



CERTARA

INAR

Cejemly (sugemalimab) w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca Analiza efektywności klinicznej

Wykonawca:
Instytut Arcana
a CERTARA Company

Dane kontaktowe:
ul. Kuklińskiego 17
30-720 Kraków
tel./fax +48 12 26 36 038
<https://inar.pl/>

Analiza wykonana na zlecenie:
Ewopharma AG Sp. z o.o.

Kraków, listopad 2025 r.

© Instytut Arcana a CERTARA Company
Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach,
jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego
fragmentów wymaga zgody właściciela praw
majątkowych oraz podania źródła.

Zleceniodawca	Ewopharma AG Sp. z o.o.	ul. Leszno 14 01-192 Warszawa
Wykonawca	Instytut Arcana a CERTARA Company	ul. Kuklińskiego 17 30-720 Kraków Tel./fax. +48 12 263 60 38 https://inar.pl
Data ukończenia analizy	Listopad 2025 r.	

Autorzy analizy

Imię i nazwisko	Wkład w przygotowanie analizy
[REDACTED]	- Opracowanie i korekta dokumentu - Przygotowanie strategii wyszukiwania - Przeszukiwanie baz danych i selekcja badań do analizy - Ekstrakcja i analiza danych - Synteza jakościowa oraz ilościowa wyników - Dodatkowa ocena bezpieczeństwa - Efektywność praktyczna - Streszczenie, wnioski oraz dyskusja i ograniczenia - Kontrola poprawności danych i obliczeń
[REDACTED]	- Współtworzenie koncepcji merytorycznej - Przeszukiwanie baz danych i selekcja badań do analizy - Opracowanie i korekta dokumentu - Przygotowanie strategii wyszukiwania - Przeszukiwanie baz danych i selekcja badań do analizy
[REDACTED]	- Charakterystyka włączonych badań - Opis przeglądów systematycznych
[REDACTED]	Ocena wiarygodności
[REDACTED]	- Współtworzenie koncepcji merytorycznej - Kontrola merytoryczna

Eksperci kliniczni

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT oraz ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy.

Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

Konflikt interesów

Raport został sfinansowany przez firmę Ewopharma AG Sp. z o.o. Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Spis treści

Spis treści	3
Indeks skrótów	7
Streszczenie	10
1. Metodyka analizy	18
1.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej	18
1.2. Pytanie kliniczne	20
1.3. Kryteria włączenia i wyłączenia badań z przeglądu	20
1.4. Metody identyfikacji badań	22
1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych	22
1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych	23
1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych	24
1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych	25
1.6. Ocena jakości danych	25
1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna	25
1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna	27
1.7. Analiza ilościowa	27
1.7.1. Parametry efektywności klinicznej	27
1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych	27
1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych	28
1.7.4. Wyniki typu „czas do wystąpienia”	28
1.8. Metaanaliza statystyczna	29
1.8.1. Porównanie pośrednie	29
2. Wyniki przeglądu badań wtórnych – opublikowane przeglądy systematyczne	30
3. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	40
3.1. Wyniki wyszukiwania dla interwencji	40
3.2. Wyniki wyszukiwania dla komparatorów	41
4. Analiza efektywności klinicznej SUGÉ + ChT vs ChT	43
4.1. Charakterystyka zidentyfikowanego badania	43
4.2. Skuteczność kliniczna	44
4.2.1. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	45

4.2.2.	Przeżycie całkowite (OS)	46
4.2.3.	Odpowiedź na leczenie	48
4.2.4.	Czas trwania odpowiedzi na leczenie.....	49
4.3.	Bezpieczeństwo	49
5.	Pośrednia analiza efektywności klinicznej SUG + ChT względem PEMB, CEMI, ATEZ, PEMB + ChT, CEMI + ChT, NIVO + IPI + CHT or DURV + TREM + ChT	57
5.1.	Cel i podejście	57
5.2.	Ocena heterogeniczności badań włączonych do NMA	58
5.3.	Wyniki analizy pośredniej: skuteczność kliniczna	58
5.3.1.	Populacja pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$	59
5.3.2.	Populacja pacjentów z ekspresją PD-L1 $< 50\%$	60
5.3.2.1.	Populacja pacjentów z ekspresją PD-L1 w zakresie 1-49%.....	60
5.3.2.2.	Populacja pacjentów z ekspresją PD-L1 $< 1\%$	61
5.3.3.	Populacja pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$	62
5.4.	Wyniki analizy pośredniej: bezpieczeństwo	62
6.	Ocena efektywności praktycznej	66
6.1.	Cel	66
6.2.	Zakres oceny efektywności praktycznej	66
7.	Poszerzona ocena profilu bezpieczeństwa	67
7.1.	Cel	67
7.2.	Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa	67
7.3.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL	67
7.4.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie EMA, FDA, URPLWMIpB, MHRA, WHO-UMC	70
8.	Ograniczenia	73
9.	Dyskusja	76
9.1.	Wyszukiwanie	76
9.2.	Wybór komparatorów	76
9.3.	Wiarygodność zewnętrzna	77
9.4.	Wiarygodność wewnętrzna	79
9.5.	Dyskusja z opublikowanymi przeglądami	79
10.	Wnioski końcowe	80
11.	Piśmiennictwo	81

11.1.	Metodyka, wnioski, ograniczenia i dyskusja	81
11.2.	Badania włączone dla ocenianej interwencji	82
11.3.	Badania włączone dla wybranych komparatorów	83
11.4.	Badania włączone dla komparatorów niebędących przedmiotem niniejszej analizy.....	85
11.5.	Przeglądy systematyczne	87
11.6.	Dodatkowa analiza bezpieczeństwa	88
11.7.	Publikacje wyłączone z analizy dla sugemalimabu	89
11.8.	Publikacje wyłączone z analizy dla komparatorów	89
12.	Spis tabel, rysunków i wykresów	91
13.	Załączniki	101
13.1.	Wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych.....	101
13.1.1.	Strategia wyszukiwania badań wtórnych i pierwotnych dla ocenianej interwencji - aktualizacja 101	
13.1.2.	Strategia wyszukiwania dla komparatorów - aktualizacja	102
13.1.3.	Diagram wyszukiwania wg PRISMA	114
13.2.	Charakterystyka badań włączonych do przeglądu	117
13.2.1.	Charakterystyka badań dla ocenianej interwencji: GEMSTONE-302.....	117
13.2.2.	Charakterystyka badań po stronie komparatorów.....	124
13.2.3.	Charakterystyka badań dla komparatorów niebędących przedmiotem niniejszej analizy ...	159
13.3.	Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy	188
13.3.1.	Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	188
13.3.1.1.	Opis skali RoB2.....	188
13.3.2.	Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)	254
13.3.2.1.	Opis skali AMSTAR 2	254
13.3.2.2.	Wyniki oceny jakości przeglądów systematycznych	258
13.4.	Ocena heterogeniczności badań włączonych do analizy sieciowej	261
13.4.1.	Heterogeniczność metodologiczna.....	261
13.4.2.	Heterogeniczność kliniczna	264
13.5.	Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim.....	287
13.6.	Wyniki analizy pośredniej (forma graficzna, sieci zależności oraz SUCRA): skuteczność kliniczna 299	
13.6.1.	Populacja pacjentów z ekspresją PD-L1 w zakresie 1-49%	304

13.6.1.1.	Populacja pacjentów z ekspresją PD-L1 w zakresie 1-49%.....	304
13.6.1.2.	Populacja pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%	309
13.6.2.	Populacja pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥1%.....	316
13.7.	Wyniki analizy pośredniej (forma graficzna, sieci zależności oraz SUCRA): bezpieczeństwo ...	324
13.8.	Dodatkowe dane dla badania GEMSTONE-302.....	344
13.8.1.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	344
13.8.2.	Przeżycie całkowite (OS)	348
13.8.3.	Zastosowanie kolejnej terapii	352
13.8.4.	Pacjenci, którzy otrzymywali leczenie sugemalimabem przez co najmniej 2 lata	352
13.8.5.	Pacjenci z przerzutami do mózgu.....	353
13.8.6.	Pacjenci, którzy przeszli na leczenie z zastosowaniem sugemalimabu w monoterapii.....	354

Indeks skrótów

Oznaczenie	Wyjaśnienie
AE/AEs	Zdarzenie/a niepożądane (ang. <i>adverse event/events</i>)
AKL	Analiza efektywności klinicznej
ALK	Kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. <i>Anaplastic lymphoma kinase</i>)
AMSTAR	Skala do oceny jakości przeglądów systematycznych (ang. <i>A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ATEZ	Atezolizumab
bd	Brak danych
BEVA	Bewacyzumab
BICR	Niezależna zaślepią komisja centralna (ang. <i>blinded independent central review</i>)
CEMI	Cemiplimab
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ChT	Chemioterapia standardowa
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CR	Odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i>)
CTCAE	Wspólne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
DCO	Data odcięcia danych (ang. <i>data cut-off</i>)
DB	Badania podwójnie zaślepią (ang. <i>double-blind</i>)
DOR	Czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>)
DURV	Durwalumab
EBM	Medycyna oparta na faktach, medycyna oparta na dowodach (naukowych) (ang. <i>evidence-based medicine</i>)
ECOG	Skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EGFR	Receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. <i>Epidermal growth factor receptor</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EMTREE	Tezaurus Nauk Przyrodniczych Elsevier (ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i>)
EORTC QLQ-C30	Kwestionariusz oceny jakości życia (ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Version 3.0</i>)
EORTC QLQ-LC13Q	Kwestionariusz oceny jakości życia dla modułu dot. raka płuca (ang. <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire—13-item lung cancer module</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>)
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
FU	Okres obserwacji (ang. <i>follow-up</i>)

GGN	Górna granica normy (ang. <i>upper limit of normal</i>)
H2H	Porównanie bezpośrednie (ang. <i>head to head</i>)
HR	Hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia związana ze stanem zdrowia (ang. <i>health-related quality of life</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IPI	Ipilimumab
i.v.	Dożylnie (łac. <i>Intravenosa</i>)
IRC	Niezależna komisja oceny (ang. <i>independent review committee</i>)
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>Intention-to-treat</i>)
kg	Kilogram
m ²	Metr kwadratowy
MD	Średnia zmiana (ang. <i>mean difference</i>)
MeSH	Kontrolowany słownik pojęć medycznych stosowany do indeksowania artykułów w bazach danych (ang. <i>Medical Subject Headings</i>)
mg	Miligram
mies.	Miesiąc
MTC	Analiza sieciowa (ang. <i>Mixed Treatment Comparison</i>)
MW	Minimalne wymagania (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	Liczba badanych pacjentów (zrandomizowanych)
n	Liczba zdarzeń
NA	Nie dotyczy (<i>not applicable</i>)
NCCN	Narodowa Sieć Wielospecjalistycznych Centrów Onkologicznych (ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NCI-CTCAE	Skala toksyczności zgodnie z kryteriami terminologicznymi zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu Badań nad Rakiem (ang. <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
nd	Nie dotyczy
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Kształcenia Klinicznego (ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NIVO	Niwolumab
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NMPA	Chińska Narodowa Administracja Produktów Medycznych (ang. <i>National Medical Products Administration</i>)
NNH	Liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>Number needed to harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>Number needed to treat</i>)
NR	Nie raportowano (ang. <i>not reported</i>)

nsqNDRP	Niepłatkonabłonkowy niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. <i>Non-squamous cell carcinoma</i>)
OL	Badanie otwarte (ang. <i>open-label</i>)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
OR	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
ORR	Obiektywny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
p	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej)
PEMB	Pembrolizumab
PD	Progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i>)
PD-L1	Ligand receptora śmierci programowanej 1 (ang. <i>Programmed Death-Ligand 1</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)
PL	Program lekowy
PLC	Placebo
PR	Odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i>)
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
RCT	Badanie z losowym przydziałem pacjentów do grupy (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RET	Gen rekombinowany podczas transfekcji (ang. <i>Rearranged during transfection</i>)
RoB2	Skala oceny jakości badań Cochrane (ang. <i>Risk-of-Bias tool for randomized trials</i>)
ROS1	Onkogen c-ros 1 (ang. <i>C-ros oncogene 1</i>)
SAE/SAEs	Ciężkie zdarzenie/a niepożądane (ang. <i>serious adverse event/events</i>)
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
sqNDRP	Płatkonabłonkowy niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. <i>Squamous cell carcinoma</i>)
SUGE	Sugemalimab
TISL	Tislelizumab
TRAE/TRAEs	Zdarzenie/a niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment related adverse events</i>)
tyg.	Tygodnie
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
vs	W porównaniu z (ang. <i>Versus</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Cel analizy

Niniejsza analiza została przeprowadzona w celu oceny efektywności klinicznej produktu leczniczego Cejemly (sugemalimab) stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) bez mutacji aktywującej EGFR lub aberracji genomowych ALK, ROS1 lub RET. Wnioskowane warunki dotyczą refundacji w ramach programu lekowego B.6. *Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)*, zgodnie z proponowanymi kryteriami kwalifikacji.

Opracowanie wykonano na zlecenie firmy Ewopharma AG Sp. z o.o.

Metodyka i założenia

Analizę efektywności klinicznej poprzedzono oceną problemu decyzyjnego [**Error! Reference source not found.**] obejmującą opis problemu zdrowotnego i warunków dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Cejemly, przegląd wytycznych praktyki klinicznej oraz rekomendacji refundacyjnych dla ocenianej interwencji w innych krajach. Przeprowadzono również konsultacje z ekspertami klinicznymi w dziedzinie onkologii mającymi doświadczenie w leczeniu nowotworów płuc w Polsce.

Ocenę efektywności klinicznej analizowanych technologii przeprowadzono zgodnie z zasadami przeglądu systematycznego, opierając się na wytycznych Cochrane Collaboration (*Cochrane Reviewer's Handbook*) [8] oraz AOTMiT [1].

Jakość badań spełniających włączonych do przeglądu oceniono przy użyciu narzędzi właściwych dla ich metodologii. Wyniki przeanalizowano i zaprezentowano zgodnie z zasadami medycyny opartej na dowodach (EBM, ang. *Evidence Based Medicine*).

Niniejszy przegląd systematyczny literatury stanowi aktualizację dokumentu przekazanego przez Zleceniodawcę, obejmującego przegląd literatury wraz z analizą sieciową.

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie w elektronicznych bazach informacji medycznej dotyczące ocenianej interwencji – sugemalimabu w skojarzeniu z chemioterapią. Poszukiwano randomizowanych prób klinicznych, badań obserwacyjnych oraz przeglądów systematycznych. Na stronie clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu poszukiwano również nieopublikowanych badań klinicznych.

Ze względu na spodziewany brak badań bezpośrednio porównujących schemat SUGE + ChT z wybranymi w ramach APD komparatorami (pembrolizumab (PEMB), cemiplimab (CEMI), atezolizumab (ATEZ), pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią (PEMB + ChT), cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią (CEMI + ChT), niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (NIVO + IPI + ChT), durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią (DURV + TREM + ChT) poszukiwano badań umożliwiających porównanie pośrednie ocenianej interwencji z wymienionymi komparatorami.

Przeprowadzono również poszerzoną ocenę bezpieczeństwa, która polegała na identyfikacji możliwych działań/zdarzeń niepożądanych ocenianej interwencji na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMI PB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz WHO Uppsala Monitoring Center.

Wyniki wyszukiwania doniesień naukowych

Wyniki aktualizacji wyszukiwania dla ocenianej interwencji

Na podstawie przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania dla leku Cejemly stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych z przerzutowym NDRP bez mutacji aktywującej EGFR lub aberracji genomowych ALK, ROS1 lub RET autorzy raportu NMA [7] zidentyfikowali 1 randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne: GEMSTONE-302 oraz 9 przeglądów systematycznych (*Liu 2023, Chen 2023, Li 2023, Pang 2023, Wenfan 2023, Zhao 2022, Zhao 2023, Mei 2023, Liang 2024*). W ramach aktualizacji wyszukiwania dla ocenianej interwencji nie zidentyfikowano żadnego nowego badania spełniającego kryteria włączenia do analizy. Zidentyfikowano natomiast 3 przeglądy systematyczne (*Liu 2025a, Liu 2025b, Fu 2025*).

W badaniu GEMSTONE-302 porównywano skuteczność i bezpieczeństwo sugemalimabu skojarzonego z chemioterapią opartą na pochodnych platyny z chemioterapią opartą na pochodnych platyny.

Wyniki aktualizacji wyszukiwania dla komparatorów

W raporcie przekazanym przez Zleceniodawcę do analizy sieciowej zostało włączonych 10 badań dla komparatorów spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej. Dodatkowo autorzy NMA włączyli do sieci porównań 9 badań, które uwzględniały komparatory niebędące przedmiotem niniejszej analizy. W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego otrzymanego od Zleceniodawcy przeprowadzonego w ramach niniejszej analizy klinicznej nie odnaleziono żadnego nowego randomizowanego badania klinicznego spełniającego kryteria włączenia do porównania pośredniego. Zidentyfikowano i włączono natomiast 1 nową publikację do wcześniej uwzględnionego badania Checkmate 9LA (*Carbone 2025*), w której przedstawiono wyniki dla dłuższego okresu *follow-up*.

Wyniki

Porównanie bezpośrednie sugemalimabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią (SUGE + ChT) vs chemioterapia w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych z przerzutowym NDRP

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa SUGE + ChT vs ChT przeprowadzona na podstawie badania GEMSTONE-302, podczas mediany okresu obserwacji wynoszącej 43,5 mies. dla SUGE + ChT oraz 43,0 mies. dla ChT wskazuje, iż:

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

- Terapia SUGE + ChT jest związana ze **statystycznie istotną redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu o 51%** w porównaniu z placebo (HR=0,49; 95% CI: 0,39; 0,60), przy wydłużeniu mediany **PFS o 4,1 miesiący** (9,0 mies. vs 4,9 mies);
- Leczenie SUGE + ChT wykazało statystycznie istotną poprawę w zakresie PFS. Wyrażna separacja krzywych PFS obserwowana jest już po ~2 mies. od randomizacji i została utrzymana w dalszej obserwacji;
- Odsetek pacjentów, którzy przeżyli bez progresji choroby 4 lata od randomizacji (4-letni PFS), w ramieniu ocenianej interwencji wynosił **12,4%**, natomiast w grupie komparatora nie udało się go oszacować; wskazano jedynie, że nie przekracza on wartości 2,2%.

Przeżycie całkowite (OS)

- Zastosowanie SUGE + ChT **istotnie statystycznie redukuje ryzyko wystąpienia zgonu o 32%** względem pacjentów stosujących ChT; HR=0,68 (95% CI: 0,54; 0,85);
- Zastosowanie SUGE + ChT jest skuteczniejszą w porównaniu z ChT opcją terapeutyczną w leczeniu pacjentów z przerzutowym NDRP, co przekłada się bezpośrednio na **wydłużenie mediany przeżycia całkowitego o 8,3 miesiąca** (SUGE + ChT: 25,1 mies. vs ChT: 16,9 mies.);
- Leczenie SUGE + ChT wykazało statystycznie poprawę w zakresie OS. Wyrażna separacja krzywych przeżycia obserwowana jest już po ~6 mies. od randomizacji i została utrzymana w dalszej obserwacji;
- Odsetki pacjentów, z 3-letnim przeżyciem, jak i odsetki pacjentów, którzy z 4-letnim przeżyciem były znacząco wyższe w ramieniu SUGE + ChT vs ChT i wynosiły odpowiednio 37,8% vs 26,6% dla 3-letniego przeżycia oraz 32,1% vs 17,3% dla 4-letniego przeżycia.

Odpowiedź na leczenie wg RECIST 1.1.

- Wyniki przeprowadzonej analizy statystycznej wskazują na istotnie statystycznie wyższą szansę wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie w grupie SUGE + ChT względem osób leczonych ChT. Obliczony iloraz szans wynosi 2,58 (95% CI: 1,74; 3,80) i **jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z sugemalimabem**.
- Częstość występowania częściowej odpowiedzi na leczenie była niższa w grupie sugemalimabu w porównaniu do samej chemioterapii. Iloraz szans wynosi 2,54 (95%CI: 1,72; 3,75) i **jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych ocenianą interwencją**.
- W przypadku stabilizacji choroby obliczony iloraz szans był istotny statystycznie na korzyść komparatora.
- Dla porównania SUGE + ChT vs ChT nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie oraz progresji choroby.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)

- Zastosowanie sugemalimabu w skojarzeniu z chemioterapią skutkuje dłuższą, względem pacjentów leczonych wyłącznie chemioterapią, medianą czasu trwania odpowiedzi na leczenie (9,9 mies. vs 4,4 mies.). Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była o ponad 5 miesięcy dłuższa wśród pacjentów leczonych SUGE + ChT niż otrzymujących ChT. Uzyskane wyniki są korzystne dla pacjentów otrzymujących leczenie ocenianą interwencją.

Ocena bezpieczeństwa

- Należy podkreślić, że profil bezpieczeństwa sugemalimabu na dzień odcięcia danych 15 maja 2023 r. pozostawał zgodny z wcześniejszymi okresowymi analizami (DCO: 15 marca 2021 r., DCO: 22 listopada 2021), przy czym nie zaobserwowano nowych sygnałów bezpieczeństwa ani dodatkowych zgonów związanych z leczeniem;
- Połączenie sugemalimabu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny było dobrze tolerowane. Dodanie sugemalimabu nie zwiększało częstości występowania zdarzeń niepożądanych typowo związanych ze schematami chemioterapii, a zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania w grupie sugemalimabu miały w większości charakter 1–2 stopnia i były ogólnie zgodne z dobrze znanym profilem inhibitorów punktów kontrolnych układu odpornościowego (ICI).

- W przypadku większości analizowanych punktów końcowych z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa nie wykazano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi ramionami w ramach badania GEMSTONE-302. Na podstawie przeprowadzonej analizy wykazano statystycznie istotne różnice pomiędzy porównywanymi grupami (SUGE + ChT vs ChT) na korzyść grupy kontrolnej w przypadku następujących punktów końcowych: TRAEs, AEs związane z układem odpornościowym, AEs prowadzące do przerwania leczenia, TEAEs prowadzące do przerwania leczenia, AEs prowadzące do przerwania leczenia SUGE/PL, TRAEs prowadzące do przerwania leczenia SUGE/PL, przerwanie leczenia z powodu AEs, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej o 1-2 stopniu nasilenia, wysypka o 1-2 stopniu nasilenia, zmęczenie o 1-2 stopniu nasilenia oraz niedoczynności tarczycy o 1-2 stopniu nasilenia.

Porównawcza analiza skuteczności klinicznej SUGE + ChT względem wybranych komparatorów (PEMB, CEMI, ATEZ) stosowanych w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych z przerzutowym NDRP i ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ - porównanie pośrednie

Przeprowadzona w oparciu o wyniki metaanalizy sieciowej ocena skuteczności klinicznej dla porównania uwzględniającego wyniki dla SUGE + ChT vs wybrane komparatory, wskazuje, iż:

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

- Pomędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi SUGE + ChT vs PEMB, CEMI oraz ATEZ nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia progresji choroby lub zgonu. Należy podkreślić, że pomimo braku uzyskania progu istotności statystycznej, **kierunek wyników jest korzystny** dla pacjentów leczonych schematem z sugemalimabem ($HR < 1$).

Przeżycie całkowite (OS)

- Brak jest istotnych statystycznie różnic w zakresie redukcji ryzyka zgonu dla wszystkich rozpatrywanych porównań tj. SUGE + ChT vs PEMB, CEMI oraz ATEZ. Pomimo braku uzyskania progu istotności statystycznej, **kierunek wyników jest korzystny** dla pacjentów leczonych schematem z sugemalimabem ($HR < 1$).

Porównawcza analiza skuteczności klinicznej SUGE + ChT względem wybranych komparatorów (PEMB + ChT, NIVO + IPI + ChT, DURV + TREM + ChT) stosowanych w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych z przerzutowym NDRP i ekspresją PD-L1 $< 50\%$ - porównanie pośrednie

Populacja pacjentów z ekspresją PD-L1 $< 50\%$ ze względu na sposób raportowania wyników została podzielona w analizie na wyniki dla populacji z ekspresją PD-L1 1-49% oraz $< 1\%$.

Przeprowadzona w oparciu o wyniki metaanalizy sieciowej ocena skuteczności klinicznej dla porównania uwzględniającego wyniki dla SUGE + ChT vs wybrane komparatory w **populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 1-49%**, wskazuje, iż:

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

- Pomędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi SUGE + ChT vs NIVO + IPI + ChT oraz PEMB + ChT nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia progresji choroby lub zgonu. Należy podkreślić, że pomimo braku uzyskania progu istotności statystycznej, **kierunek wyników jest korzystny** dla pacjentów leczonych schematem z sugemalimabem ($HR < 1$).

Przeżycie całkowite (OS)

- Brak jest istotnych statystycznie różnic w zakresie redukcji ryzyka zgonu dla wszystkich rozpatrywanych porównań tj. SUGЕ + ChT vs PEMB, vs NIVO + IPI + ChT, PEMB + ChT oraz DURV + TREM + ChT. Pomimo braku uzyskania progu istotności statystycznej, w przypadku porównania ocenianej interwencji z DURV + TREM + ChT oraz NIVO + IPI + ChT **kierunek wyników jest korzystny** dla pacjentów leczonych schematem z sugemalimabem (HR<1).

Przeprowadzona w oparciu o wyniki metaanalizy sieciowej ocena skuteczności klinicznej dla porównania uwzględniającego wyniki dla SUGЕ + ChT vs wybrane komparatory w **populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%** wskazuje, iż:

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

- Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku progresji choroby lub zgonu pomiędzy schematem SUGЕ + ChT a porównywanymi opcjami terapeutycznymi (NIVO + IPI + ChT, PEMB + ChT oraz DURV + TREM + ChT). Pomimo braku osiągnięcia progu istotności statystycznej, kierunek efektu we wszystkich porównaniach wskazuje na potencjalną **korzyść z zastosowania schematu z sugemalimabem** (HR <1).

Przeżycie całkowite (OS)

- Brak jest istotnych statystycznie różnic w zakresie **redukcji ryzyka zgonu** we wszystkich analizowanych porównaniach, tj. SUGЕ + ChT vs NIVO + IPI + ChT, SUGЕ + ChT vs PEMB + ChT oraz SUGЕ + ChT vs DURV + TREM + ChT. Należy podkreślić, że pomimo braku osiągnięcia progu istotności statystycznej, w przypadku porównań SUGЕ + ChT vs DURV + TREM + ChT oraz SUGЕ + ChT vs PEMB + ChT obserwowany kierunek efektu (HR < 1) sugeruje potencjalną **korzyść dla pacjentów leczonych schematem z sugemalimabem**.

Obiektywna odpowiedź na leczenie

- Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi (SUGЕ + ChT vs NIVO + IPI + ChT oraz SUGЕ + ChT vs DURV + TREM + ChT) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie obiektywnej odpowiedzi na leczenie. Jednak kierunek wyników jest **korzystny dla pacjentów leczonych schematem z sugemalimabem (OR>1)**.

Porównawcza analiza skuteczności klinicznej SUGЕ + ChT względem wybranego komparatora (CEMI + ChT) stosowanych w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych z przerzutowym NDRP i ekspresją PD-L1 ≥1% - porównanie pośrednie

Przeprowadzona w oparciu o wyniki metaanalizy sieciowej ocena skuteczności klinicznej dla porównania uwzględniającego wyniki dla SUGЕ + ChT vs CEMI + ChT, wskazuje, iż:

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

- Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi SUGЕ + ChT vs CEMI + ChT nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia progresji choroby lub zgonu. Należy podkreślić, że pomimo braku istotności statystycznej, obserwowany kierunek efektu (HR <1) sugeruje potencjalną **korzyść dla pacjentów leczonych schematem z sugemalimabem**

Przeżycie całkowite (OS)

- Brak jest istotnych statystycznie różnic w zakresie redukcji ryzyka zgonu dla porównania SUGЕ + ChT vs CEMI + ChT

Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)

- Brak jest istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie dla porównania SUGE + ChT vs CEMI + ChT

Porównawcza analiza bezpieczeństwa SUGE + ChT względem wybranych komparatorów (PEMB, CEMI, ATEZ, PEMB + ChT, CEMI + ChT, NIVO + IPI + ChT, DURV + TREM + ChT) stosowanych w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych z przerzutowym NDRP - porównanie pośrednie

Na podstawie przeprowadzonej analizy sieciowej wykazano:

- Obliczone w wyniku metaanalizy sieciowej ilorazy szans wystąpienia **zdarzeń niepożądanych ogółem (AEs)** dla porównań SUGE + ChT vs CEMI, PEMB + ChT, CEMI + ChT, DURV + TREM + ChT oraz NIVO + IPI + ChT oraz) nie wykazały istotności statystycznej;
- W przypadku porównań SUGE + ChT vs CEMI, PEMB + ChT, CEMI + ChT oraz NIVO + IPI + ChT obliczone w wyniku metaanalizy sieciowej ilorazy szans wystąpienia **zdarzeń niepożądanych ogółem stopnia 3–5** nie wykazują istotności statystycznej. Należy jednak podkreślić, że w porównaniach z PEMB + ChT, CEMI + ChT oraz NIVO + IPI + ChT obserwowany kierunek efektu ($OR < 1$) wskazuje na potencjalnie niższą szansę wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem stopnia 3–5 w grupie leczonej schematem z sugemalimabem;
- Odnotowano brak istotnych statystycznie różnic w zakresie wystąpienia **ciężkich zdarzeń niepożądanych** pomiędzy schematem SUGE + ChT a ocenianymi komparatorami w preferowanym modelu random. W porównaniu z NIVO + IPI + ChT oraz DURV + TREM + ChT obserwowany kierunek efektu ($OR < 1$) sugeruje potencjalnie niższą szansę wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie leczonej sugemalimabem;
- Wyniki metaanalizy sieciowej w modelu random wskazują na istotnie wyższą szansę wystąpienia **zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs ogółem)** w przypadku schematu SUGE + ChT w porównaniu z cemiplimabem w monoterapii, co jest zgodne z oczekiwanym profilem bezpieczeństwa, ponieważ monoterapia zwykle wiąże się z mniejszą częstością zdarzeń niepożądanych. W przypadku pozostałych porównań – SUGE + ChT vs PEMB, SUGE + ChT vs CEMI + ChT, SUGE + ChT vs PEMB + ChT, SUGE + ChT vs NIVO + IPI + ChT oraz SUGE + ChT vs DURVA + TREM + ChT – obliczone ilorazy szans nie osiągnęły progu istotności statystycznej;
- Wyniki przeprowadzonej analizy sieciowej wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia **zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia** pomiędzy wszystkimi porównywanymi opcjami terapeutycznymi tj. SUGE + ChT vs CEMI + ChT, SUGE + ChT vs PEMB + ChT, SUGE + ChT vs NIVO + IPI + ChT oraz SUGE + ChT v. DURV + TREM + ChT. W przypadku AEs prowadzących do przerwania leczenia uzyskane wyniki są korzystny dla pacjentów leczonych schematem z sugemalimabem w przypadku porównania z PEMB + ChT;
- Wyniki metaanalizy sieciowej w modelu random nie wykazały istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia **zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu** pomiędzy schematem SUGE + ChT a analizowanymi komparatorami. W przypadku AEs prowadzących do zgonu uzyskane wyniki są korzystne dla pacjentów leczonych schematem z sugemalimabem w przypadku porównania z PEMB + ChT oraz DURV + TREM + ChT;
- Schemat SUGE + ChT nie wykazuje istotnych statystycznie różnic w zakresie zdarzeń niepożądanych związanych z układem odpornościowym w porównaniu z PEMB, PEMB + ChT ani DURV + TREM + ChT.

Obserwowane kierunki efektu sugerują, że uzyskane wyniki są korzystne dla pacjentów leczonych schematem z sugemalimabem w przypadku porównania z PEMB oraz DURV + TREM + ChT.

