	Pacjenci leczeni w ramach 2. i kolejnych linii terapii zaawansowanego NDRP.
Interwencja	Tislelizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny (TIS + PMX + P).	x
Komparator	- Pembrolizumab w monoterapii (PBR), - atezolizumab w monoterapii (ATEZO), - cemiplimab w monoterapii (CEM), - cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny lub paklitaksellem i pochodną platyny (CEM + PMX/PAC + P), - chemioterapia oparta na pochodnych platyny* (P-CTH).	x
Punkty końcowe	- Przeżycie całkowite, - progresja choroby, - odpowiedź na leczenie i czas jej trwania, - bezpieczeństwo terapii, - jakość życia pacjentów.	x
Metodyka	- Randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, - badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej), - przeglądy systematyczne, - porównania pośrednie.	- Badania kliniczne bez randomizacji, w tym badania jednoramienne i badania bez grupy kontrolnej, - opisy pojedynczych przypadków, - opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi.
Inne	- Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, - badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, a także raporty z badań klinicznych oraz badania opublikowane w postaci doniesień konferencyjnych – wyłącznie jako uzupełnienie badań opublikowanych w postaci pełnotekstowej.	Badania opublikowane wyłącznie w formie doniesień konferencyjnych.

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

co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą doniesienia raportujące wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa.

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

2.3.2. Przeszukane źródła informacji medycznej

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

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

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

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

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

2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji

2.4.Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (m.in. liczebność, wiek, płeć).

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

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

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

2.5. Ekstrakcja danych

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

2.6. Analiza statystyczna

2.6.1. Porównanie bezpośrednie

Analiza statystyczna została przeprowadzona przez jednego analityka (■■■■). Poprawność przeprowadzenia analizy statystycznej podlegała weryfikacji przez innego analityka (■■). Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (*number needed to treat*) lub NNH (*number needed to harm*) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie, a parametr RD tylko w sytuacji, gdy kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną nie była istotna statystycznie. Wyniki dla punktów końcowych zależnych od czasu prezentowano w postaci hazardów względnych (HR, *hazard ratio*). Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p. Za

¹ Publikacje główne oznaczono w Rozdz. 3.

akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ($p \leq 0,05$). We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności. Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel oraz Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

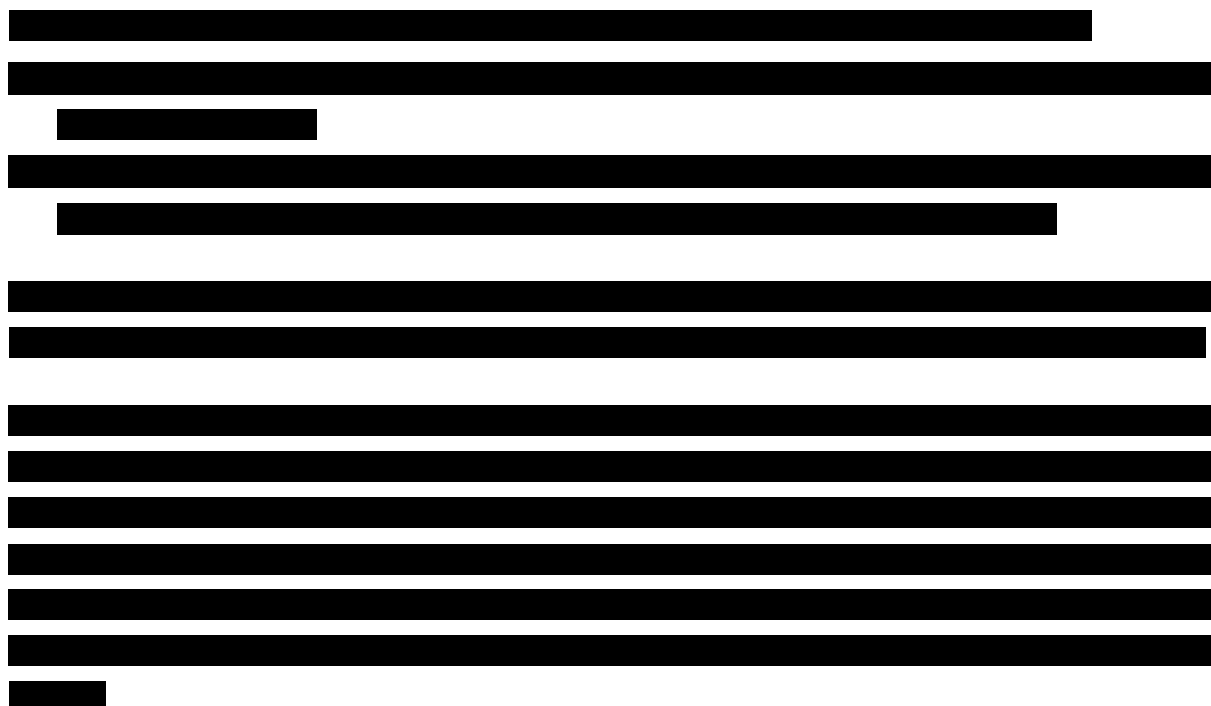
2.6.2. Porównanie pośrednie

METAANALIZA SIECIOWA

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

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

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



PORÓWNANIE POŚREDNIE METODĄ BÜCHERA

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

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

ZESTAWIENIE JAKOŚCIOWE WYNIKÓW BADAŃ

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

3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

3.1. Przeszukanie dla interwencji

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 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 49 publikacji.

Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło randomizowane badanie kliniczne **RATIONALE-304**, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo tiselizumabu skojarzonego z pemetreksedem i pochodną platyny (TIS + PMX + P) z schematem dwulekowym złożonym z pemetreksedu i pochodnej platyny, opisane w 13 publikacjach.

Ponadto kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniły 2 przeglądy systematyczne. Nie zidentyfikowano natomiast żadnego badania dotyczącego efektywności rzeczywistej TIS w skojarzeniu z PMX i P stosowanego we wnioskowanej populacji (Tabela 4, Rysunek 1).

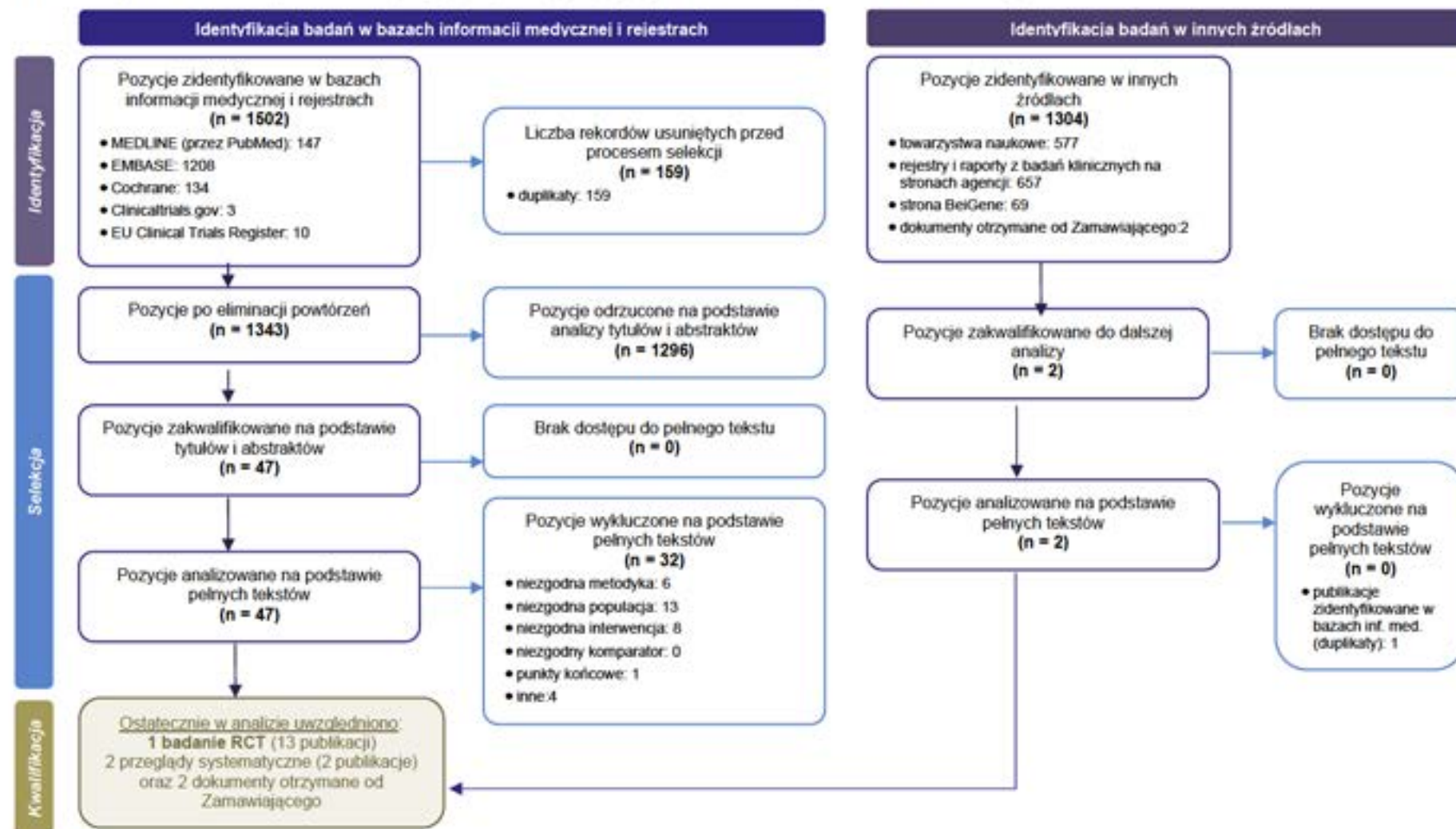
Tabela 4.
Publikacje włączone do analizy klinicznej – przeszukanie dla interwencji

L.p.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
Badanie RATIONALE-304			
1.	Lu 2021a*	Publikacja pełnotekstowa	[9]
2.	Lu 2020	Abstrakt i poster konferencyjny	[10, 11]
3.	Lu 2021b	Abstrakt i poster konferencyjny	[12, 13]
4.	Lu 2021c	Abstrakt i poster konferencyjny	[14, 15]
5.	Lu 2022a	Publikacja pełnotekstowa	[15]
6.	Lu 2022b	Abstrakt i poster konferencyjny	[16, 17]
7.	Lu 2022c	Abstrakt i poster konferencyjny	[18, 19]
8.	Lu 2023	Abstrakt i poster konferencyjny	[20, 21]
9.	Lu 2024a	Publikacja pełnotekstowa	[22]
10.	Lu 2024b	Abstrakt konferencyjny	[23]
11.	Ma 2024	Poster konferencyjny	[24]
12.	NCT03663205	Raport z clinicaltrials.gov	[25]
13.	Raport EMA EPAR oceniający tiselizumab w NDRP		[26]

L.p.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
Przeglądy systematyczne			
1.	Chen 2023	Publikacja pełnotekstowa	[27]
2.	Girard 2025	Publikacja pełnotekstowa	[28]

*Publikacja główna

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



3.2. Przeszukanie dla komparatorów

_____ kryteria włączenia do niniejszej analizy spełniło 5 badań randomizowanych. Dodatkowo autorzy NMA włączyli do sieci porównań 13 badań, które uwzględniają komparator niebędący przedmiotem niniejszej analizy, w tym 4 uwzględnione w sieciach dotyczących skuteczności terapii, a pozostałe 9 uwzględnionych wyłącznie w sieci dotyczącej bezpieczeństwa terapii (Tabela 6). Charakterystyki tych badań zostały przedstawione w Aneksie (Aneks B.3).

W wyniku aktualizacji ww. SLR przeprowadzonej przez autorów niniejszej analizy odnaleziono łącznie 1670 pozycji. Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 1511 publikacji. Po wstępnej selekcji na podstawie tytułów i abstraktów do analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 13 publikacji, jednak nie zidentyfikowano żadnego nowego badania spełniającego kryteria kwalifikacji do analizy klinicznej. Zidentyfikowano i włączono natomiast 5 nowych publikacji do wcześniej włączonych badań (raporty EMA EPAR z oceny poszczególnych terapii).

Tabela 5.
Badania włączone do analizy klinicznej – przeszukanie dla komparatorów

L.p.	Badanie	Porównanie	Publikacje	Typ publikacji	Ref.
Badania ujęte w NMA obejmującej wyniki skuteczności (OS i PFS) dla pacjentów z wcześniej nieleczonym nieplaskonabłonkowym NDRP o wysokiej ekspresji PD-L1 (≥50%)					
1.	KEYNOTE-024	PBR vs P-CTH	Reck 2019	Publikacja pełnotekstowa	[30]
			Brahmer 2017	Publikacja pełnotekstowa	[31]
			Reck 2021	Publikacja pełnotekstowa	[32]
			Raport EMA EPAR oceniający pembrolizumab w NDRP		[57]
2.	KEYNOTE-042	PBR vs P-CTH	Mok 2019	Publikacja pełnotekstowa	[35]
			Raport EMA oceniający pembrolizumab w NDRP		[58]
3.	IMpower110	ATEZO vs P-CTH	Jassem 2021	Publikacja pełnotekstowa	[36]
			Herbst 2020	Publikacja pełnotekstowa	[37]
			Raport EMA oceniający atezolizumab w NDRP		[38]
4.	EMPOWER-Lung1	CEM vs P-CTH	Sezer 2021	Publikacja pełnotekstowa	[39]
			Özgüroğlu 2023	Publikacja pełnotekstowa	[40]
			Kilickap 2023	Publikacja pełnotekstowa	[41]
			Raport EMA EPAR oceniający cemiplimab w NDRP		[42]
Badanie nieujęte w NMA obejmującej wyniki skuteczności (OS i PFS) dla pacjentów z wcześniej nieleczonym nieplaskonabłonkowym NDRP o wysokiej ekspresji PD-L1 (≥50%)					
5.	EMPOWER- Lung-3*	CEM + PMX/PAC + P vs P-CTH	Gogishvili 2022	Publikacja pełnotekstowa	[43]
			Kalinka 2023	Abstrakt konferencyjny	[44]
			Makharadze 2023	Publikacja pełnotekstowa	[45]
			Raport EMA EPAR oceniający cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią w NDRP		[46]

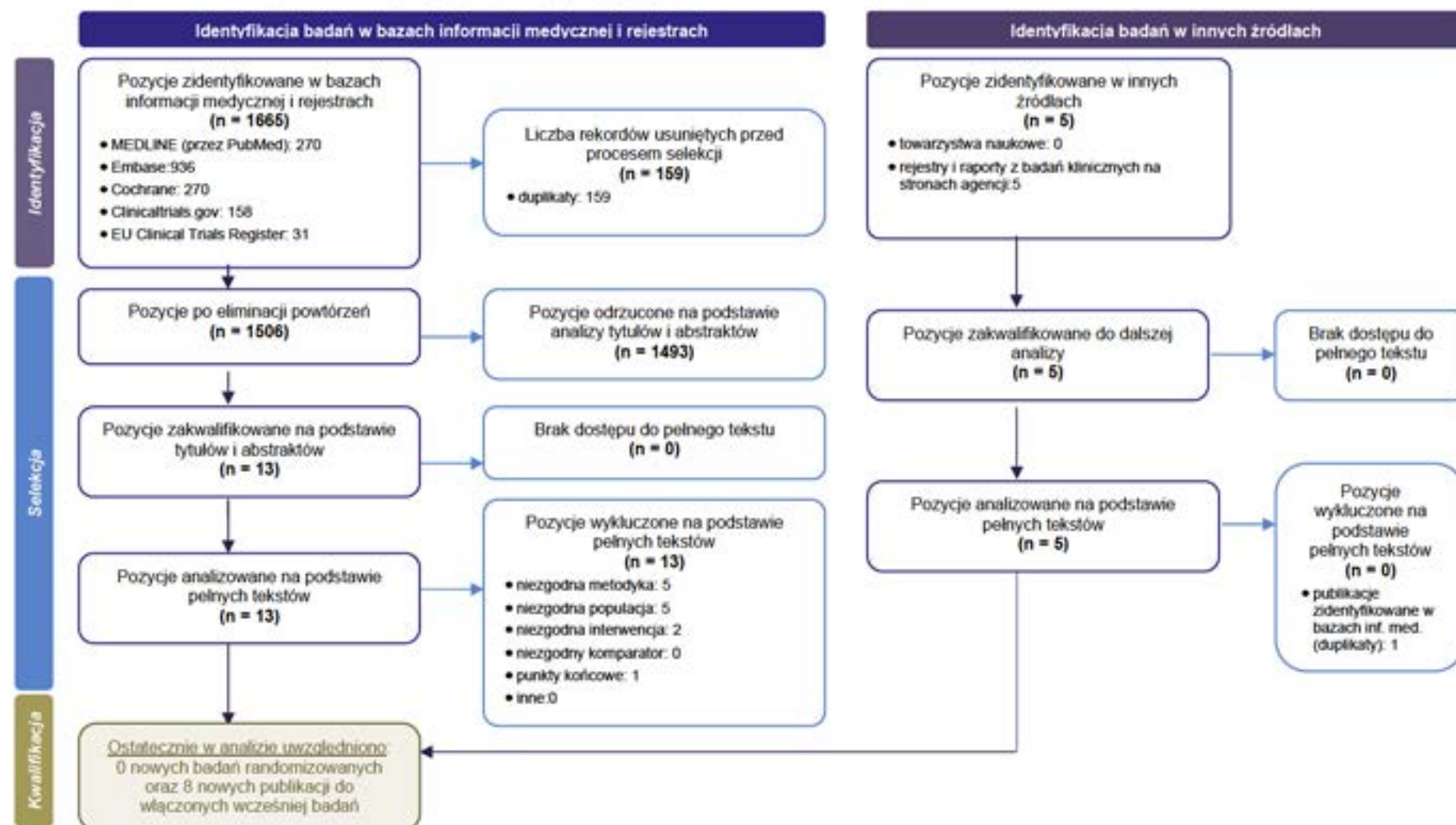
Tabela 6.
Badania włączone do NMA dla populacji docelowej uwzględniające komparatory niebędące przedmiotem niniejszej analizy

L.p.	Badanie	Porównanie	Publikacje	Typ publikacji	Ref
1.	KEYNOTE-189	PBR + P-CTH vs P-CTH	Gandhi 2018	Publikacja pełnotekstowa	[47]
			Rodriguez-Abreu 2021	Publikacja pełnotekstowa	[48]
2.	IMpower130	ATEZO + P-CTH vs P-CTH	West 2019	Publikacja pełnotekstowa	[49]
3.	IMpower150	ATEZO + BEW + P-CTH vs BEW + P-CTH	Sociński 2018	Publikacja pełnotekstowa	[50]
			Sociński 2021	Publikacja pełnotekstowa	[51]
			Jotte 2020	Publikacja pełnotekstowa	[52]
4.	ONO-4538-52/TASUKI-52	NIV + BEW + P-CTH vs BEW + P-CTH	Sugawara 2021	Publikacja pełnotekstowa	[53]
5.	RATIONALE-307*	TIS + PAC + KAR ns PAC + KAR	Wang 2021a	Publikacja pełnotekstowa	[54]
6.	KEYNOTE-021*	PBR + P-CTH vs P-CTH	Langer 2016	Publikacja pełnotekstowa	[55]
			Awad 2021	Publikacja pełnotekstowa	[56]
7.	CheckMate 9LA*	NIV + IPI + P-CTH vs P-CTH	Reck 2021	Publikacja pełnotekstowa	[57]
			Paz-Ares 2022	Publikacja pełnotekstowa	[58]
8.	CheckMate 227-A*	NIV + IPI vs P-CTH	Hellman 2019	Publikacja pełnotekstowa	[59]
9.	IMpower131*	ATEZO + PAC + KAR vs ATEZO + nab-PAC + KAR vs PAC + KAR	Jotte 2020	Publikacja pełnotekstowa	[52]
10.	KEYNOTE-407*	PBR + P-CTH vs P-CTH	Paz-Ares 2018	Publikacja pełnotekstowa	[60]
11.	KEYNOTE-407 China ext*		Cheng 2021	Publikacja pełnotekstowa	[61]
			Cheng 2022	Publikacja pełnotekstowa	[62]
12.	GEMSTONE-302*	SUG + P-CTH vs P-CTH	Zhou 2023	Publikacja pełnotekstowa	[63]
13.	POSEIDON*	DURW + TREM + P-CTH vs P-CTH	Johnson 2022	Publikacja pełnotekstowa	[64]

DURW – durvalumab; TREM - tremelimumab

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

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



4. Charakterystyka i analiza homogeniczności badań

4.1. Badanie RATIONALE-304

Badanie RATIONALE-304 stanowiło wieloośrodkową, otwartą próbę kliniczną III fazy, przeprowadzoną w układzie grup równoległych (typ badania IIA wg AOTMiT). Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa tislelizumabu w skojarzeniu z pemetreksesem i pochodną platyny w 1. linii leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym niepłaskonabłonkowym NDRP.

Pacjentów z badania RATIONALE-304 poddano randomizacji 2:1 (TIS + PMX + P vs P-CTH) ze stratyfikacją według ekspresji PD-L1 (**<1% vs 1%-49% vs ≥50%**) oraz stadium zaawansowania choroby (IIIB vs IV). Alokacji pacjentów do grupy badanej dokonano z użyciem interaktywnego systemu odpowiedzi (ang. *interactive response technology*, IRT). **Ekspresję PD-L1 ≥50% wykazywało 74 (33%) i 36 (32%)** pacjentów odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej. Grupa ta stanowi podstawę do wnioskowania o skuteczności tislelizumabu w omawianym wskazaniu.

Do badania włączano pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym niepłaskonabłonkowym NDRP w pierwszej linii leczenia, bez kwalifikacji do leczenia operacyjnego lub radioterapii. Pacjenci musieli spełnić wymóg stanu sprawności wynoszącego ≤1 punktów wg ECOG. Kryterium wykluczenia z badania RATIONALE-304 stanowiła obecność mutacji w genie EGFR lub translokacja w genie ALK.

Kryteria włączenia do badania spełniło 334 pacjentów (populacja ITT), którzy zostali losowo przydzieleni do jednej z porównywanych grup:

- 223 pacjentów zrandomizowano do grupy TIS + PMX + P
- 111 zrandomizowano do grupy P-CTH (Rysunek 3).

Pacjenci otrzymywali leczenie według schematu:

- grupa badana:
 - TIS dożylnie w dawce 200 mg w 1. dniu cyklu leczenia, PMX dożylnie w dawce 500 mg/m² oraz CIS dożylnie w dawce 75 mg/m² lub KAR dożylnie w dawce AUC 5 w 4 do 6 cykli; czas trwania cyklu wynosił 21 dni,
 - po 4-6 cyklach leczenia skojarzonego z pochodnymi platyny prowadzono leczenie podtrzymujące w postaci TIS dożylnie w dawce 200 mg + PMX dożylnie w dawce 500 mg/m² co 3 tygodnie;

- grupa kontrolna:
 - PMX dożylnie w dawce 500 mg/m² oraz CIS dożylnie w dawce 75 mg/m² lub KAR dożylnie w dawce AUC 5 w 4 do 6 cykli; czas trwania cyklu wynosił 21 dni,
 - po 4-6 cyklach leczenia skojarzonego z pochodnymi platyny prowadzono leczenie podtrzymujące w postaci PMX dożylnie w dawce 500 mg/m² co 3 tygodnie.

Leczenie było prowadzone do radiologicznie potwierdzonej progresji choroby wg kryteriów RECIST v1.1 lub klinicznej progresji choroby, nieakceptowanego poziomu toksyczności, wycofania zgody lub decyzji badacza. W przypadku pewności, że toksyczność jest związana z jednym z leków użytych w badaniu, dany lek mógł być odstawiony. W badaniu dozwolono *cross-over* pacjentów z grupy kontrolnej na monoterapię TIS w przypadku progresji choroby potwierdzonej przez niezależną komisję. Spośród 111 pacjentów z grupy kontrolnej 56 (51%) ze względu na progresję choroby otrzymali późniejszą immunoterapię, 40 (36%) otrzymywało monoterapię TIS.

Charakterystyka wyjściowa populacji badania była porównywalna między grupami. Mediana wieku pacjentów wynosiła 60 lat w grupie badanej i 61 lat w grupie kontrolnej. Kobiety stanowiły odpowiednio 25% i 29% pacjentów. Do badania włączono pacjentów z wynikiem w skali ECOG wynoszącym 0 lub 1, a u większości pacjentów stopień sprawności wynosił 1 (76% vs 78%). 66% pacjentów w grupie TIS + PMX + P oraz 59% w grupie P-CTH paliło papierosy w przeszłości lub w momencie badania przesiewowego. Choroba w stadium przerzutowym występowała u 82% pacjentów leczonych TIS + PMX + P i 81% u leczonych P-CTH, a przerzuty najczęściej były zlokalizowane w kościach (34% vs 37%).

Badanie RATIONALE-304 zostało zakończone, a wyniki raportowano dla 4 okresów obserwacji (ITT):

- 1: w dniu odcięcia danych (*cut-off*) 23 stycznia 2020 roku mediana okresu obserwacji [95% CI] wyniosła 9,8 mies. [9,23; 10,38],
- 2: w dniu odcięcia danych (*cut-off*) 26 października 2020 roku mediana okresu obserwacji (zakres) wyniosła 16,1 mies. (0,0–27,2).

[Redacted text block]

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania RATIONALE-304 było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), oceniane przez niezależną komisję, określone jako czas od randomizacji do pierwszej obiektywnie udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi pierwsze, wg RECIST v1.1. Pozostałe punkty końcowe (drugorzędowe) to przeżycie całkowite (OS), odpowiedź na leczenie czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), oraz bezpieczeństwo terapii i jakość życia pacjentów.

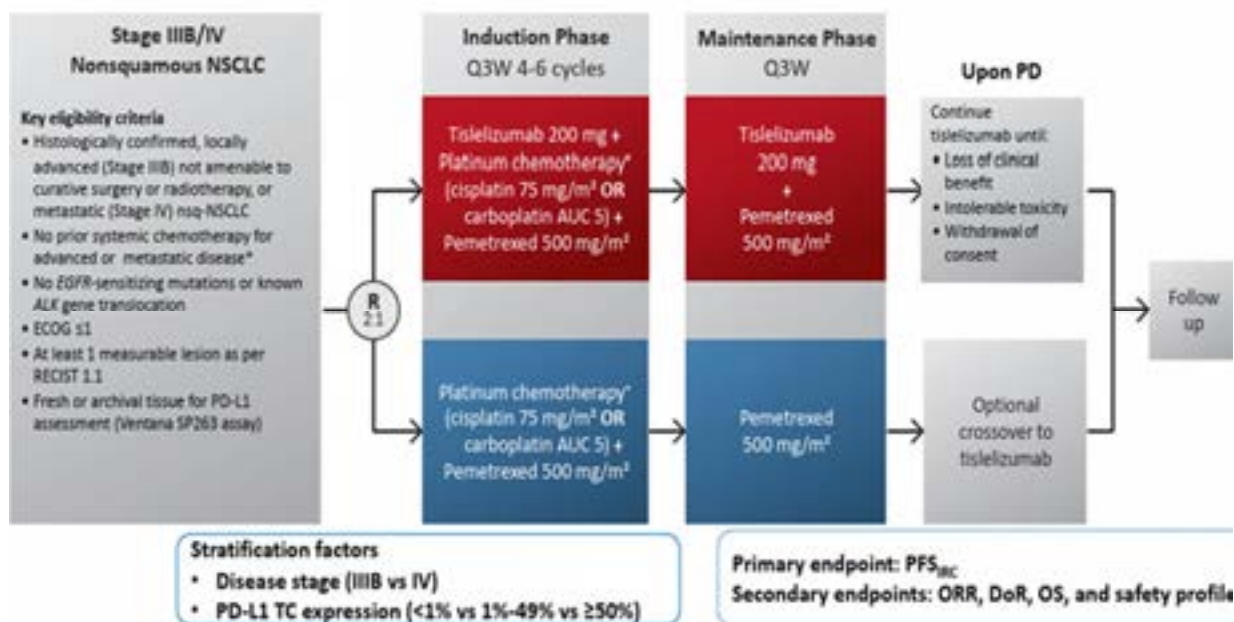
Analizę skuteczności przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT), uwzględniając wszystkich zrandomizowanych pacjentów. Bezpieczeństwo oceniono zgodnie ze zmodyfikowaną

intencją leczenia (mITT; ang. *modified intention to treat*), uwzględniając pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku.

Ryzyko błędu systematycznego wg RoB2 Cochrane w badaniu RATIONALE-304 oceniono jako niskie we wszystkich analizowanych obszarach. Pomimo braku zaślepienia w badaniu nie zaobserwowano odstępstw od stosowania przypisanej interwencji wynikających z kontekstu badania, zatem zgodnie z algorytmem oceny wiarygodności badania wg Cochrane ryzyko błędu w domenie 2. pozostaje niskie. Sponsorem badania była firma BeiGene Ltd.

Szczegółową charakterystykę i ocenę wiarygodności badania RATIONALE-304 przedstawiono w Aneksie (A.1.1).

Rysunek 3.
Schemat badania RATIONALE-304



Źródło grafiki: [11]

AUC – powierzchnia pola pod krzywą (ang. *area under the curve*); PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*).
Liczebność grup: TIS + CTH: N=223; CTH: N=111.

4.2. Analiza homogeniczności badań

Badania włączone do analizy klinicznej były zbliżone pod względem metodyki – wszystkie stanowiły randomizowane próby kliniczne III fazy. Prawie wszystkie badania były otwarte, wyjątek stanowiło badanie EMPOWER-Lung 3, gdzie zastosowano podwójne zaślepienie. W badaniu RATIONALE-304 i KEYNOTE-024 pierwszorzędownym punktem końcowym było PFS, a w pozostałych badaniach OS. We wszystkich badaniach, które włączały pacjentów niezależnie od histologii NDRP lub/i niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1 zastosowano stratyfikację ze względu na tę cechę populacji co umożliwiło na przeprowadzenie porównania pośredniego w grupie pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 (≥50%).

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

Badanie	Porównanie	Faza badania	Zaslepienie	Pierwszorzędowy punkt końcowy	Czynniki stratyfikacji	Cross-over	Najdłuższa mediana OB. uwzględniona analizie
Badania dla komparatorów uwzględnione w NMA							
RATIONALE-304	TIS + PMX + P vs P-CTH	III	NIE	PFS	- ekspresja PD-L1 (<1% vs 1%–49% vs ≥50%); - stadium zaawansowania choroby (IIIB vs IV)	TAK	
KEYNOTE-024	PBR vs P-CTH	III	NIE	PFS	- stan sprawności ECOG (0 vs 1); - typ histologiczny nowotworu (plaskonabłonkowy vs nieplaskonabłonkowy) - miejsce rekrutacji (Azja Wschodnia vs pozostałe regiony)	TAK	11,2 mies. (PFS) 25,2 mies. (OS)
KEYNOTE-042	PBR vs P-CTH	III	NIE	OS	- region geograficzny/miejsce rekrutacji pacjentów (Wschodnia Azja vs reszta świata); - stan sprawności ECOG (0 vs 1); - rodzaj NDRP (plaskonabłonkowy vs nieplaskonabłonkowy NDRP); - ekspresja PD-L1 (1%–49% vs ≥50%)	NIE	12,8 mies.
IMpower110	ATEZO vs P-CTH	III	NIE	OS	- pleć (męska vs żeńska); - stopień sprawności ECOG (0 vs 1); - typ histologiczny nowotworu (plaskonabłonkowy vs nieplaskonabłonkowy) - ekspresja PD-L1 (TC1/2/3 (wysoka) i jakakolwiek IC vs TC0 i IC1/2/3 (niska))	NIE	31,3 mies.
EMPOWER-Lung 1	CEM vs P-CTH	III	NIE	OS	- typ histologiczny nowotworu (plaskonabłonkowy vs nieplaskonabłonkowy) - miejsce rekrutacji (Europa vs Azja vs pozostałe regiony)	TAK	10,8 mies.
EMPOWER-Lung-3	CEM+ PMX/PAC + P vs P-CTH	III	TAK, podwójne	OS	- typ histologiczny nowotworu (plaskonabłonkowy vs nieplaskonabłonkowy); - poziom ekspresji PD-L1 (<1 vs 1–49% vs ≥50%)	NIE	28,4 mies.
Badania włączone do NMA uwzględniające komparatory niebędące przedmiotem niniejszej analizy							
KEYNOTE-189	PBR + P-CTH vs P-CTH	III	TAK	OS	- ekspresja PD-L1 (<1% vs ≥1%); - związek platyny stosowany w schemacie leczenia (KAR vs CIS);	TAK	64,6 mies.

Badanie	Porównanie	Faza badania	Zaślepienie	Pierwszorzędowy punkt końcowy	Czynniki stratyfikacji	Cross-over	Najdłuższa mediana OB. uwzględniona analizie
					• status palenia tytoniu (nigdy vs obecne vs w przeszłości).		
IMpower130	ATEZO + P-CTH vs P-CTH	III	NIE	OS	• płeć (męska vs żeńska), • przerzuty do wątroby (tak vs nie), • ekspresja PD-L1	TAK	18,5 mies.
IMpower150	ATEZO + BEW + P-CTH vs BEW + P-CTH	III	NIE	PFS	• płeć (męska vs żeńska), • przerzuty do wątroby (tak vs nie), • ekspresja PD-L1 (TC3 lub IC3 ($\geq 50\%$ TC lub $\geq 10\%$ IC) vs TC2/3 lub IC2/3 ($\geq 5\%$ TC lub IC) vs T1/2/3 lub IC1/2/3 ($\geq 1\%$ TC lub IC) vs TC0/1/2 i IC0/1/2 ($<50\%$ TC lub $<10\%$ IC))	NIE	39,8 mies.
ONO-4538-52/TASUKI-52	NIV + BEW + P-CTH vs BEW + P-CTH	III	NIE	PFS	• płeć (męska vs żeńska), • ekspresja PD-L1 ($<1\%$ vs $1\%-49\%$ vs $\geq 50\%$), • stopień sprawności ECOG (0 vs 1)	NIE	13,7 mies.

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

Badanie	Leczenie	N	Wiek (lata)	Kobiety (%)	Rasa			Typ histologiczny NDRP (%)		Stadium zaawansowania (%)		ECOG (%)		Ekspresja PD-L1 ≥50% (n/N (%))
					Biała	Azjatycka	Inna	N	P	Lokalnie zaawansowany	Przerzutowy	0	1	
Badania dla komparatorów uwzględnione w NMA														
RATIONALE-304	TIS + PMX	223	60 (27–75)	25%	0%	100%	0%	100%	0%	18%	82%	24%	76%	74/223 (33%) [†]
	P-CTH	111	61 (25–74)	29%	0%	100%	0%	100%	0%	19%	81%	22%	78%	36/111 (32%) [†]
KEYNOTE-024	PBR	154	64,5 (33–90)	40%	bd	bd	bd	81%	19%	0%	100%	35%	64%	154/154 (100%)
	P-CTH	151	66,0 (38–85)	37%	bd	bd	bd	82%	18%	0%	100%	35%	65%	151/151 (100%)
KEYNOTE-042	PBR	637	63,0 (57–69)	29%	bd	bd	bd	62%	38%	12%	88%	31%	69%	299/637 (47%) [†]
	P-CTH	637	63,0 (57–69)	29%	bd	bd	bd	61%	39%	13%	87%	30%	70%	300/637 (47%) [†]
IMpower110	ATEZO	277	64 (30–81)	29%	82%	16%	2%	69%	31%	0%	100%	35%	65%	107/277 (39%)
	P-CTH	277	65 (30–87)	30%	87%	11%	2%	70%	30%	0%	100%	37%	63%	98/277 (35%)
EMPOWER-Lung1	CEM	356	63 (58–69)	12%	79%	11%	10%	55%	45%	18%	82%	27%	73%	356/356 (100%)
	P-CTH	354	64 (57–69)	17%	78%	11%	11%	57%	43%	15%	85%	27%	73%	354/354 (100%)
EMPOWER-Lung3	CEM+ PMX/ PAC + P	312	63 (57–68)	14%	86%	14%	0%	57%	43%	14%	86%	16%	83%	103/312 (33%) [†]
	P-CTH	154	63 (57–68)	20%	90%	10%	0%	56%	44%	16%	84%	12%	87%	49/154 (32%) [†]
Badania włączone do NMA uwzględniające komparatory niebędące przedmiotem niniejszej analizy														
KEYNOTE-189	PBR + P-CTH	410	65 (34–84)	38%	bd	bd	bd	100%	0%	0%	100%	45%	54%	32%
	P-CTH	206	63,5 (34–84)	47%	bd	bd	bd	100%	0%	0%	100%	39%	61%	34%

Badanie	Leczenie	N	Wiek (lata)	Kobiety (%)	Rasa			Typ histologiczny NDRP (%)		Stadium zaawansowania (%)		ECOG (%)		Ekspresja PD-L1 ≥50% (n/N (%))
					Biała	Azjatycka	Inna	N	P	Lokalnie zaawansowany	Przerzutowy	0	1	
IMpower130	ATEZO + P-CTH	483	64 (18–86)	43%	89%	3%	8%	100%	0%	0%	100%	42%	58%	19%
	P-CTH	240	65 (38–85)	43%	93%	1%	6%	100%	0%	0%	100%	39%	61%	18%
IMpower150	ATEZO + BEW + P-CTH	400	63 (31–89)	40%	82%	12%	2%	100%	0%	0%	100%	40%	60%	53%
	P-CTH	400	63 (31–90)	40%	84%	12%	3%	100%	0%	0%	100%	45%	55%	49%
ONO-4538-52/TASUKI-52	NIV + BEW + P-CTH	275	66 (27–85)	25%	100%	0%	0%	100%	0%	5%	87%	47%	53%	27%
	BEW + P-CTH BEW + P-CTH	275	66 (33–83)	25%	100%	0%	0%	100%	0%	5 ^a	87%	47%	53%	27%

a) Badania ze stratyfikacją ze względu na wysoką ekspresję PD-L1 (≥50%).

N – nieplaskonabłonkowy; P – plaskonabłonkowy

Tabela 9.

Ocena homogeniczności badań włączonych do NMA w zakresie wyników skuteczności w grupie kontrolnej^a

Badanie	Skład grupy kontrolnej (P-CTH)	Mediana OB.	Mediana OS	Mediana PFS
RATIONALE-304	PMX + KAR/CIS			
KEYNOTE-024	PMX lub GEM + KAR/CIS	25,2 mies.	14,2 mies.	bd
KEYNOTE-042	PMX/PAC + KAR	12,8 mies.	bd	bd
IMpower110	PMX lub GEM + KAR/CIS	31,3 mies.	13,1 [bd; bd]	bd
EMPOWER-Lung-1	PMX/PAC lub GEM + KAR/CIS	10,8 mies.	bd	bd
EMPOWER-Lung-3	PMX/PAC + KAR/CIS	28,4 mies.	bd	bd

GEM – gemcytabina;

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

Tabela 10.

Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy w zakresie dostępności punktów końcowych dla populacji pacjentów leczonych w 1. linii z nieplaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$

Badanie	Porównanie	OS	PFS
RATIONALE-304	TIS + PMX + P vs P-CTH	✓	✓
KEYNOTE-024	PBR vs P-CTH	✓	✓
KEYNOTE-042	PBR vs P-CTH	✓	✓
IMpower110	ATEZO vs P-CTH	✓	X (dane łączne dla nieplasko i plaskonabłonkowego NDRP)
EMPOWER-Lung 1	CEM vs P-CTH	✓	✓
EMPOWER-Lung 3	CEM + PMX + P vs P-CTH	✓	✓

Tabela 11.