Wyniki dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa potwierdziła, że sugemalimab (produkt leczniczy Cejemly) stosowany w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych z przerzutowym NDRP bez mutacji aktywującej EGFR lub aberracji genomowych ALK, ROS1 lub RET dobrze tolerowanym o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

- Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL najczęściej odnotowywanymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) były: niedokrwistość (77,5%), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (34,0%), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (32,0%), wysypka (26,2%), hiperlipidemia (21,6%), hiperglikemia (18,4%), hiponatremia (16,8%), hipokaliemia (15,6%), białkomocz (14,0%), ból brzucha (13,8%), zmęczenie (13,3%), ból stawów (12,2%), niedoczulica (11,5%), niedoczynność tarczycy (10,3%) i hipokalcemia (10,1%).
- Według informacji zamieszczonych na stronie EMA, sugemalimab znajduje się na liście leków objętych dodatkowym monitorowaniem, ponieważ zawiera nową substancję czynną, która nie była zawarta w żadnym innym produkcie leczniczym dopuszczonym do obrotu w UE, a ponadto jest nowym lekiem biologicznym. Wobec powyższego, charakterystyka produktu leczniczego oraz ulotka dla pacjenta zawierają informację, że lek podlega dodatkowemu monitorowaniu, co umożliwi szybką identyfikację nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa.
- Dodatkowo, przeszukano bazę EudraVigilance prowadzoną przez EMA pod kątem wystąpienia zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących. Zidentyfikowano łącznie 5 zgłoszeń (aktualność danych: 14.09.2025) dotyczących sugemalimabu.
- W bazie VigiAccess prowadzonej przez WHO, w dniu 14.09.2025 r. odnotowano 2 przypadki działań niepożądanych leku Cejemly.
- Na stronie MHRA zidentyfikowano informacje dotyczące stosowania leku Cejemly. Profil bezpieczeństwa uznano za zgodny z oczekiwanym, a MHRA podkreśliła konieczność jego dalszego monitorowania. Wskazano, że działania niepożądane są możliwe do kontrolowania w praktyce klinicznej, nie wydając dodatkowych ostrzeżeń ani ograniczeń poza standardowymi zaleceniami dotyczącymi immunoterapii. Nie zidentyfikowano nowych sygnałów bezpieczeństwa.

Wnioski końcowe

Sugemalimab jest przeciwciałem monoklonalnym anty-PD-L1, którego skuteczność i bezpieczeństwo oceniano w badaniu fazy III GEMSTONE-302. Badanie to wykazało, że dodanie sugemalimabu do chemioterapii istotnie wydłuża czas przeżycia wolnego od progresji, a także przeżycie całkowite w porównaniu do samej chemioterapii. Korzyści kliniczne obserwowano również w zakresie odsetka obiektywnych odpowiedzi, a uzyskane wyniki były spójne w analizach podgrup. Co istotne, w długoterminowej obserwacji efekt terapeutyczny utrzymywał się, co potwierdza trwałość uzyskanych odpowiedzi i długofalową skuteczność terapii immunologicznej.

W celu porównania sugemalimabu z innymi dostępnymi opcjami terapeutycznymi przeprowadzono analizę pośrednią w ramach sieciowej metaanalizy. Wyniki tej analizy wskazały, że skuteczność schematu sugemalimabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią jest co najmniej porównywalna do innych

immunoterapii dopuszczonych do stosowania w pierwszej linii leczenia przerzutowego NDRP (m.in. pembrolizumab, cemiplimab, atezolizumab, niwolumab z ipilimumabem w skojarzeniu z chemioterapią oraz durwalumab z tremelimumabem i chemioterapią). Chociaż nie stwierdzono istotnych różnic statystycznych pomiędzy porównywanymi interwencjami, w wielu analizach obserwowano korzystny kierunek efektu dla sugemalimabu.

Działania niepożądane leku Cejemly są zgodne z oczekiwaniami w odniesieniu do tego rodzaju leku podawanego wraz z chemioterapią. Nie odnotowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Uwzględniając powyższe, należy stwierdzić, że sugemalimab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym NDRP bez mutacji aktywującej EGFR lub aberracji genomowych ALK, ROS1 lub RET. Wykazane w badaniu istotne korzyści kliniczne w stosunku do samej chemioterapii, porównywalna skuteczność względem innych immunoterapii oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa uzasadniają refundację leku Cejemly w ramach programu lekowego B.6.

1. Metodyka analizy

1.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) dotyczącymi oceny technologii medycznych [1], wytycznymi *Cochrane Collaboration* (*Cochrane Reviewer's Handbook*) [8] oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków – Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań dla analiz uwzględnianych we wnioskach refundacyjnych [3]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymaganiami AOTMiT niniejsza analiza obejmuje:

- analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu danych klinicznych według aktualnych standardów *Cochrane Collaboration* [8],
- ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań z zakresu praktyki klinicznej.

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono według metodyki przeglądu systematycznego stosowanej w raportach HTA w następujących etapach:

- Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:

(P – *population*) grupy pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny,

(I – *intervention*) interwencji zdrowotnej (procedury lub produktu leczniczego z określonym sposobem dawkowania i innymi cechami definiującymi technologię medyczną będącą przedmiotem decyzji),

(C – *comparators*) interwencji porównawczych, czyli komparatorów (technologii, które w największym stopniu zostaną zastąpione przez ocenianą interwencję, tzw. „aktualna praktyka”),

(O – *outcomes*) efektów zdrowotnych będących przedmiotem oceny (klinicznie istotnych wyników, których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia),

(S – *study design*) rodzajów badań, które pozwalają uzyskać wiarygodne dane na temat efektywności klinicznej ocenianej interwencji (najlepszą ocenę skuteczności zapewniają dobrze zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją; w ocenie bezpieczeństwa istotny jest także długi okres obserwacji i duża liczebność próby).

Analizę problemu decyzyjnego przedstawiono w osobnym dokumencie [**Error! Reference source not found.**];

- Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, które obejmuje:

- sformułowanie kryteriów włączenia i wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS,
 - konstrukcję strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego,
 - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu,
 - systematyczną selekcję badań naukowych na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji;
- Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników;
- Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy;
- Analiza jakościowa:
 - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu,
 - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*);
- Analiza ilościowa:
 - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach randomizowanych,
 - wykonanie zestawień tabelarycznych wyników dla ocenianych punktów końcowych dla analizowanych opcji terapeutycznych, w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównań bezpośredniego i pośredniego (np. brak badań RCT dla komparatora);
- Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi PRISMA [9];
- Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych;
- Wnioski końcowe.

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

1.2. Pytanie kliniczne

Przedmiotem analizy jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności oraz bezpieczeństwa) produktu leczniczego Cejemly (substancja czynna: sugemalimab) stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) bez mutacji aktywującej EGFR lub aberracji genomowych ALK, ROS1 lub RET. Wnioskowane warunki dotyczą refundacji w ramach programu lekowego B.6. *Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka płucnej (ICD-10: C45)*, zgodnie z proponowanymi kryteriami kwalifikacji [15].

W ramach analizy klinicznej porównywano sugemalimab (SUGE) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny (SUGE + ChT):

- z terapiami immunologicznymi dostępnymi w leczeniu pierwszej linii u pacjentów z przerzutowym NDRP bez zmian molekularnych w ramach programu lekowego B.6. *Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka płucnej (ICD-10: C45)* [15];
- z chemioterapią (ChT) stosowaną w pierwszej linii w rozważanej populacji pacjentów.

Analizowana populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym dla produktu leczniczego Cejemly i rozpatrywana w analizie jest zgodna ze wskazaniem do stosowania produktu leczniczego Cejemly [5] oraz kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego B.6. *Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka płucnej (ICD-10: C45)*. Szczegóły przedstawiono w APD [Error! Reference source not found.].

Opracowanie wykonano na zlecenie firmy Ewopharma AG Sp. z o.o.

1.3. Kryteria włączenia i wyłączenia badań z przeglądu

Predefiniowane kryteria włączenia badań opracowano na podstawie schematu PICOS.

Wnioskodawca dostarczył dokument, w którym przedstawiono wyniki przeglądu systematycznego literatury oraz wyniki przeprowadzonej analizy sieciowej dla wskazanego poniżej schematu PICO. Przeprowadzono aktualizację wyszukiwania dla interwencji oraz komparatorów. Szczegóły przedstawiono w Rozdziale 1.4.

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego – schemat PICOS

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli z przerzutowym NDRP bez mutacji aktywującej EGFR lub aberracji genomowych ALK, ROS1 lub RET, spełniający kryteria kwalifikacji do leczenia w pierwszej linii w ramach proponowanego programu lekowego.	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Interwencja	Sugemalimab (produkt leczniczy Cejemly) stosowany w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w dawkowaniu zgodnym z ChPI [5] oraz z zapisami proponowanego programu lekowego [15].	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Komparatory	Komparatory główne: 1. Pacjenci z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$: ▪ pembrolizumab (PEMB), ▪ atezolizumab (ATEZ), ▪ cemiplimab (CEMI). 2. Pacjenci z ekspresją PD-L1 $< 50\%$:	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia

	- pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią (PEMB + ChT), - niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem oraz krótkim schematem chemioterapii (NIVO + IPI + ChT), - durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią (DURV + TREM + ChT). 3. Pacjenci z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$: - cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią (CEMI + ChT). Komparator dodatkowy (posiłkowy)^: - Chemioterapia oparta na pochodnych platyny* (niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1)	
Punkty końcowe	Skuteczność kliniczna: - Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); - Przeżycie całkowite (OS); - Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), całkowita odpowiedź (CR), częściowa odpowiedź na leczenie (PR), stabilizacja choroby (SD) lub progresja choroby (PD); - Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR); - Zastosowanie kolejnej terapii. Bezpieczeństwo: - Zdarzenia niepożądane ogółem (ang. <i>adverse events</i>) oraz AEs 3-5 stopnia nasilenia; - Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem (<i>treatment-related adverse events</i>; TRAEs); - Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (ang. <i>serious AEs</i>) oraz ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem (ang. <i>serious AEs</i>); - Zdarzenia niepożądane związane z układem odpornościowym (ang. <i>immune-related AEs</i>, irAEs); - Zdarzenia niepożądane (AEs lub TRAEs) prowadzące do: przerwania leczenia ogółem; przerwania leczenia SUGE lub ChT; - Zdarzenia niepożądane (AEs) prowadzące do redukcji dawki ChT; - Zdarzenia niepożądane (AEs lub TRAEs) prowadzące do zgonu; - Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych; - Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 1-2 stopnia wg NCI-CTCAE występujące u $\geq 10\%$ pacjentów; - Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 3 oraz 4 stopnia wg NCI-CTCAE (TEAEs ≥ 3 stopnia) występujące u $\geq 2\%$ pacjentów.	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Typy badań	- Randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną; - Przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria PICOS w zakresie populacji i interwencji**; - Badania obserwacyjne (efektywność praktyczna)**.	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Statusy publikacji	- Publikacje w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innych); - Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej wraz z doniesieniami konferencyjnymi, w przypadku, gdyby prezentowały dodatkowe lub uaktualnione wyniki badań^	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia

*Pacjenci, którzy nie zostali zakwalifikowani do leczenia w ramach programu lekowego (niezależnie od ekspresji PD-L1), mogą otrzymywać chemioterapię (ChT), która jest refundowana w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu: nowotwór złośliwy oskrzela i płuca; ^W przypadku dostępu do pełnego tekstu, abstrakty opublikowane przed datą publikacji głównej (pełnego tekstu) nie zawierające dodatkowych/istotnych danych zostaną wykluczone z analizy, a doniesienia konferencyjne zawierające dodatkowe/istotne wyniki

upublicznione po dacie publikacji głównej zostaną uwzględnione w ramach niniejszej analizy; ^^Komparator dodatkowy na potrzeby przeprowadzenia analizy pośredniej; **Odnoszą się tylko wyłącznie dla ocenianej interwencji

Ponadto, w ramach **poszerzonej analizy bezpieczeństwa** analizowane będą:

- profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL Cejemly,
- informacje dotyczące bezpieczeństwa dostępne na stronach URPL, EMA, FDA, WHO-UMC itp.

Podczas wyszukiwania badań pierwotnych uwzględniono również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię odnalezionych badań klinicznych. Przeprowadzono także konsultacje z producentem leku.

1.4. Metody identyfikacji badań

Niniejszy przegląd systematyczny literatury stanowi aktualizację dokumentu otrzymanego od Zleceniodawcy, obejmującego przegląd literatury wraz z analizą sieciową [7]. W przeprowadzonej analizie sieciowej [7] uwzględniono również komparatory niebędące przedmiotem niniejszej analizy (tj. komparatory nier refundowane w Polsce w analizowanym wskazaniu).

Wyszukiwanie w raporcie otrzymanym od Zleceniodawcy [7] dla wybranych komparatorów (patrz schemat PICO) przeprowadzono (data ostatniego wyszukiwania):

- 17 grudnia 2024 r. dla ocenianej interwencji (sugemalimabu);
- 19 grudnia 2024 r. dla pembrolizumabu (PEMB, PEMB + ChT), atezolizumabu (ATEZ), cemiplimabu (CEMI, CEMI + ChT) oraz dla niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (NIVO + IPI + ChT);
- 19 marca 2025 r. dla durwalumabu stosowanego w skojarzeniu z tremelimumabem oraz chemioterapią (DURV + TREM + ChT).

Dla komparatorów niebędących przedmiotem niniejszej analizy daty ostatniego wyszukiwania:

- 19 grudnia 2024 r. dla ATEZ + ChT, ATEZ + BEVA + ChT;
- 4 lutego 2025 r. dla tislelizumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią (TISL + ChT);

Szczegółowe informacje dotyczące przeprowadzonego wyszukiwania znajdują się w dokumencie otrzymanym od Zleceniodawcy [7].

W związku z powyższym konieczne było zatem przeprowadzenie wyszukiwania uzupełniającego od daty ostatnich wyszukiwań.

1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano produkt leczniczy Cejemly (sugemalimab) stosowany w skojarzeniu z chemioterapią w pierwszej linii leczenia przerzutowego NDRP bez mutacji aktywującej EGFR lub aberracji genomowych ALK, ROS1 lub RET.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz

- rejestry badań klinicznych:
 - <http://www.clinicaltrials.gov>;
 - <http://www.clinicaltrialsregister.eu>.

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole’a (OR). Pomiędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w załączniku (rozdział 13.1).

Ostatnie wyszukiwanie w bazach medycznych dla ocenianej interwencji (SUGE + ChT) oraz komparatorów zostało przeprowadzone dn. 12.08.2025 r (aktualizacja). W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez dwoje analityków (■■■■■). Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązano by je z udziałem trzeciego analityka (■■■) na drodze konsensusu.

Na etapie selekcji publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, okresu obserwacji, liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych ani typu publikacji. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji – włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym), zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1].

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA [9].

1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia niepublikowanych badań dotyczących ocenianej interwencji (Cejemly, sugemalimab) przeszukano następujące rejestry badań klinicznych: www.clinicaltrials.gov oraz www.clinicaltrialsregister.eu. Wyszukiwanie wykonano zgodnie z formatem bazy danych, wpisując w oknie dialogowym słowa kluczowe: *sugemalimab OR Cejemly OR CS1001*.

W wyniku przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono łącznie 26 rekordów (26 badań w bazie *Clinicaltrials.gov* oraz 0 badań w bazie *Clinicaltrialsregister.eu*).

Zidentyfikowano 1 badanie spełniające kryteria włączenia do analizy: GEMSTONE-302 (NCT03789604). Szczegółowy opis przedstawiono poniżej.

Tabela 2. Charakterystyka badania odnalezonego w rejestrze badań klinicznych (data wyszukiwania: 12.08.2025 r.)

Identyfikator badania	Rodzaj badania	Populacja	Interwencje	Komentarz
NCT03789604 (GEMSTONE-302)	RCT, III fazy, <i>double-blind</i>	Dorośli z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) bez mutacji aktywującej EGFR lub aberracji genomowych ALK, ROS1 lub RET (N=479)	SUGE + ChT vs ChT (leczenie pierwszego rzutu)	Badanie GEMSTONE-302 (badanie opublikowane) Włączone do analizy
	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03789604			

1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji oraz metodyki badań pierwotnych. Następnie w publikacjach naukowych poszukiwano wyników przedstawionych w formie:

- Danych jakościowych:
 - kryteria włączenia pacjentów do badania;
 - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione, itp.);
 - przyjęta definicja punktu końcowego;
 - metoda oceny punktu końcowego;
 - okres obserwacji.
- Danych ilościowych:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy, lub parametry OR/HR;
 - dla zmiennych ciągłych: wartości średnie z miarami rozrzutu, wyjściowe i w okresie obserwacji, średnia zmiana oraz dane dotyczące różnic między grupami, wielkości efektu i istotności statystycznej różnic.

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostały przeprowadzone niezależnie przez dwoje analityków przy użyciu ujednoliconych formularzy.

1.6. Ocena jakości danych

1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [8]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia, w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników

systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest:

- określenie, w jakim stopniu można ufać wynikom poszczególnych badań i metaanaliz.
- ograniczenie wpływu badań obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzanie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwoje analityków przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku (rozdział 13.3). Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem trzeciego analityka.

Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka występowania błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (RoB2), według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [8, 12] oraz w publikacji *Sterne 2019* [10].

Skala RoB2 pozwala na ocenę wpływu metodologii zastosowanej w badaniach klinicznych na jego wiarygodność w zakresie kilku kluczowych aspektów badania, pogrupowanych w ramach 5 domen uwzględniających:

- **Domena 1:** Ryzyko błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji (sposób generowania kodu, który pozwala na losowy przydział pacjentów do poszczególnych ramion terapeutycznych w procesie randomizacji oraz ukrycie kodu alokacji pacjentów, ocena heterogeniczności populacji w poszczególnych ramionach terapeutycznych pod względem kluczowych z punktu widzenia rozpatrywanego problemu zdrowotnego cech demograficznych oraz klinicznych pacjentów);
- **Domena 2:** Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych/ zaplanowanych interwencji (zaślepienie uczestników oraz personelu uczestniczącego w badaniu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych);
- **Domena 3:** Ryzyko błędu systematycznego wynikające z brakujących danych (analiza kompletności wyników);
- **Domena 4:** Ryzyko błędu systematycznego związane z metodą pomiaru wyników dla ocenianego punktu końcowego (ocena metody pomiaru punktu końcowego, porównywalność stosowanych metod i kryteriów we wszystkich ocenianych ramionach terapeutycznych);
- **Domena 5:** Ryzyko błędu systematycznego związanego z selektywnym raportowaniem wyników (analiza wyników z określonym pierwotnie protokołem badania).

Ryzyko błędu systematycznego w każdym z obszarów oceniane jest za pomocą zdefiniowanych pytań kontrolnych w oparciu o informacje uwzględnione w publikacji i dodatkowych materiałach źródłowych uwzględnionych w przeglądzie. Udzielone przez badacza odpowiedzi mają wskazywać na ocenę ryzyka błędu systematycznego w ramach każdej domeny dla punktu końcowego.

Ryzyko błędu systematycznego w przypadku każdej z domen definiowane jest jako niskie, pośrednie (pewne ograniczenia, ang. *some concerns*) lub wysokie.

Końcowa ocena dotycząca wiarygodności metodologicznej ocenianej próby klinicznej uzależniona jest od poszczególnych ocen uzyskanych w każdej z domen przy założeniu, iż najniżej oceniona domena determinuje całościową ocenę w skali RoB2 [8, 10, 12].

Jakość przeglądów systematycznych została oceniona w ramach rekomendowanej przez AOTMiT skali AMSTAR II (*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews II*) [11].

Ponadto, każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne HTA [1].

Ocenę wiarygodności badań przeprowadzano wyłącznie dla publikacji pełnotekstowych (nie oceniano badań dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów lub streszczeń konferencyjnych).

Aktualne formularze oceny wiarygodności badań i przeglądów systematycznych zamieszczono w załączniku (Rozdział 13.3.1, Rozdział 13.3.2.1)

1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna odnosi się do stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono na podstawie następujących elementów:

- reprezentatywność badanej próby dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- zgodność interwencji badanej z interwencją stosowaną w praktyce (np. możliwość zapewnienia w polskim systemie zdrowotnym elementów opieki medycznej podobnych do tych w badaniu klinicznym);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu zaobserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

1.7. Analiza ilościowa

1.7.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi HTA, wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [1].

Wszystkie niezbędne obliczenia wykonano przy użyciu specjalnie przygotowanych arkuszy kalkulacyjnych *Microsoft Excel*. Formuły do obliczania parametrów statystycznych i ich przedziałów ufności zostały wprowadzone zgodnie z zalecanymi metodami [8, 13, 14]. Metaanalizę dla porównań bezpośrednich oraz analizę heterogeniczności statystycznej przeprowadzono na podstawie wytycznych opracowanych przez *Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration* [8].

1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (ang. *odds ratio*, OR) przy czym, jeśli autorzy badania przedstawili wyniki jako procentowa różnica efektu

leczenia/ryzyka (ang. *treatment effect/risk difference*), w pierwszej kolejności wykorzystywano te dane, które były skorygowane na pewne zmienne określone w metodyce badania. Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla [8], z wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

Zaletę „parametrów względnych” (OR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [8].

Dla punktów końcowych, w przypadku, których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru *number needed to treat* (NNT), alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: NNH – *number needed to harm*.

Wielkość efektu dla wyników względnych w postaci częstości lub liczby zdarzeń przedstawiono w sposób opisowy.

1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności - wartości różnicy średnich (ang. *mean difference; difference in means*, MD) – dla średnich zmian względem wartości wyjściowej. Niektóre wyniki dostępne były w postaci median zmian, zatem przedstawiono dostępne i obliczone przez autorów badań wyniki dla różnic median zmian.

1.7.4. Wyniki typu „czas do wystąpienia”

Dla zmiennych typu „czas do wystąpienia” (ang. *time to event*) zwykle podaje się wartość hazardu względnego (ang. hazard ratio, HR). HR stanowi iloraz hazardu w grupie eksperymentalnej oraz hazardu w grupie porównywanej (kontrolnej), przy czym hazard oznacza chwilowe ryzyko (potencjał) zajścia zdarzenia (np. zgonu) pod warunkiem, że jeszcze ono nie wystąpiło. Hazard względny jest preferowaną miarą porównawczej skuteczności dla punktów końcowych określających czas do wystąpienia zdarzenia z uwagi na częste występowanie dla tego typu danych obserwacji uciętych (tzw. cenzurowanie), uniemożliwiające przeprowadzenie wiarygodnego porównania za pomocą zwykłego ryzyka względnego (RR).

Do bezpośredniego obliczenia parametru HR wymagane są dane z poziomu pacjenta, tj. czasy wystąpienia zdarzenia (oraz czasy dla obserwacji uciętych) dla każdego pacjenta w porównywanych grupach. W większości przypadków dane z poziomu pacjenta nie są prezentowane w publikacjach. W przypadku braku informacji o wartości HR w publikacji opisującej badanie kliniczne, w pewnych przypadkach możliwe jest przybliżone obliczenie hazardu względnego metodami pośrednimi z wykorzystaniem dodatkowych informacji zawartych w publikacji (jak np. łączna liczba zdarzeń, wartość *p*).

1.8. Metaanaliza statystyczna

1.8.1. Porównanie pośrednie

W przypadku braku odpowiednich badań bezpośrednio porównujących technologię ocenianą i komparator, efektywność kliniczną planowano ocenić stosując metodę porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora – tzw. analiza metodą porównania pośredniego.

Warunkiem porównania pośredniego jest dostępność wiarygodnych badań klinicznych, w których zestawiane technologie badano w odniesieniu do tej samej, trzeciej interwencji (placebo lub aktywna interwencja). Zaleca się dokładną analizę metodyki badań oraz ocenę różnic w zakresie stosowanej trzeciej interwencji, otrzymujących ją populacji i badanych punktów końcowych. Zidentyfikowane różnice należy przedstawić w formie zestawienia tabelarycznego. Jeżeli różnice zostaną uznane za zbyt duże, należy odstąpić od obliczania wyników, gdyż takie porównanie byłoby mało wiarygodne.

Heterogeniczność metodologiczna może dotyczyć sposobu przedstawienia wyników dot. różnicy średnich zmian. Mogą one zostać przedstawione w postaci średnich arytmetycznych lub średnich obliczonych metodą najmniejszych kwadratów. Jej istota tkwi w podziale (stratyfikacji) badanej populacji, następnie obliczeniu średniej różnicy w każdej grupie podziału i ostatecznie średniej ze wszystkich średnich różnic poszczególnych grup podziału. Obliczenia wykonane tą metodą mogą dawać nieporównywalne wyniki do rezultatów osiągniętych metodą średniej arytmetycznej oszacowanej w oparciu o dane wyjściowe tej samej grupy pacjentów. Zatem, w przypadku różnic metodologicznych w sposobie raportowania wyników dla ocenianych punktów końcowych w poszczególnych porównaniach bezpośrednich przeprowadzenie porównania pośredniego w sposób wiarygodny nie jest możliwe.

W przypadku braku badań umożliwiających porównanie pośrednie przez wspólną grupę referencyjną zdecydowano się na jakościowe zestawienie danych (ang. *unadjusted comparison*), pochodzących bezpośrednio z badań klinicznych, bez dopasowania wyjściowych charakterystyk włączonych pacjentów. Warunkiem takiego porównania jest homogeniczność porównywanych badań, w szczególności w zakresie populacji pacjentów objętych badaniami.

Szczegółowe założenia dotyczące metodyki analizy sieciowej zostały szczegółowo opisane w dokumencie otrzymanym od Zleceniodawcy [7].

2. Wyniki przeglądu badań wtórnych – opublikowane przeglądy systematyczne

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1] należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, aby odnaleźć badania z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności przypisuje się przeglądom systematycznym (z metaanalizą lub bez niej), które są zgodne z problemem klinicznym pod względem punktów końcowych, populacji i komparatora, pod warunkiem ich aktualności oraz zgodności z wytycznymi przeprowadzania takich badań. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych – przeglądów systematycznych (z lub bez metaanalizy) oraz raportów HTA.

Przeszukano następujące bazy badań wtórnych:

- *Cochrane Library* przez Ovid (baza *Cochrane Database of Systematic Reviews*),
- *MEDLINE* przez Ovid,
- *EMBASE* przez Ovid.

Aktualne wyszukiwanie artykułów w wymienionych bazach medycznych przeprowadzono w dniu 12.08.2025 r. W wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły zamieszczone w bazach do daty wyszukiwania („*present*”).

Poniżej przedstawiono opublikowane badania wtórne spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych.

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w dokumencie Zleceniodawcy zidentyfikowano 9 przeglądów systematycznych:

- Liu T., Wu S., Fang W., Li H., Su L., Qi G., Li H., & Liu Y. (2023). Identifying optimal first-line immune checkpoint inhibitors based regimens for advanced non-small cell lung cancer without oncogenic driver mutations: A systematic review and network meta-analysis. *PloS one*, 18(4), e0283719. [64]
- Chen, X., Zhao, M. and Tian, L. (2023). Economic evaluation of five first-line PD-(L)1 inhibitors for treating non-squamous non-small cell lung cancer in China: A cost-effectiveness analysis based on network meta-analysis. *Frontiers in Pharmacology*. 2023. [65]
- Li, Y., Liang, X., Li, H., Chen, X., Pan, X. and Wei, P. (2023). Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors for advanced non-small cell lung cancer with or without PD-L1 selection: A systematic review and network meta-analysis. *Chinese Medical Journal*. 2023. 136(18)(2156-2165. [66]
- Pang, L. L., Gan, J. D., Huang, Y. H., Liao, J., Zhuang, W. T., Ali, W. A. S., Hong, S. D., Zhang, L. and Fang, W. F. (2023). Role of antiangiogenic agents in first-line treatment for advanced NSCLC in the era of immunotherapy. *BMC Cancer*. 2023. 23(1) [67]
- Wenfan, F., Manman, X., Xingyuan, S., Zeyong, J., Jian, Z. and Lu, D. (2023). Comparison of the profiles of first-line PD-1/PD-L1 inhibitors for advanced NSCLC lacking driver gene mutations: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2023. [68]
- Zhao, M., Shao, T., Ren, Y., Zhou, C. and Tang, W. (2022). Identifying optimal PD-1/PD-L1 inhibitors in first-line treatment of patients with advanced squamous non-small cell lung cancer in China: Updated systematic review and network meta-analysis. *Frontiers in Pharmacology*. 2022. [69]

- Zhao M, Shao T, Chi Z and Tang W (2023) Effectiveness and cost-effectiveness analysis of 11 treatment paths, seven first-line and three second-line treatments for Chinese patients with advanced wild-type squamous non-small cell lung cancer: A sequential model. *Front. Public Health* 11:1051484. [70]
- Mei, T., Wang, T., Deng, Q. and Gong, Y. (2023). The safety of combining immune checkpoint inhibitors and platinum-based chemotherapy for the treatment of solid tumors: A systematic review and network meta-analysis. *Frontiers in Immunology*. 2023. [71]
- Liang, X., Xiao, H., Li, H., Chen, X. and Li, Y. (2024). Adverse events associated with immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer: a safety analysis of clinical trials and FDA pharmacovigilance system. *Frontiers in Immunology*. 2024. [72]

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji wyszukiwania odnaleziono 3 przeglądy systematyczne:

- Liu, L., Yan, Y., Wang, Y., Li, Z., Yang, L., Yu, K. and Zhao, Z. Comparative efficacy and safety of first-line PD-1/PD-L1 inhibitors in immunotherapy for non-small cell lung cancer: A network meta-analysis. *Oncology Letters*. 2025. 29(3) (*Liu 2025a*) [73]
- Liu, Z., Wang, Z., Zhu, J., Tao, H., Huang, Z., Han, L., Patel, A. J. and Hu, Y. Comparative outcomes of first-line PD-1/PD-L1 inhibitors plus chemotherapy for advanced squamous non-small cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials. *Translational Lung Cancer Research*. 2025. 14(2)(563-574. (*Liu 2025b*) [74]
- Fu J, Yan Y-D, Wan X, Sun X-F, Ma X-M, Su Y-J. (2025) A network comparison on efficacy and safety profiling of PD-1/PD-L1 inhibitors in first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Front Pharmacol*. 2025 Jan 6;15:1516735. [75]

W poniżej tabeli zestawiono metodykę, kryteria selekcji i najważniejsze wyniki i wnioski zidentyfikowanych przeglądów systematycznych.

Tabela 3. Wyniki przeglądu badań wtórnych

Autor	Metodyka	PICO	Wyniki i wnioski
Fu 2025 [75] Podtyp wg AOTMiT: IA Ocena w skali AMSTAR-2: niska	Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów PD-1/PD-L1 w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z zaawansowanym NDRP Synteza wyników: ilościowa. Bazy informacji medycznej: PubMed, Embase, Cochrane Library Data ostatniego przeszukania: 1 października 2023	Populacja: Pacjenci z wcześniej nieleczonym zaawansowanym lub przerzutowym NDRP Oceniane interwencje: Inhibitory PD-1/PD-L1 stosowane jako monoterapia lub w skojarzeniu z innymi lekami jako ramie interwencyjne (włączono 27 schematów leczenia) Punkty końcowe: • PFS • OS • ORR • Drugorzędowy punkt końcowy: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem Rodzaj badań: Badania RCT III fazy	Włączone badania: 29 badań (18 885 pacjentów) Najważniejsze wyniki i wnioski: • W populacji ogółem terapia z zastosowaniem sugemalimabu przyczyniła się do istotnego statystycznie wydłużenia PFS w porównaniu do chemioterapii (HR=0,48 [95% CI: 0,31; 0,73]). • W populacji ogółem terapia z zastosowaniem sugemalimabu przyczyniła się również do istotnego statystycznie wydłużenia OS w porównaniu do chemioterapii (HR=0,65 [95% CI: 0,50; 0,84]). • Terapia sugemalimabem istotnie poprawiała ORR w porównaniu z samą chemioterapią (OR=2,58 [95% CI: 1,74; 3,80]). • W przypadku TRAEs ≥ 3 stopnia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy SUG + ChT a ChT.
Liu 2025a [73] Podtyp wg AOTMiT: IA Ocena w skali AMSTAR-2: umiarkowana	Cel: Rozszerzenie zakresu poprzednich NMA poprzez uwzględnienie szerszej gamy inhibitorów PD-1/PD-L1 zatwierdzonych do leczenia pierwszego rzutu zaawansowanego NDRP, co pozwala na bardziej kompleksową ocenę dostępnych terapii. Ponadto w niniejszym badaniu oceniono szerszy zakres wyników, co umożliwia bardziej wszechstronną analizę zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa.	Populacja: Populacja obejmuje pacjentów z NDRP w stadium III lub IV, u których diagnoza została potwierdzona histologicznie lub cytologicznie, którzy otrzymali leczenie z zastosowaniem PD-1/PD-L1 (sintilimab, tislelizumab, camrelizumab, niwolumab, pembrolizumab, atezolizumab, sugemalimab, durwalumab, cemiplimab lub toripalimab) Oceniane interwencje: sintilimab, tislelizumab, camrelizumab, niwolumab, pembrolizumab, atezolizumab, sugemalimab, durwalumab, cemiplimab lub toripalimab	Włączone badania: 34 badania (31 935 pacjentów) Najważniejsze wyniki i wnioski: • Pod względem OS oraz PFS sugemalimab wykazał istotnie lepsze wyniki w porównaniu z placebo. Camrelizumab i sugemalimab uzyskały najlepsze wyniki pod względem całkowitego przeżycia (OS), z wartościami SUCRA wynoszącymi odpowiednio 0,76 i 0,72. W porównaniu z innymi ICIs wykazano porównywalną skuteczność.

Autor	Metodyka	PICO	Wyniki i wnioski
	Synteza wyników: ilościowa. Bazy informacji medycznej: PubMed, Embase, Cochrane Library Data ostatniego przeszukania: 31 maja 2023 roku	Punkty końcowe: Ocena długoterminowa: OS i PFS Ocena krótkoterminowa: ORR, wskaźnik kontroli choroby (DCR) Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs) w stopniu ≥ 3 lub zdarzenia niepożądane związane z odpowiedzią immunologiczną (irAEs) w stopniu ≥ 3. Rodzaj badań: RCT III fazy, w których liczba pacjentów w jednej grupie (suma wszystkich grup dawkowania) przekracza 50 osób.	- Z perspektywy chińskiego systemu opieki zdrowotnej stosowanie sugemalimabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny jako leczenia pierwszej linii u chorych na płaskonabłonkowego lub niepłaskonabłonkowego przerzutowego NDRP może być bardziej opłacalne niż stosowanie placebo w połączeniu z chemioterapią opartą na platynie. Czynniki to sugemalimab wartościową opcją terapeutyczną, poprawiającą wyniki leczenia pacjentów przy jednoczesnym uwzględnieniu jej ekonomicznej zasadności w praktyce klinicznej. - Dobór inhibitora PD-1/PD-L1 powinien być dostosowany do indywidualnych potrzeb pacjenta, z uwzględnieniem równowagi między skutecznością a profilem bezpieczeństwa.
Liu 2025b [74] Podtyp wg AOTMiT: IA Ocena w skali AMSTAR-2: niska	Cel: Identyfikacja optymalnego schematu leczenia pierwszego rzutu z zastosowaniem inhibitorów PD-1/PD-L1 w połączeniu z chemioterapią dla zaawansowanego płaskonabłonkowego NDRP. Synteza wyników: ilościowa. Bazy informacji medycznej: PubMed, Embase, Web of Science, ClinicalTrials.gov Data ostatniego przeszukania: 16 października 2024 roku	Populacja: Dorośli pacjenci z zaawansowanym płaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), którzy nie byli wcześniej leczeni Oceniane interwencje: Inhibitory PD-1/PD-L1 w połączeniu z ChT, ChT Punkty końcowe: - PFS - OS - ORR - Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-5 Rodzaj badań: RCT	Włączone badania: 9 badań włączonych do metaanalizy (3210 pacjentów) Najważniejsze wyniki i wnioski: - W odniesieniu do inhibitorów PD-L1, sugemalimab zapewnił najlepsze całkowite przeżycie (OS) w porównaniu z samą chemioterapią (HR=0,61; 95% CrI: 0,43; 0,86). - Pod względem przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wyniki skuteczności skojarzeń inhibitorów PD-1/PD-L1 były zbliżone do tych uzyskanych dla całkowitego przeżycia (OS). Sugemalimab w połączeniu z chemioterapią był drugą terapią, która daje najlepsze korzyści spośród wszystkich inhibitorów PD-1/PD-L1 (HR=0,37; 95% CrI: 0,26; 0,52).

Autor	Metodyka	PICO	Wyniki i wnioski
			- Pod względem PFS sugemalimab i camrelizumab wykazały największe korzyści spośród sześciu analizowanych schematów leczenia skojarzonego, dla których dostępne były dane — zarówno u pacjentów z ekspresją PD-L1 <1% (sugemalimab: HR=0,33; 95% CrI: 0,18; 0,59), jak i u pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥1% (sugemalimab: HR=0,33; 95% CrI: 0,22; 0,50). - Wyniki te mogą stanowić punkt odniesienia dla klinicystów i pacjentów przy wyborze optymalnego schematu leczenia pierwszego rzutu. Należy jednak uwzględnić różnice w czasie obserwacji, charakterystyce populacji pacjentów oraz dostępności leków w różnych regionach.
Liu 2023 [64] Podtyp wg AOTMiT: IA Ocena w skali AMSTAR-2: krytycznie niska	Cel: Porównanie różnych schematów leczenia 1L w zakresie krótko- i długoterminowych PFS i OS u pacjentów z zaawansowanym NDRP bez onkogennych mutacji. Synteza wyników: ilościowa. Bazy informacji medycznej: PubMed, Biblioteka Cochrane, Embase, WHO International Clinical Trials Registry Platform; Materiały konferencyjne: WCLC, ASCO, EMSO i Chińskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (CSCO) Data ostatniego przeszukania: 1 kwietnia 2022 r.	Populacja: Pacjenci z zaawansowanym NDRP bez onkogennych mutacji, bez wcześniejszego leczenia Oceniane interwencje: Immunoterapia obejmująca wszystkie obecnie znane ICI: PEMB, ATEZ, IPI, NIVO, AVEL, SINT, DURV, TREM, TISL, TORI, SUGE, CAMR, itd. Punkty końcowe: - PFS - OS - ORR - Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem Rodzaj badań: Badania randomizowane III fazy (32 badania)	Włączone badania: 32 badania Najważniejsze wyniki i wnioski: - W populacji ogółem terapia z zastosowaniem sugemalimabu przyczyniła się do istotnego statystycznie wydłużenia PFS w porównaniu do chemioterapii (HR=0,54 [95% CI: 0,41; 0,70]). - W populacji ogółem terapia z zastosowaniem sugemalimabu przyczyniła się również do istotnego statystycznie wydłużenia OS w porównaniu do chemioterapii (HR=0,66 [95% CI: 0,45; 0,98]). - Terapia sugemalimabem istotnie poprawiała ORR w porównaniu z samą chemioterapią.

Autor	Metodyka	PICO	Wyniki i wnioski
Chen 2023 [65] Podtyp wg AOTMiT: IA Ocena w skali AMSTAR-2: krytycznie niska	Cel: Ocena efektywności kosztowej pięciu terapii anty-PD-L1 (SINT, CAMR, ATEZ, PEMB, SUGE w połączeniu z ChT) stosowanych w pierwszej linii leczenia zaawansowanego nieptłaskonabłonkowego NDRP z perspektywy chińskiego systemu opieki zdrowotnej Synteza wyników: ilościowa. Bazy informacji medycznej: MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Web of Science i ClinicalTrials.gov Data ostatniego przeszukania: 20 października 2022 r.	Populacja: Chińscy pacjenci w wieku powyżej 18 lat, z rozpoznaniem zaawansowanego nieptłaskonabłonkowego NDRP, bez wcześniejszego leczenia Oceniane interwencje: Zatwierdzone lub proponowane kombinacje PD-(L)1-blokerów i ChT w pierwszej linii leczenia pacjentów z nieptłaskonabłonkowym NDRP w Chinach, ChT (jedynie z udziałem pemetreksedu i platyny) Punkty końcowe: • PFS • OS • Zdarzenia niepożądane (stopień 3-5) Rodzaj badań: Zakończone badania randomizowane III fazy	Włączone badania: 5 badań Najważniejsze wyniki i wnioski: • W oparciu o założenie stałego HR dla całkowitego przeżycia dla sugemalimabu uzyskano HR wynoszący 0,84 (w porównaniu z chemioterapią).
Li 2023 [66] Podtyp wg AOTMiT: IA Ocena w skali AMSTAR-2: umiarkowana	Cel: Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wszystkich obecnie dostępnych metod leczenia ICI u pacjentów z zaawansowanym NDRP w celu określenia optymalnych schematów leczenia Synteza wyników: ilościowa. Bazy informacji medycznej: PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE i Embase Data ostatniego przeszukania: 8 sierpnia 2022 r.	Populacja: Pacjenci z zaawansowanym NDRP (stadium III lub IV) Oceniane interwencje: 26 schematów leczenia: CEMI, PEMB, NIVO, ATEZ, DURV, AVEL, NIVO + IPI, PEMB + IPI, DURV + TREM, DARA + ATEZ, SINT + PBC, PEMB + PBC, SUGE + PBC, CAMR + PBC, ATEZ + PBC, NIVO + PBC, IPI + PBC, DURV + PBC, TISL + PBC, ATEZ + BEVA + PBC, NIVO + IPI + PBC, DURV + TREM + PBC, PEMB + DTX, BEVA + PLB, PBC, DTX Punkty końcowe: • Pierwszorzędowe wyniki: OS, PFS • Wyniki drugorzędowe: ORR, AE (dowolny stopień lub stopień ≥3)	Włączone badania: 40 badań (22 526 pacjentów) Najważniejsze wyniki i wnioski: • Leczenie z zastosowaniem przeciwciał anty-PD-1 zapewniło lepsze całkowite przeżycie w porównaniu z terapią opartą na przeciwciałach anty-PD-L1. • Połączenie inhibitorów punktów kontrolnych układu odpornościowego (ICI) z chemioterapią opartą na związkach platyny okazało się skuteczniejsze niż monoterapia ICI, jednak dodanie PBC wiązało się ze zwiększoną toksycznością leczenia. • Wykazano istotnie statystyczną poprawę w zakresie PFS u pacjentów stosujących

Autor	Metodyka	PICO	Wyniki i wnioski
		Rodzaj badań: RCT	SUGE + PBC w porównaniu z PBC (HR=0,54 [0,41; 0,93]). Nie wykazano natomiast istotnej statystycznie różnicy w odniesieniu do OS pomiędzy sugemalimabem a pozostałymi komparatorami.
Pang 2023 [67] Podtyp wg AOTMiT: IA Ocena w skali AMSTAR-2: niska	Cel: Zbadanie roli leków antyangiogennych w zaawansowanym NDRP Synteza wyników: ilościowa. Bazy informacji medycznej: PubMed, Embase, Cochrane Library i Web of science Data ostatniego przeszukania: 2 czerwca 2021 r.	Populacja: Pierwsza linia leczenia zaawansowanego NDRP Oceniane interwencje: 27 schematów leczenia: 1) ChT, 2) Leki antyangiogenetyczne plus ChT: BEVA + ChT, AXIT + ChT, ENDO + ChT, CEDI + ChT, MOTE + ChT, SORA + ChT, RAMU + ChT, THAL + ChT; 3) ICI w monoterapii: ATEZ, PEMB, CEMI, DURV, NIVO 4) ICI plus ChT: ATEZ + ChT, IPI + ChT, CAMR + ChT, PEMB + ChT, SUGE + ChT, SINT + ChT, TISL + ChT, 5) ICI (podwójny agent): DURV + TREM, NIVO + IPI, PEMB + IPI, NIVO + IPI + ChT 6) Leki antyangiogenetyczne + ICI + ChT: ATEZ + BEVA + ChT, NIVO + BEVA + ChT Punkty końcowe: • PFS • OS • ORR • Toksyczność (stopień 3-4) Rodzaj badań: RCT, analizy opłacalności	Włączone badania: 74 badania (25 046 pacjentów) Najważniejsze wyniki i wnioski: - Wyniki sugerują, że ICI + ChT skutkują potencjalnie dłuższym przeżyciem, lepszymi wynikami opłacalności i porównywalnymi profilami bezpieczeństwa w porównaniu z antyangio-ChT. - U pacjentów z zaawansowanym płaskonabłonkowym rakiem płuca żaden z badanych schematów leczenia nie wydłużył istotnie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), z wyjątkiem terapii SUGE + ChT (HR = 0,33; 95% CI: 0,11–1,0). - Wyniki przeglądu mogą uzupełnić obecny standard opieki i posłużyć do opracowania przyszłych badań klinicznych dotyczących leczenia pierwszego rzutu pacjentów z zaawansowanym NDRP.
Wenfan 2023 [68] Podtyp wg AOTMiT: IA	Cel: Określenie najlepszego schematu immunoterapii 1L dla pacjentów z NDRP i różnych podgrup. Synteza wyników: ilościowa.	Populacja: Pierwsza linia leczenia pacjentów z zaawansowanym NDRP bez mutacji genu kierującego Oceniane interwencje: ChT, ATEZ, CEMI, DURV, NIVO, PEMB, ATEZ + ChT, ATEZ, ATEZ + BEVA + ChT, BEVA + ChT,	Włączone badania: 28 badań (17 702 pacjentów) Najważniejsze wyniki i wnioski:

Autor	Metodyka	PICO	Wyniki i wnioski
Ocena w skali AMSTAR-2: krytycznie niska	Bazy informacji medycznej: PubMed, Embase, Cochrane Data ostatniego przeszukania: 14 grudnia 2021 r.	CAMR + ChT, CEMI + ChT, DURV + ChT, DURV + TREM + ChT, DURV + TREM, NIVO + ChT, NIVO + BEVA + ChT, NIVO + IPI, NIVO + IPI + ChT, PEMB + ChT, PEMB + IPI, TISL + ChT, TORI + ChT, SINT + ChT, SUGE + ChT Punkty końcowe: - OS - PFS - ORR - Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem Rodzaj badań: RCT	- Schemat SUGE + ChT wykazał istotnie lepsze wyniki w zakresie OS w porównaniu z samą chemioterapią (HR = 0,67; 95% CI: 0,47; 0,96). - Schemat SUGE + ChT wykazał istotnie lepsze wyniki w zakresie PFS w porównaniu z samą chemioterapią (HR = 0,48; 95% CI: 0,3; 0,77). - Schemat SUGE + ChT wykazał istotnie lepsze wyniki w zakresie ORR w porównaniu z samą chemioterapią (HR = 2,58; 95% CI: 1,31; 5,11). - Sugemalimab był jedną z najlepszych opcji terapeutycznych dla pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym pod względem OS oraz PFS.
Zhao 2022 [69] Podtyp wg AOTMiT: IA Ocena w skali AMSTAR-2: niska	Cel: Pośrednie porównanie skuteczności inhibitorów PD-(L)1 w celu dostarczenia dowodów do podjęcia decyzji klinicznej i o umieszczeniu leków na chińskiej liście refundacyjnej Synteza wyników: ilościowa. Bazy informacji medycznej: PubMed, Embase, ClinicalTrials.Gov; Abstrakty: ESMO, ASCO, WCLC Data ostatniego przeszukania: kwiecień 2022 r.	Populacja: Pacjenci ≥ 18 lat z NDRP w stadium IIIB–IV otrzymujący immunoterapię 1L, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1 Oceniane interwencje: ChT, PEMB + ChT, ATEZ + ChT, SINT + ChT, CAMR + ChT, TISL + ChT, SUGE + ChT, TORI + ChT Punkty końcowe: - OS - PFS - SAE (stopień 3-5) Rodzaj badań: Badania kliniczne fazy III (zakończone i z dostępnymi danymi)	Włączone badania: 7 badań (2640 pacjentów) Najważniejsze wyniki i wnioski: - Sugemalimab wykazał przewagę zarówno pod względem współczynnika hazardu (HR), jak i długoterminowych korzyści w zakresie przeżycia u chińskich pacjentów z zaawansowanym płaskonabłonkowym rakiem płuca. - W przypadku OS najlepszy wynik uzyskano dla porównania SUGE + ChT vs ChT (HR=0,48; 95% CI: 0,32; 0,73). - W przypadku PFS również najlepszy wynik uzyskano dla porównania SUGE + ChT vs ChT (HR=0,33; 95% CI: 0,24; 0,45). - Sugemalimab cechował się również najmniejszą częstością poważnych zdarzeń niepożądanych (ang. severe). OR względem ChT wynosił 1,11 (95% CI: 0,42; 2,91).
Zhao 2023 [70]	Cel: Ocena skuteczności i opłacalności sekwencji leczenia zaawansowanego,	Populacja: Dorośli (w wieku ≥ 18 lat) chińscy pacjenci, z histologicznie potwierdzonym płaskonabłonkowym	Włączone badania: 8 RCT

Autor	Metodyka	PICO	Wyniki i wnioski
Podtyp wg AOTMiT: IA Ocena w skali AMSTAR-2: niska	łaskonabłonkowego NDRP typu dzikiego, zalecanych przez wytyczne Chińskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, z perspektywy chińskiego systemu opieki zdrowotnej Synteza wyników: ilościowa. Bazy informacji medycznej: PubMed, Embase, ClinicalTrials.Gov, ESMO, ASCO, WCLC Data ostatniego przeszukania: maj 2022	NDRP typu dzikiego w stadium IIIB-IV niezależnie od ekspresji PD-L1, (pierwsza i druga linia leczenia). Oceniane interwencje: Standardowa ChT (cisplatyna/karboplatyna + gemcytabina/ DTX/paklitaksel; nedaplatyna + DTXI; paklitaksel z platyną + PEMB; paklitaksel i platyną + TISL; paklitaksel z platyną + CAMR; platyna w połączeniu z gemcytabiną + SINT; paklitaksel i platyna + SUGE. Punkty końcowe: - OS - PFS Rodzaj badań: RCT	Najważniejsze wyniki i wnioski: - Sugemalimab w połączeniu z chemioterapią SC jest jednym z dostępnych schematów leczenia pierwszej linii dla pacjentów z zaawansowanym płaskonabłonkowym NSCLC - Wyniki mogą pomóc klinicyście w podejmowaniu optymalnych decyzji w leczeniu zaawansowanego płaskonabłonkowego NDRP i dostarczyć dowodów opartych na wartości do podejmowania decyzji w chińskim systemie opieki zdrowotnej. Jednak nadal potrzebne są dane długoterminowe i dowody z bezpośredniego porównania, aby potwierdzić wyniki.
Mei 2023 [71] Podtyp wg AOTMiT: IA Ocena w skali AMSTAR-2: niska	Cel: Zbadanie profili toksyczności i klas bezpieczeństwa różnych schematów skojarzonych opartych na ICI Synteza wyników: ilościowa. Bazy informacji medycznej: PubMed, EMBASE, Web of Science, Biblioteka Cochrane Data ostatniego przeszukania: marzec 2022 r.	Populacja: Pacjenci z guzami litymi Oceniane interwencje: 16 opcji leczenia: SUGE + ChT, ATEZ, ATEZ + ChT, PEMB, NIVO + IPI, NIVO+ IPI + ChT, DURV + ChT, TORI + ChT, SINT + ChT, PEMB + ChT, CAMR + ChT, IPI + ChT, TISL + ChT, NIVO + ChT, ChT, Punkty końcowe: - AE (dowolny stopień) - AE (stopień 3 lub wyższy) - specyficzne AE Rodzaj badań: Badania z randomizacją fazy II i fazy III	Włączone badania: 33 RCT (19 012 pacjentów z rakiem) Najważniejsze wyniki i wnioski: W przypadku sugemalimabu nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w przypadku AEs ogółem oraz AEs ≥ 3 stopnia w porównaniu do większości opcji terapeutycznych, za wyjątkiem porównania z ATEZ oraz PEMB. Należy jednak zauważyć, że ATEZ i PEMB były stosowane w monoterapii, podczas gdy sugemalimab podawany był w skojarzeniu z chemioterapią.
Liang 2024 [72] Podtyp wg AOTMiT: IA	Cel: Ocena immunologicznych zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem poszczególnych strategii ICI dla NDRP oraz rzeczywistych danych dotyczących nadzoru nad	Populacja: Pacjenci z NDRP Oceniane interwencje: ChT, strategie ICI, w tym: ATEZ, ATEZ + BEVA + ChT, ATEZ + ChT, ATEZ + DARA, AVE, TISL, TISL + ChT, SUGE + ChT,	Włączone badania: 51 RCT (26 958 pacjentów) Najważniejsze wyniki i wnioski: Częstość AEs 3-5 stopnia związanych z leczeniem była wyższa dla porównania

Autor	Metodyka	PICO	Wyniki i wnioski
Ocena w skali AMSTAR-2: niska	bezpieczeństwem farmakoterapii z Systemem Zgłaszania Zdarzeń Niepożądanych w odniesieniu do zgłaszanych przypadków związanych z ICI AE w praktyce klinicznej Synteza wyników: ilościowa. Bazy informacji medycznej: Pubmed, Embase, Cochrane CENTRAL Data ostatniego przeszukania: 20 października 2023 r.	SINT, SINT + ChT, PEMB + IPI, PEMB + ChT, PEMB, NIVO, NIVO + BEVA + ChT, NIVO + IPI, NIVO + IPI + ChT, IPI + ChT, DURV, DURV + TREM + ChT, DURV + TREM, DURV + ChT, DOST + ChT, CEMI + ChT, CEMI, CAMR + ChT, BEVA + ChT, ChT Punkty końcowe: - wszelkie TRAE lub irAE (stopień nasilenia 1-5), - ciężkie TRAE lub irAE (stopień 3-5) - wyniki drugorzędowe: TRAE i irAE specyficzne dla każdego SOC Rodzaj badań: RCT	sugemalimabu z monoterapiami (PEMB, CEMI, ATEZ), natomiast pomiędzy SUGE + ChT a ChT, CEMI + ChT, PEMB + ChT i NIVO + IPI + ChT nie odnotowano istotnych statystycznie różnic. W przypadku porównania z DURV + TREM + ChT odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść SUGE + ChT. Opierając się na wynikach tego badania, klinicyści będą w stanie lepiej zrozumieć potencjalne zdarzenia niepożądane i będą w stanie wcześniej interweniować, jeśli wystąpią.

1L: pierwsza linia; AE: zdarzenie niepożądane; CSCO: Chińskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; OUN: ośrodkowy układ nerwowy; DCR: wskaźnik kontroli choroby; ICI: inhibitor immunologicznych punktów kontrolnych; IrAE: zdarzenie niepożądane związane z układem immunologicznym; PD-L1: programowany ligand śmierci 1; AVEL: awelumab; AXIT, aksytynib; CAMR: kamrelizumab; CEDI: Cediranib; DARA: daratumumab; DOST: dostarlimab; DTX: docetaksel; ENDO: endostar; MOTE: motesanib; PBC: chemioterapia oparta na platynie; PENP: penpulimab; RAMU: ramucyrumab; SINT: sintilimab; SORA: sorafenib;; THAL: talidomid; TORI: toripalimab; TISL

3. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

3.1. Wyniki wyszukiwania dla interwencji

Niniejsza analiza kliniczna stanowi aktualizację analizy sieciowej otrzymanej od Zleceniodawcy [7].

Biorąc pod uwagę predefiniowane kryteria (PICOS) zdefiniowane w metodyce niniejszego przeglądu systematycznego, włączeniu podlegały pierwotne, randomizowane badania kliniczne porównujące efektywność kliniczną schematu SUG + ChT względem wybranych **komparatorów głównych** tj. pembrolizumabu stosowanego w monoterapii (PEMB), cemiplimabu stosowanego w monoterapii (CEMI), atezolizumabu stosowanego w monoterapii (ATEZ), pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią (PEMB + CHT); cemiplimabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią (CEMI + CHT), niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (NIVO + IPI + ChT) oraz durwolumabu stosowanego w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią (DURV + TREM + ChT) oraz **komparatora dodatkowego** tj. chemioterapii (ChT) w populacji dorosłych pacjentów w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) bez mutacji aktywującej EGFR lub aberracji genomowych ALK, ROS1 lub RET.

Na podstawie przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania dla leku Cejemly stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych z przerzutowym NDRP bez mutacji aktywującej EGFR lub aberracji genomowych ALK, ROS1 lub RET autorzy raportu zidentyfikowali jedno randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne: GEMSTONE-302 [7]. W badaniu GEMSTONE-302 porównywano skuteczność i bezpieczeństwo **sugemalimabu skojarzonego z chemioterapią opartą na pochodnych platyny z chemioterapią opartą na pochodnych platyny**. Badanie zostało opisane w 10 publikacjach.

Tabela 4. Publikacje włączone do analizy klinicznej – wyniki wyszukiwania dla ocenianej interwencji

L.p.	Publikacja	Typ publikacji	Referencja
Badanie GEMSTONE-302			
1.	Zhou 2025*	Publikacja pełnotekstowa	[20]
2.	Zhou 2022a	Publikacja pełnotekstowa	[21]
3.	Zhou 2023	Publikacja pełnotekstowa	[22]
4.	Zhou 2022b	Poster konferencyjny	[23]
5.	Zhou 2024a	Poster konferencyjny	[24]
6.	Zhou 2024b	Abstrakt konferencyjny	[25]
7.	Zhou 2020	Abstrakt konferencyjny	[26]
8.	Zhou 2021	Abstrakt konferencyjny	[27]
9.	NCT03789604	Raport z clinicaltrials.gov	[28]

*Publikacja główna

Nie zidentyfikowano natomiast randomizowanych badań klinicznych porównujących efektywność kliniczną sugemalimabu w skojarzeniu z chemioterapią względem komparatorów głównych w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych z przerzutowym NDRP bez mutacji aktywującej EGFR lub aberracji genomowych ALK, ROS1 lub RET.

W ramach aktualizacji wyszukiwania dla ocenianej interwencji nie zidentyfikowano żadnego nowego badania spełniającego kryteria włączenia do analizy.

Konieczne zatem było, zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań [3], przeprowadzenie oddzielnego wyszukiwania systematycznego celem identyfikacji badań dla zidentyfikowanych komparatorów. Szczegółowe wyniki wyszukiwania dla komparatorów opisano w Rozdziale 3.2.

3.2. Wyniki wyszukiwania dla komparatorów

Otrzymany od Zleceniodawcy dokument z porównaniem pośrednim przeprowadzonym metodą NMA [7] uwzględnił 10 badań dla komparatorów spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej. Ponadto autorzy NMA włączyli do sieci porównań 9 badań, które uwzględniają komparatory niebędące przedmiotem niniejszej analizy.

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego otrzymanego od Zleceniodawcy przeprowadzonego w ramach niniejszej analizy klinicznej nie odnaleziono żadnego nowego randomizowanego badania klinicznego spełniającego kryteria włączenia do analizy klinicznej i porównania pośredniego NMA [7]. Zidentyfikowano i włączono natomiast 1 nową publikację do wcześniej uwzględnionego badania Checkmate 9LA (Carbone 2025), w której przedstawiono wyniki dla dłuższego okresu *follow-up*. W ramach aktualizacji wyszukiwania zidentyfikowano również kilka publikacji do badań, które nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszej analizy NMA. Zostały one przedstawione w liście publikacji wykluczonych wraz z przedstawieniem powodów wykluczenia.

Tabela 5. Badania włączone do analizy klinicznej

L.p.	Badanie	Porównanie	Publikacja	Typ publikacji*	Referencja
1.	KEYNOTE-024	PEMB vs ChT	Reck 2021	Publikacja pełnotekstowa	[29]
2.	KEYNOTE-042	PEMB vs ChT	de Castro 2023	Publikacja pełnotekstowa	[30]
			Mok 2019	Publikacja pełnotekstowa	[31]
3.	KEYNOTE-189	PEMB + ChT vs ChT	Garassino 2023	Publikacja pełnotekstowa	[32]
4.	KEYNOTE-407	PEMB + ChT vs ChT	Novello 2023	Publikacja pełnotekstowa	[33]
			Paz-Ares 2018	Publikacja pełnotekstowa	[34]
5.	Checkmate 9LA	NIVO + IPI + ChT vs ChT	Reck 2024	Publikacja pełnotekstowa	[36]
			Carbone 2025	Publikacja pełnotekstowa	[37]
			Paz-Ares 2021	Publikacja pełnotekstowa	[35]
6.	NIPPON	NIVO + IPI + ChT vs PEMB + ChT	Shiraishi 2024	Publikacja pełnotekstowa	[39]
7.	IMPOWER-110	ATEZ vs ChT	Jassem 2021	Publikacja pełnotekstowa	[40]

L.p.	Badanie	Porównanie	Publikacja	Typ publikacji*	Referencja
			Herbst 2020	Publikacja pełnotekstowa	[41]
8.	EMPOWER Lung 1	CEMI vs ChT	Sezer 2021	Publikacja pełnotekstowa	[45]
			Ozguroglu 2023	Publikacja pełnotekstowa	[46]
			Kilickap 2024	Abstrakt konferencyjny	[47]
9.	EMPOWER Lung 3	CEMI + ChT vs ChT	Makharadze 2023	Abstrakt konferencyjny	[48]
			Baramidze 2024	Publikacja pełnotekstowa	[49]
			Gogishvili 2022	Publikacja pełnotekstowa	[50]
10.	POSEIDON	DURV + TREM + ChT vs ChT	Garon 2024	Publikacja pełnotekstowa	[51]
			Johnson 2023	Publikacja pełnotekstowa	[52]
			Peters 2024	Publikacja pełnotekstowa	[52]

*Uwzględniono jedynie publikacje wykorzystane w analizie sieciowej, pełną listę referencji do badań przedstawiono w dokumencie otrzymanym od Zleceniodawcy [7]

Tabela 6. Badania włączone do NMA dla populacji docelowej uwzględniające komparatory niestanowiące przedmiot niniejszej analizy

L.p.	Badanie	Porównanie	Publikacja	Typ publikacji*	Referencja
1.	IMPOWER-130	ATEZ + ChT vs ChT	West 2019	Publikacja pełnotekstowa	[42]
2.	IMPOWER-150	BEVA + ATEZ + ChT vs ATEZ + ChT vs BEVA + ChT	Socinski 2018	Publikacja pełnotekstowa	[43]
			Socinski 2021	Publikacja pełnotekstowa	[44]
3.	RATIONALE-304	TISL + ChT vs ChT	Lu 2024	Publikacja pełnotekstowa	[54]
			Ma 2024	Poster konferencyjny	[55]
4.	RATIONALE-307	TISL + ChT (nab-pc) vs ChT; TISL + ChT (pc) vs ChT	Wang 2024a	Abstrakt konferencyjny	[56]
			Wang 2024b	Publikacja pełnotekstowa	[57]
5.	AVAIL	BEVA [15 mg/kg] + ChT vs ChT BEVA [7,5 mg/kg] + ChT vs ChT*	Reck 2009	Publikacja pełnotekstowa	[58]
			Reck 2010	Publikacja pełnotekstowa	[59]
6.	ECOG 4599	BEVA + ChT vs ChT	Sandler 2006	Publikacja pełnotekstowa	[61]
7.	ERACLE	BEVA + ChT vs ChT	Galetta 2015	Publikacja pełnotekstowa	[62]
8.	BEYOND	BEVA + ChT vs ChT	Zhou 2015	Publikacja pełnotekstowa	[60]
9.	PRONOUNCE	BEVA + ChT vs ChT	Zinner 2015	Publikacja pełnotekstowa	[63]

*Uwzględniono jedynie publikacje wykorzystane w analizie sieciowej, pełną listę referencji do badań przedstawiono w dokumencie otrzymanym od Zleceniodawcy [7]

4. Analiza efektywności klinicznej SUGE + ChT vs ChT

4.1. Charakterystyka zidentyfikowanego badania

Zidentyfikowane w procesie systematycznego wyszukiwania badanie GEMSTONE-302 to wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie kliniczne. W badaniu oceniono efektywność kliniczną sugemalimabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z placebo wraz z chemioterapią w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) bez mutacji aktywującej EGFR lub aberracji genomowych ALK, ROS1 lub RET. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z eksperymentu klinicznego GEMSTONE-302 zostały dokładnie określone, co prowadzi do precyzyjnego doboru badanej grupy.

Do badania włączano kobiety i mężczyzn w wieku 18–75 lat, z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym stadium IV NDRP, zarówno płaskonabłonkowego, jak i niepłaskonabłonkowego, bez znanych mutacji aktywującej EGFR ani aberracji genomowych w genach ALK, ROS1 lub RET. Kryteria kwalifikacyjne nie zależały od poziomu ekspresji PD-L1, a w badaniu uwzględniano również pacjentów z nieleczonymi, bezobjawowymi lub stabilnymi przerzutami do mózgu.

Pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji zostali zrandomizowani w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej sugemalimabu w połączeniu z chemioterapią opartą na platynie (N=320) lub do grupy otrzymującej placebo w połączeniu z chemioterapią opartą na platynie (N=159). W niniejszej analizie klinicznej dla grupy kontrolnej otrzymującej placebo i chemioterapię przyjęto skrót ChT.