Podejście do analizy poszczególnych punktów końcowych w ramach porównania TIS + PMX + P z komparatorami dla populacji pacjentów leczonych w 1. linii z nieplaskonabłonkowym NDRP i wysoką ekspresją PD-L1 ($\geq 50\%$)

Komparator dla TIS + P-CTH	OS	PFS	Odpowiedź na leczenie	Bezpieczeństwo
P-CTH	Porównanie bezpośrednie (badanie RATIONALE-304)			
PBR	Porównanie pośrednie metodą NMA			
ATEZO	Porównanie pośrednie metodą NMA	Porównanie pośrednie metodą Büchera	Zestawienie wyników*	Porównanie pośrednie metodą NMA (TRAE ≥ 3 st.) oraz zestawienie szczegółowych TEAE i TRAE ≥ 3 st
CEM	Porównanie pośrednie metodą NMA		Zestawienie wyników i porównanie metodą Büchera (ORR)	
CEM+ PMX/PAC + P	Porównanie pośrednie metodą Büchera			

a) W populacji pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 ($\geq 50\%$).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



5. Wyniki analizy klinicznej

5.1. Porównanie TIS + PMX + P vs P-CTH

5.1.1. Progresa choroby

Leczenie z zastosowaniem TIS + PMX + P w porównaniu z P-CTH przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby. Stosowanie schematu z TIS w porównaniu z P-CTH prowadziło do 70-procentowej redukcji ryzyka wystąpienia progresji choroby u pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 ($\geq 50\%$). Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby była ponad 3-krotnie dłuższa w grupie TIS + PMX + P w porównaniu z grupą kontrolną (Tabela 12, Wykres 1).

Tabela 12.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania bezpośredniego TIS + PMX + P vs P-CTH stosowanych w leczeniu 1. linii nieplaskonabłonkowego NDRP o wysokiej ekspresji PD-L1 ($\geq 50\%$)

Mediana okresu obserwacji	TIS + PMX + P		P-CTH		TIS + PMX + P vs P-CTH	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p
16,1 mies.	74	14,6 mies. [11,5; NE] ^a	36	4,6 mies. [3,5; 9,7] ^a	0,29 [0,16; 0,50] ^a	bd
9,8 mies.	74	11,5 mies. [9,0; NE]	36	4,6 mies. [3,5; 9,7]	bd	bd

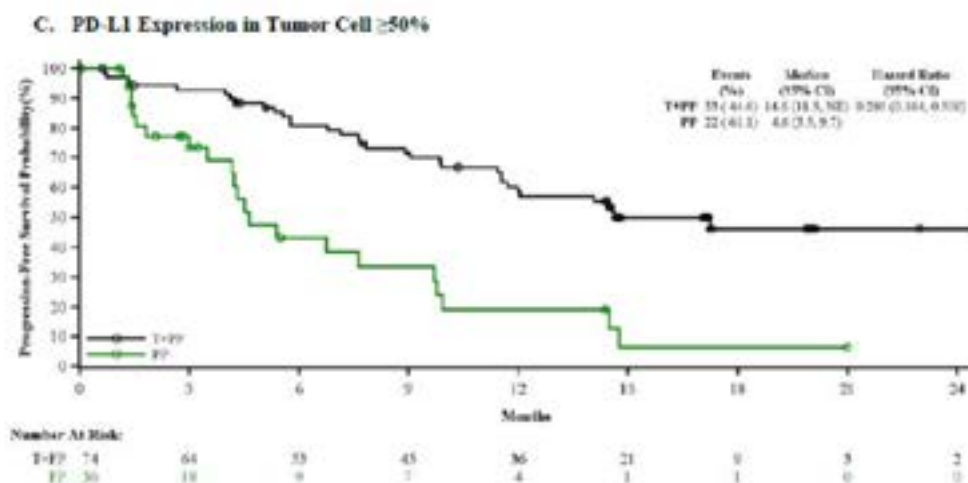
Mediana okresu obserwacji dla populacji ITT badania RATIONALE-304.

a) Dane pochodzą z raportu EMA EPAR oceniającego lek Tevimbra [26].

NE – nie oszacowano (ang. not estimable).

Wykres 1.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania bezpośredniego TIS + PMX + P vs P-CTH stosowanych w leczeniu 1. linii nieplaskonabłonkowego NDRP o wysokiej ekspresji PD-L1 ($\geq 50\%$)



Źródło grafiki: Raport EMA oceniający lek Tevimbra [26]. Mediana okresu obserwacji: 16,1 mies.

5.1.2. Przeżycie całkowite

Stosowanie TIS + PMX + P w porównaniu z P-CTH przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia całkowitego pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ (Tabela 13, Wykres 2).

Tabela 13.

Przeżycie całkowite (OS) dla porównania bezpośredniego TIS + PMX + P vs P-CTH stosowanych w leczeniu 1. linii nieplaskonabłonkowego NDRP o wysokiej ekspresji PD-L1 ($\geq 50\%$)

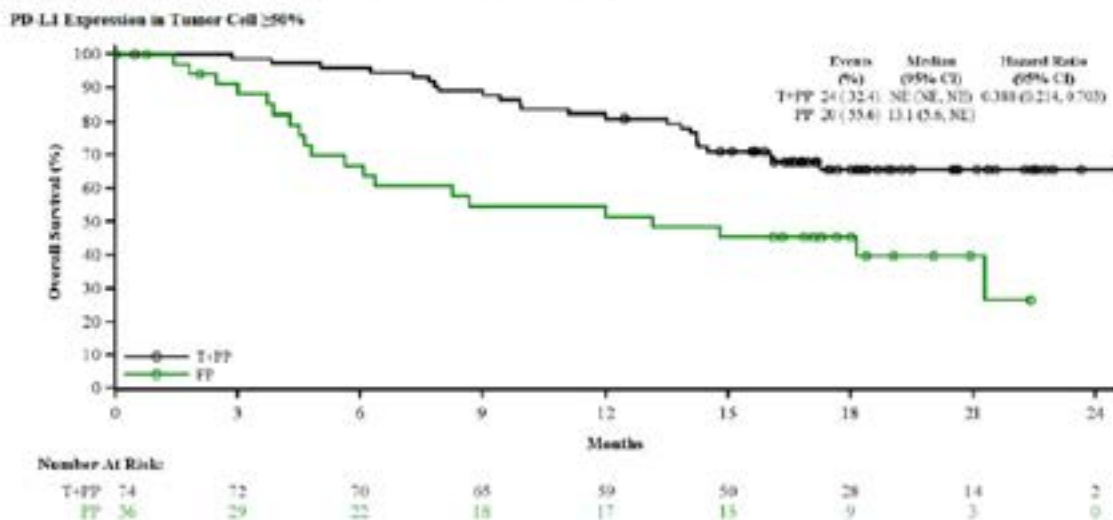
Mediana okresu obserwacji	TIS + P-CTH		P-CTH		TIS + PMX + P vs P-CTH	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p
16,1 mies.	74	NE [NE; NE]	36	13,1 mies. [5,6; NE]	0,39 [0,22; 0,71]	bd

Mediana okresu obserwacji dla populacji ITT badania RATIONALE.

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

Wykres 2.

Przeżycie całkowite (OS) dla porównania bezpośredniego TIS + PMX + P vs P-CTH stosowanych w leczeniu 1. linii nieplaskonabłonkowego NDRP o wysokiej ekspresji PD-L1 ($\geq 50\%$)



Źródło grafiki: raport EMA dotyczący oceny TIS [26]. Mediana okresu obserwacji: 16,1 mies.

5.1.3. Odpowiedź na leczenie

Dodanie TIS do PMX + P w porównaniu z samą P-CTH przyczyniło się do istotnego statystycznie zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie oraz częściowej odpowiedzi na leczenie. W przypadku całkowitej odpowiedzi na leczenie parametr względny (RR) nie wykazał istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą pacjentów stosujących TIS + PMX + P i P-CTH, podczas gdy parametr bezwzględny wykazał znamienne różnice na korzyść pacjentów stosujących TIS + PMX + P (Tabela 14). Uzyskiwane odpowiedzi na leczenie są długotrwałe. Dane dotyczące trwania odpowiedzi na leczenie wskazują na brak osiągnięcia mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie w grupie otrzymującej TIS + PMX + P podczas gdy w grupie P-CTH mediana ta wynosiła jedynie 8,5 mies. (Tabela 15).

Tabela 14.
Odpowiedź na leczenie dla porównania bezpośredniego TIS + PMX + P vs P-CTH stosowanych w leczeniu 1. linii nieplaskonabłonkowego NDRP (PD-L1 $\geq 50\%$)

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji (zakres)	TIS + PMX + P	P-CTH	TIS + PMX + P vs P-CTH	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNT [95% CI]
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) [#]	16,1 mies. (0,0–27,2)	52/74 (70%)	11/36 (31%)	2,30 [1,38; 3,85]	3 [2; 5]
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR) ^a	16,1 mies. (0,0–27,2)	7/74 (9%)	0/36 (0%)	7,40 [0,43; 126,09]	11 [6; 65]
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR) ^b	16,1 mies. (0,0–27,2)	45/74 (61%)	11/36 (31%)	1,99 [1,18; 3,37]	4 [3; 9]

Mediana okresu obserwacji dla populacji ITT badania RATIONALE-304.

[#]Obliczenia własne (CR + PR)

a) Dane pochodzą z publikacji Lu 2024a [22].

b) Dane pochodzą z Raportu EMA oceniającego produkt leczniczy Tevimbra [26].

Tabela 15.
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) w badaniu RATIONALE-304 dla porównania bezpośredniego TIS + PMX + P vs P-CTH stosowanych w leczeniu 1. linii nieplaskonabłonkowego NDRP o wysokiej ekspresji PD-L1 ($\geq 50\%$)

Mediana okresu obserwacji (zakres)	TIS + PMX + P		P-CTH		TIS + PMX + P vs P-CTH	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	p
16,1 mies. (0,0–27,2)	52	NE [13,2; NE]	11	8,5 mies. [3,3; NE]	bd	bd

Mediana okresu obserwacji dla populacji ITT badania RATIONALE-304.

Dane pochodzą z charakterystyki produktu leczniczego Tevimbra [65].

NE – nie oszacowano (ang. *not estimated*)

5.1.4. Zaprzeszanie terapii

Ryzyko zaprzestania terapii niezależnie od przyczyny, a także z powodu progresji choroby ocenionej w obrazie radiologicznym było w grupie TIS + PMX + P istotnie statystycznie niższe niż w grupie P-CTH (Tabela 16). Częstość przerywania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych była porównywalna pomiędzy grupami badaną i kontrolną.

Tabela 16.

Przyczyny zaprzestania udziału w badaniu RATIONALE-304 dla porównania bezpośredniego TIS + PMX + P vs P-CTH stosowanych w leczeniu 1. linii nieplaskonabłonkowego NDRP niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1

Przyczyna zaprzestania terapii	TIS + PMX + P	P-CTH	TIS + PMX + P vs P-CTH	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Ogółem	168/223 (75%)	104/111 (94%)	0,80 [0,74; 0,88]	NNT = 6 [4; 9]
Progresja choroby w obrazie radiologicznym	111/223 (5%)	72/111 (65%)	0,77 [0,63; 0,93]	NNT = 7 [4; 25]
TEAE	24/223 (11%)	8/111 (7%)	1,49 [0,69; 3,22]	0,04 [-0,03; 0,10]
Kliniczna progresja choroby	5/223 (2%)	3/111 (3%)	0,83 [0,20; 3,41]	-0,005 [-0,04; 0,03]

Dane pochodzą z publikacji Lu 2024 [22]. Mediana okresu obserwacji: 16,1 mies. Mediana okresu obserwacji dla populacji ITT badania RATIONALE-304.1

5.1.5. Zdarzenia niepożądane

Przy analizie różnic związanych z bezpieczeństwem należy uwzględnić ekspozycję na terapię. Mediana czasu trwania leczenia TIS w ramach schematu TIS+ PMX+P wyniosła 31,6 tyg., a w przypadku P-CTH mediana leczenia najdłużej stosowaną składową schematu tj. PMX wynosiła 21,4 tygodnia (Tabela 18).

Leczenie schematem TIS + PMX + P w porównaniu do P-CTH wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia TEAE ≥ 3 . st., SAE, SAE uznanych za związane z leczeniem oraz TEAE prowadzących do zaprzestania terapii i TRAE ≥ 3 . st. prowadzących do zaprzestania terapii (Tabela 17).

W odniesieniu do poszczególnych TEAE oraz TEAE raportowanych w ≥ 3 . st. nasilenia nie obserwowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy TIS + PMX + P i P-CTH (Tabela 19), oprócz zwiększonego ryzyka wystąpienia hipoproteinemii i hipoalbuminemii w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną.

Tabela 17.

Zdarzenia niepożądane dla porównania bezpośredniego TIS + PMX + P vs P-CTH stosowanych w leczeniu 1. linii nieplaskonabłonkowego NDRP niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1

Punkt końcowy		TIS + PMX + P	P-CTH	TIS + PMX + P vs P-CTH	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
TEAE ogółem		222/222 (100%)	109/110 (99%)	1,01 [0,99; 1,03]	0,01 [-0,01; 0,03]
TEAE ≥3 st.		154/222 (69%)	62/110 (56%)	1,23 [1,02; 1,48]	NNH = 7 [4; 51]
TEAE prowadzące do zaprzestania terapii	Ogółem	68/222 (31%)	11/110 (10%)	3,06 [1,69; 5,55]	NNH = 4 [3; 8]
	TIS	32/222 (14%)	Nie dotyczy	x	x
	CTH	58/222 (26%)	11/110 (10%)	2,61 [1,43; 4,77]	NNH = 6 [4; 12]
TEAE prowadzące do zgonu		9/222 (4%)	2/110 (2%)	2,23 [0,49; 10,14]	0,02 [-0,01; 0,06]
TEAE prowadzące do modyfikacji leczenia	Ogółem	158/222 (71%)	57/110 (52%)	1,37 [1,13; 1,68]	NNH = 5 [3; 12]
	TIS	142/222 (64%)	Nie dotyczy	x	x
	CTH	148/222 (67%)	57/110 (52%)	1,29 [1,05; 1,58]	NNH = 6 [3; 27]
SAE ogółem		87/222 (39%)	25/110 (23%)	1,72 [1,18; 2,53]	NNH = 6 [3; 15]
Ogółem		52/222 (23%)	15/110 (14%)	1,72 [1,01; 2,91]	NNH = 10 [5; 77]
Związane z TIS		41/222 (18%)	Nie dotyczy	x	x

Punkt końcowy		TIS + PMX + P	P-CTH	TIS + PMX + P vs P-CTH	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
SAE uznane za związane z leczeniem	Związane z CTH	36/222 (16%)	15/110 (14%)	1,19 [0,68; 2,08]	0,03 [-0,05; 0,11]
	Ogółem	222/222 (100%)	107/110 (97%)	1,03 [1,00; 1,07]	0,03 [-0,01; 0,06]
TRAE ogółem*	Związane z TIS	190/222 (86%)	Nie dotyczy	x	x
	Związane z CTH	221/222 (100%)	107/110 (97%)	1,02 [0,99; 1,06]	0,02 [-0,01; 0,05]
TRAE ≥3 st.*	Ogółem	143/222 (64%)	51/110 (46%)	1,39 [1,11; 1,74]	NNH = 5 [3; 14]
	Związane z TIS	74/222 (33%)	Nie dotyczy	x	x
TRAE prowadzące do zgonu*	Związane z CTH	137/222 (62%)	51/110 (46%)	1,33 [1,06; 1,67]	NNH = 6 [3; 24]
	Ogółem	4/222 (2%)	1/110 (1%)	1,98 [0,22; 17,52]	0,01 [-0,02; 0,03]
TRAE prowadzące do zgonu*	Związane z TIS	4/222 (2%)	Nie dotyczy	x	x
	Związane z CTH	1/222 (<1%)	1/110 (1%)	0,50 [0,03; 7,85]	-0,005 [-0,02; 0,02]

Dane pochodzą z publikacji Lu 2024 [22]. Mediana okresu obserwacji: 16,1 mies.; a) Dane pochodzą z raportu EMA EPAR oceniającego produkt leczniczy Tevimbra. Mediana okresu obserwacji dla populacji ITT badania RATIONALE-304.

SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane (Serious adverse events); TEAE – zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia (ang. Treatment-emergent adverse events); TRAE – zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (ang. Treatment-related adverse events).

Tabela 18.
Ekspozycja na leczenie dla porównania TIS + PMX + P vs P-CTH w leczeniu 1. linii niepłaskonabłonkowego NDRP

Punkt końcowy	TIS + P-CTH N = 222				P-CTH N = 111		
	TIS	PMX	KAR	CIS	PMX	KAR	CIS
Data odcięcia danych: 23 stycznia 2020 roku Mediana FU: 9,8 mies.							
Liczba otrzymanych cykli leczenia; mediana (zakres)	10 (1–25)	9 (1–24)	4 (1–6)	4 (1–6)	6,5 (1–18)	4 (1–6)	4 (2–6)
Czas trwania leczenia [tyg.]; mediana (zakres)	31,6 (3–78,4)	28,3 (3–73)	12,6 (3–26)	12,8 (3–21)	21,4 (3–60)	12,1 (3–25)	12,3 (6–21)
Data odcięcia danych: 26 października 2020 roku Mediana FU: 16,1 mies.							
Liczba otrzymanych cykli leczenia; mediana (zakres)	10,5 (1–37)	9,5 (1–36)	4 (1–6)	4 (1–6)	6,5 (1–31)	4 (1–6)	4 (1–6)
Czas trwania leczenia [tyg.]; mediana (zakres)	34,1 (3–118)	bd	bd	bd	bd	bd	bd

Mediana okresu obserwacji dla populacji ITT badania RATIONALE-304.

Tabela 19.

TEAE 1–2 i ≥3. stopnia raportowane w badaniu RATIONALE-304 dla porównania bezpośredniego TIS + PMX + P vs P-CTH stosowanych w leczeniu 1. linii nieplaskonabłonkowego NDRP niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1

Punkt końcowy	1–2. stopnia				≥3. stopnia			
	TIS + PMX + P n/N (%)	P-CTH n/N (%)	TIS + PMX + P vs P-CTH RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	TIS + P-CTH n/N (%)	P-CTH n/N (%)	TIS + PMX + P vs P-CTH RR/OR [95% CI]#	RD [95% CI]
Niedokrwistość ^a	158/222 (71%)	79/110 (72%)	0,99 [0,86; 1,14]	-0,01 [-0,11; 0,10]	34/222 (15%)	13/110 (12%)	1,30 [0,71; 2,35] OR = 1,35 [0,68; 2,68]	0,03 [-0,04; 0,11]
Leukopenia ^b	134/222 (60%)	65/110 (59%)	1,02 [0,85; 1,23]	0,01 [-0,10; 0,12]	51/222 (23%)	16/110 (15%)	1,58 [0,95; 2,64] OR = 1,75 [0,95; 3,24]	0,08 [-0,002; 0,17]
Trombocytopenia ^c	111/222 (50%)	54/110 (49%)	1,02 [0,81; 1,28]	0,01 [-0,11; 0,12]	44/222 (20%)	16/110 (15%)	1,36 [0,81; 2,30] OR = 1,45 [0,78; 2,71]	0,05 [-0,03; 0,14]
Wzrost poziomu ALT	107/222 (48%)	47/110 (43%)	1,13 [0,87; 1,46]	0,05 [-0,06; 0,17]	8/222 (4%)	3/110 (3%)	1,32 [0,36; 4,88] OR = 1,33 [0,35; 5,13]	0,01 [-0,03; 0,05]
Nudności	100/222 (45%)	45/110 (41%)	1,10 [0,84; 1,44]	0,04 [-0,07; 0,15]	1/222 (<1%)	1/110 (1%)	0,50 [0,03; 7,85] OR = 0,49 [0,03; 7,96]	-0,005 [-0,02; 0,02]
Wzrost poziomu AST	98/222 (44%)	51/110 (46%)	0,95 [0,74; 1,22]	-0,02 [-0,14; 0,09]	4/222 (2%)	0/110 (0%)	4,48 [0,24; 82,47] OR = 4,55 [0,24; 85,30]	0,02 [-0,004; 0,04]
Zmęczenie ^d	86/222 (39%)	37/110 (34%)	1,15 [0,84; 1,57]	0,05 [-0,06; 0,16]	4/222 (2%)	4/110 (4%)	0,50 [0,13; 1,94] OR = 0,49 [0,12; 1,98]	-0,02 [-0,06; 0,02]
Neutropenia ^e	85/222 (38%)	42/110 (38%)	1,00 [0,75; 1,34]	0,001 [-0,11; 0,11]	99/222 (45%)	39/110 (35%)	1,26 [0,94; 1,68] OR = 1,47 [0,91; 2,35]	0,09 [-0,02; 0,20]
Zmniejszony apetyt	76/222 (34%)	34/110 (31%)	1,11 [0,79; 1,55]	0,03 [-0,07; 0,14]	3/222 (1%)	2/110 (2%)	0,74 [0,13; 4,38] OR = 0,74 [0,12; 4,49]	-0,005 [-0,03; 0,02]
Ból ^f	63/222 (28%)	20/110 (18%)	1,56 [1,00; 2,44]	NNH = 9 [5; 115]	1/222 (<1%)	3/110 (3%)	0,17 [0,02; 1,57] OR = 0,16 [0,02; 1,57]	-0,02 [-0,05; 0,01]
Wymioty	60/222 (27%)	25/110 (23%)	1,19 [0,79; 1,79]	0,04 [-0,05; 0,14]	1/222 (<1%)	1/110 (1%)	0,50 [0,03; 7,85] OR = 0,49 [0,03; 7,96]	-0,005 [-0,02; 0,02]
Zaparcia	54/222 (24%)	26/110 (24%)	1,03 [0,68; 1,55]	0,01 [-0,09; 0,10]	0/222 (0%)	0/110 (0%)	x	x
Hipoproteinemia ^g	53/222 (24%)	15/110 (14%)	1,75 [1,03; 2,96]	NNH = 9 [5; 58]	0/222 (0%)	0/110 (0%)	x	x
Kaszel ^h	49/222 (22%)	14/110 (13%)	1,73 [1,00; 3,00]	NNH = 10 [5; 93]	1/222 (<1%)	1/110 (1%)	0,50 [0,03; 7,85] OR = 0,49 [0,03; 7,96]	-0,005 [-0,02; 0,02]

Dane pochodzą z publikacji Lu 2024 [22]. Przedstawiono TEAE występujące u co najmniej 20% pacjentów. Mediana okresu obserwacji 16,1 mies.

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparagininowa.

a) Termin niedokrwistość obejmował niedokrwistość, zmniejszenie poziomu hemoglobiny i zmniejszenie liczby czerwonych krwinek; b) Termin leukopenia obejmował zmniejszoną liczbę białych krwinek i leukopenia; c) Termin trombocytopenia obejmował zmniejszoną liczbę płytek krwi i trombocytopenię; d) Termin zmęczenie obejmował astenię, złe samopoczucie i osłabienie; e) Termin neutropenia obejmował zmniejszenie liczby neutrofilów i neutropenię; f) Termin ból obejmował ból pleców, ból klatki piersiowej o pochodzeniu innym niż kardiologiczne, ból stawów, ból kończyn, ból kości, ból szyi, ból i skurcze mięśni i ból boku; g) Termin hipoproteinemia obejmował hipalbuminemię i hipoproteinemię; h) Termin kaszel obejmował kaszel i kaszel z wydzieliną.

Wartość OR raportowana przez autorów badania.

5.1.6. Jakość życia pacjentów

Jakość życia pacjentów uczestniczących w badaniu RATIONALE-304 została oceniona za pomocą kwestionariuszy EORTC-QLQ-C30 i EORTC-QLQ-LC13. Leczenie z zastosowaniem TIS w skojarzeniu z PMX i P w porównaniu z P-CTH przyczyniło się do znaczącej statystycznie poprawy globalnej jakości życia oraz zmniejszenia nasilenia objawów choroby.

W grupie TIS + PMX + P w porównaniu z P-CTH wykazano znaczącą statystycznie poprawę globalnej jakości życia pacjentów ocenianą kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 w 18. tygodniu leczenia (Tabela 20, Wykres 3).

W 18. tygodniu leczenia obserwowano także istotne statystycznie obniżenie nasilenia kaszlu i bólu w klatce piersiowej w grupie TIS + PMX + P w porównaniu z P-CTH ocenianych kwestionariuszem EORTC-QLQ-LC-13 (Tabela 21).

Tabela 20.
Średnia zmiana wyników^a globalnej oceny jakości życia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w 12. i 18. tygodniu badania RATIONALE-304 dla porównania bezpośredniego TIS + PMX + P vs P-CTH stosowanych w leczeniu 1. linii nieplaskonabłonkowego NDRP niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1

OI [tyg.]	TIS + PMX + P		P-CTH		TIS + PMX + P vs P-CTH	p [*]
	N	Średnia LSM [95% CI] ^a	N	Średnia LSM [95% CI] ^a	Różnica średniej LSM [95% CI] ^a	
12	222	0,9 [-2,0; 3,8]	110	-3,0 [-7,3; 1,2]	3,9 [-0,9; 8,7]	0,1069
18	222	2,8 [0,0; 5,6]	110	-2,9 [-7,1; 1,3]	5,7 [1,0; 10,5]	0,0183

Dane pochodzą z publikacji Lu 2022a [15]. Mediana okresu obserwacji: 9,8 mies.

^{*}Wartość raportowana przez autorów badania.

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

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

Tabela 21.
Średnia zmiana wyników^a kwestionariusza EORTC QLQ-L13 w 12. i 18. tygodniu badania RATIONALE-304 dla porównania bezpośredniego TIS + PMX + P vs P-CTH stosowanych w leczeniu 1. linii nieplaskonabłonkowego NDRP niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1

OI [tyg.]	TIS + PMX + P		P-CTH		TIS + PMX + P vs P-CTH	p*
	N	Średnia LSM [95% CI]*	N	Średnia LSM [95% CI]*	Różnica średnich LSM [95% CI]*	
Kaszel ^b						
12	222	13 [-16,6; -9,4]	110	-10,8 [-15,7; -5,9]	-2,2 [-7,4; 3,1]	0,4161
18	222	-15,6 [-19,2; -12,0]	110	-9,8 [-15,1; -4,5]	-5,9 [-11,6; -0,1]	0,0444
Dysfagia ^b						
12	222	-0,1 [-1,6; 1,3]	110	0,0 [-2,0; 2,1]	-0,2 [-2,5; 2,1]	0,8855
18	222	-1,1 [-2,6; 0,4]	110	-0,5 [-2,7; 1,7]	-0,6 [-3,0; 1,7]	0,6021
Duszność ^b						
12	222	-1,4 [-3,5; 0,6]	110	-0,3 [-3,2; 2,6]	-1,2 [-4,4; 2,1]	0,4807
18	222	-1,6 [-3,9; 0,6]	110	2,2 [-1,3; 5,7]	-3,8 [-7,8; 0,1]	0,0585
Krwioplucie ^b						
12	222	-3,6 [-5,3; -2,0]	110	-4,0 [-6,2; -1,9]	0,4 [-1,7; 2,6]	0,6997

OI [tyg.]	TIS + PMX + P		P-CTH		TIS + PMX + P vs P-CTH	P*
	N	Średnia LSM [95% CI]*	N	Średnia LSM [95% CI]*	Różnica średnich LSM [95% CI]*	
18	222	-4,6 [-6,3; -3,0]	110	-4,0 [-6,2; -1,8]	-0,7 [-2,7; 1,4]	0,5318
Ból ramienia lub barku^b						
12	222	-6,9 [-9,9; -3,9]	110	-6,5 [-10,6; -2,4]	-0,4 [-4,9; 4,1]	0,8679
18	222	-6,1 [-9,8; -2,5]	110	-4,7 [-10,2; 0,7]	-1,4 [-7,4; 4,6]	0,6391
Ból w klatce piersiowej^b						
12	222	-7,4 [-10,4; -4,5]	110	-4,2 [-8,3; -0,2]	-3,2 [-7,6; 1,2]	0,1562
18	222	-8,1 [-11,1; -5,1]	110	-1,9 [-6,2; 2,4]	-6,2 [-10,8; -1,6]	0,0082
Neuropatia obwodowa^b						
12	222	-1,6 [-3,5; 0,3]	110	1,1 [-1,5; 3,7]	-2,6 [-5,5; 0,2]	0,0667
18	222	-0,3 [-2,4; 1,9]	110	1,1 [-2,1; 4,4]	-1,4 [-4,9; 2,1]	0,4287

Dane pochodzą z publikacji Lu 2022a [15]. Mediana okresu obserwacji: 9,8 mies.

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

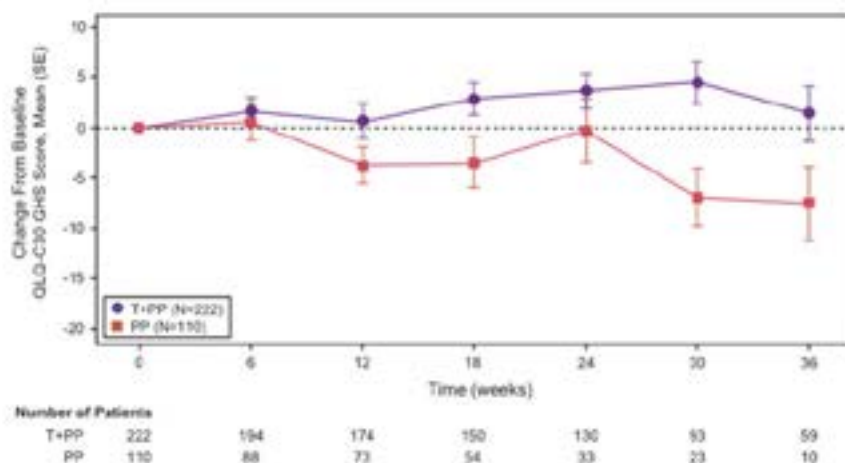
*Wartość raportowana przez autorów badania.

a) Zmiana względem wartości wyjściowych.

b) Wynik ujemny oznacza poprawę.

Wykres 3.

Średnia najmniejszych kwadratów (LSM) dla zmiany wartości globalnej jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w stosunku do wartości wyjściowej dla porównania bezpośredniego TIS + PMX + P vs P-CTH stosowanych w leczeniu 1. linii niepłaskonabłonkowego NDRP niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1



Źródło grafiki: publikacja Lu 2022a [15]. Mediana okresu obserwacji: 9,8 mies.

5.2. Porównanie pośrednie

5.2.1. Progresja choroby

[REDACTED]

[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]	

[REDACTED]

5.2.2. Przeżycie całkowite

[REDACTED]

[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]	

[REDACTED]

5.2.3. Odpowiedź na leczenie

Stosowanie TIS + PMX + P u pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 ($\geq 50\%$) przyczyniło się do uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) u wysokiego, bo wynoszącego 70% odsetka pacjentów. W przypadku komparatorów ORR uzyskiwano u 39–45% pacjentów. U 9% pacjentów terapia skojarzona TIS przyczyniła się do wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie. Spośród komparatorów porównywalny odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie (8%) wystąpił w przypadku leczenia CEM, natomiast w przypadku pozostałych terapii ten rodzaj odpowiedzi obserwowany był u znikomej części pacjentów. Uzyskiwana odpowiedź na leczenie TIS + PMX + P była długotrwała – przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 16 mies. mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie nie została osiągnięta. Przy uwzględnieniu zbliżonych okresów obserwacji mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie nie uzyskano także w przypadku PBR i ATEZO. Natomiast w przypadku CEM i CEM+ PMX/PAC + P uzyskiwano mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie i wyniosły one odpowiednio 23,6 mies. i 15,6 mies. (Tabela 24).

W porównaniu pośrednim metodą Büchera uwzględniającym populację docelową nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy TIS + PMX + P i CEM+ PMX/PAC + P w zakresie ORR (Tabela 25).

Tabela 24.

Odpowiedź na leczenie u pacjentów w 1. linii leczenia nieplaskonabłonkowego NDRP i wysoką ekspresją PD-L1 (≥50%)

Terapia	Badanie		Mediana okresu obserwacji	Pacjenci z nieplask. NDRP (%)	ORR	CR	PR	SD	DCR	PD	DOR* (mies.)
PD-L1 ≥50%											
TIS + PMX + P	RATIONALE-304 ^a		16,1 mies.	100%	52/74 (70%)	7/74 (9%)	45/74 (61%)	bd	bd	bd	NE [13,2; NE]
PBR	KEYNOTE-024 ^b		11,2 mies.	81% ^b	69/154 (45%)	6/154 (4%)	63/154 (41%)	38/154 (25%)	107/154 (69%)	34/154 (22%)	NR (1,9–14,5) ^a
	KEYNOTE-042 ^c		12,8 mies.	64% ^d	118/299 (39%)	2/299 (1%)	116/299 (39%)	88/299 (29%)	206/299 (69%)	55/299 (18%)	20,2 (2,1–37,0) ^d
ATEZO	IMpower 110 ^e		15,7 mies.	75%	41/107 (38%)	1/107 (1%)	40/107 (37%)	37/107 (35%)	78/107 (73%)	15/107 (14%)	NE [11,8; NE]
			31,3 mies.		43/107 (40%)	bd	bd	bd	bd	bd	38,9 [16,1; NE]
CEM	EMP OWE R- Lung 1 ^f	Ocena IRC	10,8 mies.	55% ^g	130/356 (37%)	11/356 (3%)	119/356 (33%)	101/356 (28%)	231/356 (65%)	68/356 (19%)	21,0 [14,9; NE]
					136/356 (38%)	5/356 (1%)	131/356 (37%)	121/356 (34%)	257/356 (72%)	47/356 (13%)	bd
		Ocena badacza	34,9 mies. ^h	57% ^a	132/284 (46%)	23/284 (8%)	109/284 (38%)	65/284 (23%)	197/284 (69%)	60/284 (21%)	23,6 mies. [16,8; 33,0]
Nieależnie od ekspresji PD-L1 (brak wyników dla PD-L1 ≥50%)											
CEM+ PMX/PAC + P	EMPOWER-Lung3		16,3 mies. ⁱ	57%	135/312 (43%)	8/312 (3%)	127/312 (41%)	121/312 (39%)	256/312 (82%)	22/312 (7%)	15,6 (12,4–NE) ^a

DCR – wskaźnik kontroli choroby (ang. disease control rate) definiowany jako CR + PR + SD; IRC – niezależna komisja (ang. independent review committee); NE – nie oszacowano (ang. not evaluable).

#mediana [95% CI] chyba, że zaznaczono inaczej *mediana (zakres); §Dane dotyczą pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥1% (N=637), mediana okresu obserwacji: 14,0 mies.;

a) Dane pochodzą z raportu EMA oceniającego produkt leczniczy Tevimbra [26].

b) Dane pochodzą z raportu EMA oceniającego produkt leczniczy Keytruda [33].

c) Dane pochodzą z raportu EMA oceniającego produkt leczniczy Keytruda [34].

d) Dane pochodzą z raportu EMA oceniającego produkt leczniczy Tecentriq [66].

e) Dane pochodzą z raportu EMA oceniającego produkt leczniczy Libtayo [42].

f) Dane pochodzą z raportu EMA oceniającego produkt leczniczy Libtayo [46].

g) Dane pochodzą z publikacji Ozguroglu 2023; dane dotyczą populacji po ponownej weryfikacji statusu PD-L1

h) Dane pochodzą z publikacji Reck 2019 [67].

i) Dane pochodzą z publikacji Mok 2019 [35].

j) Dane pochodzą z publikacji Sezer 2021 [39].

k) Dane pochodzą z publikacji Gogishvili 2022 [43].

l) Dane pochodzą z publikacji Herbst 2020 [68].

Tabela 25.

Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) dla porównania pośredniego TIS + PMX + P vs CEM+ PMX/PAC + P u pacjentów w 1. linii leczenia nieplaskonablonkowego NDRP i ekspresja PD-L1 $\geq 50\%$) – wyniki porównania metodą Büchera

Mediana okresu obserwacji	HR [95% CI]		
	TIS + PMX + P	CEM + CEM+ PMX/PAC + P	TIS + PMX + P vs CEM+ PMX/PAC + P
16,1. vs 28,4 mies.	2,30 [1,38; 3,85]	2,19 [1,13; 4,27]	1,05 [0,45; 2,43]

Szczegóły porównania pośredniego przedstawiono w Aneksie (Aneks C).

5.2.4. Zdarzenia niepożądane

[illegible]

U wszystkich pacjentów leczonych TIS + PMX + P wystąpiło co najmniej jedno TEAE. W przypadku pacjentów stosujących komparatory TEAE wystąpiły u 88–96% osób. Zdarzenia ≥ 3 . stopnia wystąpiły odpowiednio u 69% i 43–50% pacjentów stosujących TIS + PMX + P, PBR, ATEZO, CEM oraz CEM+ PMX/PAC + P. SAE wystąpiły u zbliżonego odsetka pacjentów leczonych TIS + PMX + P i monoterapią PBR i ATEZO – odpowiednio u 39% i 32–44% pacjentów. Niższe odsetki SAE raportowano u pacjentów leczonych CEM w monoterapii lub w skojarzeniu (25–28%; Tabela 27).

Szczegółowe dane dotyczące TEAE wykazały, że u pacjentów leczonych TIS + PMX + P najczęściej raportowanymi zdarzeniami o nasileniu ≥ 3 . stopnia były zdarzenia hematologiczne m.in. zmniejszenie liczby neutrofilów (26%), neutropenia (24%), zmniejszenie liczby białych krwinek (14%). U pacjentów leczonych PBR, ATEZO, CEM lub CEM + PMX/PAC + P także najczęściej raportowanymi TEAE ≥ 3 . stopnia były zdarzenia hematologiczne, ale w większości występowały u kilku-kilkunastu procent pacjentów (Tabela 27).

Tabela 27.
Zdarzenia niepożądane dla TIS + PMX + P oraz komparatorów – zestawienie wyników

Punkt końcowy	TIS + PMX + P	CEM + PMX/PAC	PBR		ATEZO	CEM
	RATIONALE-304 ^a	EMPOWER Lung-3 ^b	KEYNOTE-024 ^{c,d}	KEYNOTE0-42 ^{e,f}	IMpower110 ^f	EMPOWER Lung-1 ^g
	n/N (%)					
TEAE ogółem	222/222 (100%)	299/312 (96%)	148/154 (96%)	610/636 (96%)	263/286 (92%)	313/355 (88%)
TEAE ≥3. st.	154/222 (69%)	136/312 (44%)	82/154 (53%)	318/636 (50%)	bd	132/355 (37%)
TEAE prowadzące do zaprzestania terapii	68/222 (31%)	16/312 (5%)	bd	bd	21/286 (7%)	23/355 (7%)
TEAE prowadzące do zgonu	9/222 (4%)	19/312 (6%)	bd	bd	12/286 (4%)	34/355 (10%)
TEAE prowadzące do modyfikacji leczenia	158/222 (71%)	13/312 (4%)	bd	bd	90/286 (32%)	100/355 (28%)
SAE ogółem	87/222 (39%)	79/312 (25%)	68/154 (44%)	259/636 (41%)	91/286 (32%)	100/355 (28%)
SAE uznane za związane z leczeniem	52/222 (23%)	bd	33/154 (21%)	87/636 (14%)	27/286 (9%)	bd
TRAE ogółem	222/222 (100%)	bd	113/154 (73%)	399/636 (63%)	180/286 (63%)	bd
TRAE ≥3. st.	143/222 (64%)	bd	41/154 (27%)	113/636 (18%)	bd	bd
TRAE prowadzące do zgonu	4/222 (2%)	bd	bd	bd	0/286 (0%)	bd

- a) Dane pochodzą z raportu z raportu EMA EPAR oceniającego TIS [26]. Mediana okresu obserwacji wynosiła 16,1 mies.
b) Dane pochodzą z raportu EMA EPAR oceniającego CEM+ PMX/PAC + P [46]. Mediana okresu obserwacji wynosiła 16,3 mies.
c) Dane pochodzą z raportów z raportu EMA oceniającego PBR [33, 34].
d) Mediana okresu obserwacji wynosiła 11,2 mies.
e) Mediana okresu obserwacji wynosiła 12,8 mies.
f) Dane pochodzą z raportu EMA oceniającego ATEZO [38]. Mediana okresu obserwacji wynosiła ok. 15 mies.
g) Dane pochodzą z raportu EMA oceniającego CEM [42]. Mediana okresu obserwacji wynosiła 10,8 mies.