Pacjenci z niepłaskonabłonkowym NDRP otrzymywali sugemalimab (1200 mg) lub placebo w połączeniu z karboplatiną (AUC 5 mg/mL/min) oraz pemetreksedem (500 mg/m²), podawanymi dożylnie w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu, przez maksymalnie cztery cykle. Następnie prowadzono leczenie podtrzymujące pemetreksedem i sugemalimabem w grupie leczonej sugemalimabem lub placebo w grupie placebo.

Pacjenci z płaskonabłonkowym NDRP otrzymywali sugemalimab (1200 mg) lub placebo w połączeniu z karboplatiną (AUC 5 mg/mL/min) oraz paklitakselem (175 mg/m²), podawanymi dożylnie w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu, przez maksymalnie cztery cykle. Następnie prowadzono leczenie podtrzymujące sugemalimabem w grupie leczonej sugemalimabem lub placebo w grupie placebo.

W fazie podtrzymującej (*maintenance*) leczenie sugemalimabem lub placebo prowadzono maksymalnie przez 35 cykli lub do czasu wystąpienia progresji choroby bądź nieakceptowalnej toksyczności, według oceny badacza.

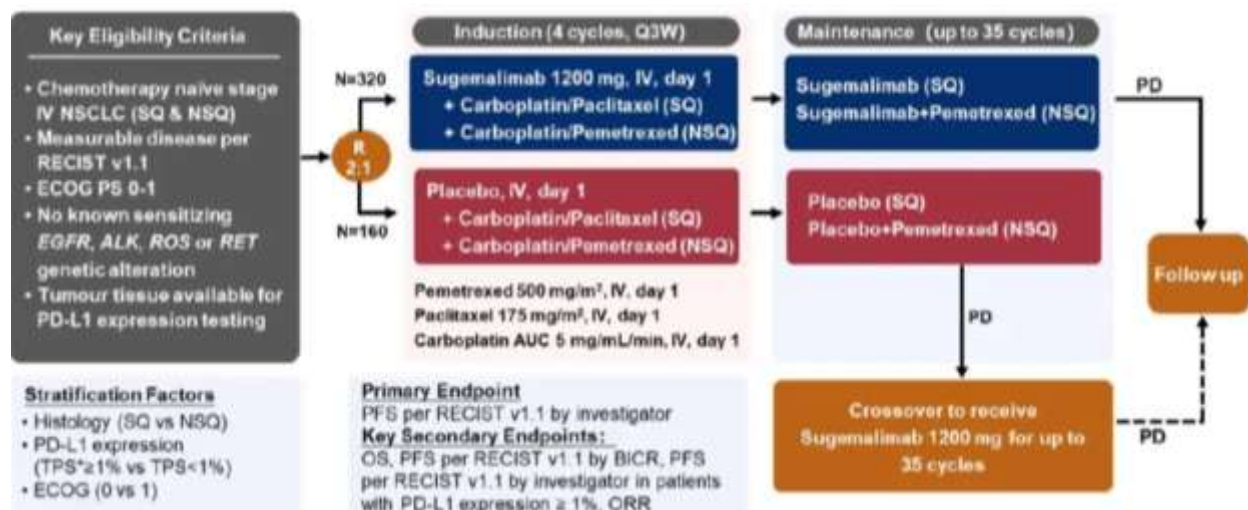
Na podstawie informacji zawartych w badaniu można wnioskować o podobieństwie badanych grup (SUGE + ChT vs ChT) pod względem cech demograficznych oraz wyjściowej charakterystyki choroby. Wszyscy pacjenci byli pochodzenia azjatyckiego. Mediana wieku wynosiła 62,0 roku (IQR: 56,0; 67,0) w grupie otrzymującej SUGE + ChT oraz 64,0 lata (56,0; 68,0) w grupie ChT. W analizowanym eksperymencie większy odsetek pacjentów stanowili mężczyźni (79% w grupie SUGE oraz 81% w grupie ChT). U 50 (16%) pacjentów w grupie SUGE + ChT oraz 17 (11%) pacjentów w grupie ChT stwierdzono przerzuty do mózgu w wyjściowej ocenie choroby.

Mediana czasu leczenia wynosiła 7,2 miesiąca (IQR: 4,2; 18,8) w grupie pacjentów otrzymujących SUGE + ChT oraz 4,6 miesiąca (IQR: 2,8; 6,9) w grupie pacjentów otrzymujących ChT. W publikacji Zhou 2025 [20] mediana

czasu trwania okresu obserwacji (*follow-up*) wyniosła 43,5 miesiąca (IQR: 41,2; 46,9 mies.) dla grupy SUG + ChT oraz 43,0 miesiąca (IQR: 0,7; 44,8) dla grupy ChT (data odcięcia danych: 15 maja 2023 r.).

Na poniższym wykresie przedstawiono schemat badania GEMSTONE-302.

Wykres 1. Schemat badania GEMSTONE-302 [24]



Pełną charakterystykę populacji włączonej oraz metodykę włączonego badania przedstawiono w załączniku (Rozdział 13.2.1).

4.2. Skuteczność kliniczna

Analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona na podstawie oceny najważniejszych, istotnych klinicznie punktów końcowych:

- Przżycie wolne od progresji choroby (PFS);
- Przżycie całkowite (OS);
- Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), całkowita odpowiedź (CR), częściowa odpowiedź na leczenie (PR), stabilizacja choroby (SD) lub progresja choroby (PD);
- Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR);
- Zastosowanie kolejnej terapii.

Definicje ocenianych punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej zamieszczono w załączniku (Rozdział 13.2.1). Dane dotyczące zastosowania kolejnej terapii przedstawiono w załączniku (Rozdział 13.8.3).

Dodatkowe dane dla pacjentów, którzy, otrzymywali leczenie sugemalimabem przez co najmniej 2 lata, pacjentów z przerzutami do mózgu oraz pacjentów, którzy przeszli na leczenie z zastosowaniem sugemalimabu w monoterapii przedstawiono w załączniku (Rozdział 13.8.4, Rozdział 13.8.5, Rozdział 13.8.6).

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu GEMSTONE-302 był czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS). Ocena skuteczności dla ocenianych punktów końcowych została przeprowadzona dla populacji ITT (ang. *Intention to treat*), obejmującej wszystkich pacjentów poddanych randomizacji.

Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej pochodzą z publikacji Zhou 2025 [20] i dotyczą mediany czasu trwania okresu obserwacji (*follow-up*) wynoszącej 43,5 miesiąca (IQR: 41,2; 46,9 mies.) dla grupy SUG + ChT

oraz 43,0 miesięcy (IQR: 0,7; 44,8) dla grupy ChT (data odcięcia danych: 15 maja 2023 r.).

4.2.1. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Autorzy badania GEMSTONE-302 jako główny punkt końcowy analizowali przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oceniane przez badacza, definiowane jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 lub do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, które zdarzenie wystąpiło wcześniej.

Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); SUGЕ + ChT vs ChT (GEMSTONE-302) dla DCO: 15.05.2023 r. [20]

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	Mediana PFS w mies. (95% CI)*	HR (95%CI)*
Przeżycie wolne od progresji (PFS)	SUGE + ChT	320	260 (81,3)	9,0 (7,4; 10,9)	0,49 (0,39; 0,60)
	ChT	159	147 (92),5	4,9 (4,8; 5,2)	
Punkt końcowy	% (95% CI)^				
	SUGE + ChT			ChT	
4-letni PFS^	12,4 (6,9; 19,6)			NE (NE; NE)**	

*Wartości raportowane przez autorów badania; ^Odsetek pacjentów, którzy przeżyli bez progresji choroby 48 mies. od randomizacji; **Nieprzekraczające jednak 2,2%NE: nie oszacowano (ang. *not estimable*)

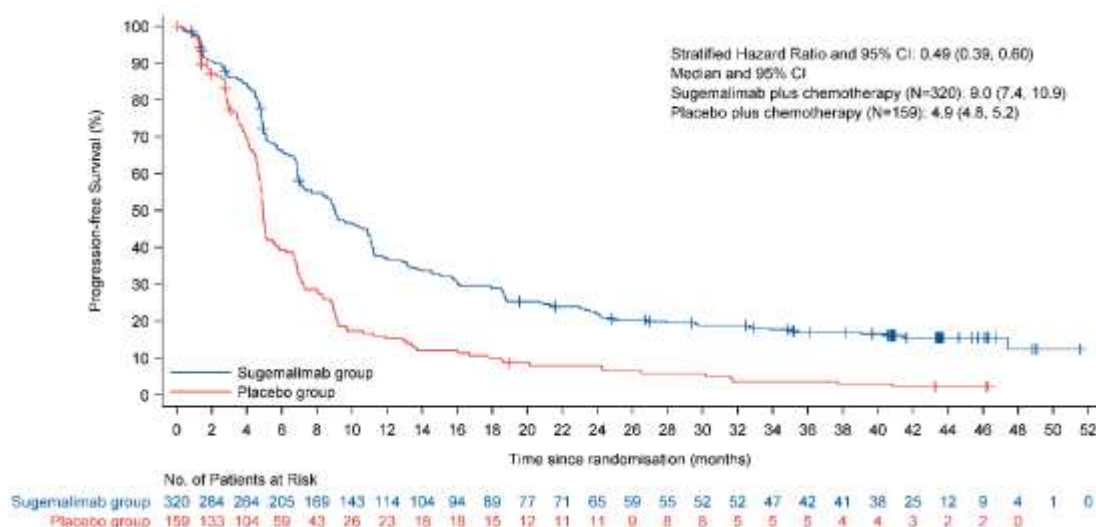
W ocenie badacza mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 9,0 miesięcy (95% CI: 7,4; 10,9) w grupie SUGЕ + ChT vs 4,9 miesięcy (95% CI: 4,8; 5,2) w grupie ChT. Po zastosowaniu ocenianej interwencji zaobserwowano zatem wydłużenie mediany PFS o 4,1 miesięcy w porównaniu z ChT.

Obliczony przez autorów badania GEMSTONE-302 hazard względny wystąpienia progresji choroby lub zgonu wynosi 0,49 (95% CI: 0,39; 0,60), co oznacza, iż **wśród pacjentów leczonych SUGЕ + ChT ryzyko wystąpienia progresji choroby lub zgonu jest o 51% niższe od analogicznego prawdopodobieństwa w grupie otrzymującej ChT. Wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych SUGЕ + ChT.** Zastosowanie SUGЕ + ChT w porównaniu z ChT pozwoliło na istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji lub zgonu z powodu NDRP o 51%.

Odsetek pacjentów, którzy przeżyli bez progresji choroby 4 lata od randomizacji (4-letni PFS), w ramieniu ocenianej interwencji (SUGЕ + ChT) wynosił 12,4% (95% CI: 6,9–19,6), natomiast w grupie komparatora (ChT) nie udało się go oszacować; wskazano jedynie, że nie przekracza on wartości 2,2%.

Dane dotyczące omawianego punktu końcowego w postaci graficznej przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 2. Przeżycie wolne od progresji choroby: SUGE + ChT vs ChT (GEMSTONE-302) dla DCO: 15.05.2023 r. [20]



Wyraźna separacja krzywych PFS obserwowana jest już po ~2 mies. od randomizacji, utrzymana w dalszej obserwacji (szczegóły na powyższym wykresie).

Dodatkowo w załączniku (Rozdział 13.8.1) przedstawiono dane dotyczące oceny PFS przez niezależny centralny zespół oceniający bez znajomości przydziału do grup terapeutycznych (ang. *Blinded Independent Central Review*, BICR) zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 dla daty odcięcia danych 15 marca 2021 r., przedstawionej w publikacji Zhou 2022 [21]. W ocenie PFS dokonanej przez BICR wykazano porównywalną korzyść z zastosowania SUGE + ChT, jak w ocenie prowadzonej przez badacza.

Podsumowując, leczenie sugemalimabem w skojarzeniu z chemioterapią **wykazało statystycznie istotną poprawę przeżycia wolnego od progresji (PFS) w populacji dorosłych pacjentów z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, bez mutacji aktywującej EGFR lub aberracji genomowych ALK, ROS1 lub RET**. Terapia ta, stosowana w leczeniu pierwszego rzutu, okazała się skuteczniejszą opcją w porównaniu z samą chemioterapią, zapewniając wydłużenie mediany PFS oraz istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji choroby lub zgonu.

W ramach badania GEMSTONE-302 przeprowadzono również analizę przeżycia wolnego od progresji (PFS) w predefiniowanych podgrupach pacjentów zdefiniowanych na podstawie wyjściowych cech klinicznych i demograficznych. **Zaobserwowane korzyści w zakresie PFS były spójne we wszystkich kluczowych, wcześniej określonych podgrupach pacjentów** obejmujących m.in. wiek, płeć, status palenia tytoniu, stopień sprawności wg ECOG, typ histologiczny, poziom ekspresji PD-L1, obecność przerzutów do mózgu, obecność przerzutów do wątroby oraz wcześniejsze leczenie przeciwnowotworowe. Szczegółowe dane zamieszczono w załączniku (patrz Rozdział 13.8.1). Wyniki dla analizowanych subpopulacji wykazały pozytywny efekt leczenia, spójny z wynikiem uzyskanym dla populacji ogólnej badania.

4.2.2. Przeżycie całkowite (OS)

Przeżycie całkowite (OS) zdefiniowano jako czas od randomizacji pacjentów do poszczególnych grup terapeutycznych do wystąpienia zgonu bez względu na przyczynę.

Dane dotyczące przeżycia całkowitego w postaci mediany przeżycia całkowitego (OS), prawdopodobieństwa wystąpienia OS oraz 4-letniego przeżycia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Przeżycie całkowite (OS); SUGE + ChT vs ChT (GEMSTONE-302) dla DCO: 15.05.2023 r. [20]

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	Mediana OS w mies. (95% CI)*	HR (95%CI)*
Przeżycie całkowite (OS)	SUGE + ChT	320	203 (63,4)	25,2 (20,1; 30,2)	0,68 (0,54; 0,85)
	ChT	159	116 (73,0)	16,9 (12,8; 20,7)	
Punkt końcowy	% (95% CI)^				
	SUGE + ChT			ChT	
3-letni OS^	37,8 (32,3; 43,3)			26,6 (19,6; 34,0)	
4-letni OS#	32,1 (26,7; 37,6)			17,3 (11,1; 24,7)	

*Wartości raportowane przez autorów badania; ^Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 36 mies. od randomizacji; #Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 48 mies. od randomizacji

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że w grupie chorych leczonych SUGE + ChT zmarło istotnie mniej pacjentów (63,4%), niż w grupie ChT (73,0%).

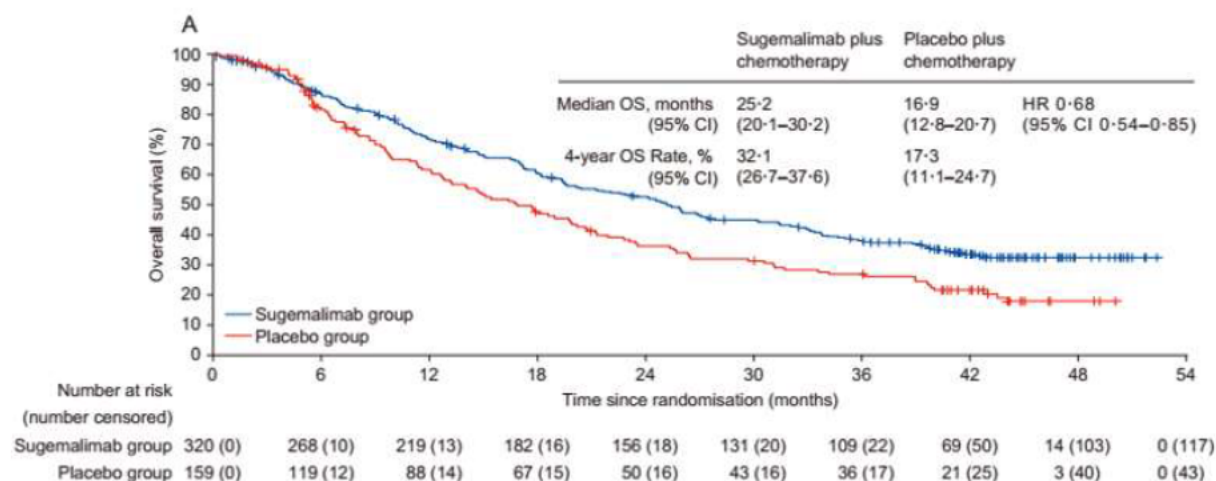
Mediana przeżycia całkowitego w analizowanym horyzoncie czasowym wyniosła 25,2 miesiące (95% CI: 20,1; 30,2) w grupie pacjentów stosujących SUGE + ChT oraz 16,9 miesiące (95% CI: 12,8; 20,7) w grupie chorych przyjmujących ChT. A zatem, terapia SUGE + ChT **statystycznie istotnie wydłuża przeżycie całkowite o 8,3 miesiąca** w porównaniu z ChT.

Obliczony przez autorów badania GEMSTONE-302 hazard względny wystąpienia zgonu wynosi 0,68 (95% CI: 0,54; 0,85) co oznacza, że **wśród pacjentów leczonych SUGE + ChT ryzyko wystąpienia zgonu jest o 32% niższe od analogicznego prawdopodobieństwa w grupie otrzymującej ChT**. Wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych ocenianą interwencją.

Zarówno, odsetki pacjentów, którzy przeżyli 3 lata od randomizacji (przeżycie 3-letnie), jak i odsetki pacjentów, którzy przeżyli 4 lata (przeżycie 4-letnie) były znacząco wyższe w ramieniu SUGE + ChT vs ChT i wynosiły odpowiednio 37,8% vs 26,6% dla 3-letniego przeżycia oraz 32,1% vs 17,3% dla 4-letniego przeżycia.

Dane dotyczące omawianego punktu końcowego w postaci graficznej przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 3. Przeżycie całkowite: SUGE + ChT vs ChT (GEMSTONE-302) dla DCO: 15.05.2023 r. [20]



Podsumowując, leczenie **SUGE + ChT** wykazało statystycznie istotną poprawę **OS**. Wyraźna separacja krzywych przeżycia obserwowana jest już po ~6 mies. od randomizacji, utrzymana w dalszej obserwacji (szczegóły na powyższym wykresie).

Korzyści w odniesieniu do przeżycia bez progresji choroby w ramieniu SUGE + ChT vs ramię ChT obserwowano również we wcześniej określonych podgrupach pacjentów, zdefiniowanych na podstawie wyjściowych cech klinicznych i demograficznych (patrz Rozdział 13.8.2). Wyniki dla analizowanych subpopulacji wykazały pozytywny efekt leczenia, spójny z wynikiem uzyskanym dla populacji ogólnej badania.

4.2.3. Odpowiedź na leczenie

Autorzy badania GEMSTONE-302 analizowali następujące kategorie odpowiedzi na leczenie: obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. *objective response rate*, ORR), całkowita odpowiedź (ang. *complete response*, CR), częściowa odpowiedź (ang. *partial response*; PR), stabilizacja choroby (ang. *stable disease*, SD), progresja choroby (ang. *progressive disease*, PD).

ORR zdefiniowany został jako liczba i odsetek pacjentów, u których uzyskano obiektywną odpowiedź guza (CR [odpowiedź całkowita] lub PR [odpowiedź częściowa]). Ocenę ORR dokonywał badacz zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.

Dane dotyczące liczby oraz odsetka pacjentów, u których odnotowano wystąpienie poszczególnych kategorii odpowiedzi na leczenie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Odpowiedź na leczenie; SUGE + ChT vs ChT (GEMSTONE-302) dla DCO: 15.05.2023 r. [20]

Punkt końcowy	Interwencja	N [^]	n (%) [95% CI] ^{^^}	OR (95% CI) [*] , p [*]	NNT/NNH (95% CI) [*]
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	SUGE + ChT	320	203 (63,4) [57,9; 68,7]	2,58 (1,74; 3,80) p<0,001	5 (4; 8)
	ChT	159	64 (40,3) [32,6; 48,3]		
Odpowiedź całkowita (CR)	SUGE + ChT	320	1 (0,3)	2,50 (0,06; 104,38) p=0,629	-
	ChT	159	0		
Częściowa odpowiedź (PR)	SUGE + ChT	320	202 (63,1)	2,54 (1,72; 3,75) p<0,001	5 (4; 8)
	ChT	159	64 (40,3)		
Stabilizacja choroby	SUGE + ChT	320	81 (25,3)	0,40 (0,27; 0,60) p<0,001	5 (4; 9)
	ChT	159	73 (45,9)		
Progresja choroby	SUGE + ChT	320	22 (6,9)	0,71 (0,36; 1,41) p=0,325	-
	ChT	159	15 (9,4)		
Brak możliwości oceny	SUGE + ChT	320	2 (1)	0,99 (0,09; 11,04) p=0,996	-
	ChT	159	1 (1)		
Nie dotyczy	SUGE + ChT	320	12 (4)	0,99 (0,37; 2,70) p=0,990	-
	ChT	159	6 (4)		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie przeprowadzonej analizy uzyskano istotne statystycznie wyniki na korzyść pacjentów leczonych SUGE + ChT w porównaniu do grupy otrzymującej ChT w zakresie częstości występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) oraz częściowej odpowiedzi na leczenie (PR). Obliczony iloraz szans wystąpienia ORR wynosi 2,58 (95%CI: 1,74; 3,80), co oznacza, iż szansa wystąpienia ORR wśród pacjentów leczonych SUGE + ChT jest 2,58 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie leczonej ChT ($p < 0,001$). Obliczony iloraz szans wystąpienia częściowej odpowiedzi na leczenie wynosi 2,54 (95%CI: 1,72; 3,75), co oznacza, iż szansa wystąpienia PR wśród pacjentów leczonych SUGE + ChT jest 2,54 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie leczonej ChT ($p < 0,001$). Natomiast w przypadku stabilizacji choroby obliczony iloraz szans był istotny statystycznie na korzyść komparatora.

Dla pozostałych analizowanych kategorii odpowiedzi obliczone ilorazy szans nie wykazują znamienności statystycznej.

4.2.4. Czas trwania odpowiedzi na leczenie

W badaniu GEMSTONE-302 oceniano czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*, DOR).

Ocena punktu końcowego przeprowadzona została przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST wersja 1.1. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10. Czas trwania odpowiedzi na leczenie; SUGE + ChT vs ChT (GEMSTONE-302) dla DCO: 15.05.2023 r. [20]

Punkt końcowy	Interwencja	N [^]	Mediana DOR (95% CI) w mies.
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)	SUGE + ChT	320	9,9 (8,6; 13,3)
	ChT	159	4,4 (3,5; 6,1)

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wyniosła 9,9 mies. (95% CI: 8,6; 13,3) w grupie SUGE + ChT vs 4,4 mies. (95% CI: 3,5; 6,1) w grupie ChT. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była o ponad 5 miesięcy dłuższa wśród pacjentów leczonych SUGE + ChT niż otrzymujących ChT. Uzyskane wyniki są korzystne dla pacjentów otrzymujących leczenie ocenianą interwencją.

4.3. Bezpieczeństwo

Analiza profilu bezpieczeństwa SUGE + ChT względem ChT została przeprowadzona w oparciu o ocenę następujących punktów końcowych:

- Zdarzenia niepożądane ogółem (ang. *adverse events*) oraz AEs 3-5 stopnia nasilenia;
- Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem (*treatment-related adverse events*; TRAEs);
- Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (ang. *serious AEs*) oraz ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem (ang. *serious AEs*);
- Zdarzenia niepożądane związane z układem odpornościowym (ang. *immune-related AEs*, irAEs);
- Zdarzenia niepożądane (AEs lub TRAEs) prowadzące do: przerwania leczenia ogółem; przerwania leczenia SUGE lub PL;
- Zdarzenia niepożądane (AEs) prowadzące do redukcji dawki ChT;
- Zdarzenia niepożądane (AEs lub TRAEs) prowadzące do zgonu;
- Przerwanie leczenia z powodu występujących zdarzeń niepożądanych;

- Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 1-2 stopnia wg NCI-CTCAE występujące u $\geq 10\%$ pacjentów;
- Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 3 oraz 4 stopnia wg NCI-CTCAE (TEAEs ≥ 3 stopnia) występujące u $\geq 2\%$ pacjentów.

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona dla populacji pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli analizowane leczenie (przynajmniej jedną dawkę badanych leków), tj. zgodnie z przyjętym leczeniem (ang. *safety population*), analiza ITT została zachowana ($N_{\text{SUGE + ChT}}=320$ vs $N_{\text{ChT}}=159$).

Zdarzenia niepożądane stopniowano zgodnie z *National Cancer Institute Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI-CTCAE) wersja 4.03.

W publikacji Zhou 2025 [20] przedstawiono wyniki badania GEMSTONE-302 dotyczące bezpieczeństwa dla porównania SUGE + ChT vs ChT z medianą okresu obserwacji wynoszącą 43,5 miesiące dla SUGE + ChT oraz 43,0 miesiące dla grupy ChT. Wyniki analizy bezpieczeństwa przedstawiono z datą odcięcia danych (ang. *data-cut-off*, DCO) na 15 maja 2023 r. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 7,2 mies. w grupie SUGE + ChT oraz 4,6 mies. w grupie ChT.

Szczegółowe dane dotyczące przeprowadzonej oceny bezpieczeństwa przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Bezpieczeństwo dla porównania SUGE + ChT vs ChT (GEMSTONE-302) dla DCO: 15.05.2023 r. [20]

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNH (95% CI)*
AEs ogółem	SUGE + ChT	320	319 (99,7)	4,06 (0,37; 45,16); p= 0,254	-
	ChT	159	157 (98,7)		
TRAEs	SUGE + ChT	320	317 (99,1)	4,14 (1,02; 16,79) p=0,046	36 (15; 755)
	ChT	159	153 (96,2)		
AEs 3-5 stopnia	SUGE + ChT	320	215 (67,2)	1,24 (0,83; 1,85) p=0,286	-
	ChT	159	99 (62,3)		
Ciężkie AEs	SUGE + ChT	320	123 (38,4)	1,40 (0,93; 2,10) p=0,102	-
	ChT	159	49 (30,8)		
Ciężkie TRAEs	SUGE + ChT	320	82 (25,6)	1,42 (0,89; 2,27) p=0,138	-
	ChT	159	31 (19,5)		
AEs związane z układem odpornościowym	SUGE + ChT	320	81 (25,3)	5,05 (2,54; 10,05) p<0,001	6 (5; 9)
	ChT	159	10 (6,3)		
AEs prowadzące do przerwania leczenia	SUGE + ChT	320	69 (21,6)	2,30 (1,30; 4,06) p=0,004	10 (6; 27)
	ChT	159	17 (10,7)		
TEAEs prowadzące do	SUGE + ChT	320	56 (17,5)	2,38 (1,26; 4,50)	11 (7; 36)

przerwania leczenia		ChT	159	13 (8,3)	p=0,008	
AEs prowadzące do przerwania leczenia SUGE/ChT		SUGE + ChT	320	51 (15,9)	2,55 (1,29; 5,04) p=0,007	12 (7; 36)
		ChT	159	11 (6,9)		
TRAEs prowadzące do przerwania leczenia SUGE/ChT		SUGE + ChT	320	39 (12,2)	3,01 (1,32; 6,90) p=0,009	13 (9; 43)
		ChT	159	7 (4,4)		
AEs prowadzące do zgonu		SUGE + ChT	320	20 (6,3)	1,11 (0,49; 2,50) p=0,799	-
		ChT	159	9 (5,7)		
TRAEs prowadzące do zgonu		SUGE + ChT	320	11 (3,4)	2,79 (0,61; 12,76) p=0,185	-
		ChT	159	2 (1,3)		
AEs prowadzące do redukcji dawki ChT		SUGE + ChT	320	46 (14,4)	0,72 (0,44; 1,20) p=0,206	-
		ChT	159	30 (18,9)		
Przerwanie leczenia	Z powodu AEs	SUGE + ChT	320	50 (15,6)*	2,49 (1,26; 4,93) p=0,009	12 (8; 40)
		ChT	159	11 (6,9)*		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

W poniższej tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 1-2 stopnia, które wystąpiły u $\geq 10\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup leczenia, a także zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 3-4 stopnia odnotowane u $\geq 2\%$ pacjentów.

Tabela 12. Poszczególne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem (TRAEs) 1-2 stopnia, 3 stopnia oraz 4 stopnia, SUGE + ChT vs ChT (GEMSTONE-302) dla DCO: 15.05.2023 r. [20]

Punkt końcowy, n (%)	SUGE + ChT (n=320)	ChT (n=159)	SUGE + CHT vs ChT			SUG E + ChT (n=320)	ChT (n=159)	SUGE + CHT vs ChT			SUGE + ChT (n=320)	ChT (n=159)	SUGE + CHT vs ChT		
			OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	p*			OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	p*			OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	p*
	TRAEs 1-2 stopnia występujące u ≥10% pts.			TRAEs 3 stopnia występujące u ≥2% pts.			TRAEs 4 stopnia występujące u ≥2% pts.								
Anemia	190 (59)	91 (57)	1,09 (0,74; 1,61)	-	0,654	44 (14)	17 (11)	1,33 (0,73; 2,41)	-	0,346	0	1 (1)	0,25 (0,01; 471)	-	0,353
Zmniejszona liczba krwinek białych	133 (42)	66 (42)	1,00 (0,68; 1,47)	-	0,991	42 (13)	26 (16)	0,77 (0,45; 1,31)	-	0,341	6 (2)	1 (1)	3,02 (0,36; 25,30)	-	0,308
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	108 (34)	39 (25)	1,57 (1,02; 2,41)	11 (6; 224)	0,040	2 (1)	2 (1)	0,49 (0,07; 3,54)	-	0,482	0	0	Brak zdarzeń w obu grupach		
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	104 (33)	48 (30)	1,11 (0,74; 1,68)	-	0,609	3 (1)	3 (2)	0,49 (0,10; 2,47)	-	0,389	0	0	Brak zdarzeń w obu grupach		
Zmniejszona liczba neutrofili	82 (26)	41 (26)	0,99 (0,64; 1,53)	-	0,970	70 (22)	27 (17)	1,37 (0,84; 2,24)	-	0,211	35 (11)	25 (16)	0,66 (0,38; 1,14)	-	0,138
Zmniejszenie apetytu	78 (24)	37 (23)	1,06 (0,68; 1,66)	-	0,790	0	1 (1)	0,25 (0,01; 4,71)	-	0,353	0	0	Brak zdarzeń w obu grupach		
Zmniejszona liczba płytek krwi	74 (23)	46 (29)	0,74 (0,48; 1,14)	-	0,168	26 (8)	12 (8)	1,08 (0,53; 2,21)	-	0,826	9 (3)	3 (2)	1,50 (0,40; 5,64)	-	0,544
Nudności	69 (22)	39 (25)	0,85 (0,54; 1,33)	-	0,465	1 (<1)	3 (2)	0,16 (0,02; 1,58)	-	0,118	0	0	Brak zdarzeń w obu grupach		
Łysienie	59 (18)	31 (19)	0,93 (0,58; 1,51)	-	0,780	1 (<1)	0	2,50 (0,06; 104,38)	-	0,629	0	0	Brak zdarzeń w obu grupach		

Punkt końcowy, n (%)	SUGE + ChT (n=320)	ChT (n=159)	SUGE + CHT vs ChT			SUG E + ChT (n=320)	ChT (n=159)	SUGE + CHT vs ChT			SUGE + ChT (n=320)	ChT (n=159)	SUGE + CHT vs ChT		
			OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	p*			OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	p*			OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	p*
	TRAEs 1-2 stopnia występujące u ≥10% pts.					TRAEs 3 stopnia występujące u ≥2% pts.					TRAEs 4 stopnia występujące u ≥2% pts.				
Wysypka	52 (16)	13 (8)	2,18 (1,15; 4,13)	13 (8; 62)	0,017	3 (1)	0	5,54 (0,16; 194,43)	-	0,345	0	0	Brak zdarzeń w obu grupach		
Astenia	50 (16)	26 (16)	0,95 (0,56; 1,59)	-	0,837	2 (1)	3 (2)	0,33 (0,05; 1,98)	-	0,223	0	0	Brak zdarzeń w obu grupach		
Zaparcia	41 (13)	21 (13)	0,97 (0,55; 1,70)	-	0,903	0	0	Brak zdarzeń w obu grupach			0	0	Brak zdarzeń w obu grupach		
Wymioty	38 (12)	20 (13)	0,94 (0,53; 1,67)	-	0,824	4 (1)	2 (1)	0,99 (0,18; 5,48)	-	0,994	0	0	Brak zdarzeń w obu grupach		
Zmęczenie	37 (12)	5 (3)	4,03 (1,55; 10,46)	12 (8; 30)	0,004	3 (1)	1 (1)	1,50 (0,15; 14,49)	-	0,728	0	0	Brak zdarzeń w obu grupach		
Niedoczynność tarczycy	37 (12)	3 (2)	6,80 (2,06; 22,41)	11 (8; 20)	0,002	0	0	Brak zdarzeń w obu grupach			0	0	Brak zdarzeń w obu grupach		
Zwiększona aktywność γ-glutamylotransferazy	36 (11)	14 (9)	1,31 (0,69; 2,51)	-	0,411	7 (2)	2 (1)	1,76 (0,36; 8,55)	-	0,486	1 (<1)	1 (1)	0,50 (0,03; 7,97)	-	0,620
Hipoalbuminemia	32 (10)	16 (10)	0,99 (0,53; 1,87)	-	0,983	0	0	Brak zdarzeń w obu grupach			0	0	Brak zdarzeń w obu grupach		
Leukopenia	27 (8)	12 (8)	1,13 (0,56; 2,29)	-	0,737	5 (2)	2 (1)	1,25 (0,24; 6,49)	-	0,794	1 (<1)	0	2,50 (0,06; 104,38)	-	0,629
Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi	23 (7)	16 (10)	0,69 (0,35; 1,35)	-	0,281	2 (1)	0	4,02 (0,11; 148,91)	-	0,450	0	0	Brak zdarzeń w obu grupach		
Neutropenia	16 (5)	6 (4)	1,34 (0,51; 3,50)	-	0,547	10 (3)	5 (3)	0,99 (0,33; 2,96)	-	0,991	2 (1)	2 (1)	0,49 (0,07; 3,54)	-	0,482

Punkt końcowy, n (%)	SUGE + ChT (n=320)	ChT (n=159)	SUGE + CHT vs ChT			SUG E + ChT (n=320)	ChT (n=159)	SUGE + CHT vs ChT			SUGE + ChT (n=320)	ChT (n=159)	SUGE + CHT vs ChT		
			OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	p*			OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	p*			OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	p*
	TRAEs 1-2 stopnia występujące u ≥10% pts.			TRAEs 3 stopnia występujące u ≥2% pts.					TRAEs 4 stopnia występujące u ≥2% pts.						
Zmniejszona liczba limfocytów	13 (4)	4 (3)	1,64 (0,53; 5,12)	-	0,393	5 (2)	2 (1)	1,25 (0,24; 6,49)	-	0,794	1 (<1)	1 (1)	0,50 (0,03; 7,97)	-	0,620
Nieprawidłowa czynność wątroby	12 (4)	2 (1)	3,06 (0,68; 13,83)	-	0,147	6 (2)	1 (1)	3,02 (0,36; 25,30)	-	0,308	0	1 (1)	0,25 (0,01; 4,71)	-	0,353
Zapalenie płuc	11 (3)	2 (1)	2,79 (0,61; 12,76)	-	0,185	6 (2)	5 (3)	0,59 (0,18; 1,96)	-	0,388	0	0	Brak zdarzeń w obu grupach		
Neutropenia gorączkowa	1 (<1)	0	2,50 (0,06; 104,38)	-	0,629	5 (2)	1 (1)	2,51 (0,29; 21,65)	-	0,403	2 (1)	0	4,02 (0,11; 148,91)	-	0,450

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Należy podkreślić, że profil bezpieczeństwa sugemalimabu na dzień odcięcia danych 15 maja 2023 r. pozostawał zgodny z wcześniejszymi okresowymi analizami (DCO: 15 marca 2021 r. [21], DCO: 22 listopada 2021 [22]), przy czym nie zaobserwowano nowych sygnałów bezpieczeństwa ani dodatkowych zgonów związanych z leczeniem.

Na podstawie przeprowadzonej analizy wykazano statystycznie istotne różnice pomiędzy porównywanymi grupami (SUGE + ChT vs ChT) na korzyść grupy kontrolnej w przypadku następujących punktów końcowych: TRAEs, AEs związane z układem odpornościowym, AEs prowadzące do przerwania leczenia, TEAEs prowadzące do przerwania leczenia, AEs prowadzące do przerwania leczenia SUGE/PL, TRAEs prowadzące do przerwania leczenia SUGE/PL, przerwanie leczenia z powodu AEs, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej o 1-2 stopniu nasilenia, wysypka o 1-2 stopniu nasilenia, zmęczenie o 1-2 stopniu nasilenia oraz niedoczynności tarczycy o 1-2 stopniu nasilenia. W przypadku pozostałych punktów końcowych z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa nie wykazano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi ramionami w ramach badania GEMSTONE-302.

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u ponad 99% pacjentów w grupie sugemalimabu (319/320) oraz u 99% pacjentów w grupie ChT (157/159), przy czym zdarzenia związane z leczeniem odnotowano odpowiednio u 99,1% (317) oraz 96,2% (153) pacjentów. Zdecydowana większość zdarzeń miała charakter łagodny lub umiarkowany (1–2 stopnia) w obu grupach.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TEAEs) 3–5 stopnia była podobna w grupach SUGE + ChT oraz ChT, odpowiednio 67,2% (215) oraz 62,3% (99) przypadków.

Zdarzenia niepożądane 3–4. stopnia związane z leczeniem wystąpiły u 180 (56%) pacjentów w SUGE + ChT oraz u 90 (57%) pacjentów w grupie ChT. Najczęściej obserwowanymi były: zmniejszenie liczby neutrofilii (105 [33%] vs 52 [33%]), zmniejszenie liczby krwinek białych (48 [15%] vs 27 [17%]), anemia (44 [14%] vs 18 [11%]) oraz zmniejszenie liczby płytek krwi (35 [11%] vs 15 [9%]).

W analizowanej populacji pacjentów częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych wynosiła odpowiednio 38,4% w grupie pacjentów otrzymujących SUGE + ChT oraz 30,8% w grupie chorych otrzymujących ChT. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 82 (26%) pacjentów w grupie SUGE + ChT oraz u 31 (20%) pacjentów w grupie ChT. Najczęściej obserwowanymi ciężkimi zdarzeniami związanymi z leczeniem były: zapalenie płuc (11 [3%] w grupie SUGE + ChT vs 7 [4%] w grupie ChT), anemia (11 [3%] vs 5 [3%]) oraz zmniejszenie liczby płytek krwi (11 [3%] vs 4 [3%]).

Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki chemioterapii, wynosił 46 (14%) w grupie SUGE + ChT oraz 30 (19%) w grupie ChT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, które doprowadziły do przerwania terapii, wystąpiły u 56 (18%) pacjentów w grupie SUGE + ChT oraz u 13 (8%) pacjentów w grupie ChT, przy czym najczęściej obserwowano: anemię (6 [2%] vs 3 [2%]), zapalenie płuc (5 [2%] vs 2 [1%]) oraz choroby płuc o podłożu immunologicznym (4 [1%] vs 0).

Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu odnotowano u 20 (6%) pacjentów w grupie SUGE + ChT, w tym: zgon o nieokreślonej przyczynie (7 pacjentów), zapalenie płuc (3 pacjentów), udar mózgu (3 pacjentów) oraz mielosupresja ze wstrząsem septycznym, sam wstrząs septyczny, ból brzucha, niewydolność serca, krwotok śródczaszkowy, choroba płuc o podłożu immunologicznym i niewydolność oddechowa (po 1 pacjencie w każdym przypadku). W grupie ChT zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu wystąpiły u 9 (6%) pacjentów, w tym: zgon o nieokreślonej przyczynie (3 pacjentów), zapalenie płuc (2 pacjentów), samobójstwo, kwasica ketonowa u chorych na cukrzycę, padaczka oraz zespół wielonarządowej niewydolności (po 1 pacjencie w każdym przypadku). Natomiast zdarzenia niepożądane związane z leczeniem odnotowano u 11

(3%) pacjentów w grupie SUGE + ChT (mielosupresja ze wstrząsem septycznym – 1 pacjent; zapalenie płuc – 3 pacjentów; choroba płuc o podłożu immunologicznym, niewydolność oddechowa, wstrząs septyczny, ból brzucha i niewydolność serca – po 1 pacjencie w każdym przypadku; pozostałe 2 zgony o nieokreślonej przyczynie) oraz u 2 (1%) pacjentów w grupie ChT (zapalenie płuc i zespół wielonarządowej niewydolności).

Zdarzenia niepożądane z układem odpornościowym odnotowano u 81 (25%) pacjentów w grupie SUGE + ChT, w tym u 15 (5%) pacjentów o nasileniu ≥ 3 stopnia. W grupie ChT 10 (6%) pacjentów doświadczyło zdarzeń związanych z układem immunologicznym, wszystkie o nasileniu 1.–2. stopnia.

Badanie GEMSTONE-302 wykazało, że połączenie sugemalimabu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny było dobrze tolerowane. Dodanie sugemalimabu nie zwiększało częstości występowania zdarzeń niepożądanych typowo związanych ze schematami chemioterapii, a zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania w grupie sugemalimabu miały w większości charakter 1–2 stopnia i były ogólnie zgodne z dobrze znanym profilem inhibitorów punktów kontrolnych układu odpornościowego (ICI).

5. Pośrednia analiza efektywności klinicznej SUGE + ChT względem PEMB, CEMI, ATEZ, PEMB + ChT, CEMI + ChT, NIVO + IPI + CHT or DURV + TREM + ChT

5.1. Cel i podejście

Nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych porównujących efektywność kliniczną sugemalimabu w skojarzeniu z chemioterapią względem zdefiniowanych **komparatorów głównych**, tj. pembrolizumabu stosowanego w monoterapii (PEMB), cemiplimabu stosowanego w monoterapii (CEMI), atezolizumabu stosowanego w monoterapii (ATEZ), pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią (PEMB + CHT); cemiplimabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią (CEMI + CHT), niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (NIVO + IPI + ChT) oraz durwalumabu stosowanego w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią (DURV + TREM + ChT) w populacji dorosłych pacjentów w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) bez mutacji aktywującej EGFR lub abberacji genomowych ALK, ROS1 lub RET.

Konieczne zatem było przeprowadzenie porównania pośredniego metodą sieciową celem zaprezentowania danych dotyczących porównawczej efektywności SUGE + ChT względem zdefiniowanych komparatorów.

W tym celu zmodyfikowano kryteria włączenia publikacji w przeglądzie systematycznym pod kątem odnalezienia badań bezpośrednio porównujących: PEMB, ATEZ, CEMI, PEMB + ChT, CEMI + ChT, NIVO + IPI + ChT, DURV + TREM + ChT z ChT oraz pod kątem odnalezienia badań, w których oceniano pomiędzy sobą zdefiniowane komparatory.

Otrzymany od Zleceniodawcy dokument z porównaniem pośrednim przeprowadzonym metodą NMA [7] uwzględnił **10 badań dla komparatorów spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej (KEYNOTE-024, KEYNOTE-042, KEYNOTE-189, KEYNOTE-407, Checkmate 9LA, NIPPON, IMPOWER-110, EMPOWER Lung 1, EMPOWER Lung 3, POSEIDON)**. Ponadto autorzy NMA włączyli do sieci porównań 9 badań, które uwzględniają komparatory niebędące przedmiotem niniejszej analizy (IMPOWER-130, IMPOWER-150, RATIONALE-304, RATIONALE-307, AVAIL, ECOG 4599, ERACLE, BEYOND, PRONOUNCE).

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego otrzymanego od Zleceniodawcy przeprowadzonego w ramach niniejszej analizy klinicznej nie odnaleziono żadnego nowego randomizowanego badania klinicznego spełniającego kryteria włączenia do analizy klinicznej i porównania pośredniego NMA [7]. Zidentyfikowano i włączono natomiast 1 nową publikację do wcześniej uwzględnionego badania Checkmate 9LA (Carbone 2026), w którym przedstawiono wyniki dla dłuższego okresu *follow-up*.

Z uwagi na fakt, że w ramach NMA interwencja SUGE + ChT była porównywana z terapiami stanowiącymi komparatory w populacjach ze zdefiniowanym poziomem ekspresji PDL-1 w analizie przedstawiono wyniki NMA dla:

- populacji pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 ($\geq 50\%$) – porównanie z PEMB, CEMI oraz ATEZ;

- populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 <50%, która ze względu na sposób raportowania wyników została podzielona w analizie na wyniki dla populacji z ekspresją PDL-1 1-49% oraz <1% - porównanie z PEMB + ChT, NIVO + IPI + ChT oraz DURV + TREM + ChT;
- populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ – porównanie z CEMI + ChT.

5.2. Ocena heterogeniczności badań włączonych do NMA

W celu oceny możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego dla SUG+CHT względem wybranych komparatorów (PEMB, ATEZ, CEMI, PEMB + ChT, CEMI + ChT, NIVO + IPI + ChT, DURV + TREM + ChT) w oparciu o zidentyfikowane badania kliniczne, przeprowadzono szczegółową analizę homogenności prób klinicznych, zarówno pod względem metodologicznym, jak i klinicznym, aby badania te spełniały predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu. Poszukiwano prób klinicznych najbardziej zbliżonych pod względem metodologii, charakterystyki pacjentów, stosowanych interwencji, ocenianych punktów końcowych oraz porównywalnych okresów obserwacji [7].

Analizie poddano metodologię badań oraz wyjściowe charakterystyki pacjentów, w tym wiek, płeć, pochodzenie etniczne, status palenia tytoniu i rozmieszczenie geograficzne, a także cechy choroby, takie jak stopień zaawansowania, typ histologiczny, status ekspresji PD-L1, status mutacyjny, lokalizacja przerzutów oraz stan sprawności według skali ECOG.

Szczegółowa ocena heterogeniczności metodologicznej oraz klinicznej została przedstawiona w załączniku (Rozdział 13.4). Szczegółowe charakterystyki badań RCT włączonych do analizy pośredniej znajdują się w załączniku (Rozdział 13.2.)

W analizowanych badaniach nie zaobserwowano istotnych różnic w zakresie takich zmiennych, jak wiek pacjentów, stan sprawności według skali ECOG, status mutacyjny (EGFR, ALK) oraz historia palenia tytoniu. Natomiast w przypadku płci, regionu geograficznego, pochodzenia etnicznego, typu histologicznego oraz statusu ekspresji PD-L1 zaobserwowano różnice pomiędzy włączonymi badaniami. Dane dotyczące mutacji ROS1 i RET były niejednoznaczne, gdyż tylko nieliczne badania jednoznacznie wskazywały brak pacjentów z tymi mutacjami. Nie stwierdzono istotnej heterogeniczności w zakresie stosowanych schematów chemioterapii. Dobór konkretnej kombinacji leków zależał od typu histologicznego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), przy czym schemat chemioterapii pozostawał spójny w obrębie każdej kategorii histologicznej.

Ze względu na obserwowaną heterogeniczność kliniczną w zakresie cech wyjściowych pacjentów oraz charakterystyki choroby pomiędzy włączonymi badaniami, **zastosowanie modelu efektów losowych (random effect)** było zasadne, ponieważ umożliwia uwzględnienie potencjalnych różnic mogących wpływać na wyniki analizy sieciowej (NMA).

5.3. Wyniki analizy pośredniej: skuteczność kliniczna

W ramach metaanalizy sieciowej analizowano następujące punkty końcowe dotyczące oceny skuteczności:

- Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);
- Przeżycie całkowite (OS);
- Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR).

Zidentyfikowane badania analizowano w następujących populacjach pacjentów w zależności od poziomu ekspresji PD-L1:

- Populacja pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$;
- Populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $< 50\%$, która ze względu na sposób raportowania wyników została podzielona w analizie na wyniki dla populacji z ekspresją PDL-1 1-49% oraz $< 1\%$ - porównanie z PEMB + ChT, NIVO + IPI + ChT oraz DURV + TREM + ChT;
- Populacja pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$.

Kilka spośród włączonych badań (KEYNOTE-042, IMPOWER-110, EMPOWER-Lung 3 oraz RATIONALE-304) zostało pierwotnie zaprojektowanych w celu objęcia szerszej populacji pacjentów w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 niż ta określona w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL). Na potrzeby analizy NMA uwzględniono jedynie dane odpowiadające populacji zgodnej z zarejestrowanymi wskazaniami [7].

Aby odzwierciedlić długoterminową skuteczność porównywanych interwencji, w analizie NMA wykorzystano dane z najdłuższego okresu obserwacji (najpóźniejszy DCO) w badaniach, w których raportowano wiele DCO. Wszystkie włączone badania dostarczyły wystarczających informacji do obliczeń PFS i OS, podając dane dla HR (95% CI). Dla punktu końcowego ORR dane przedstawiono w postaci odsetków.

Dane wejściowe wykorzystane w analizie porównania pośredniego dla PFS, OS oraz ORR zostały przedstawione w załączniku (Rozdział 13.5).

Sieci zależności pomiędzy badaniami (interwencjami), które zostały uwzględnione w ramach metaanalizy sieciowej dla PFS, OS oraz ORR oraz wyniki dotyczące analizowanych punktów końcowych (PFS, OS, ORR) w formie graficznej przedstawiono w załączniku (Rozdział 13.6). Dodatkowo, dla punktów końcowych włączonych do NMA zaprezentowano wyniki w postaci rankogramu. Wyniki rankogramu należy interpretować jako prawdopodobieństwo zajęcia określonego miejsca w rankingu przez poszczególne interwencje. Pole powierzchni pod krzywą dla danej interwencji, czyli SUCRA wyraża całkowitą pozycję interwencji w rankingu SUCRA (ang. *surface under the cumulative ranking curve*). Może przybierać wartości od 0% do 100%. Im wyższa wartość SUCRA, tym wyższe prawdopodobieństwo, że dana technologia będzie najbardziej skuteczna. Wyniki rankogramu przedstawiono w załączniku (Rozdział 13.6).

5.3.1. Populacja pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ przedstawiono w poniższej tabeli.

Dane dotyczące chorych z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ w odniesieniu do obiektywnej odpowiedzi na leczenie nie zostały zaprezentowane w badaniu GEMSTONE-302.

Tabela 13. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania SUGE + ChT vs wybrane komparatory* – PFS oraz OS dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$

Porównywane interwencje	Przeżycie wolne od progresji (PFS)		Przeżycie całkowite (OS)	
	HR (95% CrI)		HR (95% CrI)	
	Model fixed	Model random	Model fixed	Model random
SUGE + ChT vs PEMB	0,57 (0,38; 0,85)	0,62 (0,15; 2,65)	0,88 (0,56; 1,37)	0,88 (0,39; 2,05)

SUGE + ChT vs CEMI	0,82 (0,53; 1,26)	0,82 (0,16; 4,26)	0,99 (0,62; 1,59)	0,99 (0,39; 2,53)
SUGE + ChT vs ATEZ	0,7 (0,42; 1,14)	0,7 (0,13; 3,71)	0,7 (0,42; 1,17)	0,7 (0,27; 1,81)

*Zdefiniowane w ramach APD; Preferowany model random został zaznaczony na szaro

W przypadku **przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)** w populacji pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi SUGE + ChT vs PEMB, CEMI oraz ATEZ nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia progresji choroby lub zgonu w preferowanym modelu random. Należy podkreślić, że pomimo braku uzyskania progu istotności statystycznej w preferowanym modelu random, kierunek wyników jest korzystny dla pacjentów leczonych schematem z sugemalimabem (HR<1).

Odnosnie **przeżycia całkowitego** wyniki przeprowadzonej analizy sieciowej w populacji pacjentów z ekspresją ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie redukcji ryzyka zgonu dla wszystkich rozpatrywanych porównań tj. SUGE + ChT vs PEMB, CEMI oraz ATEZ. Pomimo braku uzyskania progu istotności statystycznej w preferowanym modelu random, kierunek wyników jest korzystny dla pacjentów leczonych schematem z sugemalimabem (HR<1).

5.3.2. Populacja pacjentów z ekspresją PD-L1 <50%

Ocena skuteczności klinicznej dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 <50%, ze względu na sposób raportowania wyników została podzielona w analizie na wyniki dla populacji z ekspresją PDL-1 1-49% oraz <1% - porównanie z PEMB + ChT, NIVO + IPI + ChT oraz DURV + TREM + ChT.

5.3.2.1. Populacja pacjentów z ekspresją PD-L1 w zakresie 1-49%

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w zakresie 1-49% przedstawiono w poniższej tabeli.

Dane dotyczące chorych z ekspresją PD-L1 w zakresie 1-49% w odniesieniu do obiektywnej odpowiedzi na leczenie nie zostały zaprezentowane w badaniu GEMSTONE-302. W badaniu POSEIDON, w którym porównywano DURV + TREM + ChT z samą chemioterapią, nie przedstawiono danych dotyczących przeżycia wolnego od progresji (PFS) w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 1-49%.

Tabela 14. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania SUGE + ChT vs wybrane komparatory* – OS oraz PFS dla populacji pacjentów z PD-L1 w zakresie 1-49%

Porównywane interwencje	Przeżycie wolne od progresji (PFS) HR (95% CrI)		Przeżycie całkowite (OS) HR (95% CrI)	
	Model fixed	Model random	Model fixed	Model random
SUGE + ChT vs NIVO + IPI + ChT	0,71 (0,45; 1,13)	0,71 (0,18; 2,8)	0,96 (0,58; 1,58)	0,96 (0,26; 3,53)
SUGE + ChT vs PEMB + ChT	0,95 (0,49; 1,84)	0,95 (0,17; 5,23)	1,65 (0,72; 3,77)	1,64 (0,31; 8,61)
SUGE + ChT vs DURV + TREM + ChT	-	-	0,84 (0,5; 1,39)	0,84 (0,23; 3,07)

*Zdefiniowane w ramach APD; Preferowany model random został zaznaczony na szaro

Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi SUGE + ChT vs NIVO + IPI + ChT oraz PEMB + ChT w populacji pacjentów z ekspresją w zakresie 1-49% nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w **ryzyku wystąpienia progresji choroby lub zgonu** w preferowanym modelu random. Należy podkreślić, że pomimo braku uzyskania progu istotności statystycznej w preferowanym modelu random, kierunek wyników jest korzystny dla pacjentów leczonych schematem z sugemalimabem ($HR < 1$).

Wyniki przeprowadzonej analizy sieciowej wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie **redukcji ryzyka zgonu dla pacjentów** z ekspresją w zakresie 1-49% dla wszystkich rozpatrywanych porównań tj. SUGE + ChT vs PEMB, vs NIVO + IPI + ChT, PEMB + ChT oraz DURV + TREM + ChT. Pomimo braku uzyskania progu istotności statystycznej w preferowanym modelu random, w przypadku porównania ocenianej interwencji z DURV + TREM + ChT oraz NIVO + IPI + ChT kierunek wyników jest korzystny dla pacjentów leczonych schematem z sugemalimabem ($HR < 1$).

5.3.2.2. Populacja pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), przeżycia całkowitego (OS) oraz obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 <1% przedstawiono w poniższej tabeli. Dane dotyczące obiektywnej odpowiedzi na leczenie w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 <1% nie były dostępne dla porównania PEMB + ChT względem ChT.

Tabela 15. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania SUGE + ChT vs. wybrane komparatory* – PFS, OS oraz ORR dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%

Porównywane interwencje	Przeżycie wolne od progresji (PFS) HR (95% CrI)		Przeżycie całkowite (OS) HR (95% CrI)		Obiektywna odpowiedź na leczenie OR (95% CrI)	
	Model fixed	Model random	Model fixed	Model random	Model fixed	Model random
SUGE + ChT vs NIVO + IPI + ChT	0,83 (0,54; 1,26)	0,83 (0,29; 2,33)	1,17 (0,75; 1,83)	1,17 (0,48; 2,84)	0,93 (0,4; 2,14)	0,93 (0,16; 5,31)
SUGE + ChT vs PEMB + ChT	0,86 (0,47; 1,58)	0,86 (0,23; 3,17)	0,82 (0,4; 1,66)	0,81 (0,25; 2,62)	-	-
SUGE + ChT vs DURV + TREM + ChT	0,74 (0,49; 1,14)	0,74 (0,26; 2,09)	0,93 (0,6; 1,44)	0,93 (0,38; 2,24)	0,69 (0,3; 1,59)	0,69 (0,12; 3,95)

*Zdefiniowane w ramach APD; Preferowany model random został zaznaczony na szaro

Dla populacji pacjentów z ekspresją <1% w preferowanym modelu random nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w **ryzyku progresji choroby lub zgonu** pomiędzy schematem SUGE + ChT a porównywanymi opcjami terapeutycznymi (NIVO + IPI + ChT, PEMB + ChT oraz DURV + TREM + ChT). Należy podkreślić, że pomimo braku osiągnięcia progu istotności statystycznej, kierunek efektu we wszystkich porównaniach wskazuje na potencjalną korzyść z zastosowania schematu z sugemalimabem ($HR < 1$).

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej dla populacji pacjentów z ekspresją <1% wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie **redukcji ryzyka zgonu** we wszystkich analizowanych porównaniach, tj. SUGE + ChT vs NIVO + IPI + ChT, SUGE + ChT vs PEMB + ChT oraz SUGE + ChT vs DURV + TREM + ChT. Należy podkreślić, że pomimo braku osiągnięcia progu istotności statystycznej w preferowanym modelu random, w przypadku porównań SUGE + ChT vs DURV + TREM + ChT oraz SUGE + ChT vs PEMB + ChT obserwowany kierunek efektu ($HR < 1$) sugeruje potencjalną korzyść dla pacjentów leczonych schematem z sugemalimabem.

Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi (SUGE + ChT vs NIVO + IPI + ChT oraz SUGE + ChT vs DURV + TREM + ChT) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie **obiektywnej odpowiedzi na leczenie** w preferowanym modelu random. Należy zauważyć, że pomimo brak uzyskania progu istotności statystycznej, kierunek wyników jest korzystny dla pacjentów leczonych schematem z sugemalimabem (OR >1).

5.3.3. Populacja pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), przeżycia całkowitego (OS) oraz obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ przedstawiono w poniższej tabeli.

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania SUGE + ChT vs. wybrane komparatory* – PFS dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$

Porównywane interwencje	Przeżycie wolne od progresji (PFS)		Przeżycie całkowite (OS)		Obiektywna odpowiedź na leczenie	
	HR (95% CrI)		HR (95% CrI)		OR (95% CrI)	
	Model fixed	Model random	Model fixed	Model random	Model fixed	Model random
SUGE + ChT vs CEMI + ChT	0,96 (0,66; 1,39)	0,96 (0,23; 3,93)	1,24 (0,81; 1,88)	1,23 (0,35; 4,32)	1,12 (0,54; 2,32)	1,12 (0,11; 11,38)

*Zdefiniowane w ramach APD; Preferowany model random został zaznaczony na szaro

W populacji pacjentów z ekspresją $\geq 1\%$ pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi SUGE + ChT vs CEMI + ChT nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia progresji choroby lub zgonu w preferowanym modelu random. Należy podkreślić, że pomimo braku istotności statystycznej, obserwowany kierunek efektu (HR <1) sugeruje potencjalną korzyść dla pacjentów leczonych schematem z sugemalimabem.

Na podstawie przeprowadzonej analizy sieciowej można stwierdzić, że pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi SUGE + ChT vs CEMI + ChT nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie redukcji ryzyka zgonu oraz w szansie wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie.

5.4. Wyniki analizy pośredniej: bezpieczeństwo

Pośrednią analizę bezpieczeństwa porównywanych terapii przeprowadzono w oparciu o zidentyfikowane oraz homogenne pod kątem definicji i sposobu przedstawienia danych punkty końcowe takie jak:

- Zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*, AEs) ogółem (dowolnego stopnia);
- Zdarzenia niepożądane (AEs) 3-5 stopnia wg NCI-CTCAE;
- Ciężkie (ang. *serious*) zdarzenia niepożądane (AEs) ogółem;
- Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment related adverse events*, TRAEs) ogółem
- Zdarzenia niepożądane (AEs) prowadzące do przerwania leczenia ogółem;
- Zdarzenia niepożądane (AEs) prowadzące do zgonu ogółem;
- Zdarzenia niepożądane związane z układem odpornościowym (ang. *immune-related AEs*, irAEs).

W ramach oceny bezpieczeństwa nie dokonano podziału pacjentów według poziomu ekspresji PD-L1, dane w tym zakresie nie były raportowane w analizowanych badaniach.

Część z uwzględnionych badań (KEYNOTE-042, IMPOWER 110, EMPOWER-Lung 3) została pierwotnie zaprojektowana w celu objęcia szerszej populacji pacjentów zróżnicowanych pod względem ekspresji PD-L1, niż określono to w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL). Na potrzeby analizy NMA uwzględniono wyłącznie dane odpowiadające populacji zarejestrowanej w odniesieniu do poziomu ekspresji PD-L1 [7].

Dane wyjściowe z poszczególnych badań wykorzystane w porównaniu pośrednim dla punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa przedstawiono w załączniku (Rozdział 13.5). Sieci zależności pomiędzy badaniami (interwencjami), które zostały uwzględnione w ramach metaanalizy sieciowej dla analizowanych punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa, wyniki w formie graficznej dotyczące ocenianych punktów końcowych przedstawiono w załączniku oraz wyniki rankogramu przedstawiono w załączniku (Rozdział 13.7).