Tabela 28.

Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane (TEAE) ≥ 3 .^a stopnia dla TIS + PMX + P oraz komparatorów – zestawienie wyników

Punkt końcowy	TIS + P-CTH	CEM+ PMX/PAC + P	PBR		ATEZO	CEM
	RATIONALE-304 ^a	EMPOWER Lung-3 ^a	KEYNOTE-024 ^{d,e}	KEYNOTE0-42 ^{d,f}	IMpower110 ^g	EMPOWER Lung-1 ^h
	n/N (%)					
Niedokrwistość	33/222 (15%)	31/312 (10%)	7/154 (5%)	17/636 (3%)	5/286 (2%)	12/355 (3%)
Leukopenia	24/222 (11%)	3/312 (1%)	bd/154 (<1%)	bd/636 (<1%)	1/286 (<1%)	1/355 (<1%)
Trombocytopenia	25/222 (11%)	8/312 (3%)	0/154 (0%)	bd/636 (<1%)	1/286 (<1%)	0/355 (0%)
Neutropenia	53/222 (24%)	18/312 (6%)	0/154 (0%)	bd/636 (<1%)	2/286 (<1%)	2/355 (<1%)
Zapalenie płuc	13/222 (6%)	9/312 (3%)	3/154 (2%)	47/636 (7%)	7/286 (2%)	17/355 (5%)
Zmniejszenie liczby białych krwinek	30/222 (14%)	10/312 (3%)	0/154 (0%)	bd/636 (<1%) ^j	bd/289 (<2%) ^j	0/355 (0%)
Zmniejszenie liczby neutrofilów	57/222 (26%)	bd/312 (<5%) ^j	0/154 (0%)	bd/636 (<1%) ^j	0/286(0%) ^k	1/355 (<1%)
Zmniejszenie liczby płytek krwi	19/222 (9%)	3/312 (1%)	0/154 (0%)	bd/636 (<1%) ^j	0/286 (0%) ^k	0/355 (0%)

a) Przedstawiono TEAE ≥ 3 . st. Występujące u co najmniej 5% pacjentów leczonych jedną z analizowanych terapii.

b) Dane pochodzą z raportu EMA EPAR dotyczącego oceny TIS [26].

c) Dane pochodzą z raportu EMA EPAR oceniającego CEM+ PMX/PAC + P [46]. Mediana okresu obserwacji wynosiła 16,3 mies.

d) Dane pochodzą z raportów EMA EPAR dotyczących oceny PBR [33, 34].

e) Mediana okresu obserwacji wynosiła 11,2 mies.

f) Mediana okresu obserwacji wynosiła 12,8 mies.

g) Dane pochodzą z raportu EMA oceniającego ATEZO [38]. Mediana okresu obserwacji wynosiła ok. 15 mies.

h) Dane pochodzą z raportu EMA oceniającego CEM [42]. Mediana okresu obserwacji wynosiła 10,8 mies.

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

k) Dane pochodzą z publikacji Herbst 2020 (mediana okresu obserwacji odpowiadająca tej, która została uwzględniona w raporcie EMA) [7].

6. Ocena korzyści klinicznej

Ocenę korzyści klinicznej przeprowadzono dla badania rejestracyjnego RATIONALE-304 zgodnie z algorytmem do oceny korzyści klinicznej wg ESMO – *Magnitude of Clinical Benefit Scale*, v. 1.1 (ESMO-MCBS) [69]. Do oceny zastosowano formularz 2b, przeznaczony do oceny terapii prawdopodobnie nieprowadzącej do wyleczenia i która jest oceniana w badaniu, w którym pierwszorzędnym punktem końcowym jest PFS.

Maksymalna ocena korzyści klinicznej dla formularza nr 2b to 4 i świadczy o najwyższej korzyści klinicznej ocenianej interwencji. Wg ESMO-MCBS dla badania RATIONALE-304 uzyskano najwyższy wynik (Rysunek 7), a więc 4 co wskazuje na bardzo wysoką korzyść kliniczną TIS + PMX + P [70].

Rysunek 7.

Ocena korzyści klinicznej ESMO-MCBS dla TIS + PMX + P w badaniu RATIONALE-304 [70].

The image shows a screenshot of the ESMO-MCBS RATIONALE 304 form. The form is divided into two main sections: 'PRELIMINARY SCORE' and 'SCORE'. The 'PRELIMINARY SCORE' section shows a score of 4, and the 'SCORE' section shows a score of 4. The form includes sections for Durative, Non-Durative, Adjustments, and Information. The 'Adjustments' section shows a score of 4, and the 'Information' section provides details about the trial and the treatment.

Tislelizumab RATIONALE 304

PRELIMINARY SCORE

DURATIVE

NON-DURATIVE

ADJUSTMENTS

Quality of life

Improved QoL

Serious and disabling adverse effects

Other adjustments

SCORE

DURATIVE

Overall Survival - Disease-Free Survival - Pathological Complete Response

NON-DURATIVE

Overall Survival

Progression-Free Survival

Non-Intensely Improved Quality of Life or Reduced Adverse Events - Response Rate

Overall Response Rate - Duration of Response

Overall Survival - Disease-Free Survival - Pathological Complete Response

INFORMATION

Tumour type: Thoracic Malignancy

Therapeutic indication: Tislelizumab in combination with pembrolizumab and platinum-containing ChT is indicated for the first line treatment of adult patients with NSCLC whose tumours have PD-L1 expression or ≥50% of tumour cells with EGFR or ALK positive mutations and who have locally advanced NSCLC and are not candidates for surgical resection or platinum-based chemoradiation, or metastatic NSCLC

Experimental Arm: Tislelizumab + Pembrolizumab + platinum-containing ChT

Control Arm: Pembrolizumab + platinum-containing ChT

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

7. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania tislelizumabu, pembrolizumabu, atezolizumabu, cemiplimabu i P-CTH: cisplatyny, karboplatyny, etopozyny, winorelbiny, gemcytabiny, docetakselu, paklitakselu i pemetreksedu opublikowanych na stronach:

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

TISLELIZUMAB

Na stronie URPL zidentyfikowano informacje o przyjętych przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC; ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) zmianach w treści ChPL i ulotek produktu leczniczego zawierającego tislelizumab. Modyfikacje treści dokumentów dotyczyły dodania informacji o zdarzeniach niepożądanych: celiakii występującej rzadko ($\leq 1/1000$) i związanych z nią objawach oraz o występującej z nieznaną częstotliwością zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki [71].

Na stronie EMA odnaleziono komunikaty PRAC dotyczące zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem tislelizumabu – celiakii i niewydolności trzustki oraz twardziny (Tabela 29).

Strony pozostałych agencji nie podają komunikatów bezpieczeństwa dotyczących tislelizumabu.

Tabela 29.
Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa dotyczących TIS

Data	Treść komunikatu	Ref.
URPL		
Maj 2024	Aktualizacja ChPL i ulotki produktu leczniczego o informacje na temat występowania celiakii i niewydolności trzustki podczas stosowania ATEZO, CEM, PBR i TIS	[71]
EMA		
Styczeń 2025	Sygnały o występowaniu twardziny układowej i ograniczonej podczas stosowania przeciwciał, m.in. ATEZO, CEM, PBR i TIS	[72]
Sierpień 2024	Sygnały o występowaniu mikroangiopatii zakrzepowej podczas stosowania ATEZO, CEM, PBR i TIS	[73]
Czerwiec 2024, kwiecień 2024	Sygnały o występowaniu celiakii podczas stosowania ATEZO, CEM, PBR i TIS Sygnały o występowaniu niewydolności trzustki podczas stosowania ATEZO, CEM, PBR i TIS	[74, 75]

PEMBROLIZUMAB

Na stronie URPL odnaleziono komunikaty o przyjętych przez PRAC zmianach w treści ChPL oraz ulotki produktu leczniczego, dotyczące celiakii, niewydolności trzustki, zapalenia naczyń i zespołu Sjögrena (Tabela 30).

Na stronie MHRA odnaleziono komunikat z 2017 roku o raportowanych odrzuceniach przeszczepu u pacjentów leczonych pembrolizumabem [76].

Komunikaty dotyczące PBR opublikowane na stronach EMA i FDA dotyczą m.in. występowania twardziny, celiakii, zespołu rozpadu guza i mikroangiopatii. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 30).

Tabela 30.
Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa dotyczących PBR

Data	Treść komunikatu	Ref.
URPL		
Maj 2024	Aktualizacja ChPL i ulotki produktu leczniczego o informacje na temat występowania celiakii i niewydolności trzustki podczas stosowania ATEZO, CEM, PBR i TIS	[71]
Styczeń 2021	Aktualizacja ChPL i ulotki produktu leczniczego o informacje na temat występowania zapalenia naczyń	[77]
Październik 2020	Aktualizacja ChPL i ulotki produktu leczniczego o informacje na temat występowania zespołu Sjögrena	[78]
EMA		
Styczeń 2025	Sygnały o występowaniu twardziny układowej i ograniczonej podczas stosowania przeciwciał, m.in. ATEZO, CEM, PBR i TIS	[72]
Sierpień 2024	Sygnały o występowaniu mikroangiopatii zakrzepowej podczas stosowania ATEZO, CEM, PBR i TIS	[73]
Czerwiec 2024, kwiecień 2024	Sygnały o występowaniu celiakii podczas stosowania ATEZO, CEM, PBR i TIS Sygnały o występowaniu niewydolności trzustki podczas stosowania ATEZO, CEM, PBR i TIS	[74, 75]
Sierpień 2023, maj 2023	Sygnały o występowaniu zespołu przeziębienia włóśniaków	[79, 80]
FDA		
2022	Komunikat o potencjalnym zagrożeniu rogówką kolczystokomórkowym	[81]
2021	Komunikat o potencjalnym zagrożeniu zespołem rozpadu guza	[82]
2021	Komunikat o potencjalnym zagrożeniu martwiczym zapaleniem powięzi	[83]
2021	Komunikat o potencjalnym zagrożeniu występowaniem twardziny i stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych	[84]

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) [85]. 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 [71].

Na stronie brytyjskiej agencji MHRA odnaleziono komunikat dotyczący atezolizumabu o treści zbliżonej do komunikatu URPL na temat ryzyka ciężkich niepożądanych reakcji skórnych [86].

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 31).

Tabela 31.
Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa dotyczących ATEZO

Data	Treść komunikatu	Ref.
URPL		
Maj 2024	Aktualizacja ChPL i ulotki produktu leczniczego o informacje na temat występowania celiakii i niewydolności trzustki podczas stosowania przeciwciał, m.in. ATEZO, CEM i TIS	[71]
Marzec 2021	Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia: ryzyko ciężkich niepożądanych reakcji skórnych	[85]
MHRA		
Czerwiec 2021	Zgłoszenia przypadków ciężkich skórnych reakcji niepożądanych: zespołu Stevensa - Johnsona i toksycznej nekrolizy naskórka	[86]
EMA		
Styczeń 2025	Sygnały o występowaniu twardziny układowej i ograniczonej podczas stosowania przeciwciał, m.in. ATEZO, NIV, TIS	[72]
Sierpień 2024	Sygnały o występowaniu mikroangiopatii zakrzepowej podczas stosowania przeciwciał, m.in. ATEZO, NIV i TIS	[73]
Czerwiec 2024, kwiecień 2024	Sygnały o występowaniu celiakii podczas stosowania przeciwciał, m.in. ATEZO, NIV i TIS Sygnały o występowaniu niewydolności trzustki podczas stosowania przeciwciał, m.in. ATEZO, NIV i TIS	[74, 75]
Luty 2024	Zalecenie aktualizacji ChPL w celu zmiany ostrzeżenia dotyczącego ryzyka wystąpienia AE o podłożu immunologicznym u pacjentów z historią wcześniejszej choroby autoimmunologicznej	[87]
Lipiec 2023	Aktualizacja ChPL: dodanie ostrzeżenia dotyczącego zapalenia rdzenia kręgowego i niedowładu nerwu twarzowego o podłożu immunologicznym oraz dodanie rzadko występujących AE: niedowład nerwu twarzowego i zapalenia rdzenia kręgowego i często występującego AE: suchość w ustach	[88]
Kwiecień 2023	Aktualizacja ChPL: dodanie AE: zaburzenia osierdzia, występującego często (monoterapia) i niezbyt często (w leczeniu skojarzonym)	[89]
Marzec 2023	Zalecenie aktualizacji ChPL w celu dodania ostrzeżenia o limfocytozie hemofagocytarnej i uwzględnienie jej jako rzadko występującego AE oraz dodanie ostrzeżenia o ryzyku perforacji przewodu pokarmowego związanego z zapaleniem okrężnicy	[90]
Sierpień 2022	Zalecenie aktualizacji ChPL i dodanie zalecenia przerwania stosowania ATEZO w przypadku wystąpienia zapalenia mięśnia sercowego ≥ 2 stopnia oraz zalecenia monitorowania pacjentów z podejrzeniem zapalenia mięśnia sercowego Sygnały o występowaniu zapalenia nerwu wzrokowego	[91]
Marzec 2022, luty 2022, grudzień 2020	Sygnały o zapaleniu pęcherza o podłożu immunologicznym podczas stosowania przeciwciał, m.in. ATEZO, NIV	[92–94]
Marzec 2022	Sygnały o występowaniu stwardniającego zapalenia dróg żółciowych	[92]
Wrzesień 2021	Zalecenie aktualizacji ChPL w celu dodania pemfigoidu jako AE występującego rzadko	[95]
FDA		
2022	Komunikat o potencjalnym zagrożeniu rogówką kolczystokomórkowym	[81]
2021	Komunikat o potencjalnym zagrożeniu zespołem rozpadu guza	[82]

Data	Treść komunikatu	Ref.
2021	Komunikat o potencjalnym zagrożeniu występowaniem twardziny i stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych	[84]

CEMIPLIMAB

Na stronie URPL odnaleziono komunikat z maja 2024 roku o przyjętych przez PRAC zmianach w treści ChPL. Zmiany obejmowały dodanie celiakii jako zdarzenia niepożądanego występującego z nieznaną częstością [71].

Na stronie MHRA nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dla CEM. Komunikaty opublikowane przez EMA i FDA dotyczyły m.in. twardziny, celiakii niewydolności trzustki. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 32).

Tabela 32.
Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa dotyczących CEM

Data	Treść komunikatu	Ref.
URPL		
Maj 2024	Aktualizacja ChPL i ulotki produktu leczniczego o informacje na temat występowania celiakii i niewydolności trzustki podczas stosowania przeciwciał, m.in. ATEZO, PBR, CEM i TIS	[71]
EMA		
Styczeń 2025	Sygnały o występowaniu twardziny układowej i ograniczonej podczas stosowania przeciwciał, m.in. ATEZO, PBR, CEM, TIS	[72]
Sierpień 2024	Sygnały o występowaniu mikroangiopatii zakrzepowej podczas stosowania przeciwciał, m.in. ATEZO, PBR, CEM i TIS	[73]
Czerwiec 2024, kwiecień 2024	Sygnały o występowaniu celiakii podczas stosowania przeciwciał, m.in. ATEZO, PBR, CEM i TIS	[74, 75]
	Sygnały o występowaniu niewydolności trzustki podczas stosowania przeciwciał, m.in. ATEZO, PBR, CEM i TIS	
Lipiec 2023	Zalecenie aktualizacji ChPL w celu dodania ostrzeżenia o limfhistiocytozie hemofagocytarnej i uwzględnienie jej jako AE występującego z nieznaną częstością	[88]
FDA		
2022	Komunikat o potencjalnym zagrożeniu rakiem kółczystokomórkowym	[81]
2021	Komunikat o potencjalnym zagrożeniu zespołem rozpadu guza	[82]
2021	Komunikat o potencjalnym zagrożeniu występowaniem twardziny i stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych	[84]

CISPLATYNA

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

KARBOPLATYNA

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

ETOPOZYD

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

WINORELBINA

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

GEMCYTABINA

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

DOCETAKSEL

Na stronie FDA zidentyfikowano komunikat bezpieczeństwa z 2021 roku dotyczący ryzyka występowania rambdomiolizy u pacjentów stosujących produkt leczniczy Taxotere zawierający docetaksel [83]. W zaleceniach PRAC z 2020 roku odnaleziono rekomendację aktualizacji ChPL Taxotere i dodanie informacji o występowaniu zespołu rozpadu guza i zapalenia mięśni [96]. Na stronach pozostałych agencji regulatorowych nie zidentyfikowano komunikatów na temat bezpieczeństwa docetakselu.

PAKLITAKSEL

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

PEMETREKSED

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

8. Opracowania wtórne

Do analizy klinicznej włączono 2 przeglądy systematyczne uwzględniające populację docelową niniejszej analizy. Charakterystykę odnalezionych opracowań wraz najważniejszymi wnioskami przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 33). Przegląd systematyczny Chen 2023 uzyskał ocenę krytycznie niską, a Girard 2025 niską wg skali AMSTAR II (Tabela 34).

W przeglądzie systematycznym Chen 2023 wykazano istotną statystycznie przewagę TIS + PMX + P w porównaniu z P-CTH w odniesieniu do PFS (HR = 0,31 [95% CI 0,17; 0,56]). Odnosnie do PFS TIS + PMX + P wykazano brak znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy TIS + PMX + P i pembrolizumabem oraz cemiplimabem w monoterapii (odpowiednio HR = 0,56 [0,28; 1,13], HR = 0,51 [0,24; 1,05]). Spośród ocenianych terapii TIS + PMX + P charakteryzował się największym prawdopodobieństwem (31%) bycia najskuteczniejszą terapią w zakresie PFS. Należy zaznaczyć, że dane zaprezentowane w przeglądzie Chen 2023 uwzględniały dane z badań opublikowanych przed październikiem 2022 roku, w tym dane z badania RATIONALE-304 dla schematu TIS + PMX + P obejmowały 16-miesięczną medianę okresu obserwacji. Niniejsza analiza kliniczna uwzględnia najnowsze dane z prawie 40-miesięczną medianą okresu obserwacji badania RATIONALE-304 [27].

Wyniki przeglądu systematycznego Girard 2025 zgodne z wynikami niniejszej analizy klinicznej i potwierdziły wysoką skuteczność TIS + PMX + P w populacji pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP i wysoką ekspresją PD-L1. Wykazano znamiennej statystycznie przewagę nad PBR w monoterapii w zakresie OS oraz znamiennej statystycznie przewagę w PFS zarówno nad PBR i CEM w monoterapii [28].

Tabela 33.
Charakterystyka i ocena AMSTAR II przeglądów systematycznych włączonych do analizy klinicznej

Cel	Źródła informacji med. (data przeszukania)	Porównywane interwencja	Liczba badań (liczba pacjentów)	Wnioski	Ocena w skali AMSTAR II
Chen 2023 [27]					
Ocena skuteczności leków z grupy inhibitorów punktów kontrolnych w 1. linii leczenia zaawansowanego NDRP o typie nieplaskonabłonkowym z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ (przegląd systematyczny i NMA)	PubMed, Cochrane Library, Web of Science, Embase. Przeszukanie prowadzono 15 października 2022	12 schematów leczenia zawierających ICI w monoterapii i w skojarzeniu z CTH Analizowane ICI: • tislelizumab, • atezolizumab, • camrelizumab, • bewacyzumab, • pembrolizumab, • ipilimumab, • sintilimab, • cemiplimab, • niwolumab	11 RCT (2037)	Wyniki NMA wykazały, że spośród wszystkich ocenianych schematów TIS + PMX + P ma najwyższe prawdopodobieństwo bycia najskuteczniejszą terapią w porównaniu ze schematem referencyjnym tj. P-CTH względem PFS (31-procentowe prawdopodobieństwo) w populacji pacjentów z nieplaskonabłonkowym NDRP i wysoką ekspresją PD-L1 (≥ 50) PD-L1. Wykazano znamiennej statystycznie przewagę schematu TIS + PMX + P nad P-CTH w odniesieniu do PFS (HR = 0,31 [95% CI 0,17; 0,56]) i brak znamiennej statystycznie różnicy w zakresie PFS pomiędzy TIS + PMX + P i pembrolizumabem oraz cemiplimabem w monoterapii (odpowiednio HR = 0,56 [0,28; 1,13], HR = 0,51 [0,24; 1,05]*).	Krytycznie niska
Girard 2025 [28]					
Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa tislelizumabu i innych leków z grupy inhibitorów punktów kontrolnych (anty-PD(L)-1 w 1. linii NDRP (o typie plaskonabłonkowym i nieplaskonabłonkowym) oraz w 2. linii leczenia; niezależnie od typu histologicznego. Przedstawiono odrębne wyniki dla populacji 1. linii NDRP o typie nieplaskonabłonkowym i z wysoką ekspresją PD-L1 ($\geq 50\%$)	PubMed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL®), the Cochrane Database of Systematic Reviews, strony zagranicznych agencji HTA, strony konferencji onkologicznych Ostatnie przeszukanie przeprowadzono w sierpniu 2023 roku	Analizowane ICI w monoterapii lub w skojarzeniu z CTH (NMA): • tislelizumab, • pembrolizumab, • niwolumab, • atezolizumab, • ipilimumab, • durwolumab, • cemiplimab,	20 RCT włączono do NMA	<u>Wnioski dla populacji 1. linii NDRP o typie nieplaskonabłonkowym i z wysoką ekspresją PD-L1 ($\geq 50\%$):</u> Wykazano znamiennej statystycznie przewagę tislelizumabu w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny nad pembrolizumabem w zakresie OS (HR = 0,53 [0,31; 0,92]*. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy tislelizumabem i pozostałymi ICI (między innymi atezolizumabem i cemiplimabem, odpowiednio HR = 0,53 [0,28; 1,02] i HR = 0,60 [0,32; 1,14]*). Tislelizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny przyczynił się do istotnego statystycznie wydłużenia PFS w porównaniu z cemiplimabem (HR = 0,45	Niska

Cel	Źródła informacji med. (data przeszukania)	Porównywane interwencja	Liczba badań (liczba pacjentów)	Wnioski	Ocena w skali AMSTAR II
				[0,24; 0,84] pembrolizumabem HR = 0,49 [0,26; 0,93*]	

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

a) Wartość HR m była raportowana dla porównania komparator vs TIS + P-CTH. W powyższej tabeli przedstawiono wyniki dla porównania TIS + CTH vs komparator po przeliczeniu oryginalnego HR (1/HR).

Tabela 34.
Ocena wiarygodności opracowań wtórnych wg AMSTAR II

Domena	Chen 2023	Girard 2025
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?	TAK	TAK
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z obszernej strategii przeszukiwania literatury?	CZĘŚCIOWO 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?	CZĘŚCIOWO 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?	TAK	TAK
12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?	TAK	TAK
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	TAK
16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?	TAK	TAK
DOMENY KRYTYCZNE:	>1 x NIE	1 x NIE
DOMENY NIEKRYTYCZNE:	1 x NIE	1 x NIE
JAKOŚĆ PRZEGŁĄDU:	KRYTYCZNIE NISKA	NISKA

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

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

9. Wnioski

TIS jest stosowany w skojarzeniu z pemetrekselem i pochodną platyny jest skuteczną opcją terapeutyczną dla pacjentów z wcześniej nieleczonym, zaawansowanym NDRP o niepłaskonabłonkowym typie histologicznym i z wysoką ekspresją PD-L1 ($\geq 50\%$).

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano badanie randomizowane III fazy RATIONALE-304 przeprowadzone wśród pacjentów z wcześniej nieleczonym systemowo zaawansowanym niepłaskonabłonkowym NDRP. Zastosowana przez autorów badania stratyfikacja ze względu na poziom ekspresji PD-L1 ($<1\%$ vs $1\%-49\%$ vs $\geq 50\%$) umożliwiła wnioskowanie dla populacji docelowej niniejszej analizy tj. chorych z obecnością wysokiej ekspresji PD-L1.

W badaniu RATIONALE-304 wykazano istotne statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie leczonej TIS + PMX + P w porównaniu z P-CTH. Stosowanie TIS + PMX + P w porównaniu z P-CTH przyczyniło się do istotnej statystycznie, ponad 70-procentowej redukcji ryzyka progresji choroby,

[REDACTED]

Wyniki badania RATIONALE-304 wykazały, że stosowanie schematu TIS + PMX + P w porównaniu ze schematem P-CTH wiąże się ponadto ze znamienym statystycznie zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie. Podkreślenia wymaga też fakt, że u chorych leczonych TIS + PMX + P przy 16-miesięcznym okresie obserwacji nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie, natomiast u pacjentów otrzymujących P-CTH mediana ta została osiągnięta i wynosi jedynie 8,5 mies.

Leczenie schematem TIS + PMX + P w porównaniu do P-CTH wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia TEAE ≥ 3 st., SAE, SAE uznanych za związane z leczeniem oraz TEAE prowadzących do zaprzestania terapii i TRAE ≥ 3 . st. prowadzących do zaprzestania terapii. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi co najmniej 3. stopnia występującymi w grupie badanej były zdarzenie hematologiczne, m.in. neutropenia, leukopenia, trombocytopenia. W opinii EMA profil bezpieczeństwa TIS odpowiada znanemu profilowi bezpieczeństwa inhibitorów punktów kontrolnych [26].

Wysoka skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa TIS miało odzwierciedlenie w wynikach dotyczących jakości życia pacjentów. Dodanie TIS do PMX i P doprowadziło do znamiennej statystycznie poprawy globalnej jakości życia ocenianej kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30. Obserwowano także istotną statystycznie obniżenie nasilenia kaszlu i bólu w klatce piersiowej u

pacjentów leczonych TIS + PMX + P w porównaniu z P-CTH ocenianych kwestionariuszem EORTC-QLQ-LC-13.

[REDACTED]

[REDACTED].

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

10. Ograniczenia

1. W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano 1 badanie RCT (RATIONALE-304) bezpośrednio porównujące zarejestrowany schemat TIS + PMX + P z P-CTH, która składała się z pemetreksedu skojarzonego z karboplatiną lub cisplatyną. Nie zidentyfikowano badań porównujących interwencję z innymi standardowymi schematami dwulekowej CTH opartej na pochodnych platyny (P-CTH), stanowiących komparator w niniejszej analizie. Należy jednak zaznaczyć, że jak wykazała wstępna analiza kliniczna (APD, Rozdz.6 [4]) pemetreksed skojarzony z pochodną platyny jest co najmniej tak samo skuteczny jak zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej i refundowane w Polsce pozostałe schematy P-CTH. Co więcej u pacjentów z niepłaskonabłonkowym typem histologicznym stosowanie pemetreksedu skojarzonego z pochodną platyny w porównaniu ze schematami z gemcytabiną lub docetakselem wiąże się ze znamienne statystycznie dłuższym przeżyciem całkowitym pacjentów. Zatem na potrzeby raportu HTA zasadne jest założenie, że efekty terapeutyczne uzyskane w grupie kontrolnej badania RATIONALE-304 (PMX+P) odpowiadają efektom uzyskiwanym u pacjentów leczonych P-CTH.
2. Badanie RATIONALE-304 zaprojektowano jako badanie niezaślepienie, co może wpływać na ocenę punktów końcowych w szczególności związanych z progresją choroby i odpowiedzią na leczenie (PFS, ORR, DOR), a także na ocenę jakości życia i profilu bezpieczeństwa. Warto jednak zwrócić uwagę, że ze względu na stosowanie różnych rodzajów terapii o odmiennych profilach bezpieczeństwa (immunoterapia + chemioterapia vs chemioterapia), możliwość zastosowania zaślepienia w badaniu była w pewien sposób ograniczona.
3. Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących TIS + PMX + P z komparatorami zawierającymi immunoterapię, z tego względu konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego, które cechuje się niższą wiarygodnością niż porównanie bezpośrednie.
4. Badanie randomizowane dla interwencji RATIONALE-304 uwzględniało wyłącznie pacjentów pochodzenia azjatyckiego. Niemniej w raporcie EMA oceniającym produkt leczniczy Tevimbra nie wskazano, aby przeprowadzenie badania wyłącznie w tej populacji pacjentów było źródłem niepewności związanej z uzyskanymi wynikami [26]. Ponadto opublikowane analizy w podgrupach przeprowadzone wśród pacjentów stosujących TIS niezależnie od linii leczenia jak i w 2. linii leczenia wykazały brak różnic w zakresie wpływu terapii na przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby u pacjentów pochodzenia innego niż azjatyckie i pochodzenia azjatyckiego [97, 98].
5. W ramach przeprowadzonej analizy nie odnaleziono żadnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pacjentów otrzymujących TIS+PMX+P w leczeniu niepłaskonabłonkowego NDRP w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. Warto jednak zaznaczyć, że terapia została zarejestrowana relatywnie niedawno (rejestracja EMA w kwietniu 2024 roku [99]).

11. Dyskusja

Rak płuca, w tym jego najczęstszy podtyp NDRP to wciąż poważny problem epidemiologiczny, który niesie za sobą znaczne konsekwencje społeczno-ekonomiczne. Tym bardziej ważne jest poszerzanie zakresu nowoczesnego leczenia, w tym terapii celowanych oraz nowo zarejestrowanych leków immunoterapeutycznych.

TIS to zarejestrowany w kwietniu 2024 roku przez EMA lek immunoterapeutyczny z grupy tzw. inhibitorów punktów kontrolnych skierowany przeciw PD-1. Lek w przeciwieństwie do innych obecnie refundowanych w Polsce leków z tej grupy jak PBR, NIV oraz CEM zawiera modyfikację, która ogranicza wiązanie z makrofagami i znosi tzw. zależną od przeciwciał fagocytozę, która odpowiada za potencjalną oporność na leczenie anti-PD1 [100].

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej badanie randomizowane o akronimie RATIONALE-304 na podstawie którego możliwe było porównanie bezpośrednie pomiędzy interwencją TIS + PMX + P i P-CTH. W ramach komparatora P-CTH stosowano PMX + P. Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących interwencję z innymi standardowo stosowanymi w leczeniu niepłaskonabłonkowego NDRP terapiami P-CTH. Niemniej jak wykazano we wstępnej analizie klinicznej (APD, Rozdz.6 [4]) schemat PMX + P cechuje się zbliżoną skutecznością do innych refundowanych i wskazanego przez wytyczne praktyki klinicznej standardowych schematów P-CTH.

Uzyskane mediany PFS w grupie badanej były ponad 3-krotnie dłuższe niż w grupie kontrolnej. Stosowanie TIS + PMX + P w porównaniu z P-CTH przyczyniło się do ponad dwukrotnego zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie. Uzyskana odpowiedź miała charakter długotrwały.

Analiza zdarzeń niepożądanych wykazała, że terapia TIS + PMX + P w porównaniu z P-CTH przyczynia się do zwiększenia ryzyka wystąpienia TEAE ≥ 3 . st. i TRAE ≥ 3 . st., ale w opinii EMA wyniki te odzwierciedlają ogólnie znany i akceptowalny profil toksyczności inhibitorów punktów kontrolnych oraz ich skojarzenia z P-CTH [26].

Wysoką skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa schematu TIS + PMX + P odzwierciedlały wyniki jakości życia pacjentów. Dodanie TIS do PMX i P przyczyniło się w porównaniu z samą P-CTH do istotnej statystycznie poprawy w zakresie globalnej jakości życia oraz zmniejszenia nasilenia kaszlu i bólu w klatce piersiowej.

[REDACTED] oraz uzupełniająco o wyniki porównań pośrednich przeprowadzonych metodą Büchera oraz zestawienia wyników.

Potwierdzeniem wyżej opisanych wyników porównań pośrednich TIS + PMX + P z komparatorami są także wyniki 2 opublikowanych przeglądów systematycznych przeprowadzonych w populacji docelowej niniejszej analizy. W obu pracach wykazano wysoką skuteczność TIS + PMX + P w porównaniu z komparatorami w odniesieniu do PFS. W przeglądzie systematycznym Girard 2025 potwierdzono znamienne statystycznie przewagę TIS + PMX + P nad PBR w PFS [27, 28].

Na wysoką wartość terapeutyczną schematu TIS + PMX + P w populacji docelowej wskazuje fakt, że uzyskał on maksymalną liczbę punktów w skali (4/4 punkty) w opracowanej przez ESMO skali MCBS. Celem tej skali jest określanie poziomu korzyści klinicznej jaką przynosi stosowanie konkretnej terapii. Uzyskanie maksymalnej liczby punktów w tej skali uzasadnia jego wysoką wartość terapeutyczną oraz jego finansowanie ze środków publicznych w Polsce.

Podsumowując, tislelizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny stosowany w 1. linii leczenia pacjentów z zaawansowanym NDRP i z wysokim poziomem ekspresji PD-L1 ($\geq 50\%$) cechuje się wyższą skutecznością niż standardowa chemioterapia oparta na pochodnych platyny. [REDACTED]

[REDACTED]. W bezpośrednim porównaniu z chemioterapią wykazano ponadto, że tislelizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny zwiększa odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie oraz wydłuża czas trwania odpowiedzi i poprawia jakość życia pacjentów.

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

Tabela 35.

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

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

APD – analiza problemu decyzyjnego [4].

Bibliografia

3. Minister Zdrowia. (2023) Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002345>.
5. (2024) The Cochrane Collaboration. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6.5. Dostęp: <https://training.cochrane.org/handbook/current>.
6. Higgins J, Savovic J, Page M, Elbers R, Sterne J. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial [last updated October 2019]. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5. Cochrane, 2024.
7. Risk of bias tools - Current version of RoB 2. Dostęp: <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/rob-2-0-tool/current-version-of-rob-2>.
8. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. (2017) AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 358:j4008.
9. Lu S, Wang J, Yu Y, Yu X, Hu Y, Ai X, Ma Z, Li X, Zhuang W, Liu Y, Li W, Cui J, Wang D, Liao W, Zhou J, i in. (2021) Tislelizumab Plus Chemotherapy as First-Line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Nonsquamous NSCLC (RATIONALE 304): A Randomized Phase 3 Trial. *Journal of Thoracic Oncology* 16(9):1512–1522.
10. Lu S, Yu Y, Yu X, Hu Y, Ma Z, Li X, Zhuang W, Liu Y, Li W, Cui J, Wang D, Liao W, Wang M, Zhou J, Wang Z, i in. (2020) 1263P Tislelizumab + chemotherapy vs chemotherapy alone as first-line treatment for locally advanced/metastatic nonsquamous NSCLC. *Annals of Oncology* 31(S4):S816–S817.
11. Lu S, Yu Y, Yu X, Hu Y, Ma Z, Li X, Zhuang W, Liu Y, Li W, Cui J, Wang D, Liao W, Wang M, Zhou J, Wang Z, i in. (2020) Tislelizumab + chemotherapy vs chemotherapy alone as first-line treatment for locally advanced/metastatic nonsquamous NSCLC. Elsevier Dostęp: https://www.beigenemedical.com/CongressDocuments/Lu_BGB-A317-304_ESMO_Poster_2020.pdf (20.11.2024).
12. Lu S, Huang D, Chen X, Wang B, Xue J, Wang J, Bao Y, Liang L, Qiu X, Zhang L. (2021) 1290P RATIONALE 304: Tislelizumab (TIS) plus chemotherapy (chemo) vs chemo alone as first-line (1L) treatment for non-squamous (non-sq) non-small cell lung cancer (NSCLC) in patients (pts) who are smokers vs non-smokers. *Annals of Oncology* 32:S1000–S1001.
13. Lu S, Huang D, Chen X, Wang B, Xue J, Wang J, Bao Y, Liang L, Qiu X, Zhang L. (2021) RATIONALE 304: Tislelizumab (TIS) plus chemotherapy (chemo) vs chemo alone as first-line (1L) treatment for non-squamous (non-sq) non-small cell lung cancer (NSCLC) in patients (pts) who are smokers vs non-smokers. Elsevier Dostęp: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(21\)04122-3/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)04122-3/fulltext) (20.11.2024).
14. Lu S, Yu Y, Barnes G, Qiu X, Bao Y, Li J, Tang B. (2021) MO01.43 Examining the Impact of Tislelizumab Added to Platinum Doublet Chemotherapy on Health-Related Quality of Life in Patients with Non-Squamous NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology* 16(1):S34.
15. Lu S, Yu Y, Barnes G, Qiu X, Bao Y, Tang B. (2022) Examining the Impact of Tislelizumab Added to Chemotherapy on Health-Related Quality-of-Life Outcomes in Previously Untreated Patients With Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer J* 28(2):96–104.
16. Lu S, Wang J, Yu Y, Yu X, Hu Y, Ma Z, Li X, He W, Bao Y, Wang M. (2022) 138P Randomized phase III study of tislelizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone as first-line treatment for advanced non-squamous non-small cell lung cancer (nsq-NSCLC): RATIONALE-304 updated analysis. *Immuno-Oncology and Technology* 16:.
17. Lu S, Wang J, Yu Y, Yu X, Hu Y, Ma Z, Li X, He W, Bao Y, Wang M. (2022) 138P Randomized phase III study of tislelizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone as first-line treatment for advanced non-squamous non-small cell lung cancer: RATIONALE-304 updated analysis. Poster presented at ESMO IO, Geneva, Switzerland. Elsevier Dostęp: [https://www.esmoitech.org/article/S2590-0188\(22\)00181-2/fulltext](https://www.esmoitech.org/article/S2590-0188(22)00181-2/fulltext) (20.11.2024).