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej dla zdarzeń niepożądanych (AEs) ogółem, zdarzeń niepożądanych (AEs) 3-5 stopnia, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ogółem (TRAEs), zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia ogółem, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu oraz zdarzeń niepożądanych związanych z układem odpornościowym przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania SUG + ChT vs wybrane komparatory* – zdarzenia niepożądane ogółem (AEs), zdarzenia niepożądane (AEs) 3-5 stopnia, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem (TRAEs), zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia ogółem, zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu oraz zdarzenia niepożądane związane z układem odpornościowym

Porównywane interwencje	AEs OR (95% CrI)		AEs 3-5 stopnia OR (95% CrI)		Ciężkie AEs OR (95% CrI)		AEs związane z leczeniem OR (95% CrI)		AEs prowadzące do przerwania leczenia OR (95% CrI)		AEs prowadzące do zgonu OR (95% CrI)		AEs związane z układem odpornościowym OR (95% CrI)	
	Model fixed	Model random	Model fixed	Model random	Model fixed	Model random	Model fixed	Model random	Model fixed	Model random	Model fixed	Model random	Model fixed	Model random
SUG + ChT vs CEMI	7,45 (0,61; 92,47)	7,48 (0,26; 210,41)	1,57 (0,93; 2,62)	1,57 (0,54; 4,51)	1,36 (0,8; 2,3)	1,35 (0,46; 3,95)	23,21 (5,39; 98,55)	23,13 (1,25; 425,07)	-	-	1,05 (0,41; 2,72)	1,05 (0,2; 5,46)	-	-
SUG + ChT vs PEMB	-	-	-	-	-	-	11,36 (2,43; 52,69)	11,3 (0,59; 218,05)	-	-	-	-	0,54 (0,19; 1,54)	0,54 (0,01; 31,64)
SUG + ChT vs PEMB + ChT	2,46 (0,17; 35,69)	1,96 (0,06; 59,09)	0,96 (0,6; 1,55)	0,96 (0,38; 2,45)	-	-	2,31 (0,53; 10,01)	2,28 (0,16; 31,2)	0,86 (0,45; 1,64)	0,86 (0,25; 2,97)	0,82 (0,32; 2,04)	0,82 (0,19; 3,64)	1,38 (0,65; 2,97)	1,37 (0,04; 45,93)
SUG + ChT vs CEMI + ChT	1,95 (0,14; 26,45)	2,24 (0,08; 57,75)	0,5 (0,26; 0,95)	0,5 (0,16; 1,54)	-	-	2,1 (0,45; 9,74)	2,11 (0,11; 40,66)	1,27 (0,36; 4,55)	1,27 (0,22; 7,27)	1,28 (0,38; 4,31)	1,27 (0,22; 7,55)	-	-
SUG + ChT vs DURV + TREM + ChT	2,78 (0,22; 35,98)	2,8 (0,09; 80,38)	-	-	0,9 (0,54; 1,5)	0,9 (0,31; 2,62)	2,77 (0,62; 12,26)	2,76 (0,15; 53,36)	1,46 (0,73; 2,94)	1,46 (0,35; 6,05)	0,73 (0,28; 1,89)	0,73 (0,14; 3,8)	0,54 (0,22; 1,28)	0,53 (0,01; 30,36)
SUG + ChT vs NIVO + IPI + ChT	1,1 (0,06; 19,96)	1,11 (0,03; 41,5)	0,45 (0,23; 0,89)	0,45 (0,13; 1,54)	0,66 (0,4; 1,1)	0,66 (0,23; 1,92)	2,7 (0,61; 11,81)	2,68 (0,14; 51,48)	1,1 (0,56; 2,14)	1,1 (0,26; 4,49)	-	-	-	-

*Zdefiniowane w ramach APD; Preferowany model random został zaznaczony na szaro

Na podstawie przeprowadzonej analizy sieciowej wykazano:

- Obliczone w wyniku metaanalizy sieciowej ilorazy szans wystąpienia **zdarzeń niepożądanych ogółem (AEs)** dla porównań SUGE + ChT vs CEMI, PEMB + ChT, CEMI + ChT, DURV + TREM + ChT oraz NIVO + IPI + ChT oraz) nie wykazały istotności statystycznej;
- W przypadku porównań SUGE + ChT vs CEMI, PEMB + ChT, CEMI + ChT oraz NIVO + IPI + ChT obliczone w wyniku metaanalizy sieciowej ilorazy szans wystąpienia **zdarzeń niepożądanych ogółem stopnia 3–5** nie wykazują istotności statystycznej. Należy jednak podkreślić, że w porównaniach z PEMB + ChT, CEMI + ChT oraz NIVO + IPI + ChT obserwowany kierunek efektu ($OR < 1$) wskazuje na potencjalnie niższą szansę wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem stopnia 3–5 w grupie leczonej schematem z sugemalimabem;
- Odnotowano brak istotnych statystycznie różnic w zakresie wystąpienia **ciężkich zdarzeń niepożądanych** pomiędzy schematem SUGE + ChT a ocenianymi komparatorami w preferowanym modelu random. W porównaniu z NIVO + IPI + ChT oraz DURV + TREM + ChT obserwowany kierunek efektu ($OR < 1$) sugeruje potencjalnie niższą szansę wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie leczonej sugemalimabem;
- Wyniki metaanalizy sieciowej w modelu random wskazują na istotnie wyższą szansę wystąpienia **zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs ogółem)** w przypadku schematu SUGE + ChT w porównaniu z cemiplimabem w monoterapii, co jest zgodne z oczekiwanym profilem bezpieczeństwa, ponieważ monoterapia zwykle wiąże się z mniejszą częstością zdarzeń niepożądanych. W przypadku pozostałych porównań – SUGE + ChT vs PEMB, SUGE + ChT vs CEMI + ChT, SUGE + ChT vs PEMB + ChT, SUGE + ChT vs NIVO + IPI + ChT oraz SUGE + ChT vs DURVA + TREM + ChT – obliczone ilorazy szans nie osiągnęły progu istotności statystycznej;
- Wyniki przeprowadzonej analizy sieciowej wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia **zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia** pomiędzy wszystkimi porównywanymi opcjami terapeutycznymi tj. SUGE + ChT vs CEMI + ChT, SUGE + ChT vs PEMB + ChT, SUGE + ChT vs NIVO + IPI + ChT oraz SUGE + ChT v. DURV + TREM + ChT. W przypadku AEs prowadzących do przerwania leczenia uzyskane wyniki są korzystny dla pacjentów leczonych schematem z sugemalimabem w przypadku porównania z PEMB + ChT;
- Wyniki metaanalizy sieciowej w modelu random nie wykazały istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia **zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu** pomiędzy schematem SUGE + ChT a analizowanymi komparatorami. W przypadku AEs prowadzących do zgonu uzyskane wyniki są korzystne dla pacjentów leczonych schematem z sugemalimabem w przypadku porównania z PEMB + ChT oraz DURV + TREM + ChT;
- Schemat SUGE + ChT nie wykazuje istotnych statystycznie różnic w zakresie zdarzeń niepożądanych związanych z układem odpornościowym w porównaniu z PEMB, PEMB + ChT ani DURV + TREM + ChT. Obserwowane kierunki efektu sugerują, że uzyskane wyniki są korzystne dla pacjentów leczonych schematem z sugemalimabem w przypadku porównania z PEMB oraz DURV + TREM + ChT.

6. Ocena efektywności praktycznej

6.1. Cel

Celem niniejszego rozdziału jest uzupełnienie informacji o efektywności sugemalimabu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) bez mutacji aktywującej EGFR lub aberracji genomowych ALK, ROS1 lub RET, poprzez analizę danych z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real world evidence*, RWE). Opracowanie dostarcza informacji na temat wyników leczenia w codziennych warunkach, uwzględniając różnorodność populacji pacjentów i kontekstu systemu ochrony zdrowia. Ma ono na celu ocenę rzeczywistych korzyści terapeutycznych oraz ich wpływu na wyniki zdrowotne pacjentów i obciążenia finansowe systemu opieki zdrowotnej.

6.2. Zakres oceny efektywności praktycznej

Analiza skuteczności praktycznej oraz bezpieczeństwa badanej interwencji została przeprowadzona w oparciu o wyniki dostępnych publikacji, w tym np. badań obserwacyjnych (prospektywnych lub retrospektywnych), czy danych z rejestrów, opisujących stosowanie w rzeczywistych warunkach klinicznych sugemalimabu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią (SUGE + ChT) w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) bez mutacji aktywującej EGFR lub aberracji genomowych ALK, ROS1 lub RET.

W celu identyfikacji publikacji przeszukano bazy danych: Medline, Embase oraz Cochrane Library (przez Ovid). Zastosowaną strategię wyszukiwania przeprowadzono dn. 12.08.2025 r. i zamieszczono w załączniku (Rozdział 13.1). Ostatecznie do analizy nie włączono żadnych badań oceniających efektywność praktyczną sugemalimabu w analizowanym wskazaniu, co może wynikać z daty rejestracji leku we wnioskowanym wskazaniu i niewielkiego czasu jaki upłynął od rejestracji (24 lipca 2024 r.).

7. Poszerzona ocena profilu bezpieczeństwa

7.1. Cel

W celu przedstawienia pełnego profilu bezpieczeństwa sugemalimabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) bez mutacji aktywującej EGFR lub abberacji genomowych ALK, ROS1 lub RET, przeprowadzono dodatkową, poszerzoną ocenę bezpieczeństwa. Ma ona na celu umożliwienie decydentowi właściwej oceny ryzyka stosowania produktu Cejemly poprzez identyfikację najczęściej występujących działań niepożądanych, w tym ciężkich (ang. *serious*), poważnych (ang. *severe*) oraz rzadkich, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki zdrowotnej z perspektywy płatnika.

7.2. Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem ws. wymagań minimalnych, w analizie zawarto informacje o działaniach niepożądanych pochodzące z charakterystyki produktu leczniczego Cejemly oraz z raportów o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, publikowanych na stronach urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów i procedur leczniczych:

- *European Medicines Agency* [76] oraz *EudraVigilance* [77];
- *Food and Drug Administration* [78],
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [79],
- *WHO Uppsala Monitoring Centre* [80] oraz baza *Vigiaccess* [81],
- Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA, *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*) [82].

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji. Autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji publikacji przeszukano m.in. następujące bazy danych: Medline, Embase oraz Cochrane Library. Zastosowano szeroką strategię wyszukiwania. Ostatnie przeszukiwanie baz informacji medycznych przeprowadzono dnia 12.08.2025 r.

Zdarzenia niepożądane wyodrębnione w badaniach klinicznych skonfrontowano z informacjami przedstawionymi w charakterystyce produktu leczniczego Cejemly.

7.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL

Na podstawie ChPL Cejemly [83], najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) związanymi z sugemalimabem były: niedokrwistość (77,5%), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (34,0%), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (32,0%), wysypka (26,2%), hiperlipidemia (21,6%), hiperglikemia (18,4%), hiponatremia (16,8%), hipokaliemia (15,6%), białkomocz (14,0%), ból brzucha (13,8%), zmęczenie (13,3%), ból stawów (12,2%), niedoczulica (11,5%), niedoczynność tarczycy (10,3%) i hipokalcemia (10,1%).

Częstość występowania działań niepożądanych stopnia ≥ 3 . u tych pacjentów wynosiła 33,1%. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia ≥ 3 . ($> 1\%$) były: niedokrwistość (17,5%), hiponatremia (4,4%), hipokaliemia (3,0%), hiperlipidemia (2,3%), zwiększenie aktywności amylazy (2,1%), nieprawidłowa czynność wątroby (1,8%), hiperglikemia (1,6%), zmęczenie (1,4%), wysypka (1,1%), zwiększenie stężenia fosfatazy alkalicznej we krwi (1,4%) i zapalenie płuc (1,1%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli zestawiono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych sugemalimabu w skojarzeniu z chemioterapią lub sugemalimabu w monoterapii. Działania te są przedstawione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania jest określona jako: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 18. Zestawienie działań niepożądanych produktu leczniczego Cejemly na podstawie ChPL

Klasyfikacja układów i narządów, częstość występowania zdarzeń	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często	Niedokrwistość
Niezbyt często	Niedokrwistość hemolityczna ^a , pancytopenia/bicytopenia pochodzenia immunologicznego*
Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt często	Reakcja anafilaktyczna, zapalenie naczyń z obecnością przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofili ^b
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Często	Reakcja związana z infuzją
Zaburzenia endokrynologiczne	
Bardzo często	Hiperlipidemia ^a , hiperglikemia ^b , hiponatremia, hipokaliemia, hipokalcemia ^c
Często	Hiperurykemia ^d , hipochloremia ^e , hipomagnezemia, cukrzyca
Niezbyt często	Dyslipidemia
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Niedoczulica ^f
Często	Neuropatia obwodowa
Niezbyt często	Zapalenie mózgu o podłożu immunologicznych, zespół Guillaina-Barrego/demielinizacja pochodzenia immunologicznego*
Zaburzenia serca	
Często	Tachykardia ^g
Niezbyt często	Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym
Zaburzenia oka	
Często	Zapalenie spojówek, suchość oka
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	

Klasyfikacja układów i narządów, częstość występowania zdarzeń	Działanie niepożądane
Często	Zapalenie płuc ^h
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Ból brzucha ⁱ
Często	Zapalenie jamy ustnej ^j , suchość w jamie ustnej
Niezbyt często	Zapalenie trzustki, zapalenie odbytnicy, zapalenie jelita grubego [#]
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często	Nieprawidłowa czynność wątroby, zapalenie wątroby ^k
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	Wysypka ^l
Często	Hipopigmentacja skóry ^m
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często	Ból stawów
Często	Ból mięśni, ból kości
Niezbyt często	Zapalenie mięśni [#] , zapalenie stawów o podłożu immunologicznym
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Bardzo często	Białkomocz ⁿ
Często	Zapalenie nerek ^o
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	Zmęczenie
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Nadciśnienie tętnicze
Badania diagnostyczne	
Bardzo często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej
Często	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększenie aktywności amylazy, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia hormonu tyreotropowego we krwi, zmniejszenie stężenia hormonu tyreotropowego we krwi, zwiększenie stężenia tyroksyny we krwi, zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej MB we krwi, zmniejszenie stężenia tyroksyny wolnej, zwiększenie stężenia trijodotyroniny wolnej, zwiększenie aktywności lipazy
Niezbyt często	Zwiększenie stężenia troponiny T, zmniejszenie stężenia kortyzolu

#Częstość oszacowana na podstawie występowania w badaniu sugemalimabu w monoterapii. *Pogrupowane terminy, które odnoszą się do efektu klasy działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego. W badaniach klinicznych sugemalimabu w skojarzeniu z chemioterapią obserwowano jedynie zahamowanie czynności szpiku, zmniejszenie stężenia kortykotropiny we krwi i zapalenie nerwów, odpowiednio w ramach pancytopenii/bicytopenii, zapalenia przysadki i zespołu GuillainaBarrego/demielinizacji pochodzenia immunologicznego. Poniższe terminy określają grupę powiązanych zdarzeń, które opisują stan medyczny, a nie pojedyncze zdarzenie: a. Hipertlipidemia (hipertlipidemia, hipercholesterolemia, hipertriglicerydemia, zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi) b. Hiperglikemia

(hiperglikemia, zwiększenie stężenia glukozy we krwi) c. Hipokalcemia (hipokalcemia, zmniejszenie stężenia wapnia we krwi) d. Hiperurykemia (hiperurykemia, zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi) e. Hipochloremia (hipochloremia, zmniejszenie stężenia chlorków we krwi) f. Niedoczulica (niedoczulica, znieczulenie) g. Tachykardia (częstoskurcz, częstoskurcz zatokowy, częstoskurcz nadkomorowy, częstoskurcz przedsionkowy, migotanie przedsionków, migotanie komór) h. Zapalenie płuc (zapalenie płuc, choroba płuc o podłożu immunologicznym, śródmiąższowa choroba płuc) i. Ból brzucha (ból brzucha, dyskomfort w jamie brzusznej, rozdęcie brzucha, ból górnej części brzucha) j. Zapalenie jamy ustnej (zapalenie jamy ustnej, owrzodzenia jamy ustnej) k. Zapalenie wątroby (zapalenie wątroby, zaburzenia wątroby o podłożu immunologicznym, zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, polekowe uszkodzenie wątroby, niewydolność wątroby) l. Wysypka (wysypka, wysypka plamisto-grudkowa, wyprysk, rumień, zapalenie skóry, trądzikowe zapalenie skóry, wysypka rumieniowa, wysypka świądowa, pokrzywka, świąd, zapalenie skóry o podłożu immunologicznym) m. Hipopigmentacja skóry (hipopigmentacja skóry, depigmentacja skóry, leukoderma) n. Białkomocz (białkomocz, obecność białka w moczu) o. Zapalenie nerek (zapalenie nerek, zaburzenia czynności nerek, niewydolność nerek, ostre uszkodzenie nerek) p. Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi (zwiększenie stężenia bilirubiny niesprężonej we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny sprężonej) q. Zwiększenie stężenia tyroksyny we krwi (zwiększenie stężenia tyroksyny we krwi, zwiększenie stężenia wolnej tyroksyny)

7.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie EMA, FDA, URPLWMIpB, MHRA, WHO-UMC

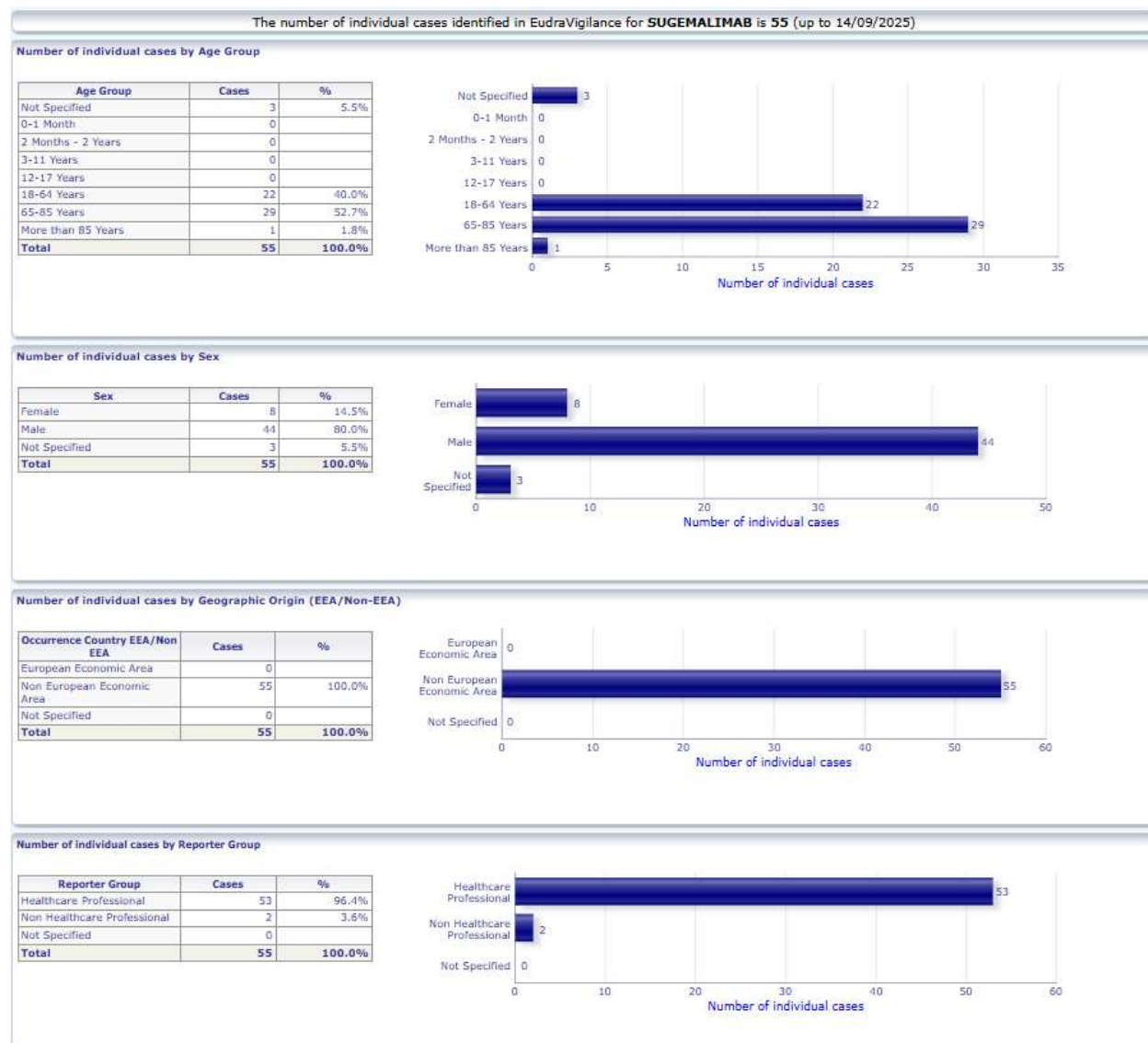
Europejska Agencja Leków (EMA)

Na stronie internetowej EMA odnaleziono Plan Zarządzania Ryzykiem dla produktu leczniczego Cejemly (sugemalimab), w którym zawarto istotne informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne. Podmiot odpowiedzialny podejmuje wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w Planie Zarządzania Ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*) [84].

Zgodnie z artykułem 23 ust. 1 rozporządzenia (UE) nr 726/2004, Cejemly (sugemalimab) znajduje się (od lipca 2024) na liście leków objętych dodatkowym monitorowaniem, ponieważ zawiera nową substancję czynną, która nie była zawarta w żadnym produkcie leczniczym dopuszczonym do obrotu w UE, a ponadto jest nowym lekiem biologicznym. W związku z tym podsumowanie charakterystyki produktu leczniczego i ulotka dla pacjenta zawierają oświadczenie, że ten produkt leczniczy podlega dodatkowemu monitorowaniu i że umożliwi to szybką identyfikację nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa [84, 85].

Poniżej przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób przyjmujących sugemalimab odnalezione w bazie *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance [77]) prowadzonej przez EMA.

Wykres 4. Dane dotyczące zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób przyjmujących sugemalimab wg bazy EudraVigilance [77]



W bazie EudraVigilance do dnia 14.09.2025 r. odnotowano 55 zgłoszeń dotyczących sugemalimabu.

Amerykańska Agencja Leków (FDA)

Na stronie internetowej Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków FDA [78] nie odnaleziono informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Cejemly w analizowanym wskazaniu terapeutycznym.

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB)

Na stronach URPLW MiPB nie zidentyfikowano komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Cejemly w analizowanym wskazaniu terapeutycznym.

Centrum Monitorowania Światowej Organizacji Zdrowia (WHO-UMC)

Dane o bezpieczeństwie ocenianej interwencji zidentyfikowano na stronie internetowej <https://www.vigiaccess.org/> [83], stanowiącej rekomendowaną przez WHO-UMC, platformę zawierającą zestawienie działań niepożądanych raportowanych w ramach *WHO Programme for International Drug Monitoring* podczas stosowania zarejestrowanych leków.

Poniżej przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa produktu leczniczego Cejemly, aktualne na dzień 2 września 2025 r.

Tabela 19. Zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych (ang. *potential side effects*) podczas stosowania sugemalimabu na podstawie bazy VigiAccess [81] – data dostępu: 14.09.2025 r.

Rodzaj zdarzenia wg MedDRA	Liczba raportowanych zgłoszeń
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*	1 (50%)
Zaburzenia metaboliczne i odżywiania^	1 (50%)
Całkowita liczba zgłoszeń	2

*Gorączka; ^Odwodnienie

Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA)

Na stronie Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA) zidentyfikowano informacje dotyczące stosowania produktu leczniczego Cejemly w analizowanym wskazaniu terapeutycznym. W badaniach klinicznych najczęściej obserwowane działania niepożądane obejmowały zmniejszenie liczby czerwonych krwinek odpowiedzialnych za transport tlenu, zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych, glukozy, triglicerydów i cholesterolu, a także obniżenie stężeń wapnia, potasu, sodu i hormonów tarczycy. Dodatkowo odnotowano zwiększone wydalanie białka z moczem oraz objawy neurologiczne, takie jak drętwienie, mrowienie czy osłabienie czucia w określonych częściach ciała. Profil bezpieczeństwa uznano za zgodny z oczekiwanym, a MHRA podkreśliła konieczność jego dalszego monitorowania. Wskazano, że działania niepożądane są możliwe do kontrolowania w praktyce klinicznej, nie wydając dodatkowych ostrzeżeń ani ograniczeń poza standardowymi zaleceniami dotyczącymi immunoterapii. Nie zidentyfikowano nowych sygnałów bezpieczeństwa [84].

8. Ograniczenia

W ocenie ograniczeń niniejszego raportu należy uwzględnić cechy samej analizy (ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków) oraz jakość dostępnych danych, w tym ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego (metodyka/typ badań, ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżność wyników włączonych badań, ocena/zdefiniowanie punktów końcowych i utrata pacjentów z badań) [1]. Podczas prac nad analizą zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- **Brak badań *head-to-head* bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Cejemly podawanego w skojarzeniu z chemioterapią (SUGE + ChT) zawierającą pochodne platyny względem aktualnie finansowanych w ramach programu lekowego B.6 komparatorów – PEMB, ATEZ, CEMI, PEMB + ChT, CEMI + ChT, NIVO + IPI + ChT, DURV + TREM + ChT i związana z tym konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego (metaanaliza sieciowa):**
 - Biorąc pod uwagę brak badań RCT bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo wymienionych opcji terapeutycznych zdecydowano o konieczności przeprowadzenia porównania pośredniego. Wyniki uzyskane w ramach porównania pośredniego cechują się niższą wiarygodnością niż wyniki uzyskane w ramach badań bezpośrednich, niemniej jednak w przypadku braku badań bezpośrednich podejście uwzględniające przeprowadzenie porównania pośredniego jest w pełni uzasadnione;
 - Odnotowano heterogeniczność kliniczną w zakresie cech wyjściowych pacjentów oraz charakterystyki choroby pomiędzy włączonymi badaniami, wynikającą głównie z różnic w płci, pochodzeniu etnicznym oraz stadium choroby. W niektórych badaniach uczestniczyli przede wszystkim mężczyźni, pacjenci pochodzenia azjatyckiego oraz osoby w stadium III–IV choroby;
 - W niektórych badaniach PFS i ORR oceniano na podstawie opinii badaczy, a nie przez niezależną komisję. Część wyników uwzględnionych w analizie sieciowej (NMA), w tym dotyczących podgrup według poziomu ekspresji PD-L1, miała charakter eksploracyjny;
 - Dane porównawcze dotyczące PFS dla sugemalimabu i durwalumabu u pacjentów z ekspresją PD-L1 1–49% nie były dostępne, ponieważ w badaniu POSEIDON nie przeprowadzono analizy PFS dla tej grupy pacjentów. W badaniu GEMSTONE-302 nie analizowano ORR w grupie pacjentów ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ oraz z ekspresją PD-L1 w zakresie 1–49%;
 - W niektórych badaniach (m.in. NIPPON, POSEIDON) raportowano wyniki w oparciu o stosunkowo krótki okres obserwacji;
 - W ramach oceny bezpieczeństwa nie dokonano podziału pacjentów według poziomu ekspresji PD-L1, dane w tym zakresie nie były raportowane w analizowanych badaniach. Na potrzeby analizy NMA uwzględniono wyłącznie dane odpowiadające populacji zarejestrowanej w odniesieniu do poziomu ekspresji PD-L1. Do analizy bezpieczeństwa nie włączone zostało zatem badanie KEYNOTE-042 (PEMB vs ChT) oraz IMPOWER-110 (ATEZ vs ChT).
- W badaniu GEMSTONE-302 nie przeprowadzono oceny jakości życia. Należy podkreślić, iż badanie GEMSTONE-302 zostało pierwotnie zaprojektowane w celu oceny wyników przeżycia, w związku z czym jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL) nie była formalnie oceniana. Może to odzwierciedlać różnice w wymaganiach regulatorów dotyczących wyboru punktów końcowych pomiędzy chińską NMPA a agencjami takimi jak FDA czy EMA. Niemniej jednak profil bezpieczeństwa sugemalimabu może

dostarczać pośrednich informacji dotyczących jakości życia pacjentów. Najczęściej stosowane i rekomendowane kwestionariusze oceny jakości życia u pacjentów z NDRP, takie jak EORTC QLQ-LC13 oraz EORTC QLQ-C30, koncentrują się głównie na aspektach związanych z bezpieczeństwem i obciążeniem objawowym. Obejmują one specyficzne zdarzenia niepożądane, takie jak zmęczenie, nudności/wymioty, objawy bólowe, a także kaszel, krwioplucie, duszność czy ból gardła, które mogą negatywnie wpływać na jakość życia pacjentów. W badaniu GEMSTONE-302 stwierdzono, że sugemalimab w połączeniu z chemioterapią był dobrze tolerowany. Dodanie sugemalimabu nie zwiększyło częstości zdarzeń niepożądanych typowo związanych z chemioterapią. Częstość występowania TRAEs stopnia 3 lub 4 oraz częstość AEs prowadzących do zgonu była porównywalne w grupach SUGE + ChT i ChT. Profil bezpieczeństwa sugemalimabu pozostawał stabilny w czasie, bez pojawienia się nowych sygnałów bezpieczeństwa ani dodatkowych zgonów związanych z leczeniem w okresie obserwacji do 4 lat. Większość zdarzeń niepożądanych miała stopień 1 lub 2 i była możliwa do opanowania standardowymi procedurami, takimi jak redukcja dawki. Znaczący odsetek pacjentów kontynuujących terapię sugemalimabem przez co najmniej dwa lata (do 52 miesięcy) może stanowić pośredni wskaźnik utrzymania stabilnej jakości życia. Chociaż brak jest bezpośrednich danych oceniających wpływ terapii na HRQoL, stabilny i przewidywalny profil bezpieczeństwa w długoterminowej obserwacji oraz kontynuacja leczenia przez znaczną część pacjentów sugerują utrzymanie jakości życia w badanej populacji.

- Badanie GEMSTONE-302 w całości zostało przeprowadzone na populacji azjatyckiej. Autorzy AWA dla produktu leczniczego Tevimbra wskazali jednak, że nie ma jednoznacznych dowodów naukowych na wpływ rasy na skuteczność leczenia przy użyciu ICI [18]. W przypadku sugemalimabu EMA nie wymagała przeprowadzania dodatkowych badań mostkujących (ang. *bridging study*) dotyczących zarówno skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa. Jedynym wymogiem było przeprowadzenie badania farmakokinetycznego (PK). Farmakokinetyka u pacjentów nieazjatyckich (uczestników badania 102) została porównana z populacją azjatycką w ramach analizach populacyjnych PK (popPK). W analizie popPK rasa była testowana jako współzmienna, Rasa została przetestowana jako współzmienna w analizie popPK, w której większość badanych (n=978, 97,6%) stanowiły osoby rasy azjatyckiej. W grupie pacjentów nieazjatyckich znalazło się 20 osób rasy kaukaskiej i 4 osoby należące do innych grup rasowych. W końcowym modelu popPK rasa nie została uznana za istotną współzmienną. Nie zaobserwowano różnic w farmakokinetyce sugemalimabu między uczestnikami azjatyckimi a nieazjatyckimi. Sugemalimab jest przeciwciałem monoklonalnym i nie podlega procesom metabolizmu ani aktywnej sekrecji, które są znane z tego, że mogą różnić się w zależności od rasy [19].
- W badaniu GEMSTONE-302 pierwszorzędowym punktem końcowym był PFS oceniany przez badacza. Niemniej jednak wśród predefiniowanych drugorzędowych punktów końcowych uwzględniono również ocenę PFS przeprowadzoną przez zaślepioną niezależną komisję BICR (ang. *blinded independent central review*; BICR). Aby ocenić wpływ różnych metod oceny PFS, autorzy badania GEMSTONE-302 porównali wyniki uzyskane zarówno przez BICR, jak i przez badacza. Stwierdzono, że sugemalimab wykazał porównywalną poprawę PFS zarówno w ocenie przeprowadzonej przez BICR, jak i przez badacza. Podsumowując, w badaniu GEMSTONE-302 zastosowano dwie metody oceny PFS, zgodnie z wytycznymi EMA dotyczącymi badań klinicznych w onkologii. Ze względu na podwójne zaślepienie badania (ang. *double-blind*) ryzyko wprowadzenia błędu wynikającego z wiedzy o przypisanej interwencji jest minimalny, co przyczynia się do wysokiej zgodności między oceną PFS dokonywaną przez badacza a oceną BICR.
- Nie zidentyfikowano opublikowanych badań prezentujących wyniki z zakresu efektywności praktycznej dla sugemalimabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych z

przerzutowym NDRP bez mutacji aktywującej EGFR lub aberracji genomowych ALK, ROS1 lub RET. Brak badań RWD wynika z faktu, że produkt leczniczy Cejemly został niedawno dopuszczony do obrotu we wnioskowanym wskazaniu tj. w lipcu 2024 r. otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej.

9. Dyskusja

9.1. Wyszukiwanie

Na podstawie przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania dla leku Cejemly stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych z przerzutowym NDRP bez mutacji aktywującej EGFR lub aberracji genomowych ALK, ROS1 lub RET autorzy raportu NMA [7] zidentyfikowali 1 randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne: GEMSTONE-302, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo sugemalimabu skojarzonego z chemioterapią opartą na pochodnych platyny z chemioterapią opartą na pochodnych platyny, oraz 9 przeglądów systematycznych (*Liu 2023, Chen 2023, Li 2023, Pang 2023, Wenfan 2023, Zhao 2022, Zhao 2023, Mei 2023, Liang 2024*). W ramach aktualizacji wyszukiwania dla ocenianej interwencji nie zidentyfikowano żadnego nowego badania spełniającego kryteria włączenia do analizy. Zidentyfikowano natomiast 3 przeglądy systematyczne (*Liu 2025a, Liu 2025b, Fu 2025*).

W raporcie przekazanym przez Zleceniodawcę do analizy sieciowej włączono 10 badań dla komparatorów spełniających kryteria włączenie do niniejszej analizy klinicznej. Dodatkowo autorzy NMA włączyli do sieci porównań 9 badań, które uwzględniały komparatory niebędące przedmiotem niniejszej analizy. W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego otrzymanego od Zleceniodawcy przeprowadzonego w ramach niniejszej analizy klinicznej nie odnaleziono żadnego nowego randomizowanego badania klinicznego spełniającego kryteria włączenia do porównania pośredniego. Zidentyfikowano i włączono natomiast 1 nową publikację do wcześniej uwzględnionego badania Checkmate 9LA (*Carbone 2025*), w której przedstawiono wyniki dla dłuższego okresu *follow-up*.

W ramach systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań dotyczących efektywności praktycznej dla sugemalimabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych z przerzutowym NDRP bez mutacji aktywującej EGFR lub aberracji genomowych ALK, ROS1 lub RET. Brak badań pochodzących z rzeczywistej praktyki klinicznej wynika z niedawnej rejestracji leku Cejemly we wnioskowanym wskazaniu (EMA: 24.07.2024).

Poszerzoną ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz *WHO Uppsala Monitoring Center*.

9.2. Wybór komparatorów

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [2, 3] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji – Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [1].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [1]. Ponadto

obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [2, 3].

Mając na uwadze aktualną praktykę kliniczną oraz obowiązującą sytuację refundacyjną w Polsce, w analizie uwzględniono komparatory odzwierciedlające dostępne opcje terapeutyczne w poszczególnych subpopulacjach, zgodnie z poniższą tabelą.

Tabela 20. Zestawienie wybranych komparatorów

Populacja pacjentów (w zależności od ekspresji PD-L1)	Komparator	Charakterystyka komparatora
Leczenie w ramach programu lekowego B.6		
PD-L1 ≥ 50%	PEMB	Monoterapia
	ATEZ	Monoterapia
	CEMI	Monoterapia
PD-L1 < 50%	PEMB + ChT	- pembrolizumab w skojarzeniu z paklitaksem i karboplatiną u pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym - pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksesem i pochodną platyny u pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym
	NIVO + IPI + ChT	niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny u pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym
	DURV + TREM + ChT	- durwalumab z tremelimumabem w skojarzeniu z gemcytabiną i pochodną platyny u pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym - durwalumab z tremelimumabem w skojarzeniu z pemetreksesem i pochodną platyny u pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym
PD-L1 ≥ 1%	CEMI + ChT	- cemiplimab w skojarzeniu z paklitaksem i pochodną platyny u pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym - cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksesem i pochodną platyny u pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym
Leczenie poza programem lekowym B.6		
niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1	ChT	Chemioterapia zgodną ze schematem stosowanym w badaniu klinicznym GEMSTONE-302 [5]: - karboplatyna z paklitaksem u pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym, - karboplatyna z pemetreksesem u pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym.

Szczegółowe argumenty, uzasadniające przyjęcie tej terapii jako komparatora, znajdują się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) [Error! Reference source not found.].

9.3. Wiarygodność zewnętrzna

Włączanie pacjentów do badania opiera się na ściśle sprecyzowanych kryteriach, które są często bardzo rygorystyczne. Kryteria te muszą być rozpatrywane przed ekstrapolowaniem wyników badania na populację generalną. Z tego względu istotne jest, aby oceniać podobieństwo pomiędzy badaną populacją, a populacją docelową, biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów. Wiarygodność zewnętrzna dotyczy możliwości uogólniania wniosków z badania, mianowicie w jakim stopniu wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do większej populacji w dłuższym horyzoncie czasowym i w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

Populację docelową niniejszej analizy (wnioskowane wskazanie) stanowią dorośli pacjenci z przerzutowym NDRP bez mutacji aktywującej EGFR lub aberracji genomowych ALK, ROS1 lub RET, którzy nie byli wcześniej leczeni systemowo, zgodnie z kryteriami kwalifikacji do proponowanego programu lekowego [15].

Wnioskowane warunki dotyczą refundacji sugemalimabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny w ramach programu lekowego B.6. *Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)*, zgodnie z proponowanymi kryteriami kwalifikacji [15]. Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym i rozpatrywana w niniejszej analizie jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym dla leku Cejemly [5] oraz kryteriami do proponowanego programu lekowego [15]. Kryteria włączenia, jak i wykluczenia chorych do badania GEMSTONE-302 były jasno sprecyzowane.

Dawkowanie oraz sposób podawania sugemalimabu przedstawiony w AKL w oparciu o badanie GEMSTONE-302 (sugemalimab podawany w dawce 1 200 mg co 3 tygodnie, we wlewie dożylnym trwającym 60 minut) jest zgodny z zaleceniami dla leku Cejemly określonymi w: ChPL [5] oraz PL [15].

Leczenie DUR kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, niemożliwej do zaakceptowania toksyczności lub maksymalnie przez 24 miesiące, co jest również zgodne z zaleceniami dotyczącymi dawkowania durwalumabu zawartymi w ChPL [5] oraz PL [15].

Analizowane badanie kliniczne GEMSTONE charakteryzuje się odpowiednio długim okresem obserwacji, z medianą okresu obserwacji wynoszącą 43,5 mies. dla ramienia SUG + ChT. Zatem długość obserwacji w analizowanym eksperymencie klinicznym uznano za wystarczający do przeprowadzenia wiarygodnej i prawidłowej oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa sugemalimabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią oraz uogólnienia otrzymanych wyników na populację generalną.

Na wiarygodność zewnętrzną badania składa się również to, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistości związkowi pomiędzy badanym postępowaniem, a obserwowanym punktem końcowym badania.

Zasadność wyboru włączonych do analizy punktów końcowych (szczegóły w APD [**Error! Reference source not found.**]) znajduje potwierdzenie, zarówno w wytycznych metodologicznych EMA z 2023 r. („*Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products*” [16]) i FDA („*Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry*” [17]) dedykowanych ocenie leków przeciwnowotworowych. Ponadto, uwzględniono również punkty końcowe będące wyznacznikiem miary efektywności leczenia zawarte w zapisach proponowanego programu lekowego [15].

W omawianym badaniu GEMSTONE-302 oceniano punkty końcowe o krytycznym znaczeniu dla oceny skuteczności, jak również o bezpośrednim znaczeniu dla pacjentów onkologicznych – przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby (pierwszorzędowy punkt końcowy). Punkty końcowe ocenione w badaniu GEMSTONE-302 stanowią parametry pozwalające na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie (wg kryteriów RECIST 1.1), jak również na ocenę wyników szczególnie istotnych z punktu widzenia celów terapeutycznych. Analizowano również istotne punkty końcowe z zakresu bezpieczeństwa.

Przedstawione powyżej efekty zdrowotne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Mając na uwadze przedstawioną powyżej argumentację, w tym oceniane istotne punkty końcowe, długość okresu obserwacji oraz liczebność i charakterystykę badanej populacji można uznać, iż wyniki uzyskane mają duże odniesienie do populacji generalnej, co świadczy o jej wysokiej wiarygodności zewnętrznej.

9.4. Wiarygodność wewnętrzna

Autorzy niniejszej analizy dołożyli wszelkich starań, aby przedstawić najlepsze dostępne dane porównujące efektywność kliniczną produktu leczniczego Cejemly w skojarzeniu z chemioterapią z terapiami immunologicznymi dostępnymi w leczeniu pierwszej linii u pacjentów z przerzutowym NDRP bez zmian molekularnych w ramach programu lekowego B.6. *Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka płucnej (ICD-10: C45).*

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych włączone do analizy pośredniej badania kliniczne (GEMSTONE-302, KEYNOTE-024, KEYNOTE-042, KEYNOTE-189, KEYNOTE-407, Checkmate 9LA, NIPPON, IMPOWER-110, EMPOWER Lung 1, EMPOWER Lung 3, POSEIDON) to odpowiednio liczebne, poprawnie zaprojektowane wieloośrodkowe prospektywne, badania kliniczne z randomizacją prowadzone w schemacie grup równoległych (podtyp IIA według klasyfikacji AOTMiT). Spośród tych badań, 7 zostało zaprojektowanych jako badania niezaślepienie (typu *open-label*), natomiast 4 jako badania podwójnie zaślepienie (*double-blind*). W każdym z badań zastosowana w celu losowego przydziału pacjentów do grup randomizacja została przeprowadzona prawidłowo. Wszystkie uwzględnione eksperymenty były dużymi wieloośrodkowymi próbami co podnosi wiarygodność wyników w nich przedstawionych.

Ocena ryzyka błędu systematycznego, przeprowadzona przy użyciu narzędzia RoB-2, wskazuje, że badania GEMSTONE-302, KEYNOTE-042, KEYNOTE-189, KEYNOTE-407, EMPOWER Lung 3 oraz POSEIDON cechowały się niskim ryzykiem błędu systematycznego, natomiast badania KEYNOTE-024, NIPPON, CheckMate 9LA, IMpower-110 oraz EMPOWER Lung 1 wykazywały ryzyko niejasne.

9.5. Dyskusja z opublikowanymi przeglądami

Ze względu na fakt, iż wyniki prezentowane w zidentyfikowanych przeglądach systematycznych są w większości zgodne z danymi przedstawionymi w niniejszym raporcie (włączono w znacznej mierze te same badania kliniczne). Zatem nie stwierdza się istotnych różnic we wnioskowaniu pomiędzy przeglądami zidentyfikowanymi w literaturze a przeprowadzoną w niniejszym dokumencie analizą kliniczną.

10. Wnioski końcowe

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) stanowi około 85% wszystkich przypadków raka płuca i jest jedną z głównych przyczyn zgonów nowotworowych w Polsce i na świecie. U większości pacjentów choroba rozpoznawana jest w stadium zaawansowanym, kiedy możliwości leczenia radykalnego są ograniczone, a celem terapii staje się przedłużenie przeżycia i poprawa jakości życia chorych. W ostatnich latach standard leczenia pierwszej linii w populacji pacjentów z przerzutowym NDRP bez NDRP bez mutacji aktywującej EGFR lub aberracji genomowych ALK, ROS1 lub RET uległ istotnej zmianie dzięki wprowadzeniu inhibitorów punktów kontrolnych układu odpornościowego (ICI), stosowanych zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny.

Sugemalimab jest przeciwciałem monoklonalnym anti-PD-L1, którego skuteczność i bezpieczeństwo oceniano w badaniu fazy III GEMSTONE-302. Badanie to wykazało, że dodanie sugemalimabu do chemioterapii istotnie wydłuża czas przeżycia wolnego od progresji, a także przeżycie całkowite w porównaniu do samej chemioterapii. Korzyści kliniczne obserwowano również w zakresie odsetka obiektywnych odpowiedzi, a uzyskane wyniki były spójne w analizach podgrup. Co istotne, w długoterminowej obserwacji efekt terapeutyczny utrzymywał się, co potwierdza trwałość uzyskanych odpowiedzi i długofalową skuteczność terapii immunologicznej.

W celu porównania sugemalimabu z innymi dostępnymi opcjami terapeutycznymi przeprowadzono analizę pośrednią w ramach sieciowej metaanalizy. Wyniki tej analizy wskazały, że skuteczność schematu sugemalimabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią jest co najmniej porównywalna do innych immunoterapii dopuszczonych do stosowania w pierwszej linii leczenia przerzutowego NDRP (m.in. pembrolizumab, cemiplimab, atezolizumab, niwolumab z ipilimumabem w skojarzeniu z chemioterapią oraz durwalumab z tremelimumabem i chemioterapią). Chociaż nie stwierdzono istotnych różnic statystycznych pomiędzy porównywanymi interwencjami, w wielu analizach obserwowano korzystny kierunek efektu dla sugemalimabu.

Działania niepożądane leku Cejemly są zgodne z oczekiwaniami w odniesieniu do tego rodzaju leku podawanego wraz z chemioterapią. Nie odnotowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Uwzględniając powyższe, należy stwierdzić, że sugemalimab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym NDRP bez mutacji aktywującej EGFR lub aberracji genomowych ALK, ROS1 lub RET. Wykazane w badaniu istotne korzyści kliniczne w stosunku do samej chemioterapii, porównywalna skuteczność względem innych immunoterapii oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa uzasadniają refundację leku Cejemly w ramach programu lekowego B.6.

11. Piśmiennictwo

11.1. Metodyka, wnioski, ograniczenia i dyskusja

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji: Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0., AOTMiT, Warszawa 2016, https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf (data dostępu 02.09.2025).
2. Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw, (Dz.U. 2023 poz.1938), <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230001938> (data dostępu 02.09.2025).
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. 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, (Dz.U. 2023 poz. 2345), <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002345> (data dostępu 02.09.2025).
4. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r., <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-wrzesnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-pazdziernika-2025-r> (data dostępu: 22.09.2025)
5. Charakterystyka produktu leczniczego Cejemly, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240724163039/anx_163039_pl.pdf (data dostępu 04.09.2025)
7. [REDACTED]
8. 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: <https://training.cochrane.org/handbook/current>. Cochrane, 2024.
9. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. <https://www.prisma-statement.org/> (data dostępu 02.06.2025).
10. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng HY, Corbett MS, Eldridge SM, Emberson JR, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019 Aug 28;366
11. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21; 358:j4008.
12. Revised Cochrane risk-of-bias tool for cluster-randomized trials (RoB 2 CRT). Short version (CRIBSHEET), 18 March 2021. <https://www.riskofbias.info/welcome/rob-2-0-tool/rob-2-for-cluster-randomized-trials> (data dostępu 02.06.2025).

13. Sweeting MJ, Sutton AJ, Lambert PC., What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data. Stat Med. 2004, 23: 1351-1375
14. Newcombe, R., 1998. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. Statist. Med. 17, 873–890.
15. Projekt programu lekowego dla sugemalimabu „B.6. Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka płucnej (ICD-10: C45)”.
16. EMA, Evaluation of anticancer medicinal products, Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products - Revision 6, Reference Number: EMA/CHMP/205/95 Rev.6, 18 November 2023, https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf (data dostępu 01.09.2025).
17. FDA, Guidance document, Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics, Guidance for Industry, December 2018, Content current as of: 05/07/2020, <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-trial-endpoints-approval-cancer-drugs-and-biologics> (data dostępu 01.09.2025).
18. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Tevimbra (tislezumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka płucnej (ICD-10: C45). Analiza weryfikacyjna. OT.423.1.46.2025.https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/102/AWA/102_OT.423.1.46.2025_Tevimbra_1L_%20NSQ_AWA_BIP_REOPTR.pdf (data dostępu: 26.09.2025 r.)
19. Cejemly, INN-sugemalimab (https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cejemly-epar-public-assessment-report_en.pdf)

11.2. Badania włączone dla ocenianej interwencji

20. Zhou C, Wang Z, Sun M, et al. Sugemalimab versus placebo, in combination with platinum-based chemotherapy, as first-line treatment of metastatic non-small-cell lung cancer (GEMSTONE-302): 4-year outcomes from a double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2025; published online June 13. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(25\)00198-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(25)00198-6)
21. Zhou, C., Wang, Z., Sun, Y., Cao, L., Ma, Z., Wu, R., Yu, Y., Yao, W., Chang, J., Chen, J., Zhuang, W., Cui, J., Chen, X., Lu, Y., Shen, H., Wang, J., Li, P., Qin, M., Lu, D., Yang, J. (2022) Sugemalimab versus placebo, in combination with platinum-based chemotherapy, as first-line treatment of metastatic non-small-cell lung cancer (GEMSTONE-302): interim and final analyses of a double-blind, randomised, phase 3 clinical trial. Lancet Oncol. 2022 Feb; 23(2):220-233. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00650-1. Epub 2022 Jan 14. PMID: 35038432.
22. 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., Hu, C., Liu, J., Liu, Y., Wang, M., Li, X., Sun, P., Shu, Y., Zhou, J., Li, J., Gu, K., Wang, C., Zhao, H., Zhang, Y., Liu, C., Wang, J., Chen R., Qin M., Wang H., Yang J. (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. 2023 Jun; 4(6):860-871. doi: 10.1038/s43018-023-00578-z. Epub 2023 Jun 15. PMID: 37322367.
23. 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., Hu, C., Wang, J., Chen, R., Qin, M., Wang, H. and Yang, J. A protocol pre-specified interim overall survival (OS) analysis of GEMSTONE-302: a phase 3 study of sugemalimab (suge) versus placebo plus platinum-based chemotherapy (chemo) as first-line (1L) treatment for patients (pts) with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). Journal of clinical oncology. Vol.40(16):2022-06-03 to 2022-06-07. Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology.
24. 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., Hu, C., Wang, J., Wang, Q., Wang, B., Dai, H., Yang, J.J. (2024) 1318P Four-year outcomes from GEMSTONE-302

study: First-line sugemalimab plus platinum-based chemotherapy in metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *Annals of Oncology*, Volume 35, S839. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.08.1374 [poster]

25. 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., Hu, C., Wang, J., Wang, Q., Wang, B., Dai, H. and Yang, J. J. 1318P Four-year outcomes from GEMSTONE-302 study: First-line sugemalimab plus platinum-based chemotherapy in metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *Annals of Oncology*. 2024. 35(Supplement 2)(S839).
26. Zhou, C., Wang, Z., Sun, Y., Cao, L., Ma, Z., Wu, R., Yu, Y., Yao, W., Chang, J., Chen, J., Zhuang, W., Cui, J., Chen, X., Lu, Y., Shen, H., Li, P., Wang, J., Sun, B., Lu, D. and Yang, J. LBA4 GEMSTONE-302: A phase III study of platinum-based chemotherapy (chemo) with placebo or CS1001, an anti-PDL1 antibody, for first-line (1L) advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Annals of Oncology*. 2020. 31(Supplement 6)(S1386).
27. Zhou, C., Wang, Z., Sun, Y., Cao, L., Ma, Z., Wu, R., Yu, Y., Yao, W., Wang, H., Chen, J., Zhuang, W., Cui, J., Chen, X., Lu, Y., Shen, H., Chen, R., Xu, X., Lu, D., Wang, J. and Yang, J. MA13.07 GEMSTONE-302: A Phase 3 Study of Platinum-Based Chemotherapy with Placebo or Sugemalimab, a PD-L1 mAb, for metastatic NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*. 2021. 16(10 Supplement)(S926-S927).
28. Wyniki w bazie <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03789604> (data dostępu: 19.08.2025)

11.3. Badania włączone dla wybranych komparatorów

Pembrolizumab

KEYNOTE-024

29. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score $\geq 50\%$, *Journal of Clinical Oncology* 39 (21) (2021) 2339–2349.

KEYNOTE-042

30. de Castro, G., Kudaba, I., Wu, Y. L., Lopes, G., Kowalski, D. M., Turna, H. Z., Caglevic, C., Zhang, L., Karaszewska, B., Laktionov, K. K., Srimuninnimit, V., Bondarenko, I., Kubota, K., Mukherjee, R., Lin, J., Souza, F., Mok, T. S. K. and Cho, B. C. 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. *Journal of clinical oncology*. 2023. Vol.41(11):1986-1991p.
31. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial, *Lancet* 393 (10183) (2019) 1819–1830. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32409-7.

KEYNOTE-189

32. Garassino, M. C., Gadgeel, S., Speranza, G., Felip, E., Esteban, E., Domine, M., Hochmair, M. J., Powell, S. F., Bischoff, H. G., Peled, N., Grossi, F., Jennens, R. R., Reck, M., Hui, R., Garon, E. B., Kurata, T., Gray, J. E., Schwarzenberger, P., Jensen, E., Pietanza, M. C. and Rodríguez-Abreu, D. Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum in Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase 3 KEYNOTE-189 Study. *Journal of clinical oncology*. 2023. Vol.41(11):1992-1998p.

KEYNOTE-407

33. Novello, S., Kowalski, D. M., Luft, A., Gumus, M., Vicente, D., Mazieres, J., Rodríguez-Cid, J., Tafreshi, A., Cheng, Y., Lee, K. H., Golf, A., Sugawara, S., Robinson, A. G., Halmos, B., Jensen, E., Schwarzenberger, P., Pietanza, M. C. and Paz-Ares, L. Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Update of the Phase III KEYNOTE-407 Study. *Journal of clinical oncology*. 2023. Vol.41(11):1999-2006p.

34. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer, The New England Journal of Medicine 379 (21) (2018) 2040–2051. doi: 10.1056/NEJMoa1810865

Nivolumab + ipilimumab

Checkmate 9LA

35. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial, The Lancet Oncology 22 (2) (2021) 198–211. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30641-0.
36. Reck, M., Ciuleanu, T. E., Schenker, M., Bordenave, S., Cobo, M., Juan-Vidal, O., Reinmuth, N., Richardet, E., Felip, E., Menezes, J., Cheng, Y., Mizutani, H., Zurawski, B., Alexandru, A., Carbone, D. P., Lu, S., John, T., Aoyama, T., Grootendorst, D. J., Hu, N., Eccles, L. J. and Paz-Ares, L. G. Five-year outcomes with first-line nivolumab plus ipilimumab with 2 cycles of chemotherapy versus 4 cycles of chemotherapy alone in patients with metastatic non-small cell lung cancer in the randomized CheckMate 9LA trial. European journal of cancer. 2024. 211(114296)<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2024.114296>
37. Carbone, D. P., Ciuleanu, T. E., Cobo, M., Schenker, M., Zurawski, B., Menezes, J., Richardet, E., Felip, E., Cheng, Y., Juan-Vidal, O., Alexandru, A., Mizutani, H., Reinmuth, N., Lu, S., Reck, M., John, T., Scherpereel, A., De Marchi, P., Aoyama, T., Sathyanarayana, P., Grootendorst, D. J., Hu, N., Ip, V., Hung, Y. H. and Paz-Ares, L. G. Nivolumab plus ipilimumab with chemotherapy as first-line treatment of patients with metastatic non-small-cell lung cancer: final, 6-year outcomes from CheckMate 9LA. ESMO open. 2025. Vol.10(6):105123p. **(publikacja zidentyfikowana w ramach aktualizacji wyszukiwania)**

NIPPON

38. Shiraishi, Y., Hakozaiki, T., Nomura, S., Kataoka, T., Tanaka, K., Miura, S., Sekino, Y., Ando, M., Horinouchi, H., Ohe, Y. and Okamoto, I. A Multicenter, Randomized Phase III Study Comparing Platinum Combination Chemotherapy Plus Pembrolizumab With Platinum Combination Chemotherapy Plus Nivolumab and Ipilimumab for Treatment-Naive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Without Driver Gene Alterations: JCOG2007 (NIPPON Study). Clinical lung cancer. 2022. Vol.23(4):e285-e288p.
39. Shiraishi, Y., Nomura, S., Sugawara, S., Horinouchi, H., Yoneshima, Y., Hayashi, H., Azuma, K., Hara, S., Niho, S., Morita, R., Yamaguchi, M., Yokoyama, T., Yoh, K., Kurata, T., Okamoto, H., Okamoto, M., Kijima, T., Kasahara, K., Fujiwara, Y., Murakami, S., Kanda, S., Akamatsu, H., Takemoto, S., Kaneda, H., Kozuki, T., Ando, M., Sekino, Y., Fukuda, H., Ohe, Y. and Okamoto, I. Comparison of platinum combination chemotherapy plus pembrolizumab versus platinum combination chemotherapy plus nivolumab-ipilimumab for treatment-naive advanced non-small-cell lung cancer in Japan (JCOG2007): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet respiratory medicine. 2024. Vol.12(11):877-887p.

Atezolizumab

IMPOWER-110

40. Jassem J, de Marinis F, Giaccone G, et al. Updated Overall Survival Analysis from IMpower110: Atezolizumab Versus Platinum-Based chemotherapy in Treatment-Naive Programmed Death-Ligand 1-Selected NSCLC, Journal of Thoracic Oncology 16 (11) (2021) 1872–1882. doi: 10.1016/j.jtho.2021.06.019.
41. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC, The New England Journal of Medicine 383 (14) (2020) 1328–1339. doi: 10.1056/NEJMoa1917346

11.4. Badania włączone dla komparatorów niebędących przedmiotem niniejszej analizy

Atezolizumab

IMPOWER -130

42. West H, McCleod M, Hussein M, et al. 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, *The Lancet Oncology* 20 (7) (2019) 924–937. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30167-6.

IMPOWER-150

43. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC, *The New England Journal of Medicine* 378 (24) (2018) 2288–2301. doi: 10.1056/NEJMoa1716948.
44. Socinski MA, Nishio M, Jotte RM, et al. IMpower150 Final Overall Survival Analyses for Atezolizumab Plus Bevacizumab and chemotherapy in First-Line Metastatic Nonsquamous NSCLC, *Journal of Thoracic Oncology* 16 (11) (2021) 1909–1924. doi: 10.1016/j.jtho.2021.07.009

Cemiplimab

EMPOWER Lung 1

45. Sezer A, Kilickap S, Gümüş M, et al. 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, *Lancet* 397 (10274) (2021) 592–604. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00228-2.
46. Ozguroglu, M, Kilickap, S., Sezer, A., uuml;m, uuml;s, M., Bondarenko, I., Gogishvili, M., Nechaeva, M., Schenker, M., Cicin, I., Ho, G. F., Kulyaba, Y., Zyuhal, K., Scheusan, R. I., Garassino, M. C., He, X., Kaul, M., Okoye, E., Li, Y., Li, S., Pouliot, J. F., Seebach, F., Lowy, I., Gullo, G. and Rietschel, P. 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. *The lancet. Oncology*. Vol.24(9):989-1001p.
47. Kilickap, S., Sezer, A., Ozguroglu, M., Gumus, M., Bondarenko, I., Gogishvili, M., Nechaeva, M., Schenker, M., Cicin, I., Fuang, H. G., Kulyaba, Y., Zyuhal, K., Scheusan, R. I., Baramidze, A., Garassino, M. C., Li, Y., Jia, X., Kaul, M., Perez, J., Seebach, F., Lowy, I., Pouliot, J. F., Kim, E., Rietschel, P. and Magnan, H. Cemiplimab Monotherapy for First Line Advanced NSCLC Patients with PD-L1 Expression $\geq 50\%$: 5-y Outcomes of EMPOWER-Lung 1. *Journal of thoracic oncology*. 2024. Vol.19(10):S35p.

EMPOWER Lung 3

48. Makharadze, T., Gogishvili, M., Melkadze, T., Baramidze, A., Giorgadze, D., Penkov, K. D., Laktionov, K., Nemsadze, G., Nechaeva, M., Rozhkova, I., Kalinka, E., Li, S., Li, Y., Kaul, M., Pouliot, J. F., Seebach, F., Lowy, I., Gullo, G. and Rietschel, P. 50 Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small cell lung cancer: longer follow-up results from the phase III EMPOWER-Lung 3 trial. *Journal of thoracic oncology*. 2023. Vol.18(4):S38-S39p.
49. Baramidze, A., Makharadze, T., Gogishvili, M., Melkadze, T., Giorgadze, D., Penkov, K., Laktionov, K., Nemsadze, G., Nechaeva, M., Rozhkova, I., Kalinka, E., Ag McIntyre, D., Perez, J., Kaul, M., Quek, R. G. W., Seebach, F., Rietschel, P. and Pouliot, J. F. Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small cell lung cancer with PD-L1 $\geq 1\%$: a subgroup analysis from the EMPOWER-Lung 3 part 2 trial. *Lung cancer*. 2024. 193(107821)https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2024.107821.

50. 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., McGuire, K., Kaul, M., Paccaly, A., Quek, R. G. W., Gao, B., Seebach, F., Weinreich, D. M., Yancopoulos, G. D., Lowy, I., Gullo, G. and Rietschel, P. Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small cell lung cancer: a randomized, controlled, double-blind phase 3 trial. *Nature medicine*. 2022. Vol.28(11):2374-2380p.

Durvalumab

POSEIDON

51. Garon, E. B., Cho, B. C., Luft, A., Alatorre-Alexander, J., Geater, S. L., Trukhin, D., Kim, S. W., Ursol, G., Hussein, M., Lim, F. L., Yang, C. T., Araujo, L. H., Saito, H., Reinmuth, N., Kohlmann, M., Lowery, C., Mann, H., Peters, S., Mok, T. S. and Johnson, M. L. A Brief Report of Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: outcomes by Tumor PD-L1 Expression in the Phase 3 POSEIDON Study. *Clinical lung cancer*. 2024. Vol.25(3):266-273.e5p.
52. Johnson, M. L., Cho, B. C., Luft, A., Alatorre-Alexander, J., Geater, S. L., Laktionov, K., Kim, S. W., Ursol, G., Hussein, M., Lim, F. L., Yang, C. T., Araujo, L. H., Saito, H., Reinmuth, N., Shi, X., Poole, L., Peters, S., Garon, E. B. and Mok, T. 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2023. 41(6):1213-1227.
53. Peters, S., Cho, B. C., Luft, A. V., Alatorre-Alexander, J., Geater, S. L., Laktionov, K., Trukhin, D., Kim, S. W., Ursol, G. M., Hussein, M., Lim, F. L., Yang, C. T., Araujo, L. H., Saito, H., Reinmuth, N., Lowery, C., Mann, H., Stewart, R., Jiang, H., Garon, E. B., Mok, T. and Johnson, M. L. 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. *Journal of thoracic oncology*. 2024. Vol.20(1):76-93p.

Tislelizumab

RATIONALE-304 (Badanie RATIONALE 304-nie zostało ostatecznie włączone do analizy sieciowej wnioskodawcy)

54. Lu, S., Wang, J., Yu, Y., Yu, X., Hu, Y., Ma, Z., Li, X., He, W., Bao, Y. and Wang, M. 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*. 2024. 9(10) (no pagination)(<https://dx.doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.103728>)
55. Ma, Z., Yu, Y., Yu, X., Li, X., Cui, J., Wang, D., Wang, X., Wu, J., Huang, D., Li, G., Zhao, N., Liang, L., Song, M. and Lu, S. RATIONALE-304 long-term outcomes: first-line tislelizumab (TIS) + chemotherapy (chemo) vs chemo for locally advanced or metastatic non-squamous (NSQ) NSCLC. *Annals of oncology*. 2024. 35(2024-12).

RATIONALE-307

56. Wang, Z., Yu, X., Zhao, J., Yu, Y., Wu, J., Ma, R., Ma, Z., Cui, J., Zhao, N., Liang, L., Fan, J. and Wang, J. 1323P RATIONALE-307 long-term outcomes: first-line tislelizumab (TIS) plus chemotherapy (chemo) vs chemo alone for advanced squamous (sq) NSCLC. *Annals of oncology*. 2024. 35(S841-S842).
57. Wang, J., Lu, S., Yu, X., Hu, Y., Zhao, J., Sun, M., Yu, Y., Hu, C., Yang, K., Song, Y., Lin, X., Liang, L., Leaw, S. and Zheng, W. Tislelizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone as first-line treatment for advanced squamous non-small-cell lung cancer: final analysis of the randomized, phase III RATIONALE-307 trial. *ESMO Open*. 2024. 9(10) (no pagination)(<https://dx.doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.103727>).

Bewacyzumab (komparator pomocniczy)

58. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, Leighl N, Mezger J, Archer V, Moore N, Manegold C. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol*. 2009 Mar 10;27(8):1227-34. doi: 10.1200/JCO.2007.14.5466. Epub 2009 Feb 2. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2009 May 10;27(14):2415. PMID: 19188680.

59. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, Leighl N, Mezger J, Archer V, Moore N, Manegold C; BO17704 Study Group. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAL). *Ann Oncol*. 2010 Sep;21(9):1804-1809. doi: 10.1093/annonc/mdq020. Epub 2010 Feb 11. PMID: 20150572; PMCID: PMC2924992.
60. Zhou C, Wu YL, Chen G, Liu X, Zhu Y, Lu S, Feng J, He J, Han B, Wang J, Jiang G, Hu C, Zhang H, Cheng G, Song X, Lu Y, Pan H, Zheng W, Yin AY. BEYOND: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Phase III Study of First-Line Carboplatin/Paclitaxel Plus Bevacizumab or Placebo in Chinese Patients With Advanced or Recurrent Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2015 Jul 1;33(19):2197-204. doi: 10.1200/JCO.2014.59.4424. Epub 2015 May 26. PMID: 26014294.
61. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, Lilienbaum R, Johnson DH. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006 Dec 14;355(24):2542-50. doi: 10.1056/NEJMoa061884. Erratum in: *N Engl J Med*. 2007 Jan 18;356(3):318. PMID: 17167137.
62. Galetta D, Cinieri S, Pisconti S, Gebbia V, Morabito A, Borsellino N, Maiello E, Febbraro A, Catino A, Rizzo P, Montrone M, Misino A, Logroscino A, Rizzi D, Di Maio M, Colucci G. Cisplatin/Pemetrexed Followed by Maintenance Pemetrexed Versus Carboplatin/Paclitaxel/Bevacizumab Followed by Maintenance Bevacizumab in Advanced Nonsquamous Lung Cancer: The GOIM (Gruppo Oncologico Italia Meridionale) durva Phase III Randomized Trial. *Clin Lung Cancer*. 2015 Jul;16(4):262-73. doi: 10.1016/j.clcc.2014.12.002. Epub 2014 Dec 9. PMID: 25582493.
63. Zinner RG, Obasaju CK, Spigel DR, Weaver RW, Beck JT, Waterhouse DM, Modiano MR, Hrinchenko B, Nikolinakos PG, Liu J, Koustenis AG, Winfree KB, Melemed SA, Guba SC, Ortuzar WI, Desai D, Treat JA, Govindan R, Ross HJ. PRONOUNCE: randomized, open-label, phase III study of first-line pemetrexed + carboplatin followed by maintenance pemetrexed versus paclitaxel + carboplatin + bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2015 Jan;10(1):134-42. doi: 10.1097/JTO.0000000000000366. PMID: 25371077; PMCID: PMC4276572.