18. Lu S, Wang J, Yu Y, Yu X, Hu Y, Ma Z, Li X, Zhuang W, Liu Y, Li W, Cui J, Wang D, Liao W, Wang M, Zhou J, i in. (2022) Abstract CT552: RATIONALE 304: Tislelizumab (TIS) plus chemotherapy versus chemotherapy alone as first-line (1L) treatment for non-squamous (non-sq) NSCLC in patients (pts) aged 65-75 years. *Cancer Research* 82(12_Supplement):CT552.
 19. Lu S, Wang J, Yu Y, Yu X, Hu Y, Ma Z, Li X, Zhuang W, Liu Y, Li W, Cui J, Wang D, Liao W, Wang M, Zhou J, i in. (2022) CT552. RATIONALE 304: Tislelizumab (TIS) plus chemotherapy versus chemotherapy alone as first-line (1L) treatment for non-squamous (non-sq) NSCLC in patients (pts) aged 65-75 years. Dostęp: https://www.beigenemedical.com/CongressDocuments/Lu_BGB-A317-304_AACR_Poster_2022.pdf (20.11.2024).
 20. Lu S, Wang J, Sun M, Zhao J, Hu C, Wang M, Zhou J, Song Y, Zhou Q, Zhang J, Shi Y, Huang R, Wu X, He W, Qu X, i in. (2023) Abstract LB289: Longitudinal ctDNA levels and clinical outcomes of first-line (1L) tislelizumab (TIS) + chemotherapy (chemo) treatment for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) in the RATIONALE-304 and 307 studies. *Cancer Research* 83(8_Supplement):LB289.
 21. Lu S, Wang J, Sun M, Zhao J, Hu C, Wang M, Zhou J, Song Y, Zhou Q, Zhang J, Shi Y, Huang R, Wu X, He W, Qu X, i in. (2023) Longitudinal ctDNA levels and clinical outcomes of first-line (1L) tislelizumab (TIS) + chemotherapy (chemo) treatment for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) in the RATIONALE-304 and 307 studies. *Annual Meeting 2023*, April 14-19, 2023; Orlando. https://aacrjournals.org/cancerres/issue/83/8_Supplement (20.11.2024).
 22. Lu S, Wang J, Yu Y, Yu X, Hu Y, Ma Z, Li X, He W, Bao Y, Wang M. (2024) Tislelizumab plus chemotherapy as first-line treatment of locally advanced or metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer (final analysis of RATIONALE-304: a randomized phase III trial). *ESMO Open* 9(10):103728.
 23. Lu S, Yu Y, Yu X, Ma Z, Li X, Cui J. (2024) RATIONALE-304 Long-term Outcomes: First-line Tislelizumab (TIS) + Chemotherapy (chemo) vs Chemo for Locally Advanced or Metastatic Nonsquamous. abstract 548. *ESMO-Asia 2024*.
 24. Ma Z, Yu Y, Yu X, Li X, Cui J, Wang D, Wu J, Huang D, Li G. (2024) RATIONALE-304 Long-term Outcomes: First-line Tislelizumab (TIS) + Chemotherapy (chemo) vs Chemo for Locally Advanced or Metastatic Nonsquamous (NSQ) NSCLC. Dostęp: https://www.beigenemedical.com/CongressDocuments/Ma_BGB-A317-304_ESMO-Asia_Poster_2024.pdf.
 25. BeiGene. (2023) Phase III Open Label First Line Therapy Study of Tislelizumab With Chemotherapy Versus Chemotherapy in Untreated Advanced Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer(NSCLC). NCT03663205. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/study/NCT03663205) Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03663205> (20.11.2024).
 26. EMA. (2024) Assessment report. Tevimbra. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tevimbra-h-c-005919-ii-0008-epar-assessment-report-variation_en.pdf (20.11.2024).
 27. Chen W, Chen J, Zhang L, Cheng S, Yu J. (2023) Network meta-analysis of first-line immune checkpoint inhibitor therapy in advanced non-squamous non-small cell lung cancer patients with PD-L1 expression $\geq$ 50. *BMC Cancer* 23(1):791.
 28. Girard N, Han J-Y, Soo RA, Wang K, Tang W, Nikolaidis GF, Tasoulas A, Barouma I, Castro JC, Yang Z, Chaudhary T, Zhan L. (2025) Comparative effectiveness and safety of tislelizumab versus other anti-PD-(L)1 agents in first- and subsequent lines in locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: Systematic literature review and network meta-analysis. *Lung Cancer* 201:108450.
-
30. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Vandormael K, Riccio A, i in. (2019) Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *JCO* 37(7):537–546.
 31. Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Zhang J, Lubiniecki GM, i in. (2017) Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 18(12):1600–1609.
 32. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leal TA, Riess JW, i in. (2021) Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score $\geq$ 50. *J Clin Oncol* 39(21):2339–2349.
 33. EMA. (2016) Assessment report Keytruda International non-proprietary name: pembrolizumab. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0011-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
 34. EMA. (2020) Assessment report Keytruda International non-proprietary name: pembrolizumab Procedure. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0057-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
 35. Mok TSK, Wu Y-L, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, Castro G de, Srimuninnimit V, Laktonov KK, Bondarenko I, Kubota K, Caglevic C, Karaszewska B, Dang T, Yin L, i in. (2019) Final analysis of the phase III KEYNOTE-042 study: Pembrolizumab (Pembro) versus platinum-based chemotherapy (Chemo) as first-

- line therapy for patients (Pts) with PD-L1–positive locally advanced/metastatic NSCLC. *Annals of Oncology* 30:i38.
36. Jassem J, de Marinis F, Giaccone G, Vergnenegre A, Barrios CH, Morise M, Felip E, Oprean C, Kim Y-C, Andric Z, Mocci S, Enquist I, Komatsubara K, McClelland M, Kuriki H, i in. (2021) Updated Overall Survival Analysis From IMpower110: Atezolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy in Treatment-Naive Programmed Death-Ligand 1-Selected NSCLC. *J Thorac Oncol* 16(11):1872–1882.
 37. Herbst RS, Giaccone G, Marinis F de, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH, Morise M, Felip E, Andric Z, Geater S, Özgüroğlu M, Zou W, Sandler A, Enquist I, Komatsubara K, i in. (2020) Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1–Selected Patients with NSCLC. *New England Journal of Medicine* 383(14):1328–1339.
 38. EMA. (2021) CHMP extension of indication variation assessment report Invented name: Tecentriq International non-proprietary name: atezolizumab. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-ii-0033-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
 39. Sezer A, Kilickap S, Gümüş M, Bondarenko I, Özgüroğlu M, Gogishvili M, Turk HM, Cicin I, Bentsion D, Gladkov O, Clingan P, Sriuranpong V, Rizvi N, Gao B, Li S, i in. (2021) Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *The Lancet* 397(10274):592–604.
 40. Özgüroğlu M, Kilickap S, Sezer A, Gümüş M, Bondarenko I, Gogishvili M, Nechaeva M, Schenker M, Cicin I, Ho GF, Kulyaba Y, Zyuhal K, Scheusan R-I, Garassino MC, He X, i in. (2023) First-line cemiplimab monotherapy and continued cemiplimab beyond progression plus chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 50% or more (EMPOWER-Lung 1): 35-month follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 24(9):989–1001.
 41. Kilickap S, Özgüroğlu M, Sezer A, Gumus M, Bondarenko I, Gogishvili M, Türk HM, Cicin I, Bentsion D, Gladkov OA, Clingan P, Sriuranpong V, He X, Pouliot J-F, Seebach F, i in. (2023) 10MO EMPOWER-Lung 1: Cemiplimab (CEMI) monotherapy as first-line (1L) treatment of patients (pts) with brain metastases from advanced non-small cell lung cancer (aNSCLC) with programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) ≥50% — 3-year update. *Journal of Thoracic Oncology* 18(4):S42–S43.
 42. EMA. (2021) Assessment report LIBTAYO International non-proprietary name: cemiplimab. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/libtayo-h-c-004844-ii-0011-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
 43. Gogishvili M, Melkadze T, Makharadze T, Giorgadze D, Dvorkin M, Penkov K, Laktionov K, Nemsadze G, Nechaeva M, Rozhkova I, Kalinka E, Gessner C, Moreno-Jaime B, Passalacqua R, Li S, i in. (2022) Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small cell lung cancer: a randomized, controlled, double-blind phase 3 trial. *Nat Med* 28(11):2374–2380.
 44. Kalinka E, Bondarenko I, Gogishvili M, Melkadze T, Baramidze A, Sezer A, Makharadze T, Kilickap S, Gumus M, Penkov KD, Giorgadze D, Özgüroğlu M, He X, Pouliot J-F, Seebach F, i in. (2023) 114M0 First-line cemiplimab for locally advanced non-small cell lung cancer: Updated subgroup analyses from EMPOWER-Lung 1 and EMPOWER-Lung 3. *Journal of Thoracic Oncology* 18(4):S106.
 45. Makharadze T, Gogishvili M, Melkadze T, Baramidze A, Giorgadze D, Penkov K, Laktionov K, Nemsadze G, Nechaeva M, Rozhkova I, Kalinka E, Li S, Li Y, Kaul M, Quek RGW, i in. (2023) Cemiplimab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Advanced NSCLC: 2-Year Follow-Up From the Phase 3 EMPOWER-Lung 3 Part 2 Trial. *J Thorac Oncol* 18(6):755–768.
 46. EMA. (2023) Assessment report LIBTAYO International non-proprietary name: cemiplimab Procedure No. EMEA/H/C/004844/II/0028. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/libtayo-h-c-004844-ii-0028-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
 47. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, Angelis FD, Domine M, Clingan P, Hochmair MJ, Powell SF, Cheng SY-S, Bischoff HG, Peled N, Grossi F, Jennens RR, i in. (2018) Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 378(22):2078–2092.
 48. Rodríguez-Abreu D, Powell SF, Hochmair MJ, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, Speranza G, De Angelis F, Dómine M, Cheng SY, Bischoff HG, Peled N, Reck M, Hui R, Garon EB, i in. (2021) Pemetrexed plus platinum with or without pembrolizumab in patients with previously untreated metastatic nonsquamous NSCLC: protocol-specified final analysis from KEYNOTE-189. *Ann Oncol* 32(7):881–895.
 49. West H, McCleod M, Hussein M, Morabito A, Rittmeyer A, Conter HJ, Kopp H-G, Daniel D, McCune S, Mekhail T, Zer A, Reinmuth N, Sadiq A, Sandler A, Lin W, i in. (2019) Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 20(7):924–937.
 50. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, Rodríguez-Abreu D, Moro-Sibilot D, Thomas CA, Barlesi F, Finley G, Kelsch C, Lee A, Coleman S, Deng Y, i in. (2018) Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *New England Journal of Medicine* 378(24):2288–2301.
 51. Socinski MA, Nishio M, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, Rodríguez-Abreu D, Moro-Sibilot D, Thomas CA, Barlesi F, Finley G, Kong S, Lee A, Coleman S, i in. (2021) IMpower150 Final

- Overall Survival Analyses for Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in First-Line Metastatic Nonsquamous NSCLC. *J Thorac Oncol* 16(11):1909–1924.
52. Jotte R, Cappuzzo F, Vynnychenko I, Stroyakovskiy D, Rodríguez-Abreu D, Hussein M, Soo R, Conter HJ, Kozuki T, Huang K-C, Graupner V, Sun SW, Hoang T, Jessop H, McClelland M, i in. (2020) Atezolizumab in Combination With Carboplatin and Nab-Paclitaxel in Advanced Squamous NSCLC (IMpower131): Results From a Randomized Phase III Trial. *Journal of Thoracic Oncology* 15(8):1351–1360.
 53. Sugawara S, Lee J-S, Kang J-H, Kim HR, Inui N, Hida T, Lee KH, Yoshida T, Tanaka H, Yang C-T, Nishio M, Ohe Y, Tamura T, Yamamoto N, Yu C-J, i in. (2021) Nivolumab with carboplatin, paclitaxel, and bevacizumab for first-line treatment of advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology* 32(9):1137–1147.
 54. Wang J, Lu S, Yu X, Hu Y, Sun Y, Wang Z, Zhao J, Yu Y, Hu C, Yang K, Feng G, Ying K, Zhuang W, Zhou J, Wu J, i in. (2021) Tislelizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone as First-line Treatment for Advanced Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology* 7(5):709–717.
 55. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF, Gentzler RD, Martins RG, Stevenson JP, Jalal SI, Panwalkar A, Yang JC-H, Gubens M, Sequist LV, Awad MM, i in. (2016) Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol* 17(11):1497–1508.
 56. Awad MM, Gadgeel SM, Borghaei H, Patnaik A, Yang JC-H, Powell SF, Gentzler RD, Martins RG, Stevenson JP, Altan M, Jalal SI, Panwalkar A, Gubens M, Sequist LV, Saraf S, i in. (2021) Long-Term Overall Survival From KEYNOTE-021 Cohort G: Pemetrexed and Carboplatin With or Without Pembrolizumab as First-Line Therapy for Advanced Nonsquamous NSCLC. *J Thorac Oncol* 16(1):162–168.
 57. Reck M, Ciuleanu T-E, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, Richardet E, Bennouna J, Felip E, Juan-Vidal O, Alexandru A, Sakai H, Lingua A, Reyes F, Souquet P-J, i in. (2021) First-line nivolumab plus ipilimumab with two cycles of chemotherapy versus chemotherapy alone (four cycles) in advanced non-small-cell lung cancer: CheckMate 9LA 2-year update. *ESMO Open* 6(5):100273.
 58. Paz-Ares LG, Ciuleanu T-E, Cobo-Dols M, Bennouna J, Cheng Y, Mizutani H, Lingua A, Reyes F, Reinmuth N, Janoski De Menezes J, Jassem J, Protsenko S, Feeney K, De La Mora Jimenez E, Lu S, i in. (2022) First-line (1L) nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + 2 cycles of chemotherapy (chemo) versus chemo alone (4 cycles) in patients (pts) with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): 3-year update from CheckMate 9LA. *JCO* 40(17_suppl):LBA9026–LBA9026.
 59. Hellmann MD, Paz-Ares L, Caro RB, Zurawski B, Kim S-W, Costa EC, Park K, Alexandru A, Lupinacci L, Jimenez E de la M, Sakai H, Albert I, Vergnenegre A, Peters S, Syrigos K, i in. (2019) Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 381(21):2020–2031.
 60. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, Hermes B, Şenler FÇ, Csösz T, Fülöp A, Rodríguez-Cid J, Wilson J, Sugawara S, Kato T, Lee KH, i in. (2018) Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 379(21):2040–2051.
 61. Cheng Y, Zhang L, Hu J, Wang D, Hu C, Zhou J, Wu L, Cao L, Liu J, Zhang H, Sun H, Wang Z, Gao H, Sun Y, Li B, i in. (2021) Pembrolizumab Plus Chemotherapy for Chinese Patients With Metastatic Squamous NSCLC in KEYNOTE-407. *JTO Clinical and Research Reports* 2(10):.
 62. Cheng Y, Zhang L, Hu J, Wang D, Hu CP, Zhou J, Wu L, Cao L, Liu J, Zhang H, Sun H, Wang Z, Gao H, Sun Y, Hu X, i in. (2022) 328P Long-term follow-up of pembrolizumab plus chemotherapy in Chinese patients with metastatic squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) from KEYNOTE-407. *Annals of Oncology* 33:S1571.
 63. Zhou C, Wang Z, Sun M, Cao L, Ma Z, Wu R, Yu Y, Yao W, Sun S, Chen J, Zhuang W, Cui J, Chen X, Lu Y, Shen H, i in. (2023) Interim survival analysis of the randomized phase III GEMSTONE-302 trial: sugemalimab or placebo plus chemotherapy as first-line treatment for metastatic NSCLC. *Nat Cancer* 4(6):860–871.
 64. Johnson ML, Cho BC, Luft A, Alatorre-Alexander J, Geater SL, Laktionov K, Kim S-W, Ursol G, Hussein M, Lim FL, Yang C-T, Araujo LH, Saito H, Reinmuth N, Shi X, i in. (2023) Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON Study. *J Clin Oncol* 41(6):1213–1227.
 65. EMA. (2024) Charakterystyka produktu leczniczego Tevimbra (tislelizumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/tevimbra-epar-product-information_pl.pdf (9.10.2024).
 66. EMA. (2021) CHMP extension of indication variation assessment report. Tecentriq (atezolizumab). Procedure No. EMEA/H/C/004143/II/0033. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-ii-0033-epar-assessment-report-variation_en.pdf (17.2.2025).
 67. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csösz T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Vandormael K, Riccio A, i in. (2019) Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol* 37(7):537–546.

68. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH, Morise M, Felip E, Andric Z, Geater S, Özgüroğlu M, Zou W, Sandler A, Enquist I, Komatsubara K, i in. (2020) Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med* 383(14):1328–1339.
69. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard J-Y, Tabernero J, Zielinski C, Piccart MJ, de Vries EGE. (2017) ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol* 28(10):2340–2366.
70. Ocena w skali ESMO-MCBS tislelizumabu w skojarzeniu z pemetrekselem i pochodnymi platyny. Dostęp: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-427-1>.
71. URPL/EMA. (2024) Nowa treść informacji o produkcie — fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń Przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 8–11 kwietnia 2024 r. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-8-11-april-2024-prac_pl.pdf (10.12.2024).
72. EMA. (2025) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 28-31 October 2024. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-28-31-october-2024_en.pdf (26.2.2025).
73. EMA. (2024) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 8-11 July 2024. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-8-11-july-2024_en.pdf (10.12.2024).
74. EMA. (2024) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 5-8 February 2024. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-5-8-february-2024_en.pdf (10.12.2024).
75. EMA. (2024) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 08-11 April 2024. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-8-11-april-2024_en.pdf (10.12.2024).
76. 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).
77. URPL/EMA. (2021) New product information wording – Extracts from PRAC recommendations on signals Adopted at the 23-26 November 2020 PRAC. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-23-26-november-2020-prac_en.pdf (28.2.2025).
78. URPL/EMA. (2020) New product information wording – Extracts from PRAC recommendations on signals Adopted at the 28 September-1 October 2020 PRAC. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-28-september-1-october-2020-prac_en.pdf (28.2.2025).
79. EMA. (2023) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 05-08 June 2023. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-5-8-june-2023_en.pdf (26.2.2025).
80. EMA. (2023) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 06-09 February 2023. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-6-9-february-2023_en.pdf (27.2.2025).
81. 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*.
82. 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*.
83. 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).
84. 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*.
85. URPL. (2021) ▼TECENTRIQ® (atezolizumab), Ryzyko Ciężkich Niepożądanych Reakcji Skórnych (ang. Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCARs) - Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia. Dostęp: https://archiwum.urpl.gov.pl/sites/default/files/Komunikat%20Tecentriq_0.pdf (10.12.2024).
86. 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).
87. EMA. (2024) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 27-30 November 2023. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-27-30-november-2023_en.pdf (27.2.2025).

88. EMA. (2023) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 11-14 April 2023. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-11-14-april-2023_en.pdf (27.2.2025).
89. EMA. (2023) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 09-12 January 2023. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-9-12-january-2023_en.pdf (27.2.2025).
90. EMA. (2023) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 28 November-01 December 2022. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-28-november-1-december-2022_en.pdf (27.2.2025).
91. EMA. (2022) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 29 November – 02 December 2021. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-29-november-2-december-2021_en.pdf (27.2.2025).
92. EMA. (2022) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 05-08 July 2021. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-5-8-july-2021_en.pdf (27.2.2025).
93. EMA. (2022) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes for the meeting on 03-06 May 2021. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-3-6-may-2021_en.pdf (27.2.2025).
94. EMA. (2020) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 26 – 29 October 2020. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-26-29-october-2020_en.pdf (27.2.2025).
95. EMA. (2021) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) PRAC minutes on 11-14 January 2021. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-11-14-january-2021_en.pdf (27.2.2025).
96. EMA. (2020) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 14 – 17 April 2020. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-14-17-april-2020_en.pdf (10.12.2024).
97. Barlow P, Jameson M, Lin C, Li J, Pirkzall A, Liang L, Lee JS. (2019) Single-agent tislelizumab, an anti-PD-1 antibody: results from a phase 1 expansion cohort in non-small cell lung cancer patients. Poster 367 presented at World Congress on Lung Cancer 2019. Dostęp: <https://www.beigeneomedical.com/CongressDocuments/Barlow%20BGB-A317%20001%20WCLC%20Poster%202019.pdf>.
98. 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.
99. 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).
100. 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.
101. de Castro G, Kudaba I, Wu Y-L, Lopes G, Kowalski DM, Turna HZ, Caglevic C, Zhang L, Karaszewska B, Laktionov KK, Srimuninnimit V, Bondarenko I, Kubota K, Mukherjee R, Lin J, i in. (2023) Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy as First-Line Therapy in Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer and Programmed Death Ligand-1 Tumor Proportion Score $\geq$ 1% in the KEYNOTE-042 Study. *JCO* 41(11):1986–1991.
102. Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, Robinson A, Parra HS, Mazières J, Hermes B, Cicin I, Medgyasszay B, Rodríguez-Cid J, Okamoto I, Lee S, Ramlaui R, Vladimirov V, Cheng Y, i in. (2020) A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. *Journal of Thoracic Oncology* 15(10):1657–1669.

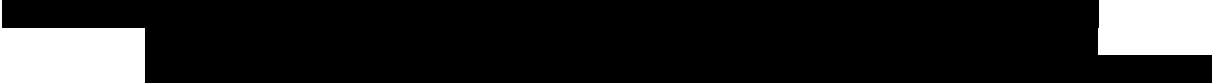
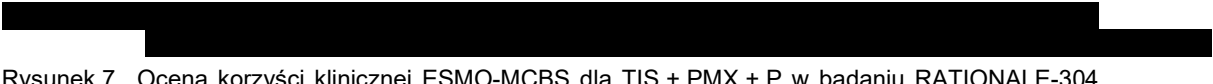
Spis tabel, rysunków i wykresów

Tabele

Tabela 1.	Populacja, interwencja, komparatory, wyniki oraz metodyka badań (PICOS) dla analizy	12
Tabela 2.	Kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej – przeszukanie dla interwencji (TIS + PMX + P)	14
Tabela 3.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej – przeszukanie 2. (dla komparatorów PBR, ATEZO, CEM i CEM + PMX/PAC + P) – aktualizacja SLR	15
Tabela 4.	Publikacje włączone do analizy klinicznej – przeszukanie dla interwencji	21
Tabela 5.	Badania włączone do analizy klinicznej – przeszukanie dla komparatorów	24
Tabela 6.	Badania włączone do NMA dla populacji docelowej uwzględniające komparatory niebędące przedmiotem niniejszej analizy	25
Tabela 7.	Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy klinicznej oraz do NMA w zakresie metodyki	31
Tabela 8.	Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy klinicznej w zakresie populacji	33
Tabela 9.	Ocena homogeniczności badań włączonych do NMA w zakresie wyników skuteczności w grupie kontrolnej ^a	35
Tabela 10.	Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy w zakresie dostępności punktów końcowych dla populacji pacjentów leczonych w 1. linii z niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$	35
Tabela 11.	Podejście do analizy poszczególnych punktów końcowych w ramach porównania TIS + PMX + P z komparatorami dla populacji pacjentów leczonych w 1. linii z niepłaskonabłonkowym NDRP i wysoką ekspresją PD-L1 ($\geq 50\%$)	35
Tabela 12.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania bezpośredniego TIS + PMX + P vs P-CTH stosowanych w leczeniu 1. linii niepłaskonabłonkowego NDRP o wysokiej ekspresji PD-L1 ($\geq 50\%$)	38
Tabela 13.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania bezpośredniego TIS + PMX + P vs P-CTH stosowanych w leczeniu 1. linii niepłaskonabłonkowego NDRP o wysokiej ekspresji PD-L1 ($\geq 50\%$)	39
Tabela 14.	Odpowiedź na leczenie dla porównania bezpośredniego TIS + PMX + P vs P-CTH stosowanych w leczeniu 1. linii niepłaskonabłonkowego NDRP (PD-L1 $\geq 50\%$)	40
Tabela 15.	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) w badaniu RATIONALE-304 dla porównania bezpośredniego TIS + PMX + P vs P-CTH stosowanych w leczeniu 1. linii niepłaskonabłonkowego NDRP o wysokiej ekspresji PD-L1 ($\geq 50\%$)	40
Tabela 16.	Przyczyny zaprzestania udziału w badaniu RATIONALE-304 dla porównania bezpośredniego TIS + PMX + P vs P-CTH stosowanych w leczeniu 1. linii niepłaskonabłonkowego NDRP niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1	41
Tabela 17.	Zdarzenia niepożądane dla porównania bezpośredniego TIS + PMX + P vs P-CTH stosowanych w leczeniu 1. linii niepłaskonabłonkowego NDRP niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1	41
Tabela 18.	Ekspozycja na leczenie dla porównania TIS + PMX + P vs P-CTH w leczeniu 1. linii niepłaskonabłonkowego NDRP	42
Tabela 19.	TEAE 1–2 i ≥ 3 . stopnia raportowane w badaniu RATIONALE-304 dla porównania bezpośredniego TIS + PMX + P vs P-CTH stosowanych w leczeniu 1. linii niepłaskonabłonkowego NDRP niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1	43
Tabela 20.	Średnia zmiana wyników ^a globalnej oceny jakości życia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w 12. i 18. tygodniu badania RATIONALE-304 dla porównania bezpośredniego TIS + PMX + P vs P-CTH stosowanych w leczeniu 1. linii niepłaskonabłonkowego NDRP niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1	44
Tabela 21.	Średnia zmiana wyników ^a kwestionariusza EORTC QLQ-L13 w 12. i 18. tygodniu badania RATIONALE-304 dla porównania bezpośredniego TIS + PMX + P vs P-CTH stosowanych w leczeniu 1. linii niepłaskonabłonkowego NDRP niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1	44
Tabela 22.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania pośredniego TIS + PMX + P vs PBR, ATEZO, CEM i CEM+ PMX/PAC + P u pacjentów w 1. linii leczenia niepłaskonabłonkowego NDRP i ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$)	46

Tabela 23.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania pośredniego TIS + PMX + P vs PBR, ATEZO, CEM i CEM+ PMX/PAC + P u pacjentów w 1. linii leczenia niepłaskonabłonkowego NDRP i ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$).	46
Tabela 24.	Odpowiedź na leczenie u pacjentów w 1. linii leczenia niepłaskonabłonkowego NDRP i wysoką ekspresją PD-L1 ($\geq 50\%$)	48
Tabela 25.	Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) dla porównania pośredniego TIS + PMX + P vs CEM+ PMX/PAC + P u pacjentów w 1. linii leczenia niepłaskonabłonkowego NDRP i ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$) – wyniki porównania metodą Büchera	49
Tabela 26.	TRAE ≥ 3 . st. dla porównania pośredniego TIS + PMX + P vs PBR, ATEZO, CEM i CEM + PMX/PAC + P u pacjentów w 1. linii leczenia NDRP	49
Tabela 27.	Zdarzenia niepożądane dla TIS + PMX + P oraz komparatorów – zestawienie wyników	50
Tabela 28.	Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane (TEAE) ≥ 3 . ^a stopnia dla TIS + PMX + P oraz komparatorów – zestawienie wyników	51
Tabela 29.	Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa dotyczących TIS	53
Tabela 30.	Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa dotyczących PBR	54
Tabela 31.	Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa dotyczących ATEZO	55
Tabela 32.	Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa dotyczących CEM	56
Tabela 33.	Charakterystyka i ocena AMSTAR II przeglądów systematycznych włączonych do analizy klinicznej	59
Tabela 34.	Ocena wiarygodności opracowań wtórnych wg AMSTAR II	61
Tabela 35.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 24.10.2023 dla analizy klinicznej	67
Tabela 36.	Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (PubMed) – przeszukanie dla interwencji	77
Tabela 37.	Wyniki wyszukiwania w bazie Embase – przeszukanie dla interwencji	78
Tabela 38.	Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane – przeszukanie dla interwencji	79
Tabela 39.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych i producentów leków	80
Tabela 40.	Publikacje wykluczone z analizy wraz z przyczynami wykluczenia	82
		87
		90
		95
Tabela 44.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych i producentów leków – przeszukanie dla komparatorów	98
Tabela 45.	Publikacje wykluczone z analizy wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukanie aktualizacyjne dla komparatorów	100
Tabela 46.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania RATIONALE-304 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration	107
Tabela 47.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania pośredniego TIS + PMX + P vs ATEZO stosowanych u pacjentów w 1. linii leczenia NDRP z wysoką ekspresją PD-L1 ($\geq 50\%$) – wyniki porównania pośredniego metodą Büchera	196
Tabela 48.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania pośredniego TIS + PMX + P vs CEM + P-CTH u pacjentów w 1. linii leczenia niepłaskonabłonkowego NDRP i ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$) – wyniki porównania metodą Büchera	196
Tabela 49.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania pośredniego TIS + PMX + P vs CEM+ PMX/PAC + P u pacjentów w 1. linii leczenia niepłaskonabłonkowego NDRP i ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$) – wyniki porównania metodą Büchera	196
Tabela 50.	Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) dla porównania bezpośredniego CEM + PMX/PAC + P vs P-CTH u pacjentów w 1. linii leczenia niepłaskonabłonkowego NDRP i ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$) – wyniki porównania metodą Büchera ^a	197
Tabela 51.	Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na 9 marca 2025 roku)	199
Tabela 52.	Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na 9 marca 2025 roku)	199
Tabela 53.	Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne	204

Rysunki

Rysunek 1. Schemat selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – przeszukanie dla interwencji.....	23
Rysunek 2. Schemat selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – aktualizacja SLR.....	26
Rysunek 3. Schemat badania RATIONALE-304	29
	
	
	
Rysunek 7. Ocena korzyści klinicznej ESMO-MCBS dla TIS + PMX + P w badaniu RATIONALE-304 [70].	52

Wykresy

Wykres 1. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania bezpośredniego TIS + PMX + P vs P-CTH stosowanych w leczeniu 1. linii niepłaskonabłonkowego NDRP o wysokiej ekspresji PD-L1 (≥50%).....	38
Wykres 2. Przeżycie całkowite (OS) dla porównania bezpośredniego TIS + PMX + P vs P-CTH stosowanych w leczeniu 1. linii niepłaskonabłonkowego NDRP o wysokiej ekspresji PD-L1 (≥50%).....	39
Wykres 3. Średnia najmniejszych kwadratów (LSM) dla zmiany wartości globalnej jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w stosunku do wartości wyjściowej dla porównania bezpośredniego TIS + PMX + P vs P-CTH stosowanych w leczeniu 1. linii niepłaskonabłonkowego NDRP niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1	45

Aneks A. Wyniki przeszukań

A.1. Przeszukanie dla interwencji

A.1.1. Strategia wyszukiwania

Tabela 36.
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-jsgf	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 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 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 37.
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	'bgba317' 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

L.p.	Słowa	Wynik	Aktualizacja	2. aktualizacja
#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
#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 38.
Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane – przeszukanie dla interwencji

L.p.	Słowa	Wynik	Aktualizacja	2. aktualizacja
#1	tisilelizumab	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	tisilelizumab-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

L.p.	Słowa	Wynik	Aktualizacja	2.aktualizacja
#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
#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 39

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 https://meetinglibrary.asco.org/	Tislelizumab Tevimbra	268 (6) 0	299 (0) 0
ESMO – The European Society for Medical Oncology http://oncologypro.esmo.org/	Tislelizumab Tevimbra	155 (8) 3 (0)	238 (0) 3 (0)
PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej https://ptok.pl/strona_glowna	Tislelizumab Tevimbra	2 (0) 2 (0)	4 (0) 4 (0)
IASLC – International Lung Cancer Research Association https://www.iaslc.org/	Tislelizumab Tevimbra	0 (0) 0 (0)	2 (0) 0 (0)
AACR – American Association for Cancer Research https://www.aacr.org/	Tislelizumab Tevimbra	1 (0) 5 (0)	4 (0) 5 (0)
SITC – Society for Immunotherapy of Cancer https://www.sitcancer.org/	Tislelizumab Tevimbra	5 (0) 0 (0)	12 (0) 0 (0)
SITC Annual Meeting: 2024, 2023, 2022 https://www.sitcancer.org/2024/home		0 (0) 0 (0)	0 (0) 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.
https://www.sitcancer.org/2023 https://www.sitcancer.org/2022			
ISPOR – International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research https://www.ispor.org/	Tislelizumab Tevimbra	16 (2) 0 (0)	18 (0) 0 (0)
AMCP – Academy of Managed Care Pharmacy Foundation https://www.amcp.org/ https://www.jmcp.org/supplements/meeting-abstracts	Tislelizumab Tevimbra	0 (0) 0 (0)	0 (0) 0 (0)
ISOQoL – International Society for Quality-of-Life Research https://www.isoqol.org/	Tislelizumab Tevimbra	0 (0) 0 (0)	0 (0) 0 (0)
ELCC – The European Lung Cancer Congress	Przeszukanie ręczne	0	0
WCLC – World Conference Lung Cancer abstrakty konferencyjne z lat: 2023, 2022, 2021	Przeszukanie ręczne	4	0
SUMA		20	0
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji			
NICE https://www.nice.org.uk/	Tislelizumab	10 (0)	10 (0)
FDA https://www.fda.gov/	Tislelizumab	5 (0)	22 (0)
EMA https://www.ema.europa.eu/	Tislelizumab	6 (1)	10 (0)
CT https://clinicaltrials.gov	Tislelizumab	477 (1)	589 (0)
Rejestr badań EMA https://www.clinicaltrialsregister.eu/	Tislelizumab	26 (1)	26 (0)
SUMA		3	0
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach producentów leków			
BeiGene https://www.beigene.com/science/clinical-trials/	Tislelizumab	47 (2)	69 (0)

A.1.3. Badania wykluczone

Tabela 40.
Publikacje wykluczone z analizy wraz z przyczynami wykluczenia

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
1.	Abdelazeem 2022	INTERWENCJA	Brak uwzględnienia leczenia tislelizumabem	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 tislelizumabu	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.	Dae Sorkhabi 2023	POPULACJA	Uwzględnienie pacjentów z różnymi histologiami nowotworów (w tym NDRP). Brak odrębnych wyników dla pacjentów z nieplaskonabłonkowym NDRP i z wysoką ekspresją PD-L1	The safety and efficacy of tislelizumab, alone or in combination with chemotherapy, for the treatment of non-small cell lung cancer: a systematic review of clinical trials.	Daei Sorkhabi, Amin; ZareDini, Mahta; Fazlollahi, Asra; Sarkesh, Aila; Naseri, Amirreza; Mousavi, Seyed Ehsan; Nejadghaderi, Seyed Aria; Sullman, Mark J M; Kolahi, Ali-Asghar; Safiri, Saeid	BMC Pulm Med. 2023 Dec 8;23(1):495. doi: 10.1186/s12890-023-02755-3.
4.	Fu 2025	POPULACJA	Uwzględnienie pacjentów z różnymi histologiami nowotworów (w tym NDRP). Brak odrębnych wyników dla pacjentów z nieplaskonabłonkowym NDRP i z wysoką ekspresją PD-L1	A network comparison on efficacy and safety profiling of PD-1/PD-L1 inhibitors in first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer	Fu J, Yan Y-D, Wan X, Sun X-F, Ma X-M, Su Y-J.	Front. Pharmacol. 15
5.	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.
6.	Han 2021	METODYKA	Badanie jednoramienne	A phase II study of tislelizumab plus chemotherapy in EGFR mutated advanced non-squamous NSCLC patients	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

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
				failed to EGFR TKI therapies: First analysis		
7.	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:
8.	Hu 2023	INTERWENCJA	W żadnym z włączonych do przeglądu systematycznego badań nie stosowano tiselizumabu	Treatment-free survival after discontinuation of immune checkpoint inhibitors in mNSCLC: a systematic review and meta-analysis	Hu, Y.; Liu, S.; Wang, L.; Liu, Y.; Zhang, D.; Zhao, Y.	Frontiers in Immunology. 2023;14:
9.	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 tiselizumab, 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:
10.	Kim 2022	INTERWENCJA	Analiza różnych interwencji. Brak odrębnych wyników i wniosków dla tiselizumabu	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:
11.	Landre 2024	INTERWENCJA	Analiza różnych interwencji. Brak odrębnych wyników i wniosków dla tiselizumabu	Clinical benefit of anti-PD-1/PD-L1 plus chemotherapy in first-line treatment for patients over the age of 65 or 75 with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC).	Landre, Thierry; ChouaŹd, Christos; Sadaoui, Nassyma; Bouharati, Djamila; Taleb, ChŹnifa	J Chemother. 2024 Dec;36(8):675-681. doi: 10.1080/1120009X.2024.2308978. Epub 2024 Feb 1.
12.	Li 2023	POPULACJA	Uwzględnienie pacjentów z różną histologią. Brak odrębnych wyników dla pacjentów z nieplaskonabłonkowym NDRP i z wysoką ekspresją PD-L1	Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors for advanced non-small cell lung cancer with or without PD-L1 selection: A systematic review and network meta-analysis	Li, Y.; Liang, X.; Li, H.; Chen, X.; Pan, X.; Wei, P.	Chinese Medical Journal. 2023;136:2156-2165

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
13.	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
14.	Liu 2021	POPULACJA	Uwzględnienie pacjentów z różną ekspresją PD-L1. Brak odrębnych wyników dla pacjentów z nieplaskonabłonkowym NDRP i z wysoką ekspresją PD-L1	Efficacy and Safety of First-Line Immunotherapy Combinations for Advanced NSCLC: A Systematic Review and Network Meta-Analysis	Liu, L.; Bai, H.; Wang, C.; Seery, S.; Wang, Z.; Duan, J.; Li, S.; Xue, P.; Wang, G.; Sun, Y.; Du, X.; Zhang, X.; Ma, Z.; Wang, J.	Journal of Thoracic Oncology. 2021;16:1099-1117
15.	Liu 2023	POPULACJA	Brak odrębnych wyników dla pacjentów z nieplaskonabłonkowym NDRP i z wysoką ekspresją PD-L1	Identifying optimal first-line immune checkpoint inhibitors based regimens for advanced non-small cell lung cancer without oncogenic driver mutations: A systematic review and network meta-analysis.	Liu T, Wu S, Fang W, Li H, Su L, Qi G, Li H, Liu Y	PloS One 18(4):e0283719
16.	Liu 2023	INTERWENCJA	Analiza różnych interwencji. Brak odrębnych wyników i wniosków dla tislelizumabu	The Real-world Therapeutic Analysis of First-line Immunotherapy in Chinese Patients with Drive Gene Positive for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer	Liu, L.; Li, F.; Zhao, J.; Zhuo, X.; Lai, J.; Wang, J.; Jiang, F.; Xu, W.; Luan, F.; Lin, X.; Yang, S.; Fu, G.	Journal of Cancer. 2023;14:952-965
17.	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:
18.	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
19.	Siciliano 2022	POPULACJA	Uwzględnienie pacjentów z różną ekspresją PD-L1. Brak odrębnych wyników dla pacjentów z nieplaskonabłonkowym NDRP i z wysoką ekspresją PD-L1	Efficacy and safety of first-line checkpoint inhibitors-based treatments for non-oncogene-addicted non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis	Siciliano, M.A.; Caridà, G.; Ciliberto, D.; d'Apolito, M.; Pelaia, C.; Caracciolo, D.; Rillo, C.; Correale, P.; Galvano, A.; Russo, A.; Barbieri, V.; Tassone, P.; Tagliaferri, P.	ESMO Open. 2022;7:

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
20.	Shen 2022	METODYKA	Badanie jednoramienne	EP08.01-080 Tiselizumab Plus Chemotherapy as First-Line Treatment for Advanced NSCLC in Patients aged ≥70	Shen, B.; Pan, B.; Wu, Y.; Shi, L.; Gao, J.; Feng, J.	Journal of Thoracic Oncology. 2022;17:S379
21.	Shi 2023	INTERWENCJA	Tiselizumab skojarzony z pm-paklitakselm. Interwencja niezgodna z zapisami ChPL	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
22.	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, Jiwei; 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.
23.	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
24.	Wang 2021	INNE	Korekta do badania klinicznego bez randomizacji	Compendium 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
25.	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
26.	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:
27.	Yang 2022	INTERWENCJA	Brak uwzględnionego tiselizumabu	Efficacy of immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung	Yang, F.; Wang, Y.; Tang, L.; Mansfield, A.S.; Adjei, A.A.	Frontiers in Oncology. 2022;12:

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
				cancer: A systematic review and meta-analysis	Leventakos, K.; Duma, N.; Wei, J.; Wang, L.; Liu, B.; Molina, J.R.	
28.	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
29.	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:
30.	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
31.	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
32.	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:

A.2.1.Strategia wyszukiwania

[illegible]

Strona 95

A.2.2. Dodatkowe źródła

Tabela 44.
Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych i producentów leków – przeszukanie dla komparatorów

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań) Data przeszukania: 31 grudnia 2024
Towarzystwa naukowe		
ASCO – American Society of Clinical Oncology https://meetinglibrary.asco.org/	Pembrolizumab	175 (0)
	Atezolizumab	75 (0)
	Nivolumab	142 (0)
	Cemiplimab	16 (0)
ESMO – The European Society for Medical Oncology http://oncologypro.esmo.org/	Pembrolizumab	86 (0)
	Atezolizumab	31 (0)
	Nivolumab	49 (0)
	Cemiplimab	3 (0)
PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej https://ptok.pl/strona_glowna	Pembrolizumab	0(0)
	Atezolizumab	0 (0)
	Nivolumab	0(0)
	Cemiplimab	0 (0)
IASLC – International Lung Cancer Research Association https://wclc2024.iaslc.org/	Przeszukanie książki abstraktów	0
AACR – American Association for Cancer Research https://www.aacr.org/meeting/aacr-annual-meeting-2024/	Przeszukanie ręczne	0
SITC – Society for Immunotherapy of Cancer https://www.sitcancer.org/ https://www.sitcancer.org/2024/home	Przeszukanie ręczne	0
ISPOR – International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research https://www.ispor.org/	Pembrolizumab	11 (0)
	Atezolizumab	4 (0)
	Nivolumab	13 (0)
	Cemiplimab	1 (0)
AMCP – Academy of Managed Care Pharmacy Foundation https://www.amcp.org/ https://www.jmcp.org/supplements/meeting-abstracts	Pembrolizumab	8 (0)
	Atezolizumab	5 (0)
	Nivolumab	8 (0)
	Cemiplimab	0 (0)
ISOQoL – International Society for Quality-of-Life Research https://www.isoqol.org/	Pembrolizumab Atezolizumab Nivolumab Cemiplimab	0 (0)
ELCC – The European Lung Cancer Congress https://www.estro.org/Congresses/Joint-events/ELCC-2024	Przeszukanie ręczne	0
WCLC – World Conference Lung Cancer abstrakty konferencyjne z 2024 roku	Przeszukanie ręczne	0
SUMA		627 (0)
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji		
NICE https://www.nice.org.uk/	Pembrolizumab	160 (0)
	Atezolizumab	83 (0)
	Nivolumab	124 (0)
	Cemiplimab	7 (0)
FDA https://www.fda.gov/	Pembrolizumab	144 (0)
	Atezolizumab	90 (0)
	Nivolumab	150 (0)
	Cemiplimab	160(0)

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)
		Data przeszukania: 31 grudnia 2024
EMA https://www.ema.europa.eu/	Pembrolizumab	28 (2)
	Atezolizumab	15 (1)
	Nivolumab	36 (0)
	Cemiplimab	6 (2)
SUMA		988(5)
CT https://clinicaltrials.gov/	Pembrolizumab	64 (0)
	Atezolizumab	26 (0)
	Nivolumab	55 (0)
	Cemiplimab	5 (0)
Rejestr badań EMA https://www.clinicaltrialsregister.eu/	Pembrolizumab	18 (0)
	Atezolizumab	3 (0)
	Nivolumab	9 (0)
	Cemiplimab	1 (0)
SUMA		158

a) Ograniczono przeszukiwanie do wskazania lung cancer.

A.2.1. Badania wykluczone

Tabela 45.

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

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

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

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

Aneks B. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

B.1. RATIONALE-304

RATIONALE-304

Wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie kliniczne III fazy w układzie grup równoległych, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo tislelizumabu z pemetreksesem pochodnej platyny vs P-CTH u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym NDRP o niepłaskonabłonkowej histologii, w 1. linii leczenia. Badanie zakończone. Przeprowadzono 4 analizy

- 1: Mediana okresu obserwacji [95% CI]: 9,8 mies. [9,23; 10,38]; Cut-off: 23 stycznia 2020 roku,
- 2: Mediana okresu obserwacji (zakres) 16,1 mies. (0,0–27,2); Cut-off: 26 października 2020 roku,

Powyższe mediany dotyczą populacji ITT badania RATIONALE.

Kryteria włączenia

1) Wiek 18–75 lat; 2) Histologicznie potwierdzony miejscowo zaawansowany lub przerzutowy NDRP o typie histologicznym niepłaskonabłonkowym, niekwalifikujący się do radykalnej radioterapii lub leczenia operacyjnego. Pacjenci z guzami o mieszanej histologii kwalifikują się, jeżeli przeważa typ niepłaskonabłonkowy; 3) Udostępnienie świeżej lub archiwalnej próbki tkanki nowotworowej z dołączonym opisem patologicznym oraz dokumentacją potwierdzającą brak mutacji EGFR w celu oceny ekspresji PD-L1. W przypadku braku próbki lub dokumentacji obowiązkowa jest biopsja; 4) Stan sprawności ≤ 1 według ECOG; 5) Mierzalna choroba (według RECIST v1.1); 6) Brak wcześniejszego leczenia NDRP. Pacjenci wcześniej stosujący CTH, w tym adjuwantową lub neoadjuwantową oraz radioterapię w celu wyleczenia choroby bez przerzutów muszą mieć czas wolny od choroby ≥ 6 miesięcy od ostatniej dawki CTH lub radioterapii przed randomizacją; 7) Oczekiwana długość życia > 12 tygodni; 8) Odpowiednia funkcja narządów i parametry hematologiczne określone wartościami laboratoryjnymi (7 dni przed randomizacją): ANC $\geq 1,5 \times 10^9/L$, płytki krwi $\geq 100 \times 10^9/L$, hemoglobina $\geq 90 g/L$, INR lub PT $\leq 1,5 \times$ GGN, aPTT $\leq 1,5 \times$ GGN, całkowite stężenie bilirubiny w surowicy $\leq 1,5 \times$ GGN lub $\leq 3 \times$ GGN u pacjentów z zespołem Gilberta, AST i ALT $\leq 2,5 \times$ GGN lub $\leq 5 \times$ GGN przy przerzutach do wątroby; 9) Stosowanie wysoce skutecznej metody antykoncepcji przez cały czas badania i 120 dni po przyjęciu ostatniej dawki TIS przez kobiety w wieku rozrodczym i płodnych mężczyzn; 10) U kobiet w wieku rozrodczym negatywny wynik testu ciążowego wykonanego w ciągu ≤ 7 dni przed randomizacją.

Kryteria wykluczenia

1) Diagnoza NDRP z mutacją EGFR lub translokacją w genie ALK; 2) Jakikolwiek zatwierdzone do stosowania ogólnoustrojowe leczenie przeciwnowotworowe, w tym terapia hormonalna w ciągu 28 dni przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania; 3) Wcześniejsze leczenie inhibitorami EGFR lub ALK; 4) Wcześniejsze leczenie inhibitorami PD-1 lub PD-L1; 5) Przyjmowanie jakiegokolwiek ogólnoustrojowego leczenia immunostymulującego w ciągu 4 tygodni lub 5 okresów półtrwania leku przed randomizacją; 6) Przyjmowanie jakiegokolwiek leku ziołowego stosowanego w tradycyjnej medycynie chińskiej w celu kontroli choroby nowotworowej w ciągu 14 dni przed randomizacją; 7) Śródmiąższowa choroba płuc, zapalenie płuc, lub niekontrolowane choroby układowe, w tym cukrzyca, nadciśnienie, zwiłknienie płuc itp. w wywiadzie; 8) Klinicznie istotny wysięk osierdziowy; 9) Klinicznie niekontrolowany wysięk opłucnowy lub wodobrzusze wymagające pleurocentezy lub nakłucia jamy brzusznej w celu drenażu w ciągu 2 tygodni przed randomizacją; 10) Ciężkie przewlekłe lub aktywne zakażenia (w tym gruźlica); 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) Poważny zabieg chirurgiczny ≤ 28 dni przed randomizacją; 13) Ostre AE (> 1 stopień wg CTCAE), utrzymujące się po wcześniej stosowanej terapii (wyjątek: łysienie); 14) Otrzymanie ≥ 30 Gy promieniowania na zmiany w płucach w ciągu 6 miesięcy od pierwszego podania terapii stosowanej w badaniu (nie dotyczy pacjentów podczas radioterapii z powodu innych zmian nowotworowych); 15) Każdy aktywny nowotwór złośliwy inny niż NDRP ≤ 2 lata przed randomizacją; 16) Zakażenie wirusem HIV w wywiadzie; 17) Nieleczone przewlekłe WZW typu B lub nosicielstwo HBV przy DNA HBV $\geq 500 IU/mL$, lub aktywny HCV; 18) 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; 19) Stan wymagający leczenia ogólnoustrojowym kortykosteroidami (> 10 mg prednizonu/dzień lub dawka równoważna) lub innymi lekami immunosupresyjnymi ≤ 14 dni przed randomizacją; 20) Zaburzenia sercowo-naczyniowe: ból w klatce piersiowej, zatorowość płucna, zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca, arytmia komorowa, udar; 21) Allogeniczny przeszczep komórek macierzystych lub przeszczep narządu; 22) Podanie żywej szczepionki ≤ 4 tygodnie przed randomizacją; 23) Reakcje alergiczne na CIS, KAR lub PMX w wywiadzie; 24) Upośledzenie słuchu (CIS); 25) Neuropatia obwodowa ≥ 2 stopnia wg CTCAE v4.03 (CIS); 26) Klirens kreatyniny $< 60 mL/min$ (CIS) lub $< 45 mL/min$ (KAR); 27) Równoczesny udział w innym badaniu klinicznym.

POPULACJA	TIS + PMX + P	P-CTH
Liczność grup	223	111
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)	60 (27–75)	61 (25–74)

RATIONALE-304					
Płeć (% kobiet)		25%	20%		
Rasa (%)	Biała	0%	0%		
	Azjatycka	100%	100%		
	Czarna	0%	0%		
	Inna	0%	0%		
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	24%	22%		
	1	76%	78%		
Palenie tytoniu (%)	Obecnie lub w przeszłości	66%	59%		
	Nigdy	34%	41%		
Typ histologiczny nowotworu (%)	Gruczołakorak	96%	96%		
	Mieszany gruczołakowaty	1%	2%		
	Inne	3%	2%		
Stadium zaawansowania nowotworu (%)	Lokalnie zaawansowany	18%	19%		
	Przerzutowy	82%	81%		
Ekspresja PD-L1 (%)	<1%	43%	43%		
	1-49%	24%	24%		
	≥50%	33%	32%		
Przerzuty (%)	Kości	34%	37%		
	Wątroba	9%	15%		
	OUN	5%	6%		
	Ogółem	7%	7%		
Wcześniejsza terapia (%)	Adjuwantowa	5%	6%		
	Neoadjuwantowa	1%	0%		
	Chemioradioterapia	<1%	0%		
	Inne	1%	1%		
INTERWENCJA					
Schemat leczenia	TIS + P-CTH	P-CTH			
Dawkowanie	TIS 200 mg + P-CTH (KAR AUC 5 lub CIS 75 mg/m ²) + PMX 500 mg/m ² dożylnie co 3 tygodnie, przez 4-6 cykli, następnie leczenie podtrzymujące TIS + PMX (200 mg + 500 mg/m ²)	P-CTH (KAR AUC 5 lub CIS 75 mg/m ²) + PMX 500 mg/m ² dożylnie co 3 tygodnie, przez 4-6 cykli, następnie leczenie podtrzymujące PMX (500 mg/m ²) Wybór pochodnej platyny zależał od badacza 97 pacjentów stosowało KAR (87%) 14 pacjentów stosowało CIS (13%)			
Okres leczenia	Mediana (zakres): 31,6 tyg. (3,0-78,4)	bd			
Okres obserwacji Mediana	- IA1: Mediana okresu obserwacji [95% CI]: 9,8 mies. [9,23; 10,38]; Cut-off: 23 stycznia 2020 roku, - IA2: Mediana okresu obserwacji (zakres) 16,1 mies. (0,0-27,2); Cut-off: 26 października 2020 roku, [REDACTED]				
Kointerwencje	Wszyscy pacjenci otrzymali premedykację w postaci kwasu foliowego, witaminy B12 i glikokortykosteroidów zgodnie z lokalnie stosowanymi wytycznymi praktyki klinicznej dotyczącej chemioterapii.				

RATIONALE-304						
Cross-over	Cross-over z grupy leczonej P-CTH do grupy leczonej TIS był dozwolony po zatwierdzeniu przez niezależną komisję, potwierdzającą progresję choroby. 40 pacjentów z grupy kontrolnej otrzymało TIS (36%).					
Uwagi	Wybór leku zawierającego platynę (CIS lub KAR) zależał od badacza i był ustalony przed rozpoczęciem terapii w ramach badania					
OCENA WIARYGODNOŚCI						
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IIA					
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority					
I° punkt końcowy	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) u wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, ocenione przez niezależną komisję					
Randomizacja	Randomizacja 2:1 (TIS + P-CTH:P-CTH) przy użyciu Interaktywnego Systemu Odpowiedzi. Przeprowadzono stratyfikację według ekspresji PD-L1 (<1% vs 1%-49% vs ≥50%) i stopnia zaawansowania choroby (IIIB vs IV)					
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe					
Zaslepienie	Brak, badanie o charakterze otwartym					
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci) Bezpieczeństwo: mITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę TIS lub CTH) Mediana okresu obserwacji: 9,8 mies. [9,23; 10,38]; data cut-off: 23 stycznia 2020 roku					
Utrata z badania n (%)	<table><tr><th>TIS + P-CTH:</th><th>P-CTH:</th></tr><tr><td>Nieotrzymanie planowanego leczenia: 1/223 (<1%) Zaprzestanie terapii ogółem: 125/223 (56%). Przyczyny: • Progresja choroby w obrazie radiologicznym: 229/535 (38%) • Zdarzenia niepożądane: 17/223 (8%) • Wycofanie zgody: 17/223 (8%) • Kliniczna progresja choroby 2/223 (1%) • Decyzja lekarza: 1/223 (<1%) • Inne: 1/223 (<1%) </td><td>Nieotrzymanie planowanego leczenia: 1/111 (1%) Zaprzestanie terapii ogółem: 90/111 (81%). Przyczyny: • Progresja choroby w obrazie radiologicznym: 90/111 (52%) • Zdarzenia niepożądane: 8/111 (7%) • Wycofanie zgody: 14/111 (13%) • Kliniczna progresja choroby: 3/111 (5%) • Decyzja lekarza: 4/111 (4%) • Nieprzestrzeganie protokołu: 2/111 (2%) </td></tr></table>		TIS + P-CTH:	P-CTH:	Nieotrzymanie planowanego leczenia: 1/223 (<1%) Zaprzestanie terapii ogółem: 125/223 (56%). Przyczyny: • Progresja choroby w obrazie radiologicznym: 229/535 (38%) • Zdarzenia niepożądane: 17/223 (8%) • Wycofanie zgody: 17/223 (8%) • Kliniczna progresja choroby 2/223 (1%) • Decyzja lekarza: 1/223 (<1%) • Inne: 1/223 (<1%)	Nieotrzymanie planowanego leczenia: 1/111 (1%) Zaprzestanie terapii ogółem: 90/111 (81%). Przyczyny: • Progresja choroby w obrazie radiologicznym: 90/111 (52%) • Zdarzenia niepożądane: 8/111 (7%) • Wycofanie zgody: 14/111 (13%) • Kliniczna progresja choroby: 3/111 (5%) • Decyzja lekarza: 4/111 (4%) • Nieprzestrzeganie protokołu: 2/111 (2%)
TIS + P-CTH:	P-CTH:					
Nieotrzymanie planowanego leczenia: 1/223 (<1%) Zaprzestanie terapii ogółem: 125/223 (56%). Przyczyny: • Progresja choroby w obrazie radiologicznym: 229/535 (38%) • Zdarzenia niepożądane: 17/223 (8%) • Wycofanie zgody: 17/223 (8%) • Kliniczna progresja choroby 2/223 (1%) • Decyzja lekarza: 1/223 (<1%) • Inne: 1/223 (<1%)	Nieotrzymanie planowanego leczenia: 1/111 (1%) Zaprzestanie terapii ogółem: 90/111 (81%). Przyczyny: • Progresja choroby w obrazie radiologicznym: 90/111 (52%) • Zdarzenia niepożądane: 8/111 (7%) • Wycofanie zgody: 14/111 (13%) • Kliniczna progresja choroby: 3/111 (5%) • Decyzja lekarza: 4/111 (4%) • Nieprzestrzeganie protokołu: 2/111 (2%)					
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK					
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie				
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie				
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie				
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie				
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie				
	Ogólne ryzyko błędu	Niskie				
Sponsor badania	BeiGene Ltd.					
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Chiny)					
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), • Przeżycie całkowite pacjentów (OS), • Odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR) • Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) • Wskaźnik kontroli choroby (odpowiedź całkowita + odpowiedź częściowa + stabilna choroba) • Bezpieczeństwo • Jakość życia pacjentów.					
Metody oceny stosowane w badaniu	• PFS, odpowiedź na leczenie, DOR: kryteria RECIST1.1 • Bezpieczeństwo terapii: kryteria NCI CTCAE w wersji 5 • Jakość życia: kwestionariusze EORTC QLQ LC13 i EORTC QLQ-C30					

ANC – bezwzględna liczba neutrofilów (ang. *absolute neutrophil count*); aPTT – czas kaolinowo-kefalinowy; eGFR – szacowana wartość wskaźnika filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate*); GGN – górna granica normy; Gy – grej, jednostka dawki pochłoniętej; INR – międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. *international normalized ratio*); PT – czas protrombinowy (ang. *prothrombin time*).

Tabela 46.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania RATIONALE-304 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	RATIONALE-304
Projekt badania	
☒	• Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
☐	• Badanie z randomizacją klastrową w grupach równoległych
☐	• Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	TIS + P-CTH
Komparator	P-CTH
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	
	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77]) i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	
	HR = 0,645 [95% CI: 0,462; 0,902]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
☒	• do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
☐	• do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
☐	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
☐	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
☐	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
☒	Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
☒	Protokół badania
☐	Plan analizy statystycznej (SAP)
☒	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
☐	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
☐	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
☒	Abstrakty konferencyjne dot. badania
☐	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
☐	Wniosek do komisji etyki badań
☐	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
☐	Osobista komunikacja z badaczem
☐	Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja 2:1 (TIS + P-CTH:P-CTH) przy użyciu Interaktywnego Systemu Odpowiedzi.	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Stratyfikacja według ekspresji PD-L1 (<1% vs 1%-49% vs ≥50%) i stopnia choroby (IIIB vs IV)	T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	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 wolne od progresji choroby (PFS) określone jako czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej w sposób obiektywny progresji choroby zgodnie z kryteriami RECIST v1.1 lub 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?	Radiologiczna ocena progresji choroby oceniana przez zaślepioną niezależną komisję	N

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

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

*Dane pochodzą z publikacji Mok 2019b [35]; **Dane pochodzą z publikacji de Castro 2023 [101]

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

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

B.2. Charakterystyki badań dla komparatorów

B.2.1. KEYNOTE-024

KEYNOTE-024
Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy w układzie grup równoległych, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo PEMBR w stałej dawce 200 mg w porównaniu ze standardową terapią u nieleczonych pacjentów z NDRP w stadium IV choroby oraz z ekspresją PD-L1 w co najmniej 50% komórek nowotworowych. W ramach badania przeprowadzono cztery analizy:
1: Mediana okresu obserwacji: 11,2 mies., data cut-off: 9 maja 2016 roku, 2: Mediana okresu obserwacji: 19 mies., data cut-off: 5 stycznia 2017 roku, 3: Mediana okresu obserwacji: 25,2 mies., data cut-off: 10 lipca 2017 roku, 4: Mediana okresu obserwacji: 59,9 mies., data cut-off: 1 czerwca 2020 roku.
Kryteria włączenia
1) Wiek ≥18 lat; 2) Potwierdzony histologicznie lub cytologicznie NDRP w stadium IV z co najmniej 1 mierzalną zmianą wg kryteriów oceny RECIST 1.1; 3) Stan sprawności wg ECOG 0–1; 4) Ekspresja PD-L1 w co najmniej 50% komórek nowotworowych; 5) Oczekiwana długość życia ≥3 mies.; 6) Spełnienie norm badań laboratoryjnych świadczących o właściwej wydolności narządów nerek, wątroby, układu krwionośnego oraz krzepnięcia; 7) Kobiety w wieku rozrodczym ujemny wynik testu ciążowego; 8) U kobiet mogących zażyć w ciążę oraz mężczyzn, których partnerki mogą zażyć w ciążę

KEYNOTE-024

stosowanie 2 skutecznych metod antykonceptyjnych; 8) Dostarczenie materiału biologicznego ze zmiany nowotworowej oraz tkanki nieekspozowanej na radioterapię, które pobrano metodą biopsji w trakcie lub po diagnozie choroby przerzutowej

Kryteria wykluczenia

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

POPULACJA		PBR	P-CTH
Liczebność grup		154	151
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)		64,5 (33–90)	66,0 (38–85)
Płeć (% kobiet)		40%	37%
Rasa (%)	Biała	bd	bd
	Azjatycka	bd	bd
	Czarna	bd	bd
	Inna	bd	bd
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	35%	35%
	1	64%	65%
	2	<1%	0%
Palenie tytoniu (%)	Obecnie	22%	21%
	W przeszłości	75%	67%
	Nigdy	3%	13%
Typ histologiczny nowotworu (%)	Płaskonablonkowy	19%	18%
	Nieplaskonablonkowy	81%	82%
Stadium zaawansowania nowotworu (%)	Lokalnie zaawansowany	0%	0%
	Przerzutowy	100%	100%
Ekspresja PD-L1 (%)	≥50%	100%	100%
Przerzuty (%)	Kości	bd	bd
	Wątroba	bd	bd
	Mózg	12%	7%
	CTH	bd	bd
Wcześniejsza terapia (%) ^a	Inhibitory kinazy tyrozynowej	bd	bd
	Terapia neoadjuwantowa	2%	<1%
	Terapia adjuwantowa	4%	2%
	Leczenie chirurgiczne	bd	bd
	Radioterapia	bd	bd

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

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

*W tym 66 pacjentów po przejściu do ramienia PBR.

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	KEYNOTE-024
Projekt badania	☒ • Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych ☐ • 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	P-CTH
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

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

HR = 0,50 [95% CI, 0,37; 0,68]

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

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

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

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

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja z użyciem IVRS, ze stratyfikacją	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Brak zaślepienia pacjentów i badaczy; PFS i odpowiedź na leczenie analizowano niezależnie w ramach zaślepionej, centralnej oceny radiologicznej	T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Wszyscy pacjenci przyjmowali leczenie zgodnie ze schematem	N
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 (T / PT / PN / N / BI)
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu)	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	-	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	N
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
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...		

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa	N
5.3. ...wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

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

B.2.2.KEYNOTE-042

KEYNOTE-042		
Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy w układzie grup równoległych, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo PBR w dawce 200 mg w porównaniu ze standardową chemioterapią opartą na związkach platyny (schemat P-CTH) u nieleczonych systemowo pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP z różnym statusem ekspresji PD-L1 (TPS ≥1%). Badanie zakończone. W ramach badania przeprowadzono 4 analizy: 1: Mediana okresu obserwacji: bd., data <i>cutoff</i>: 30 sierpnia 2017 roku 2: Mediana okresu obserwacji: 12,8 mies., data <i>cutoff</i>: 26 lutego 2018 roku 3: Mediana okresu obserwacji: 14,0 mies., data <i>cutoff</i>: 4 września 2018 roku Analiza 5-letnia Mediana okresu obserwacji: 61,1, data <i>cutoff</i>: 28 kwietnia 2021 roku		
Kryteria włączenia		
1) Wiek ≥18 lat; 2) Brak uprzedniego leczenia systemowego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP bez obecności mutacji EGFR warunkujących wrażliwość (ang. <i>sensitizing mutations</i>) lub obecności rearanżacji genu ALK; 3) Obecność co najmniej 1 mierzalnej zmiany wg kryteriów oceny RECIST 1.1; 4) Stan sprawności wg ECOG 0–1; 5) Oczekiwana długość życia ≥3 mies.; 6) Ekspresja PD-L1 w co najmniej 1% komórek nowotworowych		
Kryteria wykluczenia		
1) Obecność niestabilnych lub nieleczonych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego; 2) Niezakaźne zapalenie płuc (ang. <i>pneumonitis</i>) w wywiadzie, które wymagało leczenia glikokortykoidami; 3) Aktywna choroba autoimmunologiczna; 4) Uprzednie leczenie systemowymi terapiami immunosupresyjnymi; 5) Aktywne WZW typu B lub C.		
POPULACJA	PBR	P-CTH
Liczebność grup	637	637
Wiek pacjentów w latach: mediana [IQR]	63,0 [57,0–69,0]	63,0 [57,0–69,0]
Płeć (% kobiet)	29%	29%
Rasa (%)	Biała	bd
	Azjatycka	bd
	Czarna	bd
	Inna	bd
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	31%
	1	69%
Palenie tytoniu (%)	Obecnie	20%
	W przeszłości	58%
	Nigdy	22%
Typ histologiczny nowotworu (%)	Płaskonabłonkowy	38%
	Niepłaskonabłonkowy	62%
Stadium zaawansowania nowotworu (%)	Lokalnie zaawansowany	12%
	Przerzutowy	88%

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

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

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

*Dane pochodzą z publikacji Mok 2019b [35]. **Dane pochodzą z publikacji de Castro 2023 [101]

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

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	KEYNOTE-042

Ocena ryzyka błędów systematycznych (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

PBR

Komparator:

PAC + KAR lub PMX + KAR

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędów

Przeżycie całkowite (OS) w populacji:

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

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

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

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

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

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

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

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

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

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

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

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

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

B.2.3.IMpower110

IMpower110		
Wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie kliniczne III fazy w układzie grup równoległych, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo atezolizumabu z P-CTH przerzutowym NDRP o niepłaskonabłonkowej histologii, w 1. linii leczenia. Badanie zakończone.		
- Mediana okresu obserwacji: 15,7 mies. (data cut-off: 10 września 2018 roku); - Mediana okresu obserwacji: 31,3 mies. (data cut-off: 4 lutego 2020 roku)*.		
Kryteria włączenia		
1) Wiek ≥18 lat; 2) Potwierdzony histologicznie lub cytologicznie NDRP w stadium IV (zgodnie z <i>Union Internationale contre le Cancer/American Joint Committee on Cancer staging system</i>); 3) Choroba mierzalna wg RECIST 1.1 4) Stan sprawności wg ECOG 0–1; 5) Ekspresja PD-L1 (TC1/2/3 lub IC1/2/3 odpowiadająca ≥ 1% ekspresji na komórkach guza i ≥1% na komórkach immunologicznych naciekających guz), określona za pomocą IHC przez laboratorium centralne na wcześniej pozyskanej archiwalnej tkance nowotworowej lub tkance pobranej podczas wizyty kwalifikacyjnej; 6) Brak wcześniejszego leczenia niepłaskonabłonkowego lub płaskonabłonkowego NDRP w stadium IV (wcześniej stosujący CTH, w tym adjuwantową lub neoadjuwantową oraz radioterapię w celu wyleczenia choroby bez przerzutów muszą mieć czas wolny od choroby ≥ 6 miesięcy od ostatniej dawki CTH lub radioterapii przed randomizacją); 7) Odpowiednia funkcja narządów i parametry hematologiczne określone wartościami laboratoryjnymi (7 dni przed randomizacją): ANC ≥ 1,5 x 10 ⁹ /L, płytki krwi ≥ 100 x 10 ⁹ /L, hemoglobina ≥90 g/L, INR lub PT ≤ 1,5 x GGN, aPTT ≤ 1,5 x GGN, całkowite stężenie bilirubiny w surowicy ≤1,5 x GGN lub ≤ 3 x GGN u pacjentów z zespołem Gilberta, AST i ALT ≤ 2,5 x GGN lub ≤ 5 x GGN przy przerzutach do wątroby		
Kryteria wykluczenia		
1) Diagnoza NDRP z mutacją EGFR lub translokacją w genie ALK; 2) Aktywne lub nieleczone przerzuty do OUN zdiagnozowane przy użyciu TK lub rezonansu magnetycznego podczas skryningu i wcześniejszych ocen radiologicznych; 3) Idiopatyczne złośliwienie płuc, organizujące się zapalenie płuc (z ang. organizing) (np. zarostowe zapalenie oskrzelików), polekowe zapalenie płuc, idiopatyczne zapalenie płuc w wywiadzie lub dowody na aktywne zapalenie płuc w badaniu kwalifikacyjnym badaniu TK klatki piersiowej – dopuszczono popromienne zapalenie płuc w polu napromienienia (złóknienie),		
POPULACJA	ATEZO	P-CTH
Liczebność grup	277	277
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)	64 (30–81)	65 (30–87)
Płeć (% kobiet)	29%	30%
Rasa (%)	Biała	87%
	Azjatycka	11%
	Czarna	<1%
	Inna	2%

IMpower110			
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	35%	37%
	1	65%	63%
Palenie tytoniu (%)	Obecnie lub w przeszłości	87%	87%
	Nigdy	13%	13%
Typ histologiczny nowotworu (%)	Nieplaskonabłonkowy	69%	70%
	Płaskonabłonkowy	31%	30%
Stopień zaawansowania nowotworu (%)	Lokalnie zaawansowany	0%	0%
	Przerzutowy	100%	100%
Ekspresja PD-L1 (%)	≥1%	100%	100%
	≥5%	60%	58%
	≥50%	39%	35%
Przerzuty (%)	Kości	bd	bd
	Wątroba	bd	bd
	OUN	bd	bd
	Ogółem	bd	bd
Wcześniejsza terapia (%)	Adjuwantowa	bd	bd
	Neoadjuwantowa	bd	bd
	Chemioradioterapia	bd	bd
	Inne	bd	bd
INTERWENCJA			
Schemat leczenia	ATEZO		P-CTH
Dawkowanie	ATEZO dożylnie w dawce 1200 mg raz na trzy tygodnie		Pacjenci z płaskonabłonkowym NDRP: CHT: • Dożylnie: CIS w dawce 75 mg/m ² p.c. + GEM w dawce 1250 mg/m ² p.c. LUB • Dożylnie: KAR (AUC = 5) + GEM w dawce 1000 mg/m ² p.c
Okres leczenia (mediana)	5,3 mies.		CIS: 2,1 mies. KAR: 2,3 mies. GEM: 2,6 mies. PMX: 3,5 mies.
Okres obserwacji Mediana [95% CI]	Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnych AE lub zgonu. Kontynuacja leczenia ATEZO po progresji choroby była dozwolona u pacjentów, u których utrzymywała się korzyść kliniczna		
Okres obserwacji Mediana [95% CI]	Mediana okresu obserwacji: 15,7 mies. (data cut-off: 10 września 2018 roku); Mediana okresu obserwacji: 31,3 mies. (data cut-off: 4 lutego 2020 roku)*.		
Kointerwencje	Po pierwszym cyklu wlewów ATEZO możliwe zastosowanie premedykacji za pomocą leków przeciwhistaminowych		
Cross-over	Cross-over do grupy przyjmującej atezolizumab nie był dozwolony		
Uwagi	x		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA		
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority		
I° punkt końcowy	Przeżycie całkowite (OS)		

IMpower110		
Randomizacja	Randomizacja blokowa w stosunku 1:1 z użyciem interaktywnego systemu głosowego. Stratyfikacja ze względu na płeć (męska vs żeńska), stopień sprawności ECOG (0 vs 1), typ histologiczny nowotworu (niepłaskonablonkowy vs płaskonablonkowy) oraz ekspresja PD-L1 (TC1/2/3 i jakiegokolwiek IC vs TC0 i IC1/2/3).	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Zaslepienie	Brak. Badanie otwarte.	
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT; Bezpieczeństwo: mITT (zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę wszystkich leków przypisanego schematu terapii)	
Utrata z badania n (%)	Mediana okresu obserwacji: 31,3 mies. (data cut-off: 4 lutego 2020 roku)	
	Ogółem: 193/227 (85%)	Ogółem: 208/227 (92%)
	• Zgon: 174/227 (77%) • Wycofanie pacjenta: 16/227 (7%) • Utrata w okresie obserwacji: 3/227 (1%)	• Zgon: 181/227 (80%) • Wycofanie pacjenta: 24/227 (11%) • Utrata w okresie obserwacji: 3/227 (1%)
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK	
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędów wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	Ryzyko błędów wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
	Ryzyko błędów wynikające z brakujących danych	Niskie
	Ryzyko błędów przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędów przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	Ogólne ryzyko błędów	Niskie
Sponsor badania	F. Hoffmann–LaRoche/Genentech	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (144 ośrodki w 19 państwach)	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu), • przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu, w zależności od tego które zdarzenie wystąpi jako pierwsze) – ocena niezależnej komisji, • odpowiedź na leczenie, w tym ORR, CR, PR i czas jej trwania (czas od stwierdzenia CR/PR do momentu progresji choroby lub zgonu), • bezpieczeństwo terapii	
Metody oceny stosowane w badaniu	• PFS, odpowiedź na leczenie, DOR: kryteria RECIST1.1 • Bezpieczeństwo terapii: kryteria NCI CTCAE w wersji 4.0 • Jakość życia: kwestionariusze EORTC QLQ LC13 i EORTC QLQ-C30	

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

Ocena ryzyka błędów systematycznych (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	IMpower 110
Projekt badania	
☐	• Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
☒	• Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
☐	• Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	ATEZO
Komparator:	CIS + GEM KAR + GEM
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędów	Przeżycie całkowite (OS)
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77]) i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	HR = 0,59 [95% CI, 0,40; 0,89] (wynik dla pacjentów z PD-L1 $\geq 50\%$)

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

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

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

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

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

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

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

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji/Badania dla cemiplimabu

B.2.4.EMPOWER-Lung1

EMPOWER-Lung 1		
Wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie kliniczne III fazy w układzie grup równoległych, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo CEM z P-CTH przerzutowym NDRP w 1. linii leczenia. Dostępne są dane dla 2 analiz		
1: mediana okresu obserwacji: CEM: 10,8 mies.; P-CTH: 10,9 mies. (data cut-off: 1 marca 2020 roku), 2: mediana okresu obserwacji: 37,1 mies. (data cut-off: 4 marca 2022 roku).		
Kryteria włączenia		
1) Wiek ≥ 18 lat; 2) Potwierdzony histologicznie lub cytologicznie NDRP w stadium IIIB, IIIC lub IV; 3) Choroba mierzalna wg RECIST 1.1 4) Stan sprawności wg ECOG 0–1; 5) Ekspresja PD-L1 $\geq 50\%$; 6) Brak wcześniejszego leczenia nieplaskonabłonkowego lub plaskonabłonkowego NDRP w stadium IV (wcześniej stosujący CTH, w tym adjuwantową lub neoadjuwantową oraz radioterapię w celu wyleczenia choroby bez przerzutów muszą mieć czas wolny od choroby ≥ 6 miesięcy od ostatniej dawki CTH lub radioterapii przed randomizacją); 7) Odpowiednia funkcja narządów i parametry hematologiczne określone wartościami laboratoryjnymi (7 dni przed randomizacją): ANC $\geq 1,5 \times 10^9/L$, płytki krwi $\geq 100 \times 10^9/L$, hemoglobina ≥ 90 g/L, INR lub PT $\leq 1,5 \times$ GGN, aPTT $\leq 1,5 \times$ GGN, całkowite stężenie bilirubiny w surowicy $\leq 1,5 \times$ GGN lub $\leq 3 \times$ GGN u pacjentów z zespołem Gilberta, AST i ALT $\leq 2,5 \times$ GGN lub $\leq 5 \times$ GGN przy przerzutach do wątroby		
Kryteria wykluczenia		
1) Diagnoza NDRP z mutacją EGFR, translokacją w genie ALK lub fuzją ROS1; 2) Aktywne lub nieleczone przerzuty do OUN 3) Brak wcześniejszego palenia tytoniu (zdefiniowane jako wypalenie papierosów w ciągu całego życia); 4) Aktywna lub podejrzana choroba autoimmunologiczna wymagająca systemowego leczenia w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem udziału w badaniu		
POPULACJA	CEM	P-CTH
Liczebność grup	356	354
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)	63 (58–69)	64 (57–69)
Płeć (% kobiet)	12%	17%
Rasa (%)	Biała	77%
	Azjatycka	11%
	Czarna	bd
	Inna	bd
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	27%
	1	73%
Palenie tytoniu (%)	Obecnie	37%
	W przeszłości	63%
	Nigdy	bd
Typ histologiczny nowotworu (%)	Nieplaskonabłonkowy	55%
	Plaskonabłonkowy	45%
Stadium zaawansowania nowotworu (%)	Lokalnie zaawansowany	18%
	Przerzutowy	82%
Ekspresja PD-L1 (%)	<1%	bd
	1–49%	bd
	$\geq 50\%$	79%

EMPOWER-Lung 1			
Przerzuty (%)	Kości	bd	bd
	Wątroba	bd	bd
	OUN	12%	11%
Wcześniejsza terapia (%)	Adjuwantowa	3%	4%
	Neoadjuwantowa	1%	2%
	Chemioradioterapia	bd	bd
	Inne	bd	bd
INTERWENCJA			
Schemat leczenia	CEM	P-CTH	
Dawkowanie	CEM dożylnie w dawce 350 mg raz na trzy tygodnie	Stosowanie jednego z 6 schematów P-CTH: • CIS podawana dożylnie w dawce 75 mg/m² p.c. + PMX podawany dożylnie w dawce 500 mg/m² p.c. 1. dnia każdego 21-dniowego cyklu, • KAR podawana dożylnie (AUC = 5 lub 6) + PMX podawany dożylnie w dawce 500 mg/m² p.c. 1. dnia każdego 21-dniowego cyklu, • CIS podawana dożylnie w dawce 75 mg/m² p.c. + PAC podawany dożylnie w dawce 200 mg/m² 1. dnia każdego 21-dniowego cyklu, • KAR podawana dożylnie (AUC = 5 lub 6) + PAC podawany dożylnie w dawce 200 mg/m² 1. dnia każdego 21-dniowego cyklu, • CIS podawana dożylnie w dawce 100 mg/m² + GEM podawana dożylnie w dawce 1250 mg/m² 1. i 8. dnia (GEM) każdego 21-dniowego cyklu, • KAR podawana dożylnie (AUC = 5 lub 6) + GEM podawana dożylnie w dawce 1250 mg/m² 1. i 8. dnia (GEM) każdego 21-dniowego cyklu 4–6 cykli P-CTH. Wybór schematu P-CTH zależał od badacza Schemat z: • KAR stosowało 271 pacjentów (79%) pacjentów, • CIS stosowało 74 pacjentów (21%) • PMX stosowało 137 pacjentów (40%), • PAC stosowało (41%), • GEM stosowało 68 pacjentów (20%).	
Okres leczenia	Leczenie CEM kontynuowano do wystąpienia progresji lub nieakceptowalnego poziomu toksyczności lub do maksymalnie 108 tygodni Mediana ekspozycji na leczenie: 27,3 tyg.	Mediana ekspozycji na leczenie: • CIS: 13,7 tyg., • KAR: 16,3 tyg., • PMX: 17,9 tyg., • PAC: 17,7 tyg., • GEM: 16,4 tyg.	
Okres obserwacji Mediana [IQR]	• IA1: mediana okresu obserwacji: CEM: 10,8 mies. [7,6; 15,8], P-CTH: 10,9 mies. [7,8; 15,6] (data cut-off: 1 marca 2020 roku) • IA1: pacjenci z PD-L1 ≥50%: CEM: 26,1 mies. [95% CI 22,1; 31,8], P-CTH: 13,3mies. [95% CI 10,5–16,2], • IA2: mediana okresu obserwacji: 37,1 mies. (data cut-off: 4 marca 2022 roku)		
Kointerwencje	-		
Cross-over	Dozwolone przejście z P-CTH na CEM przy progresji choroby		
Uwagi	-		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA		

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

IQR – rozstęp kwartylny (ang. interquartile range).

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Szczegóły badania		
Referencja	EMPOWER-Lung 1	
Projekt badania		
☒	• Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	
☐	• Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych	
☐	• Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:		
Interwencja	CEM	Komparator: P-CTH

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu

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

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

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

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

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

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

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

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

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

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

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

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

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

B.2.5.EMPOWER Lung3

EMPOWER-Lung 3		
Wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie kliniczne III fazy w układzie grup równoległych, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo CEM z P-CTH przetrutowym NDRP w 1. linii leczenia. Przeprowadzono 2 analizy		
• 1: Mediana okresu obserwacji: CEM + P-CTH: 16,3 mies.; PLC + P-CTH: 16,7 mies. (data cut-off: 14 czerwca 2021 roku), • 2: Mediana okresu obserwacji: 28,4 mies. (data cut-off: 14 czerwca 2022 roku).		
Kryteria włączenia		
1) Wiek ≥18 lat (≥20 lat dla japońskich pacjentów); 2) Dostępność archiwalnej lub uzyskanej w czasie badania próbki tkanki guza, utrwalonej w formalinie i zatopionej w parafinie; 3) Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony NDRP (płasko- lub nieplaskonabłonkowy) w stadium IIIB/C lub IV; 4) ECOG ≤1; 5) Co najmniej jedna zmiana mierzalna radiologicznie zgodnie z kryteriami RECIST 1.1; 6) Przewidywalna długość życia ≥3 miesiące; 7) Odpowiednia funkcja narządów i szpiku kostnego		
Kryteria wykluczenia		
1) Aktywne lub nieleczone przerzuty do mózgu; 2) Obecność mutacji EGFR, translokacji ALK lub fuzji ROS1 w guzie; 3) Zapalenie mózgu, zapalenie opon mózgowych lub niekontrolowane drgawki w roku poprzedzającym włączenie do badania; 4) Występowanie śródmiąższowej choroby płuc lub aktywnego, niezakaźnego zapalenia płuc wymagającego immunosupresyjnych dawek glikokortykosteroidów, lub zapalenia płuc w ciągu 5 lat przed badaniem; 5) Trwająca lub niedawna choroba autoimmunologiczna, wymagająca systemowego leczenia immunosupresyjnego; 6) Terapia kortykosteroidami w ciągu 14 dni od randomizacji; 7) Inny nowotwór złośliwy, który wykazuje progresję lub wymaga leczenia; 8) Aktywne zapalenie wątroby typu B lub C; 9) Wcześniejsza terapia anty-PD-1/PD-L1; 10) Niepożądane zdarzenia o podłożu immunologicznym związane z leczeniem, wywołane przez środki immunomodulujące; 11) Otrzymanie żywej szczepionki w ciągu 30 dni od planowanego rozpoczęcia podawania badanego leku; 12) Poważny zabieg chirurgiczny lub poważny uraz w ciągu 4 tygodni przed pierwszą dawką badanego leku; 13) Udokumentowana reakcja alergiczna związana z leczeniem przeciwciałami monoklonalnymi; 14) Ciąża i karmienie piersią		
POPULACJA	CEM + P-CTH	PLC + P-CTH
Liczebność grup	312	154
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)	63 (57–68)	63 (57–68)
Płeć (% kobiet)	14%	20%
Rasa (%)	Biała	86%
	Azjatycka	14%
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	16%
	1	83%
Palenie tytoniu (%)	Obecnie	55%
	W przeszłości	31%
	Nigdy	14%

EMPOWER-Lung 3			
Typ histologiczny nowotworu (%)	Nieplaskonabłonkowy	57%	56%
	Plaskonabłonkowy	43%	44%
Stadium zaawansowania nowotworu (%)	Lokalnie zaawansowany	14%	16%
	Przerzutowy	86%	84%
Ekspresja PD-L1 (%)	<1%	30%	29%
	1-49%	37%	40%
	≥50%	33%	32%
Przerzuty (%)	OUN	8%	5%
Wcześniejsza terapia (%)	Adjuwantowa	2%	1%
	Neoadjuwantowa	bd	bd
	Radioterapia	13%	7%
	Inne	<1%	0%
INTERWENCJA			
Schemat leczenia	CEM + P-CTH		PLC + P-CTH
Dawkowanie	CEM dożylnie w dawce 350 mg co 21 dni + P-CTH: • PAC 200 mg/m² + KAR AUC = 5 lub 6 (dzień 1 cyklu, co 21 dni przez 4 cykle; brak terapii podtrzymującej) lub • PAC 200 mg/m² + CIS 75 mg/m² (dzień 1 cyklu, co 21 dni przez 4 cykle; brak terapii podtrzymującej) lub • PMX 500 mg/m² + KAR AUC = 5 lub 6 (dzień 1 cyklu, co 21 dni przez 4 cykle; obowiązkowa terapia podtrzymująca PMX 500 mg/m² w 1. dniu cyklu co 21 dni) lub • PMX 500 mg/m² + CIS 75 mg/m² (dzień 1 cyklu, co 21 dni przez 4 cykle; obowiązkowa terapia podtrzymująca PMX 500 mg/m² w 1. dniu cyklu co 21 dni) PLC co 21 dni + P-CTH: • PAC 200 mg/m² + KAR AUC = 5 lub 6 (dzień 1 cyklu, co 21 dni przez 4 cykle; brak terapii podtrzymującej) lub • PAC 200 mg/m² + CIS 75 mg/m² (dzień 1 cyklu, co 21 dni przez 4 cykle; brak terapii podtrzymującej) lub • PMX 500 mg/m² + KAR AUC = 5 lub 6 (dzień 1 cyklu, co 21 dni przez 4 cykle; obowiązkowa terapia podtrzymująca PMX 500 mg/m² w 1. dniu cyklu co 21 dni) lub • PMX 500 mg/m² + CIS 75 mg/m² (dzień 1 cyklu, co 21 dni przez 4 cykle; obowiązkowa terapia podtrzymująca PMX 500 mg/m² w 1. dniu cyklu co 21 dni)		
Okres leczenia (zakres)	Leczenie do wystąpienia progresji lub maksymalnie 108 tygodni. 38,5 tyg. (1,4–102,6) 21,3 tyg. (0,6–95,0)		
Okres obserwacji Mediana [IQR]	* IA1: CEM + P-CTH: 16,3 mies. [13,9; 19,1] i PLC + P-CTH: 16,7 mies. [14,2; 19,0]* * IA2: 28,4 mies. [26,0; 31,0]*		
Kointerwencje	-		
Cross-over	Brak		
Uwagi	-		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IIA		
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority		
I ^o punkt końcowy	Przeżycie całkowite (OS)		
Randomizacja	Randomizacja centralna 2:1 z użyciem interaktywnego systemu odpowiedzi sieciowej. Stratyfikacja ze względu na typ histologiczny nowotworu (nieplaskonabłonkowy vs plaskonabłonkowy) i poziom ekspresji PD-L1 (<1 vs 1–49% vs ≥50%)		
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe		

EMPOWER-Lung 3		
Zaslepienie	Zaslepienie pacjentów, badaczy i pozostałych członków zespołu badawczego; Zaslepienie CEM przez niezaslepiętego farmaceutę w każdym z ośrodków	
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci) Bezpieczeństwo: mITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leczenia w badaniu)	
	Mediana okresu obserwacji: CEM + P-CTH: 16,3 mies.; PLC + P-CTH: 16,7 mies., data cut-off: 14 czerwca 2021 roku	
Utrata z badania n (%)	Ogółem: 204/312 (65%) • Progresja choroby: 137/312 (44%) • Zgon: 24/312 (8%) • AE: 14/312 (4%) • Wycofanie zgody: 8/312 (3%)	Ogółem: 138/154 (90%) • Progresja choroby: 100/154 (65%) • Zgon: 10/154 (6%) • AE: 4/154 (3%) • Wycofanie zgody: 3/154 (2%)
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK	
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	Ogólne ryzyko błędu	Niskie
Sponsor badania	Regeneron Pharmaceuticals and Sanofi	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe, 74 ośrodki w 10 krajach (Chiny, Grecja, Gruzja, Malezja, Polska, Rosja, Rumunia, Tajlandia, Turcja, Ukraina)	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu), • przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu, w zależności od tego które zdarzenie wystąpi jako pierwsze) – ocena niezależnej komisji, • odpowiedź na leczenie i czas jej trwania (czas od stwierdzenia CR/PR do momentu progresji choroby lub zgonu), • bezpieczeństwo terapii	
Metody oceny stosowane w badaniu	• PFS, ORR, DOR: kryteria RECIST1.1 • Bezpieczeństwo terapii: kryteria NCI CTCAE w wersji 4.3 • Jakość życia: kwestionariusze EORTC QLQ LC13 i EORTC QLQ-C30	

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

a) Dane pochodzą z raportu EMA dotyczącego oceny schematu CEM+ PMXPAC + P

b) Mediana [IQR]

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

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

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

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

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

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

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

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

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

B.3. Charakterystyki pozostałych badań wchodzących do NMA

RATIONALE-307			
Wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie kliniczne III fazy w układzie grup równoległych, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo tislelizumabu podawanego w skojarzeniu z CTH vs samej CTH u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym NDRP o płaskonabłonkowej histologii, w 1. linii leczenia. Badanie zakończone. Dostępne są dane dla 4 analiz pośrednich (IA)			
• IA1: Mediana okresu obserwacji: [95% CI]: 8,6 mies. [8,1; 9,0] ; data cut-off: 6 grudnia 2019 roku • IA2: Mediana okresu obserwacji: 16,7 mies; data cut-off: 30 września 2020 roku • IA3: Mediana okresu obserwacji: 20,5 mies; data cut-off: 15 lipca 2022 roku • IA4: Mediana okresu obserwacji (zakres): 50,3 mies. (46,5–57,0); data cut-off: 28 kwietnia 2023 roku			
Kryteria włączenia			
1) Wiek 18-75 lat; 2) Histologicznie potwierdzony, nieoperacyjny płaskonabłonkowy NDRP w stopniu zaawansowania IIIB (miejscowo zaawansowany) lub IV (przerzutowy); 3) Udostępnienie świeżej lub archiwalnej próbki tkanki nowotworowej wraz z raportem patologicznym. W przypadku braku próbki wymagana jest biopsja. Pacjenci z dostępnymi wynikami ekspresji PD-L1 są włączani; 4) Stan sprawności ≤ 1 według ECOG; 5) ≥ 1 mierzalna zmiana zgodnie z RECIST v1.1; 6) Brak wcześniejszej terapii z powodu zaawansowanego płaskonabłonkowego NDRP lub okres wolny od choroby ≥ 6 miesięcy, jeżeli pacjent przyjmował neoadjuwantową lub adjuwantową CTH, chemioradioterapię lub radioterapię; 7) Oczekiwana długość życia > 12 tygodni; 8) Odpowiedni funkcjonowanie narządów określone wartościami laboratoryjnymi: ANC $\geq 1,5 \times 10^9/L$, płytki krwi $\geq 100 \times 10^9/L$, hemoglobina ≥ 90 g/L, INR lub czas protrombinowy $\leq 1,5 \times$ GGN, aPTT $\leq 1,5 \times$ GGN, całkowite stężenie bilirubiny w surowicy $\leq 1,5 \times$ GGN lub $\leq 3 \times$ GGN u pacjentów z zespołem Gilberta, AST i ALT $\leq 2,5 \times$ GGN lub $\leq 5 \times$ GGN przy przerzutach do wątroby; 9)) U kobiet w wieku rozrodczym negatywny wynik testu ciążowego wykonanego w ciągu 7 dni przed randomizacją 10) Stosowanie wysoce skutecznej metody antykoncepcji przez cały czas badania i 120 dni po przyjęciu ostatniej dawki TIS przez kobiety w wieku rozrodczym i płodnych mężczyzn;			
Kryteria wykluczenia			
1) Diagnoza NDRP z mutacją EGFR lub translokacją w genie ALK; 2) Jakiegokolwiek wcześniejsze systemowe leczenie przeciwnowotworowe, w tym terapia hormonalna w ciągu 28 dni przed rozpoczęciem badania; 3) Wcześniejsze leczenie inhibitorami EGFR lub ALK; 4) Wcześniejsze leczenie ukierunkowane na PD-1 lub PD-L1; 5) Leczenie środkami stymulującymi odporność w ciągu 4 tygodni lub 5 okresów półtrwania leku przed randomizacją; 6) Przyjmowanie leków tradycyjnej medycyny chińskiej w celu leczenia nowotworu w ciągu 14 dni przed randomizacją; 7) Historia śródmiąższowej choroby płuc, nieinfekcyjnego zapalenia płuc lub niekontrolowanych chorób układowych, w tym cukrzycy, nadciśnienia, nadciśnieniowej choroby płuc, włókienienia płuc, ostrych chorób płuc; 8) Klinicznie istotny wysięk osierdziowy; 9) Klinicznie niekontrolowana obecność płynu w jamie ustnej lub wodobrzusze wymagające pleurocentezy lub nakłucia jamy brzusznej w celu drenażu w ciągu 2 tygodni przed randomizacją; 10) Ciężkie przewlekłe lub aktywne zakażenia (w tym gruźlica) wymagające ogólnoustrojowego leczenia przeciwbakteryjnego, przeciwgrzybiczego lub przeciwwirusowego; 11) Aktywna choroba opon mózgowo-rdzeniowych lub niekontrolowane i nieleczone przerzuty do mózgu. Pacjenci z leczonymi, bezobjawowymi w momencie badania przesiewowymi przerzutami kwalifikują się do badania; 12) Zabieg chirurgiczny ≤ 28 dni przed randomizacją; 13) Pozostałe po poprzednim leczeniu (np. adjuwantowym) ostre zdarzenia niepożądane o stopniu ≥ 1 CTCAE w momencie randomizacji (poza łysieniem); 14) Nowotwór złośliwy inny niż NDRP (każdy aktywny nowotwór złośliwy ≤ 2 lata przed randomizacją 15) Stwierdzone zakażenie wirusem HIV; 16) Nosicielstwo wirusa HBV przy DNA ≥ 500 IU/mL lub aktywnie 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 dopuszczani do badania; 18) Choroby wymagające systemowego leczenia kortykosteroidami lub innymi lekami immunosupresyjnymi ≤ 14 dni przed randomizacją; 19) Zaburzenia sercowo-naczyniowe: ból w klatce piersiowej, zatorowość płucna, zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca, arytmia komorowa; 20) Allogeniczny przeszczep komórek macierzystych lub przeszczep narządu; 21) Podanie żywej szczepionki ≤ 4 tygodnie przed randomizacją; 22) Wcześniejsze reakcje alergiczne na karboplatinę lub paklitaksel; 23) Neuropatia obwodowa ≥ 2 stopnia według CTCAE v4.03; 24) Klirens kreatyniny < 45 mL/min; 25) Równoczesny udział w innym badaniu klinicznym.			
POPULACJA	TIS + PAC + KAR	TIS + nab-PAC + KAR*	PAC + KAR
Liczność grup	120	119	121

RATIONALE-307			
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)	60 (41-74)	63 (38-74)	62 (34-74)
Płeć (% kobiet)	11%	6%	8%
Rasa (%)	Biała	bd	bd
	Azjatycka	bd	bd
	Czarna	bd	bd
	Inna	bd	bd
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	26%	18%
	1	74%	82%
Palenie tytoniu (%)	Obecnie lub w przeszłości	80%	90%
	Nigdy	20%	10%
Typ histologiczny nowotworu (%)	Gruczołakorak	bd	bd
	Mieszany gruczołakowaty	bd	bd
	Inne	bd	bd
Stadium zaawansowania nowotworu (%)	Lokalnie zaawansowany	32%	34%
	Przerzutowy	68%	66%
Ekspresja PD-L1 (%)	<1%	40%	40%
	1-49%	25%	25%
	≥50%	35%	35%
Przerzuty (%)	Kości	20%	13%
	Wątroba	13%	13%
	OUN	2%	3%
Wcześniejsza terapia (%)	Ogółem	bd	bd
	Adjuwantowa	bd	bd
	Neoadjuwantowa	bd	bd
	Chemioradioterapia	bd	bd
	Inne	bd	bd
INTERWENCJA			
Schemat leczenia	TIS + PAC + KAR	TIS + nab-PAC + KAR	PAC + KAR
Dawkowanie	TIS 200 mg + PAC (175 mg/m ²) + KAR (AUC 5) dożylnie 1. dnia cyklu, co 3 tygodnie	TIS 200 mg + nab-PAC 100 mg/m ² w dniach 1, 8 i 15, KAR (AUC 5) w 1 dniu cyklu, co 3 tygodnie ^a	PAC 175 mg/m ² + KAR (AUC 5) w 1. dniu cyklu, co 3 tygodnie
	TIS podawany w 1-godzinny wlew w 1. i 2. cyklu oraz w 30-minutowym w kolejnych. Leczenie kontynuowano do braku korzyści klinicznej lub nietolerowanych AE		x
	CTH podawano do ukończenia 4-6 cykli (według uznania badacza), progresji choroby lub nietolerowanych AE		
Okres leczenia; mediana (zakres)	TIS		
	32,3 tyg. (3,0–64,0)	30,9 tyg. (3,0–62,3)	x
	CTH		
	PAC: 15,07 tyg. (3,0–24,3) KAR: 15,07 tyg. (3,0–24,3)	nab-PAC: 14,0 tyg. (3,0–24,9) KAR: 14,0 tyg. (3,0–24,9)	PAC: 13,43 (0,3–22,4) KAR: 13,43 (0,3–26,1)

RATIONALE-307

W ramach badania przeprowadzono 4 analizy pośrednie:

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

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

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

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja w schemacie 1:1:1, stratyfikacja według stadium choroby (IIIB vs IV) i ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych (<1% vs 1%-49% vs ≥50%).	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Brak zaślepienia	T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Wszyscy pacjenci przyjmowali leczenie zgodnie ze schematem	N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od 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

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

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

KEYNOTE-407

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

W ramach badania przeprowadzono 4 analizy:

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

Kryteria włączenia

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

KEYNOTE-407			
Kryteria wykluczenia			
1) Obecność objawowych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego; 2) Niezakaźne zapalenie płuc (ang. <i>pneumonitis</i>) w wywiadzie, które wymagało leczenia glikokortykoidami; 3) Aktywna choroba autoimmunologiczna; 4) Uprzednie leczenie systemowymi terapiami immunosupresyjnymi			
POPULACJA*		PBR + KAR + PAC/nab-PAC	KAR + PAC/nab-PAC
Liczebność grup		278	281
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)		65 (29–87)	65 (36–88)
Płeć (% kobiet)		21%	16%
Rasa (%)	Biała	bd	bd
	Azjatycka	bd	bd
	Czarna	bd	bd
	Inna	bd	bd
Stan sprawności wg ECOG (%) ^b	0	26%	32%
	1	74%	68%
Palenie tytoniu (%)	Obecnie lub w przeszłości	92%	93%
	Nigdy	8%	7%
Typ histologiczny nowotworu (%)	Płaskonabłonkowy	98%	98%
	Rak gruczołowo-płaskonabłonkowy (adenosquamous) ^c	2%	3%
Stadium zaawansowania nowotworu (%)	Lokalnie zaawansowany	0%	0%
	Przerzutowy	100%	100%
Ekspresja PD-L1 (%)	<1%	34%	35%
	≥1%	63%	63%
	1–49%	37%	37%
	≥50%	26%	26%
	Brak możliwości oceny ^d	3%	2%
Przerzuty (%)	Kości	bd	bd
	Wątroba	bd	bd
	Mózg	7%	9%
Wcześniejsza terapia (%)	Terapia neoadjuwantowa lub adjuwantowa	2%	3%
	Radioterapia	6%	8%
INTERWENCJA			
Schemat leczenia	PBR + KAR + PAC/nab-PAC		KAR + PAC/nab-PAC
Dawkowanie	• PBR w stałej dawce 200 mg podawany i.v. we wlewie w 1. dniu cyklu (cykl trwał 3 tyg.) przez maksymalnie 35 cykli; • KAR (AUC 6 mg/min) + PAC (200 mg/m²) podawane i.v. we wlewie w 1. dniu cyklu (cykl trwał 3 tyg.) przez cztery cykle lub • KAR (AUC 6 mg/min) podawana i.v. we wlewie w 1. dniu cyklu + nab-PAC (100 mg/m²) podawany i.v. we wlewie w 1., 8., 15. dniu cyklu (cykl trwał 3 tyg.) przez cztery cykle		• Placebo (sól fizjologiczna) podawane i.v. we wlewie w 1. dniu cyklu (cykl trwał 3 tyg.) przez maksymalnie 35 cykli; • KAR (AUC 6 mg/min) + PAC (200 mg/m²) podawane i.v. we wlewie w 1. dniu cyklu (cykl trwał 3 tyg.) przez cztery cykle lub • KAR (AUC 6 mg/min) podawana i.v. we wlewie w 1. dniu cyklu + nab-PAC (100 mg/m²) podawany i.v. we wlewie w 1., 8., 15. dniu cyklu (cykl trwał 3 tyg.) przez cztery cykle

KEYNOTE-407		
Okres leczenia (mediana)*	Mediana okresu obserwacji: 14,3 mies. data <i>cutoff</i> : 9 maja 2019 roku	
	• PBR + KAR + PAC/nab-PAC: 7,1 mies. (0,03–26,3); • PLC + KAR + PAC/nab-PAC: 4,6 mies. (0,03–24,1).	
	Leczenie kontynuowano do ukończenia 35 cykli leczenia PBR/placebo lub do wystąpienia progresji choroby, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, decyzji badacza, wycofania zgody pacjenta.	
Okres obserwacji	• IA1: Mediana okresu obserwacji: 7,7 mies., data <i>cut-off</i>: 27 października 2018 roku • IA2: Mediana okresu obserwacji: 7,8 mies., data <i>cut-off</i>: 3 kwietnia 2018 roku • Analiza końcowa: Mediana okresu obserwacji: 14,3 mies. data <i>cut-off</i>: 9 maja 2019 roku, • Analiza 5-letnia: Mediana okresu obserwacji: 56,9 mies., data <i>cut-off</i>: 23 lutego 2023 roku	
Kointerwencje	• PAC: premedykacja glikokortykoidami, lekami przeciwhistaminowymi typu 1 (H1-blokery) oraz typu 2 (H2-blokery) zgodnie z obowiązującymi wytycznymi, • nab-PAC: nie wymagana premedykacja jak w terapii PAC	
Cross-over	Pacjenci w ramieniu KAR + PAC/nab-PAC, którzy doświadczyli progresji choroby zweryfikowanej centralnie w procesie niezależnej, zaslepionej oceny radiologicznej, mogli rozpocząć monoterapię PBR. Łącznie <i>cross-over</i> do PBR w monoterapii dotyczył 36% (75/208) pacjentów, którzy ulegli progresji w ramach schematu KAR + PAC/nab-PAC. Dodatkowych 14 pacjentów (9%, 14/208) otrzymało immunoterapię PD-1/PD-L1 poza badaniem, co dało w efekcie wskaźnik zastosowanego <i>cross-over</i> do PBR lub kolejnej terapii anty-PD-1/PD-L1 (<i>crossover rate</i>) na poziomie 32% (89/281) w populacji ITT oraz 43% wśród 208 pacjentów (89/208), którzy zaprzestali wszystkich leków stosowanych w badaniu	
Uwagi	-	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IIA	
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority	
I ^o punkt końcowy	OS, PFS	
Randomizacja	TAK; centralna z wykorzystaniem IVRS i IWRS w układzie 1:1 ze stratyfikacją według statusu ekspresji PD-L1 ($\geq 1\%$ vs TPS $< 1\%$), taksanu stosowanego w schemacie leczenia (PAC vs nab-PAC), regionu geograficznego/miejsca rekrutacji pacjentów (Wschodnia Azja vs reszta świata)	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Zaslepienie	TAK, badanie podwójnie zaslepione (<i>double-blind</i>)	
Metoda analizy wyników	• Skuteczność: ITT; • Bezpieczeństwo: mITT (zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę wszystkich leków przypisanego schematu terapii)	
Utrata z badania n (%)	Mediana okresu obserwacji: 7,8 mies., data <i>cutoff</i> : 3 kwietnia 2018 roku	
	Ogółem: 157/278 (56%) • Radiologiczna progresja choroby: 86/278 (31%), • AE: 48/278 (17%), • Kliniczna progresja choroby: 13/278 (5%), • Decyzja lekarza: 5/278 (2%), • Wycofanie zgody: 5/278 (2%), • Utrata z okresu obserwacji 0/278: (0%)	Ogółem: 208/280 (74%) • Radiologiczna progresja choroby: 140/280 (50%), • AE 25/280 (9%), • Kliniczna progresja choroby 26/280 (9%), • Decyzja lekarza 6/280 (2%), • Wycofanie zgody 9/280 (3%), • Utrata z okresu obserwacji 2/280 (<1%)
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK	
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	Ogólne ryzyko błędu	Niskie

KEYNOTE-407

Sponsor badania	Merck Sharp & Dohme
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (137 ośrodków w 17 krajach: Australia, Kanada, Chiny, Francja, Niemcy, Węgry, Włochy, Japonia, Meksyk, Holandia, Polska, Rosja, Korea Południowa, Hiszpania, Tajlandia, Turcja, Stany Zjednoczone)
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu), • przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby zweryfikowanej centralnie w procesie niezależnej, zaslepionej oceny radiologicznej lub do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu, w zależności od tego które zdarzenie wystąpi jako pierwsze), • odpowiedź na leczenie i czas jej trwania (czas od stwierdzenia CR/PR do momentu progresji choroby lub zgonu), • jakość życia, • bezpieczeństwo terapii
Metody oceny stosowane w badaniu	• OS, • PFS, odpowiedź na leczenie oceniana i czas jej trwania wg RECIST 1.1. (niezależna i zaslepiena centralna ocena radiologiczna); • Jakość życia (kwestionariusz EORTC QLQ-C30 i QLQ-LC13)*; • Bezpieczeństwo terapii oceniane wg NCI CTCAE, wersja 4.03

*Dane pochodzą z publikacji Paz-Ares 2020 [102].

a) Pacjenci w grupie PBR + KAR + PAC/nab-PAC otrzymywali PBR, KAR i PAC lub nab-PAC, a pacjenci w grupie KAR + PAC/nab-PAC otrzymywali KAR i PAC lub nab-PAC. Nie wykazano znaczących różnic między grupami (test dwustronny, $\alpha = 0,05$).

b) Stan sprawności wg ECOG (zakres 0–5), gdzie 0 oznacza brak objawów a wyższe wyniki wskazują na większą niepełnosprawność.

c) Do badania kwalifikowali się pacjenci z mieszanym podtypem histologicznym NDRP, jeśli w badanej próbce znajdował się komponent płaskonabłonkowy.

d) Brak możliwości oceny ekspresji PD-L1, z uwagi na niewystarczającą liczbę komórek nowotworowych lub brak komórek nowotworowych w badanej próbce. Do celów stratyfikacji, pacjentów, u których nie można było ocenić ekspresji PD-L1 włączono do grupy PD-L1 TPS <1% komórek z ekspresją PD-L1, jednakże pacjenci ci zostali wykluczeni z analizy skuteczności wg statusu PD-L1 TPS.

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

Szczegóły badania

Referencja **KEYNOTE-407**

Projekt badania

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

Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:

Interwencja **PBR + KAR + PAC/nab-PAC**

Komparator:

KAR + PAC/nab-PAC

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu

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

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

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

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

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

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

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

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

- ☒ Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
- ☒ Protokół badania
- ☐ Plan analizy statystycznej (SAP)
- ☒ Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- ☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- ☐ "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- ☒ Abstrakty konferencyjne dot. badania
- ☐ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)

Ocena ryzyka błędów systematycznych (RoB2)

- ☐ Wniosek do komisji etyki badań
- ☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- ☐ Osobista komunikacja z badaczem
- ☐ Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędów wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja 1:1 z wykorzystaniem IWRS i IWRS ze stratyfikacją	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędów		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędów wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepienie (zaślepienie pacjent, badacz i sponsor). W protokole badania przedstawiono opis procedury zaślepienia (pacjent, badacz i sponsor nie znali przypisania do grup, niezależnie farmaceuta nieuczestniczący bezpośrednio w podaniu terapii przygotowuje dla zaślepienia personelu gotowe do podania pacjentowi roztwory PBR/PLC do infuzji, P-CTH jest podawana w każdej z grup w sposób niezależnie)	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		N
2.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	-	ND
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przypisanej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędów		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT	T

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Przeżycie całkowite (OS) określone jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny i przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) określone jako czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby wg kryteriów RECIST 1.1 lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	-	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	BI
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	N
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Wszystkie punkty końcowe raportowano w sposób poprawny	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa	N
5.3. ...wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

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

KEYNOTE-407 china ext

Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepiene badanie III fazy w układzie grup równoległych, oceniające

KEYNOTE-407 china ext

skuteczność i bezpieczeństwo PBR w dawce 200 mg w skojarzeniu ze standardową CTH opartą na karboplatynie i paklitakselu lub karboplatynie i nab-paklitakselu (schemat PBR + KAR + PAC/nab-PAC) w porównaniu ze standardową chemioterapią opartą na KAR i PAC/nab-PAC (schemat KAR + PAC/nab-PAC) u nieleczonych systemowo pacjentów z przerzutowym płaskonabłonkowym NDRP z różnym statusem ekspresji PD-L1. Ocena wyników w populacji chińskiej.

W ramach badania przeprowadzono dwie analizy pośrednie (IA):

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

Kryteria włączenia

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

Kryteria wykluczenia

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

POPULACJA		PBR + P-CTH	P-CTH
Liczebność grup		65	60
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)		63 (31–76)	63 (39–78)
Płeć (% kobiet)		5%	5%
Rasa (%)	Biała	0%	0%
	Azjatycka	100%	100%
	Czarna	0%	0%
	Inna	bd	bd
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	31%	18%
	1	69%	82%
Palenie tytoniu (%)	Obecnie lub w przeszłości	92%	90%
	Nigdy	8%	10%
Typ histologiczny nowotworu (%)	Płaskonabłonkowy	98%	100%
	Gruzołowo-płaskonabłonkowy	2%	0%
Stadium zaawansowania nowotworu (%)	Lokalnie zaawansowany	0%	0%
	Przerzutowy	100%	100%
Ekspresja PD-L1 (%)	$<1\%$	38%	38%
	$\geq 1\%$	57%	58%
	1–49%	23%	33%
	$\geq 50\%$	34%	25%
Przerzuty (%)	Kości	bd	bd
	Wątroba	bd	bd
	Mózg	2%	5%
Wcześniejsza terapia (%)	Neoadjuwantowa lub adjuwantowa	5%	3%
	Radioterapia klatki piersiowej	2%	2%
INTERWENCJA			
Schemat leczenia	PBR + KAR + PAC/nab-PAC		KAR + PAC/nab-PAC

KEYNOTE-407 china ext		
Dawkowanie	• PBR w stałej dawce 200 mg podawany i.v. we wlewie w 1. dniu cyklu (cykl trwał 3 tyg.) przez maksymalnie 35 cykli; • KAR (AUC 6 mg/ml/min) + PAC (200 mg/m²) podawane i.v. we wlewie w 1. dniu cyklu (cykl trwał 3 tyg.) przez cztery cykle lub • KAR (AUC 6 mg/ml/min) podawana i.v. we wlewie w 1. dniu cyklu + nab-PAC (100 mg/m²) podawany i.v. we wlewie w 1., 8., 15. dniu cyklu (cykl trwał 3 tyg.) przez cztery cykle • Placebo (sól fizjologiczna) podawane i.v. we wlewie w 1. dniu cyklu (cykl trwał 3 tyg.) przez maksymalnie 35 cykli; • KAR (AUC 6 mg/ml/min) + PAC (200 mg/m²) podawane i.v. we wlewie w 1. dniu cyklu (cykl trwał 3 tyg.) przez cztery cykle lub • KAR (AUC 6 mg/ml/min) podawana i.v. we wlewie w 1. dniu cyklu + nab-PAC (100 mg/m²) podawany i.v. we wlewie w 1., 8., 15. dniu cyklu (cykl trwał 3 tyg.) przez cztery cykle	
Okres leczenia (mediana)	Leczenie PBR lub PLC trwało do ukończenia 35 cykli leczenia lub udokumentowanej progresji choroby, nieakceptowalnych AE, współistnienia innej choroby lub wycofania zgody. 11 mies. (1 dzień–28,2 mies.)3,9 mies. (1 dzień–17,3 mies.)	
Okres obserwacji	• IA1: Mediana okresu obserwacji: 28,1 mies., data cutoff: 30 września 2020 roku, • IA2: Mediana okresu obserwacji: 44,9 mies., data cutoff: 23 lutego 2022 roku	
Kointerwencje	• PAC: premedykacja glikokortykoidami, lekami przeciwhistaminowymi typu 1 (H1-blokery) oraz typu 2 (H2-blokery) zgodnie z obowiązującymi wytycznymi, • nab-PAC: nie wymagana premedykacja jak w terapii PAC	
Cross-over	Możliwość przejścia pacjentów z grupy kontrolnej na terapię PBR. 38/60 (63%) pacjentów otrzymało PBR, spośród czego 34 (89%) przerwało leczenie, a 4 (11%) kontynuowało terapię w momencie cut-off.	
Uwagi	-	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IIA	
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority	
I° punkt końcowy	Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	
Randomizacja	TAK; centralna z wykorzystaniem IVRS i IWRS w układzie 1:1 ze stratyfikacją według statusu ekspresji PD-L1 (TPS ≥1% vs TPS <1%), taksanu stosowanego w schemacie leczenia (PAC vs nab-PAC), regionu geograficznego/miejsca rekrutacji pacjentów – dla ogólnej populacji badania (Wschodnia Azja vs reszta świata)	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Zaslepienie	TAK, badanie podwójnie zaslepione (double-blind)	
Metoda analizy wyników	• Skuteczność: ITT; • Bezpieczeństwo: mITT (zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę wszystkich leków przypisanego schematu terapii) Mediana okresu obserwacji: 28,1 mies., data cutoff: 30 września 2020 roku	
Utrata z badania n (%)	Ogółem: 47/65 (72%)Ogółem: 60/60 (100%) • Progresja choroby: 39/65 (60%), • AE: 5/65 (8%), • Wycofanie przez pacjenta: 3/65 (5%) • Progresja choroby: 55/60 (92%), • AE: 3/60 (5%), • Wycofanie przez pacjenta: 2/60 (3%)	
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK	
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	Ogólne ryzyko błędu	Niskie
Sponsor badania	Merck Sharp & Dohme	

KEYNOTE-407 china ext	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (18 ośrodków zlokalizowanych w Chinach)
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu), • przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby zweryfikowanej centralnie w procesie niezależnej, zaślepionej oceny radiologicznej lub do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu, w zależności od tego które zdarzenie wystąpi jako pierwsze), • odpowiedź na leczenie i czas jej trwania (czas od stwierdzenia CR/PR do momentu progresji choroby lub zgonu), • jakość życia, • bezpieczeństwo terapii
Metody oceny stosowane w badaniu	• PFS, odpowiedź na leczenie oceniana i czas jej trwania wg RECIST 1.1. (niezależna i zaślepiona centralna ocena radiologiczna); • Jakość życia (kwestionariusz EORTC QLQ-C30 i QLQ-LC13)*; • Bezpieczeństwo terapii oceniane wg NCI CTCAE, wersja 4.03

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	KEYNOTE-407 china ext
Projekt badania	
☒	• Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
☐	• 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 + P-CTH
Komparator	PLC + P-CTH
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przeżycie całkowite (OS)	
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77]) i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	
OS: HR = 0,44 [95% CI, 0,28; 0,70] PFS: HR = 0,35 [95% CI, 0,24; 0,52]	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
☒	• do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
☐	• do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
☐	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
☐	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
☐	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
☒	Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
☐	Protokół badania
☐	Plan analizy statystycznej (SAP)
☒	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
☐	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
☐	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
☒	Abstrakty konferencyjne dot. badania
☐	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
☐	Wniosek do komisji etyki badań
☐	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
☐	Osobista komunikacja z badaczem
☐	Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	TAK; centralna z wykorzystaniem IVRS i IWRS w układzie 1:1 ze stratyfikacją według statusu ekspresji PD-L1 (TPS ≥1% vs TPS <1%), taksanu stosowanego w schemacie leczenia (PAC vs nab-PAC), regionu geograficznego/miejsca rekrutacji pacjentów – dla ogólnej populacji badania (Wschodnia Azja vs reszta świata)	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepienie (zaślepieni pacjent, badacz i sponsor). W protokole badania przedstawiono opis procedury zaślepienia (pacjent, badacz i sponsor nie znali przypisania do grup, niezależny farmaceuta nieuczestniczący bezpośrednio w podaniu terapii przygotowuje dla zaślepionego personelu gotowe do podania pacjentowi roztwory PBR/PLC do infuzji, P-CTH jest podawana w każdej z grup w sposób niezależny)	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		N
2.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	-	ND
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przypisanej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Przeżycie całkowite (OS) określone jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny i przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) określone jako czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby wg kryteriów RECIST 1.1 lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	-	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	BI
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	N
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezasłепione dane?	Wszystkie punkty końcowe raportowano w sposób poprawny	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa	N
5.3. ...wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

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

KEYNOTE-189

Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy w układzie grup równoległych, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo PBR w stałej dawce 200 mg w skojarzeniu ze standardową CTH opartą na związkach platyny i PMX (PBR + P-CTH) w porównaniu ze standardową CTH opartą na związkach platyny i PMX (P-CTH) u nieleczonej systemowo pacjentów z nieplaskonabłonkowym przerzutowym NDRP z różnym statusem ekspresji PD-L1, bez mutacji EGFR lub ALK warunkujących wrażliwość.

- Mediana okresu obserwacji: 10,5 mies. (data cut-off: 8 listopada 2017)

Kryteria włączenia

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

KEYNOTE-189		
Kryteria wykluczenia		
1) Obecność objawowych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego; 2) Niezakaźne ogólne zapalenie płuc (ang. <i>pneumonitis</i>) w wywiadzie, które wymagało leczenia glikokortykosteroidami; 3) Aktywna choroba autoimmunologiczna; 4) Uprzednie leczenie systemowymi terapiami immunosupresyjnymi; 5) Uprzednia radioterapia płuc w dawce 30 Gy w ciągu 6 miesięcy poprzedzających badanie (z uwagi na zwiększone ryzyko wystąpienia ogólnego zapalenia płuc (ang. <i>pneumonitis</i>)).		
POPULACJA	PBR + P-CTH	P-CTH
Liczebność grup	410	206
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)	65 (34–84)	63,5 (34–84)
Płeć (% kobiet)	38%	47%
Rasa (%)	Biała	bd
	Azjatycka	bd
	Czarna	bd
	Inna	bd
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	45%
	1	54%
	2	<1%
Palenie tytoniu (%)	Obecnie lub w przeszłości	88%
	Nigdy	12%
Typ histologiczny nowotworu (%)	Płaskonabłonkowy	0%
	Nieplaskonabłonkowy	100%
Stadium zaawansowania nowotworu (%)	Lokalnie zaawansowany	0%
	Przerzutowy	100%
Ekspresja PD-L1 (%)	<1%	31%
	≥1%	63%
	1–49%	31%
	≥50%	32%
	Nie można ocenić*	6%*
Przerzuty (%)	Kości	bd
	Wątroba	bd
	Mózg	18%
	Terapia neoadjuwantowa	bd
	Terapia adjuwantowa	bd
	Leczenie chirurgiczne	bd
	Radioterapia	bd
INTERWENCJA		
Schemat leczenia	PBR + P-CTH	P-CTH
Dawkowanie	- PBR w stałej dawce 200 mg podawany i.v. we wlewie w 1. dniu cyklu (cykl trwał 3 tyg.) przez maksymalnie 35 cykli/do progresji choroby; - Schemat P-CTH przez cztery cykle w skojarzeniu z PBR, a następnie PMX w ramach terapii podtrzymującej do progresji choroby, analogicznie jak opisano dla grupy kontrolnej	PLC (sól fizjologiczna) podawane i.v. we wlewie w 1. dniu cyklu (cykl trwał 3 tyg.) przez maksymalnie 35 cykli/do progresji choroby; Schemat P-CTH przez cztery cykle w skojarzeniu z PLC, a następnie PMX w ramach terapii podtrzymującej do progresji choroby, jak opisano poniżej; W ramach standardowego leczenia, pacjent dostawał jedną z pochodnych platyny, wybór

KEYNOTE-189		
		• zależał od badacza prowadzącego (ang. <i>investigator</i>), • CIS (75 mg/m²)/KAR (AUC 5 mg/min) + PMX (500 mg/m²) podawane i.v. we wlewie w 1. Dniu cyklu (cykl trwał 3 tyg.) przez cztery cykle; a następnie PMX w ramach terapii podtrzymującej (500 mg/m² co 3 tygodnie) do progresji choroby
Okres leczenia (średnia)	7,4 mies. (4,7 mies.)	5,4 mies. (4,3 mies.)
Okres obserwacji	Leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia progresji choroby w obrazie radiologicznym, nieakceptowalnych AE, decyzji badacza lub wycofania zgody przez pacjenta. Mediana: 10,5 mies. (zakres 0,2–20,4) – data cut-off 8 listopada 2017 roku	
Kointerwencje	Wszyscy pacjenci otrzymywali premedykację kwasem foliowym, witaminą B12 oraz glikokortykosteroidami zgodnie z lokalnymi wytycznymi w przypadku stosowania PMX.	
Cross-over	Pacjenci w ramieniu P-CTH, którzy doświadczyli progresji choroby zweryfikowanej centralnie w procesie niezależnej, zasłепionej oceny radiologicznej, mogli rozpocząć monoterapię PBR. Cross-over do PBR w monoterapii dotyczył 33% (67/206) pacjentów, którzy ulegli progresji w ramach schematu P-CTH. Dodatkowych 18 pacjentów (9%) otrzymało immunoterapię poza badaniem.	
Uwagi	-	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IIA	
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority	
I ^o punkt końcowy	OS, PFS	
Randomizacja	TAK; centralna z wykorzystaniem IVRS i IWRS w układzie 2:1 ze stratyfikacją według statusu ekspresji PD-L1 (TPS ≥1% vs TPS <1%), związku platyny stosowanego w schemacie leczenia (CIS vs CRB), statusu palenia tytoniu/papierosów (nigdy vs obecnie lub w przeszłości)	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Zasłepienie	TAK; badanie podwójnie zasłепione (<i>double-blind</i>)	
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT; Bezpieczeństwo: mITT (zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę przypisaną terapii)	
Utrata z badania n (%)	Mediana okresu obserwacji: 10,5 mies. (data cut-off: 8 listopada 2017)	
	Ogółem: 268/410 (65%) • Progresja choroby w obrazie radiologicznym: 150/410 (37%), • AE: 78/410 (19%), • Wycofanie zgody: 16/410 (4%), • Kliniczna progresja choroby: 11/410 (3%)	Ogółem: 166/206 (81%) • Progresja choroby w obrazie radiologicznym: 119/206 (58%) • AE: 21/206 (10%), • Wycofanie zgody: 8/206 (4%), • Kliniczna progresja choroby: 13/206 (6%)
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK	
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	Ogólne ryzyko błędu	Niskie
Sponsor badania	Merck	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe, 126 ośrodków w 15 krajach (Australia, Austria, Belgia, Dania, Finlandia, Francja, Hiszpania, Holandia, Irlandia, Izrael, Japonia, Kanada, Stany Zjednoczone, Wielka Brytania, Włochy)	

KEYNOTE-189

Parametry podlegające ocenie w badaniu

- przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu),
- przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby zweryfikowanej centralnie w procesie niezależnej, zaslepionej oceny radiologicznej lub do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu, w zależności od tego które zdarzenie wystąpi jako pierwsze),
- odpowiedź na leczenie i czas jej trwania (czas od stwierdzenia CR/PR do momentu progresji choroby lub zgonu),
- jakość życia
- bezpieczeństwo terapii

Metody oceny stosowane w badaniu

- PFS, odpowiedź na leczenie oceniana i czas jej trwania wg RECIST 1.1. (niezależna i zaslepiena centralna ocena radiologiczna);
- Jakość życia (kwestionariusz EORTC QLQ-C30 i QLQ-LC13);
- Bezpieczeństwo terapii oceniane wg NCI CTCAE, wersja 4.0.

PLC – placebo.

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

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

Szczegóły badania

Referencja KEYNOTE-189

Projekt badania

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

Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:

Interwencja PBR + P-CTH

Komparator: P-CTH

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu

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

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

PFS: HR = 0,52 [95% CI, 0,43; 0,64]
OS: HR = 0,49 [95% CI, 0,38; 0,64]

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

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

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

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

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

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

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja centralna w układzie 2:1, z użyciem telefonu/komputerowa ze stratyfikacją. Przedstawiono metodę chroniącą przed wpływem na alokację pacjentów do grup: centralna randomizacja z wykorzystaniem IVRS/IWRS	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepienie (zaślepiony pacjent, badacz i sponsor) W protokole badania przedstawiono opis procedury zaślepienia	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		N
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Wszyscy pacjenci przyjmowali leczenie zgodnie ze schematem	N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie

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

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

IMpower130
Wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie kliniczne III fazy w układzie grup równoległych, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo atezolizumabu z P-CTH przerzutowym NDRP o niepłaskonabłonkowej histologii, w 1. linii leczenia. Badanie zakończone.
• Mediana okresu obserwacji: ATEZO + P-CTH: 18,5 mies., P-CTH: 19,2 mies. (data cut-off: 15 marca 2018 roku)
Kryteria włączenia
1) Potwierdzony histologicznie lub cytologicznie NDRP w stadium IV; 2) Choroba mierzalna wg RECIST 1.1 3) Stan sprawności wg ECOG 0–1; 4) Brak wcześniejszego leczenia niepłaskonabłonkowego NDRP w stadium IV 5) Odpowiednia funkcja narządów i parametry hematologiczne; 6) Upřednio pobrana tkanka z guza lub tkanka pozyskana z biopsji w czasie badania przesiewowego
Kryteria wykluczenia
1) Aktywne lub nieleczone przerzuty do OUN; 2) Nowotwory złośliwe inne niż NDRP w ciągu 5 lat przed randomizacją, z wyjątkiem nowotworów o nieistotnym ryzyku przerzutów lub zgonu; 3) Idiopatyczne zwłóknienie płuc, organizujące się zapalenie płuc (z ang. organizing) (np. zarostowe zapalenie oskrzeli), polekowe zapalenie płuc, idiopatyczne zapalenie

IMpower130		
płuc w wywiadzie lub dowody na aktywne zapalenie płuc w badaniu kwalifikacyjnym badaniu TK klatki piersiowej – dopuszczono popromienne zapalenie płuc w polu napromienienia (zwłóknienie); 4) Ciąża lub karmienie piersią u kobiet; 5) Historia chorób autoimmunologicznych w wywiadzie; 6) Aktywne zapalenie wątroby typu B lub C; 7) Pozytywny wynik testu na obecność wirusa HIV; 8) Istotna choroba układu sercowo-naczyniowego; 9) Ciężka infekcja w ciągu 4 tygodni przed randomizacją		
POPULACJA	ATEZO + P-CTH	P-CTH
Liczebność grup	483	240
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)	64 (18–86)	65 (38–85)
Płeć (% kobiet)	43%	43%
Rasa (%)	Biała	89%
	Azjatycka	3%
	Czarna	4%
	Nieznana	4%
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	42%
	1	58%
	2	0%
Palenie tytoniu (%)	Nigdy	13%
	Obecnie	20%
	W przeszłości	67%
Typ histologiczny nowotworu (%)	Niepłaskonabłonkowy	100%
	Płaskonabłonkowy	0%
Stadium zaawansowania nowotworu (%)	Lokalnie zaawansowany	0%
	Przerzutowy	100%
Ekspresja PD-L1 (%)	<1%	52%
	≥1%–<50%	29%
	≥50%	19%
Przerzuty (%)	Kości	28%
	Wątroba	15%
	OUN	bd
	Ogółem	bd
Wcześniejsza terapia (%)	Adjuwantowa	bd
	Neoadjuwantowa	bd
	Chemioradioterapia	bd
	Inne	bd
INTERWENCJA		
Schemat leczenia	ATEZO + P-CTH	P-CTH
Dawkowanie	ATEZO dożylnie w dawce 1200 mg raz na trzy tygodnie + KAR (AUC = 6) co 3 tygodnie + nab-PAC (100 mg/m ²) co tydzień	KAR (AUC = 6) co 3 tygodnie + nab-PAC (100 mg/m ²) co tydzień

IMpower130		
	Leczenie wstępne podawano przez 4–6 cykli, w zależności od decyzji badacza.	
Okres leczenia (średnia)	Leczenie podtrzymujące podawano do momentu utraty korzyści klinicznej lub wystąpienia AE (w ocenie badacza)	Leczenie podtrzymujące podawano do momentu wystąpienia progresji choroby wg kryteriów RECIST v1.1 lub AE
	• ATEZO: 8,9 mies. (7,2), • nab-PAC: 2,8 mies. (1,3), • KAR: 2,4 mies. (1,2)	• nab-PAC: 2,6 mies. (1,3), • KAR: 2,2 mies. (1,2), • PMX: 4,9 mies. (4,1)
Okres obserwacji Mediana [IQR]	ATEZO + P-CTH: 18,5 mies. [15,2; 23,6], P-CTH: 19,2 mies. [15,4; 23,0] (data cut-off: 15 marca 2018 roku)	
Kointerwencje	~80% pacjentów w każdej grupie otrzymało kortykosteroidy	
Cross-over	Przejsięcie na schemat ATEZO + P-CTH było dozwolone w przypadku progresji choroby u pacjentów z grupy kontrolnej włączonych do badania przed 15 czerwca 2016 roku	
Uwagi	-	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA	
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority	
I ^o punkt końcowy	Przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	
Randomizacja	Randomizacja blokowa w stosunku 2:1 z użyciem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej lub internetowej. Stratyfikacja ze względu na płeć, przerzuty do wątroby oraz ekspresję PD-L1 w guzie	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Zaslepienie	Brak. Badanie otwarte.	
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT; Bezpieczeństwo: mITT (zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę wszystkich leków przypisanego schematu terapii)	
Utrata z badania n (%)	Mediana okresu obserwacji: ATEZO + P-CTH: 18,5 mies., P-CTH: 19,2 mies. (data cut-off: 15 marca 2018 roku)	
	Ogółem: 269/483 (56%) • Zgon: 240/483 (50%) • Wycofanie pacjenta: 19/483 (4%)	Ogółem: 152/240 (63%) • Zgon: 136/240 (57%) • Wycofanie pacjenta: 10/240 (4%)
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK	
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	Ogólne ryzyko błędu	Niskie
Sponsor badania	F. Hoffmann–LaRoche	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe, 131 ośrodków w 8 krajach (USA, Kanada, Belgia, Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania i Izrael)	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu),	

IMpower130	
	• przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu, w zależności od tego które zdarzenie wystąpi jako pierwsze) – ocena niezależnej komisji; • odpowiedź na leczenie ORR, w tym PR i CR i czas jej trwania (czas od stwierdzenia CR/PR do momentu progresji choroby lub zgonu); • bezpieczeństwo terapii
Metody oceny stosowane w badaniu	• PFS, odpowiedź na leczenie, DOR: kryteria RECIST1.1 • Bezpieczeństwo terapii: kryteria NCI CTCAE w wersji 4.0 • Jakość życia: kwestionariusze EORTC QLQ LC13 i EORTC QLQ-C30

IQR – rozstęp kwartylny (ang. interquartile range).

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	IMpower130
Projekt badania	
☒ • Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych ☐ • Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych ☐ • Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	ATEZO + P-CTH
Komparator:	P-CTH
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przeżycie całkowite (OS)
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 [95%CI 0,83; 2,77]) i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	PFS: HR = 0,65 [95% CI, 0,54; 0,77] OS: HR = 0,80 [95% CI, 0,65; 0,99]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
☒ • do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) ☐ • do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem ☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy ☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
☒ Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania ☐ Protokół badania ☐ Plan analizy statystycznej (SAP) ☒ Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov) ☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register) ☐ "Szara literatura" (np. niepublikowane prace) ☒ Abstrakty konferencyjne dot. badania ☐ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) ☐ Wniosek do komisji etyki badań ☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research) ☐ Osobista komunikacja z badaczem ☐ Osobista komunikacja ze sponsorem	

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja blokowa w stosunku 2:1 z użyciem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej lub internetowej	T

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		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
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Przeżycie całkowite (OS) określone jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	-	N

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

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

IMpower150			
Wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie kliniczne III fazy w układzie grup równoległych, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo atezolizumabu z bewacyzumabem i P-CTH w leczeniu przerzutowego NDRP o nieplaskonabłonkowej histologii, w 1. linii leczenia. Badanie zakończone. Przeprowadzono 2 analizy pośrednie (IA):			
• IA1: mediana okresu obserwacji: ABCP: 15,4 mies., BCP: 15,5 mies.; data cut-off: 15 września 2017 roku, • IA2: mediana okresu obserwacji: ABCP: 39,8 mies., ACP: 38,8 mies., BCP: 40,0 mies.; data cut-off: 13 września 2019 roku			
Kryteria włączenia			
1) Potwierdzony histologicznie lub cytologicznie NDRP w stadium IV; 2) Choroba mierzalna wg RECIST 1.1 3) Stan sprawności wg ECOG 0–1; 4) Brak wcześniejszego leczenia nieplaskonabłonkowego NDRP w stadium IV 5) Odpowiednia funkcja narządów i parametry hematologiczne; 6) Znany status ekspresji PD-L1 określony na podstawie badania immunohistochemicznego przeprowadzonego na wcześniej pobranej tkance archiwalnej lub tkance uzyskanej z biopsji podczas badania przesiewowego			
Kryteria wykluczenia			
1) Aktywne lub nieleczone przerzuty do OUN; 2) Nowotwory złośliwe inne niż NDRP w ciągu 5 lat przed randomizacją, z wyjątkiem nowotworów o nieistotnym ryzyku przerzutów lub zgonu; 3) Idiopatyczne zwłóknienie płuc, organizujące się zapalenie płuc (z ang. organizing) (np. zarostowe zapalenie oskrzelików), polekowe zapalenie płuc, idiopatyczne zapalenie płuc w wywiadzie lub dowody na aktywne zapalenie płuc w badaniu kwalifikacyjnym badaniu TK klatki piersiowej – dopuszczono popromienne zapalenie płuc w polu napromienienia (zwłóknienie); 4) Ciąża lub karmienie piersią u kobiet; 5) Historia chorób autoimmunologicznych w wywiadzie; 6) Aktywne zapalenie wątroby typu B lub C; 7) Pozytywny wynik testu na obecność wirusa HIV; 8) Istotna choroba układu sercowo-naczyniowego; 9) Ciężka infekcja w ciągu 4 tygodni przed randomizacją			
POPULACJA	ACP	ABCP	BCP
Liczoność grup	402	400	400
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)	63 (32–85)	63 (31–89)	63 (31–90)

IMpower150			
Płeć (% kobiet)		40%	40%
Rasa (%)	Biała	82%	81%
	Azjatycka	12%	14%
	Czarna	2%	1%
	Nieznana	2%	3%
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	45%	40%
	1	55%	60%
Palenie tytoniu (%)	Nigdy	19%	21%
	Obecnie	24%	23%
	W przeszłości	56%	57%
Typ histologiczny nowotworu (%)	Niepłaskonabłonkowy	100%	100%
	Płaskonabłonkowy	0%	0%
Stadium zaawansowania nowotworu (%)	Lokalnie zaawansowany	0%	0%
	Przerzutowy	100%	100%
Ekspresja PD-L1 (%)	TC3 lub IC3	17%	19%
	TC1/2/3 lub IC1/2/3	53%	52%
	TC0 i IC0	47%	48%
Przerzuty (%)	Kości	bd	bd
	Wątroba	bd	bd
	OUN	bd	bd
Wcześniejsza terapia (%)	Adjuwantowa	bd	bd
	Neoadjuwantowa	bd	bd
	Chemioradioterapia	bd	bd
	Inne	bd	bd
INTERWENCJA			
Schemat leczenia	ATEZO + P-CTH	ATEZO + BEW + P-CTH	BEW + P-CTH
Dawkowanie	• ATEZO: 1200 mg • PAC: 200 mg/m² (175 mg/m² u pacjentów azjatyckich) • KAR: AUC = 6 mg/ml/min Leczenie podawano w 1. dniu każdego 21-dniowego cyklu	• ATEZO: 1200 mg • BEW: 15 mg/kg m.c. • PAC: 200 mg/m² (175 mg/m² u pacjentów azjatyckich) • KAR: AUC = 6 mg/ml/min Leczenie podawano w 1. dniu każdego 21-dniowego cyklu	• BEW: 15 mg/kg m.c. • PAC: 200 mg/m² (175 mg/m² u pacjentów azjatyckich) • KAR: AUC = 6 mg/ml/min Leczenie podawano w 1. dniu każdego 21-dniowego cyklu
Okres leczenia (mediana)	Leczenie kontynuowano do wystąpienia nieakceptowanego poziomu toksyczności lub progresji choroby		
	• ATEZO: bd • P-CTH: 2,1 mies.	• ATEZO: 8,2 mies. (0–26) • BEW: 6,7 mies. (0–26) • P-CTH: 2,2 mies. (0–5)*	• BEW: 5,1 mies. (0–22) • P-CTH: 2,2 mies. (0–5)*
Mediana okresu obserwacji	• IA1: mediana okresu obserwacji: ABCP: 15,4 mies., BCP: 15,5 mies.; data cut-off: 15 września 2017 roku, • IA2: mediana okresu obserwacji: ABCP: 39,8 mies., ACP: 38,8 mies., BCP: 40,0 mies.; data cut-off: 13 września 2019 roku		
Kointerwencje	Po 1. cyklu można zastosować premedykację z wykorzystaniem leków przeciwhistaminowych przed podaniem ATEZO		

IMpower150			
Cross-over	Niedozwolony		
Uwagi	-		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IIA		
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority		
I ^o punkt końcowy	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przeżycie całkowite (OS)		
Randomizacja	Randomizacja w stosunku 1:1:1 z użyciem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych/internetowych. Stratyfikacja ze względu na płeć, przerzuty do wątroby i ekspresję PD-L1 w guzie.		
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe		
Zasłepienie	Brak. Badanie otwarte.		
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT; Bezpieczeństwo: mITT (zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę wszystkich leków przypisanego schematu terapii)		
Utrata z badania n (%)	• bd	Mediana okresu obserwacji: ABCP: 15,4 mies., BCP: 15,5 mies.; data cut-off: 15 września 2017 roku	
		Ogółem: 263/400 (66%)	Ogółem: 353/400 (88%)
		• Zgon: 151/400 (38%)	• Zgon: 195/400 (49%)
		• Wycofanie pacjenta: 11/400 (3%)	• Wycofanie pacjenta: 13/400 (3%)
		• Utrata w okresie obserwacji: 2/400 (1%)*	• Utrata w okresie obserwacji: 1/400 (<1%)*
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK		
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji		Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych		Niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		Niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		Niskie
	Ogólne ryzyko błędu		Niskie
Sponsor badania	F. Hoffmann–LaRoche/Genentech		
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe, 240 ośrodków w 26 państwach (Argentyna, Australia, Austria, Belgia, Brazylia, Bułgaria, Kanada, Chile, Francja, Niemcy, Włochy, Japonia, Łotwa, Litwa, Meksyk, Holandia, Peru, Portugalia, Rosja, Singapur, Słowacja, Hiszpania, Szwajcaria, Tajwan, Ukraina, Stany Zjednoczone)		
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu), • przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu, w zależności od tego które zdarzenie wystąpi jako pierwsze) – ocena niezależnej komisji; • odpowiedź na leczenie i czas jej trwania (czas od stwierdzenia CR/PR do momentu progresji choroby lub zgonu), • bezpieczeństwo terapii		
Metody oceny stosowane w badaniu	• PFS, ORR, DOR: kryteria RECIST1.1 • Bezpieczeństwo terapii: kryteria NCI CTCAE w wersji 4.0 • Jakość życia: kwestionariusze EORTC QLQ LC13 i EORTC QLQ-C30		

*Dane pochodzą z publikacji Socinski 2018 [50].

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

Ocena ryzyka błędów systematycznych (RoB2)

Szczegóły badania

Referencja: IMpower150

Projekt badania

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

Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:

Interwencja: ATEZO + BEW + P-CTH
ATEZO + P-CTH

Komparator: BEW + P-CTH

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędów

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

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

OS:
ACP: HR = 0,86 [95% CI, 0,73; 1,01]
ABCP: HR = 0,80 [95% CI, 0,68; 0,95]
PFS
ACP: HR = 0,82 [95% CI, 0,70; 0,97]
ABCP: HR = 0,57 [95% CI, 0,48; 0,67]

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

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

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

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

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

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

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

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

DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach

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

DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego

4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) określone jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia progresji choroby, ustalony przez badacza zgodnie z RECIST v1.1, lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny Przeżycie całkowite	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	-	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	BI

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

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

IMpower131

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

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

Kryteria włączenia

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

Kryteria wykluczenia

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

POPULACJA		ATEZO + KAR + PAC	ATEZO + KAR + n-PAC	KAR + n-PAC
Liczebność grup		338	343	340
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)		66 (43–85)	65 (23–83)	65 (38–86)
Płeć (% kobiet)		18%	18%	19%
Rasa (%)	Biała	86%	84%	85%
	Azjatycka	10%	12%	11%
	Czarna	1%	1%	2%
	Inna	bd	bd	bd
	0	32%	34%	32%

IMpower131				
Stan sprawności wg ECOG (%)	1	68%	66%	67%
Palenie tytoniu (%)	Obecnie lub w przeszłości	91%	91%	93%
	Nigdy	9%	9%	7%
Typ histologiczny nowotworu (%)	Niepłaskonabłonkowy	0%	0%	0%
	Płaskonabłonkowy	100%	100%	100%
Stadium zaawansowania nowotworu (%)	Lokalnie zaawansowany	0%	0%	0%
	Przerzutowy	100%	100%	100%
Ekspresja PD-L1 (%)	<1%	50%	47%	50%
	≥1%	49%	53%	50%
	≥5%	30%	34%	32%
	≥1-<50%	36%	40%	37%
	≥50%	14%	14%	13%
Przerzuty (%)	Kości	bd	bd	bd
	Wątroba	20%	20%	20%
	OUN	bd	bd	bd
	Ogółem	bd	bd	bd
Wcześniejsza terapia (%)	Adjuwantowa	bd	bd	bd
	Neoadjuwantowa	bd	bd	bd
	Chemioradioterapia	bd	bd	bd
	Inne	bd	bd	bd
INTERWENCJA				
Schemat leczenia	ATEZO + KAR + PAC	ATEZO + KAR + n-PAC	KAR + n-PAC	
Dawkowanie	Pacjenci otrzymali 4 lub 6 21-dniowych cykli leczenia wstępnego (indukcja). Leczenie podawano w 1. dniu każdego cyklu • ATEZO: dożylnie w dawce 1200 mg raz na 21 dni, • KAR: dożylnie w dawce AUC = 6 mg/ml/min raz na 21 dni, • PAC: dożylnie 200 mg/m² (175 mg/m² u pacjentów azjatyckich) raz na 21 dni Po zakończeniu indukcji kontynuowano podawanie ATEZO do momentu progresji choroby zgodnie z RECIST v1.1 lub utraty korzyści klinicznej	Pacjenci otrzymali 4 lub 6 21-dniowych cykli leczenia wstępnego (indukcja). Leczenie podawano w 1. dniu każdego cyklu • ATEZO: dożylnie w dawce 1200 mg raz na 21 dni, • KAR: dożylnie w dawce AUC = 6 mg/ml/min raz na 21 dni, • n-PAC: dożylnie 100 mg/m²* 1, 8 i 15 dniu Po zakończeniu indukcji kontynuowano podawanie ATEZO do momentu progresji choroby zgodnie z RECIST v1.1 lub utraty korzyści klinicznej	• KAR: dożylnie w dawce AUC = 6 mg/ml/min raz na 21 dni, • n-PAC: dożylnie 100 mg/m²* 1, 8 i 15 dniu	
Okres leczenia (zakres)	ATEZO: 5,5 mies. (0–37) KAR: 2,2 mies. (0–5) PAC: 2,2 mies. (0–5)	ATEZO: 6,7 mies. (0–37) KAR: 2,6 mies. (0–7) n-PAC: 3,3 mies. (0–7)	KAR: 2,4 mies. (0–7) n-PAC: 2,8 mies. (0–7)	
Okres obserwacji Mediana	ATEZO + KAR + n-PAC: 26,8 mies.; KAR + n-PAC: 24,8 mies. (data cut-off: 3 października 2018 roku)			
Kointerwencje	-			

IMpower131			
Cross-over	Cross-over do grupy przyjmującej atezolizumab nie był dozwolony		
Uwagi	-		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IIA		
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority		
I° punkt końcowy	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie badacza, przeżycie całkowite (OS) w populacji ITT		
Randomizacja	Randomizacja w stosunku 1:1:1 Stratyfikacja ze względu na płeć (męska vs żeńska), obecność przerzutów do wątroby (tak vs nie) oraz ekspresję PD-L1.		
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe		
Zasłепienie	Brak. Badanie otwarte.		
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT; Bezpieczeństwo: mITT (zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę przypisanego schematu terapii)		
	Mediana okresu obserwacji: 26,8 mies.; KAR + n-PAC: 24,8 mies. (data cut-off: 3 października 2018 roku)		
Utrata z badania n (%)	Ogółem: 249/338 (74%) • Zgon: 229/338 (68%), • Wycofanie pacjenta: 14/338 (4%), • Utrata w okresie obserwacji: 1/338 (<1%).	Ogółem: 240/343 (70%) • Zgon: 223/343 (65%), • Wycofanie pacjenta: 12/343 (3%), • Utrata w okresie obserwacji: 2/343 (1%)	Ogółem: 258/340 (76%) • Zgon: 230/340 (68%), • Wycofanie pacjenta: 25/340 (7%), • Utrata w okresie obserwacji: 1/340 (<1%)
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK		
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji		Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych		Niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		Niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		Niskie
	Ogólne ryzyko błędu		Niskie
Sponsor badania	F. Hoffmann–LaRoche Ltd./Genentech Inc.		
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (317 ośrodków w 26 państwach)		
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu), • przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu, w zależności od tego które zdarzenie wystąpi jako pierwsze) – ocena niezależnej komisji; • odpowiedź na leczenie i czas jej trwania (czas od stwierdzenia CR/PR do momentu progresji choroby lub zgonu), • bezpieczeństwo terapii		
Metody oceny stosowane w badaniu	• PFS, ORR, DOR: kryteria RECIST1.1		
Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)			
Szczegóły badania			
Referencja	IMpower 131		
Projekt badania			

Ocena ryzyka błędów systematycznych (RoB2)

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

Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:

Interwencja

ATEZO + KAR + PAC
ATEZO + KAR + n-PAC

Komparator:

KAR + n-PAC

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędów

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

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

PFS: HR = 0,71 [95% CI, 0,60; 0,85]
OS: HR = 0,88 [95% CI, 0,73; 1,05]

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

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

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

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

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędów wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja w stosunku 1:1:1	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Stratyfikacja ze względu na płeć (męska vs żeńska), obecność przerzutów do wątroby (tak vs nie) oraz ekspresję PD-L1.	T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędów		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędów wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Brak zaślepienia	T

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

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

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

CheckMate 9LA

Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne III fazy w układzie grup równoległych, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem oraz CTH opartą o pochodne platyny z CTH u wcześniej nieleczonych terapią systemową pacjentów z NDRP w IV stadium zaawansowania.

W ramach badania przeprowadzono 5 analiz pośrednich (IA, *interim analysis*):

- IA1: mediana okresu obserwacji 9,7 mies. (IQR 6,4–12,8, *cut-off*: 3 października 2019 roku)*,
- IA2: mediana okresu obserwacji 13,2 mies. (IQR 6,4–17,0, *cut-off*: 9 marca 2020 roku)*, niezależna komisja potwierdziła, że zostało spełnione założenie dotyczące pierwszorzędnego punktu końcowego (80% zgonów) i analizę uznano za finalną,
- IA3: mediana okresu obserwacji: 30,7 mies. (data *cut-off*: 18 lutego 2021 roku),
- IA4: mediana okresu obserwacji: 42,6 mies. (data *cut-off*: 15 lutego 2022 roku),
- 4-letnia aktualizacja: Mediana okresu obserwacji: 54,5 mies. (data *cut-off*: 13 lutego 2023 roku)

Kryteria włączenia

- 1) Wiek ≥ 18 lat; 2) Stan sprawności wg ECOG ≤ 1 ; 3) Oczekiwana długość życia ≥ 3 mies.; 4) Histologicznie potwierdzony NDRP w IV stadium zaawansowania wg klasyfikacji IASLC (ang. *7th International Association for the Study of Lung Cancer classification*) o typie histologicznym płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym; 5) Brak wcześniejszej terapii systemowej (w tym leczenia inhibitorami EGFR i ALK) stosowanej jako leczenie podstawowe NDRP w stadium zaawansowanym lub przerzutowym; 6) Wcześniejsza definitywna chemoradioterapia choroby lokalnie zaawansowanej dozwolona, o ile ostatnie podanie chemio- lub radioterapii miało miejsce ≥ 6 mies. przed włączeniem do badania;
- 7) Dopuszczano udział pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP (stadium zaawansowania IIIB) z nawrotem choroby po zastosowaniu chemoradioterapii, szczególnie tych bez możliwości wyleczenia; 8) Wcześniejsza chemioterapia neo- lub adjuwantowa wczesnego stadium NDRP dozwolona, o ile została zakończona ≥ 6 mies. przed włączeniem do badania;
- 9) Choroba mierzalna przy użyciu tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego wg kryteriów RECIST 1.1 z radiograficzną oceną guza wykonaną w ciągu 28 dni przed rozpoczęciem leczenia; 10) Przerzuty mogą być zlokalizowane w miejscu poddanym wcześniejszej radioterapii, o ile po zakończeniu radioterapii udokumentowano w tym miejscu progresję choroby; 11) Udostępnienie świeżej lub archiwalnej próbki tkanki nowotworowej w celu oceny ekspresji PD-L1 (test IHC) wykonanej w okresie przesiewowym przez laboratorium centralne; 12) Wcześniejsza paliatywna radioterapia zmian poza OUN ukończona ≥ 2 tyg. przed rozpoczęciem leczenia; 13) Wartości laboratoryjne wg kryteriów CTCAE v4: leukocyty $\geq 2000/\mu\text{L}$, neutrofile $\geq 1500/\mu\text{L}$, płytki krwi $\geq 100 \times 10^3/\mu\text{L}$, hemoglobina $\geq 9,0$ g/dL, kreatynina w surowicy $\leq 1,5 \times \text{ULN}$, poziom ALT/AST $\leq 3,0 \times \text{ULN}$ lub $\leq 5 \times \text{ULN}$ jeśli występują przerzuty do wątroby, bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ lub $< 3,0$ mg/dL u pacjentów z zespołem Gilberta; 14) U kobiet w wieku rozrodczym negatywny wynik testu ciążowego; 15) Stosowanie wysoce skutecznych metod antykoncepcyjnych przez cały okres leczenia oraz po przyjęciu ostatniej dawki leku (szczegóły określone w protokole do badania); 16) Świadoma chęć i zdolność do wzięcia udziału w badaniu i przestrzegania wszystkich procedur potwierdzona pisemną zgodą.

Kryteria wykluczenia

- 1) Obecność mutacji EGFR (pacjenci z NDRP o typie histologicznym niepłaskonabłonkowym o nieznanym lub nieokreślonym statusie EGFR wykluczani z badania); 2) Obecność rearanzacji ALK (pacjenci o nieznanym lub nieokreślonym statusie ALK mogli być włączeni do badania); 3) Nielezione przerzuty do OUN (pacjenci z odpowiednio leczonymi przerzutami do OUN, jeśli pod względem neurologicznym przywrócono u nich stan wyjściowy ≥ 2 tyg. przed włączeniem do badania i nie przyjmowali kortykosteroidów albo przyjmowali stałą lub malejącą dawkę kortykosteroidów równoważną < 10 mg prednizonu na dobę przez ≥ 2 tyg. przed włączeniem do badania mogli być włączeni do badania); 4) Nowotworowe zapalenie opon mózgowych; 5) Poważna operacja lub uraz przebyty w ciągu < 14 dni przed planowanym leczeniem; 6) Inny nowotwór złośliwy (z wyjątkiem nowotworów skóry innych niż czerniak i nowotworów in situ pęcherza, żołądka, okrężnicy, szyjki macicy, czerniaka lub piersi),

CheckMate 9LA

chyba że całkowita remisja została osiągnięta ≥ 2 lata przed rozpoczęciem leczenia i nie wymagano ani przewidywano dodatkowego leczenia; 7) Aktywna choroba autoimmunologiczna (pacjenci z cukrzycą typu I, niedoczynnością tarczycy wymagającą jedynie hormonalnej terapii zastępczej, chorobami skóry jak bielactwo nabyte, łuszczyca lub łysienie niewymagającymi leczenia ogólnoustrojowego oraz pacjenci z chorobami bez przewidywanego nawrotu przy braku zewnętrznego czynnika wyzwalającego mogli być włączeni do badania); 8) Schorzenia wymagające immunosupresji układowej kortykosteroidami (odpowiednik >10 mg prednizonu na dobę) lub innymi lekami w ciągu 14 dni od przyjęcia pierwszej dawki leku (w przypadku braku aktywnej choroby autoimmunologicznej dopuszczano użycie steroidów wziewnych lub miejscowych lub odpowiednika >10 mg prednizonu na dobę); 9) Śródmiąższowa choroba płuc mogąca mieć wpływ na wykrycie lub podejrzenie toksyczności płucnej związanej z leczeniem; 10) Zakażenie wirusem HIV; 11) Wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C; 12) Neuropatia obwodowa ≥ 2 stopnia; 13) Alergia lub nadwrażliwość na składniki badanego leku; 14) Otrzymanie żywej lub atenuowanej szczepionki w ciągu 30 dni od rozpoczęcia leczenia; 15) Jakiegokolwiek schorzenia, które zdaniem badacza zagrażałoby bezpieczeństwu pacjenta lub zakłócały ocenę badanego leku; 16) Niepewność we wzięciu udziału w innym badaniu klinicznym z powodu ujemnego statusu PD-L1; 17) Ciąża i karmienie piersią.

POPULACJA		NIV + IPI + CTH	CTH
Liczebność grup		361	358
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)		65 (35–81)	65 (26–86)
Płeć (% kobiet)		30%	30%
Rasa (%)	Biała	89%	88%
	Azjatycka	8%	8%
	Czarna	1%	1%
	Inna	1%	2%
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	31%	31%
	1	68%	68%
	Nieznaną	$<1\%$	$<1\%$
Palenie tytoniu (%)	Obecnie lub w przeszłości	87%	86%
	Nigdy	13%	14%
Typ histologiczny nowotworu (%)	Nieplaskonabłonkowy	69%	69%
	Plaskonabłonkowy	31%	31%
Stadium zaawansowania nowotworu (%)	Lokalnie zaawansowany	0%	0%
	Przerzutowy	100%	100%
	Określony poziom ^a	94%	93%
Ekspresja PD-L1 (%)	$<1\%$	40%	39%
	$\geq 1\%$	60%	61%
	1–49%	38%	32%
	$\geq 50\%$	22%	29%
Przerzuty (%)	Kości	27%	31%
	Wątroba	19%	24%
	OUN	18%	16%
Pacjenci leczeni wcześniej z powodu raka płuca (stadium inne niż przerzutowe) (%)		7%	6%
Wcześniejsza terapia (%)	CTH adjuwantowa ^a	bd	bd
	CTH neoadjuwantowa ^a	bd	bd
	Definitywna chemioradioterapia ^a	bd	bd
	Leczenie chirurgiczne	30%	25%
	Radioterapia	29%	23%

CheckMate 9LA		
INTERWENCJA		
Schemat leczenia	NIV + IPI + CTH	P-CTH
Dawkowanie	NIV w dawce 360 mg co 3 tyg. podawany w 30 min. infuzji (dzień 1, cyklu 1., 2. oraz 3.) IPI w dawce 1 mg/kg co 6 tyg. podawany w 30 min. infuzji co najmniej po 30 min. od podania NIV (dzień 1, cyklu 1. oraz 3.) CTH co 3 tyg. (2 cykle, dawkowanie jak w ramieniu CTH) podawana co najmniej po 30 min. od podania NIV i IPI (dzień 1, cyklu 1. oraz 2.); brak możliwości zastosowania CTH podtrzymującej Stosowanie CTH: • CIS 74/361 (20%), • KAR 284/361 (79%), • PAC 115/361 (32%), • PMX 244/361 (68%)	CTH co 3 tyg. (4 cykle): • niepłaskonabłonkowy NDRP: karboplatyna o docelowej wartości AUC 5 lub 6 podawana w 30 min. infuzji lub cisplatyna w dawce 75 mg/m² podawana w infuzji + pemetreksed w dawce 500 mg/m² podawany w 10 min. infuzji, • płaskonabłonkowy NDRP: karboplatyna o docelowej wartości AUC 6 podawana w 30 min. infuzji + paklitaksel w dawce 200 mg/m² podawany w 180 min. infuzji U pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP dopuszczano możliwość zastosowania CTH podtrzymującej w postaci 500 mg/m² pemetreksedu w 1. dniu każdego 3 tyg. cyklu. (45% pacjentów z grupy kontrolnej; 66% spośród pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP z grupy kontrolnej) Stosowanie CTH: • CIS 75/358 (21%), • KAR 280/358 (78%), • PAC 111/358 (31%), • PMX 239/358 (67%)
Okres leczenia	Mediana czasu leczenia (zakres): • IA1: 6,05 mies. • IA2: 6,1 mies. (0–23,5, IQR 2,7–13,5) Długość leczenia warunkowana liczbą przewidzianych cykli leczenia (2 cykle CTH), leczenie kontynuowane do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnego poziomu toksyczności lub przez maksymalnie 2 lata dla immunoterapii.	Mediana czasu leczenia (zakres): • IA1: 2,43 mies. • IA2: 2,4 mies. (0–24,0, IQR 2,0–5,3) Długość leczenia warunkowana liczbą przewidzianych cykli leczenia (4 cykle CTH) lub leczenie kontynuowane do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnego poziomu toksyczności.
Okres obserwacji	• IA1: mediana okresu obserwacji 9,7 mies. (IQR 6,4–12,8, cut-off: 3 października 2019 roku)*, • IA2: mediana okresu obserwacji 13,2 mies. (IQR 6,4–17,0, cut-off: 9 marca 2020 roku)*, niezależna komisja potwierdziła, że zostało spełnione założenie dotyczące pierwszorzędnego punktu końcowego (80% zgonów) i analizę uznano za finalną, • IA3: mediana okresu obserwacji: 30,7 mies. (data cut-off: 18 lutego 2021 roku), • IA4: mediana okresu obserwacji: 42,6 mies. (data cut-off: 15 lutego 2022 roku), • 4-letnia aktualizacja: Mediana okresu obserwacji: 54,5 mies. (data cut-off: 13 lutego 2023 roku)	
Kointerwencje	Dopuszczano możliwość zastosowania kortykosteroidów, doustnej lub dożylniej difenhydraminy (lub jej odpowiednika), blokera H₂, doustnego kwasu foliowego, wstrzyknięcia domięśniowego witaminy B₁₂, premedykacji przeciwwymiotnej, a także bisfosfonianów i inhibitorów RANK-L w celu zapobiegania lub zmniejszenia liczby powikłań kostnych u pacjentów z przerzutami do kości	
Cross-over	BRAK	
Uwagi	• Jeśli u pacjenta wystąpiła wcześniejsza reakcja na wlew, NIV oraz IPI mogły być podawane w 60 min. infuzji. • Dawki CTH można było przerwać, opóźnić, zmniejszyć lub odstawić w zależności od tolerancji pacjenta. • Ocena zaprzestania terapii była dokonywana oddzielnie pod kątem NIV, IPI oraz CTH. Pacjenci mogli zaprzestać terapii IPI i kontynuować leczenie NIV, pod warunkiem gdy kryteria przerwania terapii były spełnione wyłącznie dla IPI (5% pacjentów). Jeśli jednak zaprzestano stosowania NIV, pacjenci nie mogli kontynuować leczenia IPI w monoterapii. Pacjenci mogli ponadto zaprzestać terapii NIV oraz IPI i kontynuować CTH do zakończenia planowanych 2 cykli. Jeśli uczestnik badania spełniał kryteria zaprzestania leczenia, ale badacz nie był w stanie określić czy zdarzenie było związane ze stosowaniem NIV, IPI czy CTH, pacjent zaprzestawał leczenia całym schematem.	

CheckMate 9LA		
W grupie NIV + IPI + CTH dozwolone było kontynuowanie terapii po progresji choroby w ocenie badacza zgodnej z definicją RECIST 1.1, pod warunkiem osiągnięcia u pacjenta korzyści klinicznej w ocenie badacza, braku szybkiego postępu choroby, dobrej tolerancji terapii, stabilnego stanu sprawności, gdy leczenie nie opóźniało koniecznej interwencji w celu zapobiegnięcia poważnym powikłaniom (np. przerzutom do OUN) i gdy pacjent wyraził pisemną świadomą zgodę na kontynuację immunoterapii (maksymalny okres leczenia 2 lata dotyczył również leczenia po progresji; brak danych czy taka sytuacja wystąpiła)		
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IIA	
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority	
I ^o punkt końcowy	Przeżycie całkowite (OS)	
Randomizacja	Randomizacja blokowa (permutowane bloki, wielkość bloku: 4) w układzie 1:1 ze stratyfikacją ze względu na poziom ekspresji PD-L1 ($\geq 1\%$ vs $< 1\%$), płeć oraz typ histologiczny (niepłaskonabłonkowy vs płaskonabłonkowy). Randomizacja z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi IWRS	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Zasłepienie	Brak. Badanie otwarte.	
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT; Bezpieczeństwo: mITT (zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę wszystkich leków przypisanego schematu terapii)	
Utrata z badania n (%)	- IA1: mediana okresu obserwacji 9,7 mies. (IQR 6,4–12,8, cut-off: 3 października 2019 roku)^a, - IA2: mediana okresu obserwacji 13,2 mies. (IQR 6,4–17,0, cut-off: 9 marca 2020 roku)^b	
	Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 3/361 (1%) Zaprzestanie terapii: - IA1: Ogółem: 237/361 (66%); w tym 150/361 (42%) z powodu progresji choroby, 53/361 (15%) z powodu toksyczności, 2/361 (1%) z powodu zgonu, 24/361 (7%) z powodu AE nie związanych z leczeniem, 4/361 (1%) z powodu decyzji pacjenta, 0/361 (0%) utrata z okresu follow-up, 4/361 (1%) z innych powodów - IA2: Ogółem: 281/361 (78%); w tym 175/361 (48%) z powodu progresji choroby, 65/361 (18%) z powodu toksyczności, 3/361 (1%) z powodu zgonu, 27/361 (7%) z powodu AE nie związanych z leczeniem, 6/361 (2%) z powodu decyzji pacjenta, 0/361 (0%) utrata z okresu follow-up, 5/361 (1%) z innych powodów	Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 9/358 (3%) Zaprzestanie terapii: - IA1: Ogółem: 203/358 (58%); w tym 142/358 (41%) z powodu progresji choroby, 21/358 (6%) z powodu toksyczności, 1/358 ($< 1\%$) z powodu zgonu, 23/358 (7%) z powodu AE nie związanych z leczeniem, 10/358 (3%) z powodu decyzji pacjenta, 1/358 ($< 1\%$) utrata z okresu follow-up, 5/358 (1%) z innych powodów - IA2: Ogółem: 221/358 (62%); w tym 160/358 (45%) z powodu progresji choroby, 21/358 (6%) z powodu toksyczności, 1/358 ($< 1\%$) z powodu zgonu, 24/358 (7%) z powodu AE nie związanych z leczeniem, 11/358 (3%) z powodu decyzji pacjenta, 1/358 ($< 1\%$) utrata z okresu follow-up, 3/358 (1%) z innych powodów
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK	
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	Ogólne ryzyko błędu	Niskie
Sponsor badania	Bristol-Myers Squibb Company	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe, 116 ośrodków w 19 krajach	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu),	

CheckMate 9LA

Metody oceny stosowane w badaniu

- przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu),
 - odpowiedź na leczenie, w tym obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR),
 - czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR, od momentu randomizacji do momentu CR lub PR) i czas jej trwania (DoR, od momentu osiągnięcia CR lub PR do stwierdzenia progresji choroby),
 - mutacje somatyczne komórek nowotworowych i ich związek z ORR, PFS i OS,
 - analiza mutacji w komórkach nowotworowych (TMB) przy użyciu DNA wolnego od komórek plazmatycznych i ich związek z ORR, PFS i OS
 - toksyczność terapii,
 - jakość życia
-
- przeżycie wolne od progresji (PFS) – wg kryteriów RECIST 1.1., ocena niezależnej zaślepionej komisji,
 - odpowiedź na leczenie – wg kryteriów RECIST 1.1., ocena niezależnej zaślepionej komisji,
 - toksyczność terapii – wg NCI CTCAE, wersja 4.0.,
 - jakość życia – europejski kwestionariusz EQ-5D-3L (ang. *European Quality of Life – 5 Dimensions – 3 level*) obejmujący wskaźnik użyteczności (ang. *utility index, UI*) i ocenę jakości życia przy użyciu wizualnej skali analogowej (ang. *visual analog scale, VAS*) oraz skala objawów raka płuca LCSS (ang. *lung cancer symptom score*) obejmująca wskaźnik objawowy (ang. *average symptom burden index, ASBI*) i wskaźnik globalny składający się z 3 domen (ang. *3-item global index, 3-IGI*)

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

a) Mediana okresu obserwacji 10,35 mies. oraz 9,07 mies. odpowiednio w grupach NIV + IPI + CTH oraz CTH; okres obserwacji: minimum 8,1 mies. dla przeżycia całkowitego oraz 6,5 mies. dla pozostałych danych.
b) U 6% oraz 7% pacjentów odpowiednio w grupach NIV + IPI + CTH oraz CTH nie udało się określić poziomu ekspresji PD-L1. Odsetki pacjentów z PD-L1 <1%, ≥1%, 1–49% oraz ≥50% przeliczono dla pacjentów z określonym poziomem ekspresji PD-L1 (N = 338 w grupie NIV + IPI + CTH oraz N = 333 w grupie CTH).

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

Szczegóły badania

Referencja: CheckMate 9LA

Projekt badania

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

Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:

Interwencja: NIV + IPI + CTH

Komparator: CTH

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu

Przeżycie całkowite (OS)

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

HR = 0,69 [95% CI, 0,55; 0,87]

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

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

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

- ☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
- ☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
- ☐ 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)

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
☐	Osobista komunikacja z badaczem	
☐	Osobista komunikacja ze sponsorem	
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja blokowa w układzie 1:1, ze stratyfikacją ze względu na poziom ekspresji PD-L1 ($\geq 1\%$ vs $< 1\%$), płeć oraz typ histologiczny (niepłaskonabłonkowy vs płaskonabłonkowy) z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi IWRS	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Brak zaślepienia	T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Wszyscy pacjenci przyjmowali leczenie zgodnie ze schematem	N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT, nieotrzymanie zaplanowanego leczenia u 1% oraz 3% pacjentów odpowiednio z grup NIV + IPI + CTH oraz CTH, prawidłowy opis przyczyn utraty z badania	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND

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

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

CheckMate 227

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

W ramach badania przeprowadzono 2 analizy dla części 1 badania:

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

CheckMate 227		
Kryteria włączenia		
1) ECOG ≤1; 2) Histologicznie potwierdzony przerzutowy lub nawrotowy NDRP o histologii płasko- lub nieplaskonabłonkowej, wcześniej nieleczonej; 3) Mierzalna choroba zgodnie z kryteriami RECIST v1.1.		
Kryteria wykluczenia		
1) Obecność mutacji EGFR i wrażliwość na terapię anty-EGFR; 2) Obecność translokacji ALK i wrażliwość na terapię anty-ALK; 3) Nieleczone przerzuty do OUN, w tym przerzuty nie dające objawów; 4) Aktywna, zdiagnozowana lub podejrzewana choroba autoimmunologiczna (mogą zostać włączeni chorzy z cukrzycą typu 1, niedoczynnością tarczycy wymagającą wyłącznie terapii hormonalnej, chorobami skóry (bielactwem, łuszczycą, łysieniem plackowatym) niewymagającymi leczenia ogólnoustrojowego, oraz chorobami, dla których nie przewiduje się nawrotu).		
POPULACJA	NIV + IPI	P-CTH
Liczebność grup	583	583
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)	64 (26–87)	64 (29–87)
Płeć (% kobiet)	33%	34%
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	33%
	1	66%
	Inny wynik lub brak danych	1%
Palenie tytoniu (%)	Obecnie lub w przeszłości	85%
	Nigdy	14%
	Brak danych	1%
Typ histologiczny nowotworu (%)	Płaskonabłonkowy	28%
	Nieplaskonabłonkowy	72%
	Brak danych	<1%
Stadium zaawansowania nowotworu (%)	Lokalnie zaawansowany	0%
	Przerzutowy	100%
Ekspresja PD-L1 (%)	<1%	32%
	≥1%	68%
	1–49%	33%
	≥50%	33%
Przerzuty (%)	Kości	bd
	Wątroba	bd
	Mózg	bd
	CTH	bd
Wcześniejsza terapia (%)*	Inhibitory kinazy tyrozynowej	bd
	Terapia neoadjuwantowa	bd
	Terapia adjuwantowa	bd
	Leczenie chirurgiczne	bd
	Radioterapia	bd
INTERWENCJA		
Schemat leczenia	Część 1	Część 2:
	• NIV + IPI, • NIV w monoterapii, • P-CTH	• NIV + IPI, • NIV + P-CTH, • P-CTH
Dawkowanie	Część 1 (pacjenci z ekspresją PD-L1 ≥1%): • NIV: 3 mg/kg co 2 tyg + IPI: 1 mg/kg co 6 tyg.,	Część 2 (pacjenci z ekspresją PD-L1 <1%): • NIV: 3 mg/kg co 2 tyg + IPI: 1 mg/kg co 6 tyg.,

CheckMate 227		
	• NIV w monoterapii: 240 mg co 2 tygodnie, • P-CTH co 3 tygodnie przez max. 4 cykle	• NIV: 36 mg co 3 tyg. + P-CTH: co 3 tyg. przez max. 4 cykle, • P-CTH co 3 tygodnie przez max. 4 cykle
Okres leczenia (mediana)	• NIV + IPI: 4,2 mies. (zakres: 0,03–25,5), • NIV: 4,6 mies. (0,03–26,5), • P-CTH: 2,7 mies. (0,03–37,6)	• NIV + IPI: 4,0 mies. (0,03–25,1), • NIV + P-CTH: 5,8 mies. (0,03–32,8), • P-CTH: 2,6 mies. (0,03–29,2)
Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnego poziomu toksyczności lub, w przypadku schematów zawierających immunoterapię, do 2 lat okresu obserwacji		
Okres obserwacji		
Kointerwencje	-	
Cross-over	Niedozwolony	
Uwagi	-	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA	
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority	
I ^o punkt końcowy	Przeżycie całkowite (OS)	
Randomizacja	Randomizacja 1:1:1 ze stratyfikacją ze względu na typ histologiczny nowotworu (płaskonabłonkowy vs niepłaskonabłonkowy)	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Zasłепienie	Brak, badanie otwarte	
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT; Bezpieczeństwo: mITT (zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę wszystkich leków przypisanego schematu terapii)	
Minimalny okres obserwacji: 29,3 mies., data cut-off: 2 lipca 2019 roku		
Utrata z badania n (%)	Ogółem: 575/583 (99%) • Progresja choroby: 305/583 (52%), • Toksyczność badanego leku: 118/583 (20%), • Zakończenie terapii: 59/583 (10%), • Decyzja pacjenta: 10/583 (2%), • Zgon: 4/583 (1%)	Ogółem: 564/583 (97%) • Progresja choroby: 295/583 (51%), • Toksyczność badanego leku: 55/583 (9%), • Zakończenie terapii: 126/583 (22%), • Decyzja pacjenta: 21/583 (4%), • Zgon: 2/583 (<1%)
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK	
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	Ogólne ryzyko błędu	Niskie
Sponsor badania	Bristol-Myers Squibb	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe, 290 ośrodków w 33 krajach	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu), • przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu), • odpowiedź na leczenie, w tym obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR),	

CheckMate 227

Metody oceny stosowane w badaniu

- czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR, od momentu randomizacji do momentu CR lub PR) i czas jej trwania (DoR, od momentu osiągnięcia CR lub PR do stwierdzenia progresji choroby),
 - mutacje somatyczne komórek nowotworowych i ich związek z ORR, PFS i OS,
 - analiza mutacji w komórkach nowotworowych (TMB) przy użyciu DNA wolnego od komórek plazmatycznych i ich związek z ORR, PFS i OS
 - toksyczność terapii,
 - jakość życia
-
- przeżycie wolne od progresji (PFS) – wg kryteriów RECIST 1.1., ocena niezależnej zaślepionej komisji,
 - odpowiedź na leczenie – wg kryteriów RECIST 1.1., ocena niezależnej zaślepionej komisji,
 - toksyczność terapii – wg NCI CTCAE, wersja 4.0.,
 - jakość życia – europejski kwestionariusz EQ-5D-3L (ang. *European Quality of Life – 5 Dimensions – 3 level*) obejmujący wskaźnik użyteczności (ang. *utility index, Uf*) i ocenę jakości życia przy użyciu wizualnej skali analogowej (ang. *visual analog scale, VAS*) oraz skala objawów raka płuca LCSS (ang. *lung cancer symptom score*) obejmująca wskaźnik objawowy (ang. *average symptom burden index, ASBI*) i wskaźnik globalny składający się z 3 domen (ang. *3-item global index, 3-IGI*)

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

Szczegóły badania

Referencja: CheckMate 227

Projekt badania

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

Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:

Interwencja: NIV + IPI + CTH

Komparator:

CTH

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu

Przeżycie całkowite (OS)

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

HR = 0,79 [95% CI, 0,65; 0,96]

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

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

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

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

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

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

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

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

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

TASUKI-52		
Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem i P-CTH w leczeniu NDRP o histologii nieplaskonabłonkowej. Mediana okresu obserwacji: 13,7 mies. (data cut-off: 10 lutego 2020 roku)		
Kryteria włączenia		
1) Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony miejscowo zaawansowany lub przerzutowy nieplaskonabłonkowy NDRP; 2) Brak wcześniejszej terapii ogólnoustrojowej w chorobie przerzutowej; 3) Brak kwalifikacji do radioterapii; 4) Wiek ≥20 lat; 5) ≥1 mierzalna zmiana wg kryteriów RECIST v1.1; 6) ECOG 0 lub 1; 7) Oczekiwane przeżycie ≥90 dni.		
Kryteria wykluczenia		
1) Mutacje EGFR, ALK, ROS1; 2) Przeciwwskazania do stosowania KAR, PAC lub bewacyzumabu 3) Inne nowotwory; 4) Aktywne przerzuty do OUN.		
POPULACJA	NIV	PLC
Liczebność grup	275	275
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)	66 (27–85)	66 (33–83)
Płeć (% kobiet)	25%	25%

TASUKI-52			
Rasa (%)	Biała	0%	0%
	Azjatycka	100%	100%
	Czarna	0%	0%
	Inna	0%	0%
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	47%	47%
	1	53%	53%
Palenie tytoniu (%)	Obecnie	7%	8%
	W przeszłości	71%	73%
	Nigdy	22%	20%
Typ histologiczny nowotworu (%)	Płaskonabłonkowy	0%	0%
	Niepłaskonabłonkowy	100%	100%
Stadium zaawansowania nowotworu (%)	Lokalnie zaawansowany	5%	5%
	Przerzutowy	87%	87%
	Nawrotowy	8%	8%
Ekspresja PD-L1 (%)	<1% i nieokreślony*	44%	44%
	1–49%	30%	29%
	≥50%	27%	27%
Przerzuty (%)	Kości	20%	30%
	Wątroba	7%	7%
	Mózg	13%	15%
Wcześniejsza terapia (%)	Inhibitory kinazy tyrozynowej	bd	bd
	Terapia neoadjuwantowa	bd	bd
	Terapia adjuwantowa	bd	bd
	Leczenie chirurgiczne	bd	bd
	Radioterapia	bd	bd
INTERWENCJA			
Schemat leczenia	NIV + bewacyzumab + P-CTH		PLC + bewacyzumab + P-CTH
Dawkowanie	• NIV: 360 mg, • KAR: AUC = 6, • PAC: 200 mg/m², • Bewacyzumab: 15 mg/kg Podanie co 3 tygodnie, max. 6 cykli, następnie podawanie NIV i bewacyzumabu		• KAR: AUC = 6, • PAC: 200 mg/m², • Bewacyzumab: 15 mg/kg Podanie co 3 tygodnie, max. 6 cykli, następnie podawanie PLC i bewacyzumabu
Okres leczenia (mediana)	Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby zgodnie z RECIST v1.1, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody.		
	8,2 mies. (0–29)		6,9 mies. (0–29,6)
Okres obserwacji	Mediana okresu obserwacji: 13,7 mies. (data cut-off: 10 lutego 2020 roku)		
Kointerwencje	-		
Cross-over	Brak		
Uwagi	-		

TASUKI-52		
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IIA	
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority	
I ^o punkt końcowy	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	
Randomizacja	Randomizacja 1:1 ze stratyfikacją według ekspresji PD-L1 (≥50% vs 1–49% vs <1%), statusu ECOG (0 vs 1) i płci (męska vs żeńska)	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Zasłepienie	Podwójne zasłepienie	
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: mITT – wszyscy pacjenci, którzy otrzymali ≥1 dawkę leku	
	Mediana okresu obserwacji: 13,7 mies.	
Utrata z badania n (%)**	Ogółem: 199/275 (72%) • Progresja choroby: 117/275 (43%), • AE: 62/275 (23%), • Wycofanie zgody: 8/275 (3%), • Decyzja badacza: 14/275 (5%)	Ogółem: 231/275 (84%) • Progresja choroby: 171/275 (62%), • AE: 33/275 (12%), • Wycofanie zgody: 10/275 (4%), • Decyzja badacza: 25/275 (9%)
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	Ono Pharmaceutical Co., Ltd. Bristol-Myers Squibb	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe, 135 ośrodków w 3 krajach (Japonia, Korea Południowa, Tajwan)	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• Przeżycie całkowite (OS) • Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) • ORR • 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.	

**W obu grupach 5 pacjentów z nieokreślonym poziomem ekspresji PD-L1.

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Szczegóły badania		
Referencja	TASUKI-52	
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 + bewacyzumab + P-CTH	Komparator: PLC + bewacyzumab + P-CTH
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

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

HR = 0,56 [95% CI, 0,43; 0,71]

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

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

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

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

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja 1:1 ze stratyfikacją według ekspresji PD-L1 (≥50% vs 1–49% vs <1%), statusu ECOG (0 vs 1) i płci (męska vs żeńska)	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepienie	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		N
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	-	ND
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
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
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?	-	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez niezależną komisję.	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?		BI
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	N
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezasłепione dane?	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

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

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

GEMSTONE-302		
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie III fazy w układzie grup równoległych, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo sugemalimabu (SUGE) w porównaniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w 1. linii leczenia przerzutowego NDRP. Przeprowadzono analizy uwzględniające następujące mediany okresu obserwacji: • Mediana okresu obserwacji: 9,2 mies. (data cut-off: 8 czerwca 2020 roku) • Mediana okresu obserwacji: 17,8 mies. (data cut-off: 15 marca 2021 roku)		
Kryteria włączenia		
1) Wiek 18–75 lat; 2) Potwierdzony patologicznie przerzutowy NDRP z co najmniej 1 mierzalną zmianą wg kryteriów oceny RECIST 1.1; 3) Brak mutacji EGFR lub ALK warunkujących wrażliwość (ang. <i>sensitizing</i>); 4) Brak uprzedniego leczenia systemowego przerzutowego NDRP; 5) Stan sprawności wg ECOG 0–1; 6) Dostarczenie materiału biologicznego ze zmiany nowotworowej do oznaczenia statusu PD-L1; 7) Prawidłowe parametry laboratoryjne		
Kryteria wykluczenia		
1) Obecność objawowych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego; 2) Niezakażne ogólne zapalenie płuc (ang. <i>pneumonitis</i>) w wywiadzie, które wymagało leczenia glikokortykosteroidami; 3) Aktywna choroba autoimmunologiczna; 4) Uprzednie leczenie systemowymi terapiami immunosupresyjnymi; 5) Uprzednia radioterapia płuc w dawce 30 Gy w ciągu 6 miesięcy poprzedzających badanie (z uwagi na zwiększone ryzyko wystąpienia ogólnego zapalenia płuc (ang. <i>pneumonitis</i>)).		
POPULACJA	SUGE	P-CTH
Liczebność grup	320	159
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)	62 (56–67)	64 (56–68)
Płeć (% kobiet)	21%	19%
Rasa (%)	Biała	0%
	Azjatycka	100%
	Czarna	0%
	Inna	0%
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	18%
	1	82%
Palenie tytoniu (%)	Obecnie lub w przeszłości	73%
	Nigdy	27%
Typ histologiczny nowotworu (%)	Płaskonabłonkowy	40%
	Niepłaskonabłonkowy	60%
Stadium zaawansowania nowotworu (%)	Lokalnie zaawansowany	0%
	Przerzutowy	100%
Ekspresja PD-L1 (%)	<1%	39%
	≥1%	61%
	Wątroba	12%
	Mózg	16%
INTERWENCJA		
Schemat leczenia	SUGE	P-CTH

GEMSTONE-302		
Dawkowanie	• SUGÉ w dawce 1200 mg i.v oraz w przypadku płaskonabłonkowego NDRP • PAC 200 mg/m² + KAR AUC = 5 lub 6 (dzień 1 cyklu, co 21 dni przez 4 cykle; brak terapii podtrzymującej) lub • Lub w przypadku niepłaskonabłonkowego NDRP • PMX 500 mg/m² + KAR AUC = 5 lub 6 (dzień 1 cyklu, co 21 dni przez 4 cykle; obowiązkowa terapia podtrzymująca PMX 500 mg/m² w 1. dniu cyklu co 21 skojarzeniu z KAR • Placebo oraz w przypadku płaskonabłonkowego NDRP • PAC 200 mg/m² + KAR AUC = 5 lub 6 (dzień 1 cyklu, co 21 dni przez 4 cykle; brak terapii podtrzymującej) lub • Lub w przypadku niepłaskonabłonkowego NDRP • PMX 500 mg/m² + KAR AUC = 5 lub 6 (dzień 1 cyklu, co 21 dni przez 4 cykle; obowiązkowa terapia podtrzymująca PMX 500 mg/m² w 1. dniu cyklu co 21 skojarzeniu z KAR	
Okres leczenia (średnia)	Maksymalnie 35 cykli lub progresja choroby lub nieakceptowalny poziom toksyczności	
Okres obserwacji	Mediana okresu obserwacji: 17,8 mies	
Kointerwencje	-	
Cross-over	Dozwolony (28% pacjentów z grupy kontrolnej, u których wystąpiła progresja choroby rozpoczęło leczenie SUGÉ	
Uwagi	-	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IIA	
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority	
I° punkt końcowy	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie badacza	
Randomizacja	TAK; blokowa z wykorzystaniem IVRS i IWRS w układzie 2:1 ze stratyfikacją według statusu ekspresji PD-L1 (TPS ≥1% vs TPS <1%), związku platyny stosowanego w schemacie leczenia (CIS vs CRB), statusu palenia tytoniu/papierosów (nigdy vs obecnie lub w przeszłości)	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Zaślepienie	TAK, badanie podwójnie zaślepienie (double-blind)	
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT; Bezpieczeństwo: mITT (zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę przypisaną terapii)	
Utrata z badania n (%)	Mediana okresu obserwacji: 17,8 mies	
	Zaprzestanie terapii ogółem: 241/320 (75%) • Progresja choroby w obrazie radiologicznym: 168/320 (53%), • AE: 42/320 (13%), • Decyzja pacjenta 23/320 (7%) • Decyzja badacza 3/320 (<1%) • Objawowe pogorszenie stanu pacjenta: 3/320 (<1%) • Zgon 1/320 (,1%) • Inna przyczyna: 1/320 (<1%)	Zaprzestanie terapii ogółem: 147/159 (92%) • Progresja choroby w obrazie radiologicznym: 115/159 (72%), • AE: 12/159 (7%) • Decyzja pacjenta 12/159 (7%) • Decyzja badacza 4/159 (3%) • Objawowe pogorszenie stanu pacjenta: 2/159 (1%) • Zgon 1/159 (<1%) • Inna przyczyna: 1/159 (<1%)
	Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	Ogólne ryzyko błędu	Niskie
Sponsor badania	CStone Pharmaceuticals.	

GEMSTONE-302	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe, (Chiny)
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu), • przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby zweryfikowanej centralnie w procesie niezależnej, zaślepionej oceny radiologicznej lub do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu, w zależności od tego które zdarzenie wystąpi jako pierwsze), • odpowiedź na leczenie i czas jej trwania (czas od stwierdzenia CR/PR do momentu progresji choroby lub zgonu), • jakość życia • bezpieczeństwo terapii
Metody oceny stosowane w badaniu	• PFS, odpowiedź na leczenie oceniana i czas jej trwania wg RECIST 1.1. (niezależna i zaślepiona centralna ocena radiologiczna); • Jakość życia (kwestionariusz EORTC QLQ-C30 i QLQ-LC13); • Bezpieczeństwo terapii oceniane wg NCI CTCAE, wersja 4.0.3

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	GEMSTONE-302
Projekt badania	
☒	• Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
☐	• Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
☐	• Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
SUGE + P-CTH	NIV + bewacyzumab + P-CTH Komparator: PLC + P-CTH
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77]) i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	
HR = 0,50 [95% CI, 0,0,39 0,0,64]	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
☒	• do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
☐	• do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
☐	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
☐	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
☐	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
☒	Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
☒	Protokół badania
☐	Plan analizy statystycznej (SAP)
☒	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
☐	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
☐	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
☐	Abstrakty konferencyjne dot. badania
☐	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
☐	Wniosek do komisji etyki badań
☐	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
☐	Osobista komunikacja z badaczem
☐	Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja centralna 2:1 z użyciem interaktywnego systemu odpowiedzi sieciowej	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Podwójne zaślepienie	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		N
2.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		ND
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Przeżycie wolne od progresji choroby w ocenie badacza	N

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

POSEIDON

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

W ramach badania przeprowadzono

Kryteria włączenia

1) Wiek ≥ 18 lat; 2) Stan sprawności wg ECOG ≤ 1 ; 3) Histologicznie potwierdzony NDRP w IV stadium zaawansowania wg kryteriów RECIST 1.1 o typie histologicznym płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym; 5) Brak wcześniejszego leczenia systemowego przerzutowego NDRP (lub progresja od choroby >12 miesięcy, jeżeli pacjent przyjmował neoadjuwantową lub adjuwantową CTH, chemioradioterapię lub radioterapię); 6) Potwierdzony status PD-L1; 7) Oczekiwany czas życia ≥ 12 tygodni w momencie randomizacji

Kryteria wykluczenia

Diagnoza NDRP z mutacją EGFR lub translokacją w genie ALK; 2) Allogeniczny przeszczep komórek macierzystych lub przeszczep narządu; 3) Aktywne zakażenie; 4) Przeciwwskazania do P-CTH

POPULACJA		TRE + DURW + P-CTH	DURW + P-CTH	P-CTH
Liczebność grup		338	338	337
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)		63,0 (27–87)	64,5 (52–87)	64,0 (32–84)
Płeć (% kobiet)		20%	25%	26%
Rasa (%)	Biała	61%	54%	53%

POSEIDON				
Stan sprawności wg ECOG (%)	Azjatycka	29%	36%	38%
	Czarna	4%	5%	3%
	Inna	4%	4%	4%
	0	32%	32%	35%
	1	68%	68%	65%
Palenie tytoniu (%)	Obecnie lub w przeszłości	83%	75%	77%
	Nigdy	17%	25%	23%
Typ histologiczny nowotworu (%)	Niepłaskonabłonkowy	63%	62%	63%
	Płaskonabłonkowy	37%	38%	36%
Stadium zaawansowania nowotworu (%)	Lokalnie zaawansowany	0%	0%	0%
	Przerzutowy	100%	100%	100%
Ekspresja PD-L1 (%)	<1%	37%	33%	39%
	≥1%	63%	66%	61%
	<50%	70%	72%	71%
	≥50%	30%	28%	29%
Przerzuty (%)	Wątroba	20%	18%	24%
	OUN	10%	8%	13%
Wcześniejsza terapia (%)	CTH adjuwantowa	bd	bd	bd
	CTH neoadjuwantowa	bd	bd	bd
	Definitywna chemioradioterapia	bd	bd	bd
	Leczenie chirurgiczne	bd	bd	bd
	Radioterapia	bd	bd	bd
INTERWENCJA				
Schemat leczenia	TRE + DURW + P-CTH	DURW + P-CTH	P-CTH	
Dawkowanie	• TRE w dawce 75 mg, • DURW w dawce 1500 mg • P-CTH: CIS lub KAR + nabPAC (niezależnie od histologii), CIS lub KAR + GEM (pacjenci z płaskonabłonkowym NDRP) CIS lub KAR + PMX (niepłaskonabłonkowy NDRP) • Maksymalnie 4 21-dniowe cykle leczenia • Następnie DURW w dawce 1500 mg co 4 tygodnie do momentu progresji oraz jedno podanie TRE w 16 tygodniu leczenia • Leczenie kontynuowano do progresji choroby lub nieakceptowalnego poziomu toksyczności. Pacjenci, u których występowała korzyść kliniczna mogli kontynuować leczenie po progresji choroby	• DURW w dawce 1500 mg • P-CTH: CIS lub KAR + nabPAC (niezależnie od histologii), CIS lub KAR + GEM (pacjenci z płaskonabłonkowym NDRP) CIS lub KAR + PMX (niepłaskonabłonkowy NDRP) • Maksymalnie 4 21-dniowe cykle leczenia • Następnie DURW w dawce 1500 mg co 4 tygodnie	• P-CTH: CIS lub KAR + nabPAC (niezależnie od histologii), CIS lub KAR + GEM (pacjenci z płaskonabłonkowym NDRP) CIS lub KAR + PMX (niepłaskonabłonkowy NDRP) • Maksymalnie 6 21-dniowych cykli leczenia	
Okres leczenia				
Okres obserwacji	Mediana okresu obserwacji: 63,4 mies.			

POSEIDON	
Kointerwencje	-
Cross-over	Cross-over był niedozwolony
Uwagi	-
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IIA
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority
I ^o punkt końcowy	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) ocenione przez niezależną, zaslepioną komisję
Randomizacja	Randomizacja w układzie 1:1:1 ze stratyfikacją ze względu na stopień ekspresji PD-L1 ($\geq 50\%$ vs $< 50\%$), stopień zaawansowania choroby (IVA vs IVB) i typ histologiczny nowotworu (płaskonabłonkowy vs niepłaskonabłonkowy) Randomizacja z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi IWRS
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe
Zaslepienie	Brak. Badanie otwarte.
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT; Bezpieczeństwo: mITT (zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę wszystkich leków przypisanego schematu terapii)
Mediana okresu obserwacji: 34,9 mies.	
Utrata z badania n (%)	• Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 7/338 (2%) • Zaprzestanie leczenia CTH ogółem: 311/331(94%); w tym: • 13/331 (4%) z powodu wycofania zgody; • 62/331 (19%) z powodu AE; • 138/331 (42%) z powodu progresji choroby; • 95/331 (29%) z powodu osiągnięcia maksymalnej liczby cykli leczenia; • 3/331 ($< 1\%$) z innych powodów • Zaprzestanie leczenia DURW ogółem 294/331(89%); w tym • 14/331 (4%) z powodu wycofania zgody; • 61/331 (18%) z powodu AE; • 216/331 (65%) z powodu progresji choroby • 3/331 ($< 1\%$) z innych powodów • Zaprzestanie leczenia TRE ogółem 117/331(35%); w tym • 9/331 (3%) z powodu wycofania zgody; • 35/331 (11%) z powodu AE; • 69/331 (21%) z powodu progresji choroby • 4/331 (1%) z innych powodów
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK

POSEIDON		
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędów wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	Ryzyko błędów wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
	Ryzyko błędów wynikające z brakujących danych	Niskie
	Ryzyko błędów przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędów przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
Ogólne ryzyko błędów		Niskie
Sponsor badania	Astra Zeneca	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe, 116 ośrodków w 19 krajach	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• przeżycie całkowite (OS), • przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu), • odpowiedź na leczenie, w tym obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), • czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR, od momentu randomizacji do momentu CR lub PR) i czas jej trwania (DoR, od momentu osiągnięcia CR lub PR do stwierdzenia progresji choroby), • mutacje somatyczne komórek nowotworowych i ich związek z ORR, PFS i OS, • analiza mutacji w komórkach nowotworowych (TMB) przy użyciu DNA wolnego od komórek plazmatycznych i ich związek z ORR, PFS i OS • toksyczność terapii, • jakość życia	
Metody oceny stosowane w badaniu	• przeżycie wolne od progresji (PFS) – wg kryteriów RECIST 1.1., ocena niezależnej zaslepionej komisji, • odpowiedź na leczenie – wg kryteriów RECIST 1.1., ocena niezależnej zaslepionej komisji, • bezpieczeństwo – wg NCI CTCAE, wersja 4.0., • jakość życia –	
Ocena ryzyka błędów systematycznych (RoB2)		
Szczegóły badania		
Referencja	POSEIDON	
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	TRE + DURW + P-CTH	Komparator: DURW + P-CTH i P-CTH
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędów	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77]) i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	HR = 0,74 [0,62; 0,89]	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	☒ • do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) ☐ • do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):		
☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem ☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy ☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania		
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędów systematycznych? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)		
☒ Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania ☒ Protokół badania ☐ Plan analizy statystycznej (SAP) ☒ Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov) ☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register) ☐ "Szara literatura" (np. niepublikowane prace) ☒ Abstrakty konferencyjne dot. badania		

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

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

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja w układzie 1:1:1, ze stratyfikacją ze względu na poziom ekspresji PD-L1 ($\geq 1\%$ vs $< 1\%$), płeć oraz typ histologiczny (niepłaskonabłonkowy vs płaskonabłonkowy) z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi IWRS	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		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
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT, nieotrzymanie zaplanowanego leczenia u 1% oraz 3% pacjentów odpowiednio z grup NIV + IPI + CTH oraz CTH, prawidłowy opis przyczyn utraty z badania	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND

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

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

Aneks C. Wyniki porównania pośredniego metodą Büchera

C.1. Porównanie TIS + PMX + P vs ATEZO w zakresie PFS

Tabela 47.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania pośredniego TIS + PMX + P vs ATEZO stosowanych u pacjentów w 1. linii leczenia NDRP z wysoką ekspresją PD-L1 ($\geq 50\%$) – wyniki porównania pośredniego metodą Büchera

Mediana okresu obserwacji	TIS + PMX + P	ATEZO	TIS + PMX + P vs ATEZO
38,8 mies. vs 31,3 mies.			
16,1 vs 31,3 mies.	0,29 [0,16; 0,50]	0,62 [0,48; 0,81] ^a	0,47 [0,25; 0,88]

a) Dane pochodzą z publikacji Jassem 20221. Uwzględnienie pacjentów z płasko i niepłaskonabłonkową histologią NDRP - 75% pacjentów charakteryzowało się niepłaskonabłonkowym NDRP.

C.2. Porównanie TIS + PMX + P vs CEM+ PMX/PAC + P

Tabela 48.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania pośredniego TIS + PMX + P vs CEM + P-CTH u pacjentów w 1. linii leczenia niepłaskonabłonkowego NDRP i ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$) – wyniki porównania metodą Büchera

Mediana okresu obserwacji	HR [95% CI]		
	TIS + PMX + P	CEM+ PMX/PAC + P	TIS + PMX + P vs CEM+ PMX/PAC + P
38,8 mies. vs 28,4 mies.			
16,1 mies. vs 28,4 mies.	0,29 [0,16; 0,50]	0,46 [0,27; 0,80] ^a	0,63 [0,29; 1,39]

a) Dane pochodzą z raportu EMA dla CEM.

Tabela 49.

Przeżycie całkowite (OS) dla porównania pośredniego TIS + PMX + P vs CEM+ PMX/PAC + P u pacjentów w 1. linii leczenia niepłaskonabłonkowego NDRP i ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$) – wyniki porównania metodą Büchera

Mediana okresu obserwacji	HR [95% CI]		
	TIS + PMX + P	CEM + CEM+ PMX/PAC + P	TIS + PMX + P vs CEM+ PMX/PAC + P
16,1 vs 28,4 mies.	0,39 [0,22; 0,71]		0,93 [0,40; 2,14]
38,8 mies. vs 28,4 mies.		0,42 [0,23; 0,76] ^a	
41,9 mies. vs 28,4 mies.			

a) Dane pochodzą z raportu EMA EPAR oceniającego CEM+ PMX/PAC + P [46].

Tabela 50.

Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) dla porównania bezpośredniego CEM + PMX/PAC + P vs P-CTH u pacjentów w 1. linii leczenia nieplaskonabłonkowego NDRP i ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ – wyniki porównania metodą Büchera*

Mediana okresu obserwacji	TIS + PMX + P	CEM+ PMX/PAC + P	TIS + PMX + P vs CEM+ PMX/PAC + P	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNT [95% CI]
28,4 mies.	35/61 (57%)	7/26 (27%)	2,19 [1,13; 4,27]	4 [2; 10]

a) Dane pochodzą z raportu EMA EPAR oceniającego CEM+ PMX/PAC + P [46].

Aneks D. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

D.1. EMA (ADDREPORTS)

Tabela 51.
Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na 9 marca 2025 roku)

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

D.2. Raporty WHO/VigiBase

Tabela 52.
Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na 9 marca 2025 roku)

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu											
	TIS	PBR	ATEZO	CEM	CIS	KAR	ETO	WIN	GEM	DOC	PAC	PMX
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	2017	2009	2012	2018	1978	1986	1980	1990	1994	1995	1992	2000
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	90	5560	2698	153	54 705	50 743	29 810	6437	39 996	46 147	56 053	11 636
Zaburzenia serca	24	3943	1114	147	3808	6094	2889	704	2808	4777	9658	1139
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	x	97	30	3	252	310	318	33	102	165	290	89
Zaburzenia słuchu i błędnika	x	317	113	17	2136	978	449	137	359	525	1012	182
Zaburzenia endokrynologiczne	15	9273	1590	145	640	1357	375	48	156	177	918	347
Zaburzenia wzroku/oka	5	1700	345	70	1001	1817	847	166	705	2558	2609	596
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	104	14 364	4532	370	37 883	30 054	11 875	2985	15 603	28 780	35 942	6496
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	57	22 235	8850	852	22 528	28 377	14 120	4318	18 414	37 132	45 606	7108

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu											
	TIS	PBR	ATEZO	CEM	CIS	KAR	ETO	WIN	GEM	DOC	PAC	PMX
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	25	5475	1726	170	2319	3140	1708	332	2941	1948	4608	1313
Zaburzenia układu immunologicznego	6	1998	522	116	1880	7271	1992	162	756	3805	10 987	495
Infekcje i infestacje	61	7710	3163	287	8075	9554	8075	1307	6044	8697	10 540	2856
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	14	15 624	3358	262	4349	6948	4469	589	3271	5061	8233	1785
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	71	9162	3207	318	20 580	19 854	9168	1977	13 307	18 773	26 885	4558
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	31	5991	2066	179	12 187	8092	3617	783	4983	6786	8603	2438
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	19	6857	1811	310	3121	5795	1890	790	2619	12 969	17 202	1178
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	5	13 737	1392	267	4372	6475	4755	792	4822	3422	6653	2640
Zaburzenia układu nerwowego	24	8146	2488	273	11 080	14 778	5706	1356	6200	12 318	26 754	2411
Ciąża, poród i warunki okołoporodowe	x	24	8	x	121	121	150	24	23	73	289	7
Problemy z produktem	x	444	41	3	113	137	88	19	114	293	337	37
Zaburzenia psychiczne	3	2086	484	83	1868	2455	1081	268	1178	14 954	3554	587
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	12	4715	1747	144	7003	4088	2326	406	2948	1905	3572	2041
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	2	466	90	9	31	461	220	49	244	758	777	100

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

Aneks E. Formularze stosowane w analizie klinicznej

E.1. Formularz do oceny wiarygodności RCT

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

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

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

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

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

Tabela 53.

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

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

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

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

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

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