11.5. Przeglądy systematyczne

64. Liu T., Wu S., Fang W., Li H., Su L., Qi G., Li H., & Liu Y. (2023). Identifying optimal first-line immune checkpoint inhibitors based regimens for advanced non-small cell lung cancer without oncogenic driver mutations: A systematic review and network meta-analysis. *PloS one*, 18(4), e0283719. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0283719>
65. Chen, X., Zhao, M. and Tian, L. (2023). Economic evaluation of five first-line PD-(L)1 inhibitors for treating non-squamous non-small cell lung cancer in China: A cost-effectiveness analysis based on network meta-analysis. *Frontiers in Pharmacology*. 2023. 14 (no pagination) (<https://dx.doi.org/10.3389/fphar.2023.1119906>)
66. Li, Y., Liang, X., Li, H., Chen, X., Pan, X. and Wei, P. (2023). Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors for advanced non-small cell lung cancer with or without PD-L1 selection: A systematic review and network meta-analysis. *Chinese Medical Journal*. 2023. 136(18)(2156-2165).
67. Pang, L. L., Gan, J. D., Huang, Y. H., Liao, J., Zhuang, W. T., Ali, W. A. S., Hong, S. D., Zhang, L. and Fang, W. F. (2023). Role of antiangiogenic agents in first-line treatment for advanced NSCLC in the era of immunotherapy. *BMC Cancer*. 2023. 23(1) (no pagination)(<https://dx.doi.org/10.1186/s12885-022-10446-1>)
68. Wenfan, F., Manman, X., Xingyuan, S., Zeyong, J., Jian, Z. and Lu, D. (2023). Comparison of the profiles of first-line PD-1/PD-L1 inhibitors for advanced NSCLC lacking driver gene mutations: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2023. 14(no pagination)(<https://dx.doi.org/10.1177/20406223231189224>)
69. Zhao, M., Shao, T., Ren, Y., Zhou, C. and Tang, W. (2022). Identifying optimal PD-1/PD-L1 inhibitors in first-line treatment of patients with advanced squamous non-small cell lung cancer in China: Updated systematic review and network meta-analysis. *Frontiers in Pharmacology*. 2022. 13(no pagination)(<https://dx.doi.org/10.3389/fphar.2022.910656>)

70. Zhao M, Shao T, Chi Z and Tang W (2023) Effectiveness and cost-effectiveness analysis of 11 treatment paths, seven first-line and three second-line treatments for Chinese patients with advanced wild-type squamous non-small cell lung cancer: A sequential model. *Front. Public Health* 11:1051484. doi: 10.3389/fpubh.2023.1051484
71. Mei, T., Wang, T., Deng, Q. and Gong, Y. (2023). The safety of combining immune checkpoint inhibitors and platinum-based chemotherapy for the treatment of solid tumors: A systematic review and network meta-analysis. *Frontiers in Immunology*. 2023. 14 (no pagination) (<https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2023.1062679>)
72. Liang, X., Xiao, H., Li, H., Chen, X. and Li, Y. (2024). Adverse events associated with immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer: a safety analysis of clinical trials and FDA pharmacovigilance system. *Frontiers in Immunology*. 2024. 15 (no pagination) (<https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2024.1396752>)
73. Liu, L., Yan, Y., Wang, Y., Li, Z., Yang, L., Yu, K. and Zhao, Z. Comparative efficacy and safety of first-line PD-1/PD-L1 inhibitors in immunotherapy for non-small cell lung cancer: A network meta-analysis. *Oncology Letters*. 2025. 29(3) (no pagination) (<https://dx.doi.org/10.3892/ol.2025.14903>) (Liu 2025a) **(publikacja zidentyfikowana w ramach aktualizacji wyszukiwania)**
74. Liu, Z., Wang, Z., Zhu, J., Tao, H., Huang, Z., Han, L., Patel, A. J. and Hu, Y. Comparative outcomes of first-line PD-1/PD-L1 inhibitors plus chemotherapy for advanced squamous non-small cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials. *Translational Lung Cancer Research*. 2025. 14(2)(563-574. (Liu 2025b) **(publikacja zidentyfikowana w ramach aktualizacji wyszukiwania)**
75. Fu J, Yan Y-D, Wan X, Sun X-F, Ma X-M, Su Y-J. (2025) A network comparison on efficacy and safety profiling of PD-1/PD-L1 inhibitors in first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Front Pharmacol*. 2025 Jan 6;15:1516735. doi: 10.3389/fphar.2024.1516735. eCollection 2024. **(publikacja zidentyfikowana w ramach aktualizacji wyszukiwania)**

11.6. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

76. EMA, European Medicines Agency [<https://www.ema.europa.eu/en/homepage>]
77. EudraVigilance: https://www.adrreports.eu/en/search_subst.html
78. Food and Drug Administration [<https://www.fda.gov/>]
79. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [<https://www.gov.pl/web/urpl>]
80. WHO Uppsala Monitoring Centre [<https://who-umc.org/>]
81. <https://www.vigiaccess.org/> (data dostępu: 02.09.2025)
82. Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA): [<https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency>]
83. Charakterystyka produktu leczniczego Cejemly, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240724163039/anx_163039_pl.pdf (data dostępu 02.09.2025).
84. EMA: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/cejemly-epar-medicine-overview_en.pdf (data dostępu 02.09.2025).
85. EMA, List of medicinal products under additional monitoring, EMA/245297/2013 Rev. 128, 6 December 2024, https://www.ema.europa.eu/en/documents/additional-monitoring/list-medicinal-products-under-additional-monitoring_en.pdf (data dostępu: 02.09.2025)
86. Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA): <https://www.gov.uk/government/news/sugemalimab-approved-to-treat-adult-patients-with-non-small-cell-lung-cancer> (data dostępu 02.09.2025).

11.7. Publikacje wyłączone z analizy dla sugemalimabu

87. Liu, B., Chen, J. and Luo, M. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors for brain metastases of non-small cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Frontiers in Oncology*. 2025. 15(no pagination)(<https://dx.doi.org/10.3389/fonc.2025.1513774>) **(nieadekwatna populacja)**
88. Yao, J., Li, S., Bai, L., Chen, J., Ren, C., Liu, T., Qiu, J. and Dang, J. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *eClinicalMedicine*. 2025. 81(no pagination)(<https://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2025.103081>) **(nieadekwatna populacja)**
89. Gemelli, M., Cortinovis, D., Carola, G., Moretti, L., Piazza, F., Calza, S., Ricotta, R., Grisanti, S. and Rota, M. Efficacy of immune checkpoint inhibitors (ICIs) in PD-L1 negative Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) - A meta-analysis based on reconstructed individual participant data. *Lung Cancer*. 2025. 205(no pagination)(<https://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2025.108621>) **(nieadekwatna populacja)**
90. Zhao, W., Jin, X., Li, B., Gu, Y., Li, Z., Guo, W., Lu, X. and Jiang, J. Efficacy of Immunotherapy in Patients With Bone Metastases From Driver Gene-Negative Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clinical Medicine Insights: Oncology*. 2025. 19(no pagination)(<https://dx.doi.org/10.1177/11795549251338144>) **(nieadekwatna populacja)**
91. Brown, L. J., Yeo, N., Gee, H., Kong, B. Y., Hau, E., da Silva, I. P. and Nagrial, A. Immune Checkpoint Inhibitors +/- Chemotherapy for Patients With NSCLC and Brain Metastases: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Thoracic Cancer*. 2025. 16(2) (no pagination)(<https://dx.doi.org/10.1111/1759-7714.15510>) **(nieadekwatna populacja)**
92. Abushanab, A. K., Mustafa, M. T., Mousa, M. T., Albanawi, R. F., Alkhalaileh, R. M., Alqudah, G. N., Abu Zaina, R. F., Abu Sitta, Z. A., Almasri, I. M. and Abuquteish, D. Immune checkpoint inhibitors plus taxane-based chemotherapy for patients with advanced/metastatic NSCLC: a systematic review and meta-analysis across different PD-L1 expression levels. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2025. 25(2)(167-179). **(nieadekwatna interwencja)**
93. Zhang, X., Zhang, B., Li, D., Yang, Y., Lin, S., Zhao, R., Li, Y. and Peng, L. Peripheral blood cell counts as predictors of immune-related adverse events in cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Immunology*. 2025. 16(no pagination)(<https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2025.1528084>) **(nieadekwatne punkty końcowe)**

11.8. Publikacje wyłączone z analizy dla komparatorów

94. Shiraishi, Y., Nomura, S., Sugawara, S., Horinouchi, H., Yoneshima, Y., Hayashi, H., Azuma, K., Hara, S., Niho, S., Morita, R., Yamaguchi, M., Yokoyama, T., Yoh, K., Kurata, T., Okamoto, H., Okamoto, M., Kijima, T., Kasahara, K., Fujiwara, Y., Murakami, S., Kanda, S., Akamatsu, H., Takemoto, S., Kaneda, H., Kozuki, T., Ando, M., Sekino, Y., Fukuda, H., Ohe, Y. and Okamoto, I. Comparison of platinum combination chemotherapy plus pembrolizumab versus platinum combination chemotherapy plus nivolumab-ipilimumab for treatment-naïve advanced non-small-cell lung cancer in Japan (JCOG2007): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet respiratory medicine*. 2024. Vol.12(11):877-887p. **(nieadekwatne punkty końcowe, badanie NIPPON)**
95. Gadgeel, S. M., Rodriguez-Abreu, D., Halmos, B., Garassino, M. C., Kurata, T., Cheng, Y., Jensen, E., Shamoun, M., Rajagopalan, K. and Paz-Ares, L. Pembrolizumab Plus Chemotherapy for Metastatic NSCLC With Programmed Cell Death Ligand 1 Tumor Proportion Score Less Than 1%: pooled Analysis of Outcomes After Five Years of Follow-Up. *Journal of thoracic oncology*. 2024. Vol.19(8):1228-1241p. **(nieadekwatny rodzaj badania)**
96. Garassino, M. C., Baramidze, A., Kilickap, S., Sezer, A., Ozguroglu, M., Gumus, M., Bondarenko, I., Gogishvili, M., Nechaeva, M., Schenker, M., Cicin, I., Ho, G. F., Kulyaba, Y., Zyuhal, K., Scheusan, R. I., Jia, X., Kaul, M., Perez, J., Magnan, H. and Pouliot, J. F. 16P: continued cemiplimab with addition of chemotherapy beyond progression in

- patients with advanced NSCLC on 1L cemiplimab monotherapy: 5-year outcomes of EMPOWER-Lung 1. Journal of thoracic oncology. 2025. Vol.20(3):S19-S21p. **(nieadekwatna populacja, analiza kontynuacji leczenia cemiplimabem po progresji, badanie EMPOWER Lung 1)**
97. Jan-Paul, R., Tamta, M., Miranda, G., Tamar, M., Ana, B., Cong, Z., Debra Ag, M., Satish, V., Eric, K., Heather, M. and Jean-Francois, P. 113 Flexibility in chemotherapy regimens in first-line (1L) treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with cemiplimab in combination with chemotherapy: analysis from EMPOWER-Lung 3. Lung cancer. 2025. 200(2025-03). **(nieadekatny cel badania, dodanie cemiplimabu do różnych wariantów chemioterapii w badaniu EMPOWER Lung 3)**
98. Kilickap, S., Ouml;zg, uuml;roglu, M., Sezer, A., uuml;m, uuml;s, M., Bondarenko, I., Gogishvili, M., Turk, H. M., Cicin, I., Bentsion, D., Gladkov, O., Sriuranpong, V., Quek, R. G. W., McIntyre, D. A. G., He, X., McGinniss, J., Seebach, F., Gullo, G., Rietschel, P. and Pouliot, J. F. Cemiplimab monotherapy as first-line treatment of patients with brain metastases from advanced non-small cell lung cancer with programmed cell death-ligand 1 ≥50. Cancer. 2025. Vol.131(10):e35864p. **(nieadekwatna populacja, analiza pacjentów z przerzutami do mózgu w badaniu EMPOWER Lung 1)**
99. Zhou, C., Dong, X., Chen, G., Wang, Z., Wu, X., Yao, Y., Zhang, Y., Cheng, Y., Pan, H., Zhang, X., Cui, J., Wang, L., Chen, X., Li, X., Wang, Z., Wang, Q., He, J., Wang, M., Yan, I., Qian, L., Xu, M., Huang, X., Sun, C., Cai, J., Wu, Q., Ballinger, M., Kaul, M. and Srivastava, M. K. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in metastatic nonsquamous NSCLC: the randomized double-blind phase 3 IMpower151 trial. Nature medicine. 2025. Vol.31(7):2375-2384p. **(nieadekwatna interwencja, schemat chemioterapii)**
100. A Study of Tislelizumab Monotherapy versus Chemotherapy Monotherapy as First-Line Treatment for Advanced Driver-Negative NSCLC Patients Who Are Not Eligible for Platinum-Based Chemotherapy: efficacy, Safety, and Immune Microenvironment Changes. 2025. **(nieadekwatna interwencja)**
101. Peters, S., Oliner, K. S., L'Hernault, A., Ratcliffe, M., Madison, H., Lai, Z., Stewart, R., Mann, H., Lowery, C., Garon, E. B., Mok, T. and Johnson, M. L. Durvalumab with or without tremelimumab in combination with chemotherapy in first-line metastatic non-small-cell lung cancer: outcomes by tumor mutational burden in POSEIDON. ESMO open. 2025. Vol.10(5):105058p. **(nieadekwatny cel badania, badanie POSEIDON)**

12. Spis tabel, rysunków i wykresów

Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego – schemat PICOS	20
Tabela 2. Charakterystyka badania odnalezionego w rejestrze badań klinicznych (data wyszukiwania: 12.08.2025 r.)	25
Tabela 3. Wyniki przeglądu badań wtórnych	32
Tabela 4. Publikacje włączone do analizy klinicznej – przeszukanie dla interwencji	40
Tabela 5. Badania włączone do analizy klinicznej	41
Tabela 6. Badania włączone do NMA dla populacji docelowej uwzględniające komparatory niestanowiące przedmiot niniejszej analizy	42
Tabela 7. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); SUGE + ChT vs ChT (GEMSTONE-302) dla DCO: 15.05.2023 r. [20]	45
Tabela 8. Przeżycie całkowite (OS); SUGE + ChT vs ChT (GEMSTONE-302) dla DCO: 15.05.2023 r. [20]	47
Tabela 9. Odpowiedź na leczenie; SUGE + ChT vs ChT (GEMSTONE-302) dla DCO: 15.05.2023 r. [20]	48
Tabela 10. Czas trwania odpowiedzi na leczenie; SUGE + ChT vs ChT (GEMSTONE-302) dla DCO: 15.05.2023 r. [20]	49
Tabela 11. Bezpieczeństwo dla porównania SUGE + ChT vs ChT (GEMSTONE-302) dla DCO: 15.05.2023 r. [20]	50
Tabela 12. Poszczególne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem (TRAEs) 1-2 stopnia, 3 stopnia oraz 4 stopnia, SUGE + ChT vs ChT (GEMSTONE-302) dla DCO: 15.05.2023 r. [20]	52
Tabela 13. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania SUGE + ChT vs wybrane komparatory* – PFS oraz OS dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$	59
Tabela 14. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania SUGE + ChT vs wybrane komparatory* – OS oraz PFS dla populacji pacjentów z PD-L1 w zakresie 1-49%	60
Tabela 15. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania SUGE + ChT vs. wybrane komparatory* – PFS, OS oraz ORR dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $< 1\%$	61
Tabela 16. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania SUGE + ChT vs. wybrane komparatory* – PFS dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$	62
Tabela 17. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania SUGE + ChT vs wybrane komparatory* – zdarzenia niepożądane ogółem (AEs), zdarzenia niepożądane (AEs) 3-5 stopnia, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem (TRAEs), zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia ogółem, zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu oraz zdarzenia niepożądane związane z układem odpornościowym	64
Tabela 18. Zestawienie działań niepożądanych produktu leczniczego Cejemly na podstawie ChPL	68
Tabela 19. Zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych (ang. <i>potential side effects</i>) podczas stosowania sugemalimabu na podstawie bazy VigiAccess [81] – data dostępu: 14.09.2025 r.	72
Tabela 20. Zestawienie wybranych komparatorów	77
Tabela 21. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie MEDLINE przez Ovid	101
Tabela 22. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR) i Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) przez Ovid	101
Tabela 23. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Embase przez Ovid	101

Tabela 24. Strategia wyszukiwania w rejestrach badań klinicznych	102
Tabela 25. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie <i>MEDLINE</i> przez Ovid – pembrolizumab, atezolizumab, cemiplimab, niwolumab + ipilimumab (wybrane komparatory)	102
Tabela 26. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR) przez Ovid – pembrolizumab, atezolizumab, cemiplimab, niwolumab + ipilimumab (wybrane komparatory).....	104
Tabela 27. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase przez Ovid – pembrolizumab, atezolizumab, cemiplimab, niwolumab + ipilimumab (wybrane komparatory)	105
Tabela 28. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie <i>MEDLINE</i> przez Ovid – durwalumab + tremelimumab (wybrany komparator)	107
Tabela 29. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR) przez Ovid – durwalumab + tremelimumab (wybrany komparator)	108
Tabela 30. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase przez Ovid - durwalumab + tremelimumab (wybrany komparator)	109
Tabela 31. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie <i>MEDLINE</i> przez Ovid – tislelizumab (komparator niebędący przedmiotem niniejszej analizy).....	110
Tabela 32. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR) przez Ovid – tislelizumab (komparator niebędący przedmiotem niniejszej analizy)	110
Tabela 33. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase przez Ovid - tislelizumab (komparator niebędący przedmiotem niniejszej analizy).....	111
Tabela 34. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie <i>MEDLINE</i> przez Ovid – bewacyzumab (komparator niebędący przedmiotem niniejszej analizy, komparator pomocniczy w NMA)	112
Tabela 35. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR) przez Ovid – bewacyzumab (komparator niebędący przedmiotem niniejszej analizy, niebędący przedmiotem niniejszej analizy, komparator pomocniczy w NMA)	113
Tabela 36. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase przez Ovid - bewacyzumab (komparator niebędący przedmiotem niniejszej analizy, niebędący przedmiotem niniejszej analizy, komparator pomocniczy w NMA)	113
Tabela 37. Charakterystyka badania GEMSTONE-302	117
Tabela 38. Charakterystyka badania KEYNOTE-024.....	124
Tabela 39. Charakterystyka badania KEYNOTE-042.....	127
Tabela 40. Charakterystyka badania KEYNOTE-189.....	131
Tabela 41. Charakterystyka badania KEYNOTE-407.....	134
Tabela 42. Charakterystyka badania Checkmate 9LA.....	138
Tabela 43. Charakterystyka badania NIPPON.....	142
Tabela 44. Charakterystyka badania IMPOWER-110.....	145
Tabela 45. Charakterystyka badania EMPOWER Lung 1.....	148
Tabela 46. Charakterystyka badania EMPOWER Lung 3.....	152
Tabela 47. Charakterystyka badania POSEIDON	155
Tabela 48. Charakterystyka badania IMPOWER-130.....	159

Tabela 49. Charakterystyka badania IMPOWER-150.....	164
Tabela 50. Charakterystyka badania RATIONALE-304	167
Tabela 51. Charakterystyka badania RATIONALE-307	171
Tabela 52. Charakterystyka badania AVAIL	174
Tabela 53. Charakterystyka badania BEYOND.....	177
Tabela 54. Charakterystyka badania ECOG 4599	179
Tabela 55. Charakterystyka badania ERACLE.....	182
Tabela 56. Charakterystyka badania PRONOUNCE.....	185
Tabela 57. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2	188
Tabela 58. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2—badanie GEMSTONE-302	192
Tabela 59. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2—badanie KEYNOTE-024.....	196
Tabela 60. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2—badanie KEYNOTE-042.....	199
Tabela 61. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2—badanie KEYNOTE-189.....	202
Tabela 62. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2—badanie KEYNOTE-407.....	205
Tabela 63. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2—badanie Checkmate 9LA	208
Tabela 64. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2—badanie NIPPON.....	211
Tabela 65. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2—badanie IMPOWER-110.....	214
Tabela 66. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2—badanie EMPOWER Lung 1	217
Tabela 67. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2—badanie EMPOWER LUNG-3	220
Tabela 68. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2—badanie POSEIDON	223
Tabela 69. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2—badanie IMPOWER-130.....	226
Tabela 70. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2—badanie IMPOWER-150.....	229
Tabela 71. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2—badanie RATIONALE-307.....	232
Tabela 72. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2—badanie RATIONALE-304.....	235
Tabela 73. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2—badanie AVAIL	238
Tabela 74. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2—badanie ECOG 4599	240
Tabela 75. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2—badanie BEYOND.....	244
Tabela 76. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2—badanie PRONOUNCE	247
Tabela 77. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2—badanie ERACLE	250
Tabela 78. Ocena jakości przeglądu systematycznego wg skali AMSTAR 2	254
Tabela 79. Interpretacja oceny wiarygodności przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2.....	257
Tabela 80. Ocena jakości przeglądów systematycznych w analizie wg skali AMSTAR 2 (krytyczne domeny zostały pogrubione)	258

Tabela 81. Ocena jakości przeglądów systematycznych w analizie wg skali AMSTAR 2 (krytyczne domeny zostały pogrubione)	259
Tabela 82. Ocena heterogeniczności metodologicznej badań klinicznych włączonych do analizy pośredniej	262
Tabela 83. Charakterystyka populacji wyjściowej chorych uczestniczących w badaniach włączonych do porównania pośredniego	265
Tabela 84. Charakterystyka wyjściowa choroby w badaniach włączonych do porównania pośredniego	269
Tabela 85. Schematy chemioterapii (wyłącznie w ramionach ChT) we włączonych badaniach	275
Tabela 86. Definicje punktów końcowych z zakresu skuteczności w uwzględnionych badaniach	279
Tabela 87. Definicje punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa w uwzględnionych badaniach.....	285
Tabela 88. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim – PFS dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$	287
Tabela 89. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim – OS dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$	287
Tabela 90. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim – PFS dla populacji pacjentów z PD-L1 w zakresie 1-49%	288
Tabela 91. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim – OS dla populacji pacjentów z PD-L1 w zakresie 1-49%	289
Tabela 92. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim – PFS dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $< 1\%$	289
Tabela 93. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim – OS dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $< 1\%$	289
Tabela 94. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim – ORR dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $< 1\%$	290
Tabela 95. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim – PFS dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$	290
Tabela 96. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim – OS dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$	291
Tabela 97. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim – ORR dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$	291
Tabela 98. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim: zdarzenia niepożądane ogółem (AEs)	291
Tabela 99. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim: zdarzenia niepożądane (AEs) 3-5 stopnia	293
Tabela 100. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim: ciężkie zdarzenia niepożądane.....	293
Tabela 101. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs)	294
Tabela 102. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim: zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	296
Tabela 103. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim: zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu ...	297
Tabela 104. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim zdarzenia niepożądane związane z układem odpornościowym	298

Tabela 105. Analiza przeżycia całkowitego w podgrupach; SUGE + CHT vs CHT (GEMSTONE-302) dla DCO: 15.05.2023 r. [21]	351
Tabela 106. Zastosowanie kolejnej terapii; SUGE + CHT vs CHT (GEMSTONE-302) dla DCO: 15.05.2023 r. [21]	352
Tabela 107. Odpowiedzi guza wg oceny badacza u pacjentów, którzy otrzymywali co najmniej 2 lata leczenia sugemalimabem w badaniu GEMSTONE-302 [21]	352
Tabela 108. Przeżycie całkowite (OS) u pacjentów z przerzutami do mózgu (GEMSTONE-302) dla DCO: 15.05.2023 r. [21]	353

Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA opisujący wyniki aktualizacji wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych – oceniana interwencja (SUGE + CHT)	115
Rysunek 2. Diagram PRISMA opisujący wyniki aktualizacji wyszukiwania badań pierwotnych dla wybranych komparatorów oraz komparatorów niebędących przedmiotem niniejszej analizy	116
Rysunek 3. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w metaanalizie sieciowej dla PFS dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$	299
Rysunek 4. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w metaanalizie sieciowej dla OS dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$	301
Rysunek 5. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w metaanalizie sieciowej dla PFS dla populacji pacjentów z PD-L1 w zakresie 1-49%	304
Rysunek 6. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w metaanalizie sieciowej dla OS dla populacji pacjentów z PD-L1 w zakresie 1-49%	306
Rysunek 7. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w metaanalizie sieciowej dla PFS dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $< 1\%$	309
Rysunek 8. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w metaanalizie sieciowej dla OS dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $< 1\%$	311
Rysunek 9. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w metaanalizie sieciowej dla ORR dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $< 1\%$	314
Rysunek 10. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w metaanalizie sieciowej dla PFS dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$	316
Rysunek 11. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w metaanalizie sieciowej dla OS dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$	319
Rysunek 12. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w metaanalizie sieciowej dla ORR dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$	321
Rysunek 13. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w metaanalizie sieciowej dla AEs	324
Rysunek 14. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w metaanalizie sieciowej dla AEs 3-5 stopnia	326
Rysunek 15. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w metaanalizie sieciowej dla ciężkich zdarzeń niepożądanych	329

Rysunek 16. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w metaanalizie sieciowej dla zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem	332
Rysunek 17. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w metaanalizie sieciowej dla zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia	335
Rysunek 18. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w metaanalizie sieciowej dla zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu	338
Rysunek 19. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w metaanalizie sieciowej dla zdarzeń niepożądanych związanych z układem odpornościowym	342

Spis wykresów

Wykres 1. Schemat badania GEMSTONE-302 [24]	44
Wykres 2. Przeżycie wolne od progresji choroby: SUGЕ + ChT vs ChT (GEMSTONE-302) dla DCO: 15.05.2023 r. [20]	46
Wykres 3. Przeżycie całkowite: SUGЕ + ChT vs ChT (GEMSTONE-302) dla DCO: 15.05.2023 r. [20]	47
Wykres 4. Dane dotyczące zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób przyjmujących sugemalimab wg bazy EudraVigilance [77]	71
Wykres 5. PFS –metaanaliza sieciowa dla porównania SUGЕ + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$	299
Wykres 6. Wyniki rankogramu SUCRA dla PFS; SUGЕ + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$	300
Wykres 7. PFS –metaanaliza sieciowa dla porównania SUGЕ + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model random) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$	300
Wykres 8. Wyniki rankogramu SUCRA dla PFS; SUGЕ + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model random) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$	301
Wykres 9. OS – metaanaliza sieciowa dla porównania SUGЕ + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$	302
Wykres 10. Wyniki rankogramu SUCRA dla PFS; SUGЕ + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$	302
Wykres 11. OS –metaanaliza sieciowa dla porównania SUGЕ + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model random) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$	303
Wykres 12. Wyniki rankogramu SUCRA dla PFS; SUGЕ + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model random) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$	303
Wykres 13. PFS –metaanaliza sieciowa dla porównania SUGЕ + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed) dla populacji pacjentów z PD-L1 w zakresie 1-49%	304
Wykres 14. Wyniki rankogramu SUCRA dla PFS; SUGЕ + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed) dla populacji pacjentów z PD-L1 w zakresie 1-49%	305
Wykres 15. PFS –metaanaliza sieciowa dla porównania SUGЕ + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model random) dla populacji pacjentów z PD-L1 w zakresie 1-49%	305
Wykres 16. Wyniki rankogramu SUCRA dla PFS; SUGЕ + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model random) dla populacji pacjentów z PD-L1 w zakresie 1-49%	306

Wykres 17. OS – metaanaliza sieciowa dla porównania SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed) dla populacji pacjentów z PD-L1 w zakresie 1-49%.....	307
Wykres 18. Wyniki rankogramu SUCRA dla PFS; SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed) dla populacji pacjentów z PD-L1 w zakresie 1-49%	307
Wykres 19. OS –metaanaliza sieciowa dla porównania SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model random) dla populacji pacjentów z PD-L1 w zakresie 1-49%	308
Wykres 20. Wyniki rankogramu SUCRA dla PFS; SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model random) dla populacji pacjentów z PD-L1 w zakresie 1-49%	308
Wykres 21. PFS –metaanaliza sieciowa dla porównania SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%.....	309
Wykres 22. Wyniki rankogramu SUCRA dla PFS; SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%	310
Wykres 23. PFS –metaanaliza sieciowa dla porównania SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model random) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%	310
Wykres 24. Wyniki rankogramu SUCRA dla PFS; SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model random) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%.....	311
Wykres 25. OS –metaanaliza sieciowa dla porównania SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%.....	312
Wykres 26. Wyniki rankogramu SUCRA dla OS; SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%	312
Wykres 27. OS – metaanaliza sieciowa dla porównania SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model random) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%	313
Wykres 28. Wyniki rankogramu SUCRA dla OS; SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model random) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%).....	313
Wykres 29. ORR –metaanaliza sieciowa dla porównania SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%.....	314
Wykres 30. Wyniki rankogramu SUCRA dla ORR; SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%	315
Wykres 31. ORR –metaanaliza sieciowa dla porównania SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model random) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%	315
Wykres 32. Wyniki rankogramu SUCRA dla ORR; SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model random) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%.....	316
Wykres 33. PFS –metaanaliza sieciowa dla porównania SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥1%.....	317
Wykres 34. Wyniki rankogramu SUCRA dla PFS; SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥1%	317
Wykres 35. PFS –metaanaliza sieciowa dla porównania SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model random) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥1%	318
Wykres 36. Wyniki rankogramu SUCRA dla PFS; SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model random) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥1%.....	318

Wykres 37. OS –metaanaliza sieciowa dla porównania SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$	319
Wykres 38. Wyniki rankogramu SUCRA dla PFS; SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$	320
Wykres 39. OS –metaanaliza sieciowa dla porównania SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model random) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$	320
Wykres 40. Wyniki rankogramu SUCRA dla OS; SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model random) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$	321
Wykres 41. ORR – metaanaliza sieciowa dla porównania SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$	322
Wykres 42. Wyniki rankogramu SUCRA dla ORR; SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$	322
Wykres 43. ORR –metaanaliza sieciowa dla porównania SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model random) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$	323
Wykres 44. Wyniki rankogramu SUCRA dla ORR; SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model random) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$	323
Wykres 45. AEs –metaanaliza sieciowa dla porównania SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed)	324
Wykres 46. Wyniki rankogramu SUCRA dla ORR; SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed)	325
Wykres 47. AEs –metaanaliza sieciowa dla porównania SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model random)	325
Wykres 48. Wyniki rankogramu SUCRA dla AEs; SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model random)	326
Wykres 49. AEs 3-5 stopnia –metaanaliza sieciowa dla porównania SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed)	327
Wykres 50. Wyniki rankogramu SUCRA dla AEs 3-5 stopnia; SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed)	327
Wykres 51. AEs 3-5 stopnia –metaanaliza sieciowa dla porównania SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model random)	328
Wykres 52. Wyniki rankogramu SUCRA dla AEs 3-5 stopnia; SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model random)	328
Wykres 53. Ciężkie zdarzenia niepożądane–metaanaliza sieciowa dla porównania SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed)	329
Wykres 54. Analiza node-splitting dla ciężkich zdarzeń niepożądanych, model fixed	330
Wykres 55. Wyniki rankogramu SUCRA dla ciężkich zdarzeń niepożądanych; SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed)	330
Wykres 56. Ciężkie zdarzenia niepożądane–metaanaliza sieciowa dla porównania SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model random)	331
Wykres 57. Analiza node-splitting dla ciężkich zdarzeń niepożądanych, model random	331

Wykres 58. Wyniki rankogramu SUCRA dla ciężkich zdarzeń niepożądanych; SUGÉ + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceńodawcy (model random)	332
Wykres 59. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem–metaanaliza sieciowa dla porównania SUGÉ + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceńodawcy (model fixed)	333
Wykres 60. Wyniki rankogramu SUCRA dla zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem; SUGÉ + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceńodawcy (model fixed).....	333
Wykres 61. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem–metaanaliza sieciowa dla porównania SUGÉ + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceńodawcy (model random)	334
Wykres 62. Wyniki rankogramu SUCRA dla zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem; SUGÉ + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceńodawcy (model random)	334
Wykres 63. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerywania leczenia–metaanaliza sieciowa dla porównania SUGÉ + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceńodawcy (model fixed)	335
Wykres 64. Analiza node-splitting dla zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerywania leczenia, model fixed.....	336
Wykres 65. Wyniki rankogramu SUCRA dla zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerywania leczenia; SUGÉ + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceńodawcy (model fixed)	336
Wykres 66. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerywania leczenia–metaanaliza sieciowa dla porównania SUGÉ + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceńodawcy (model random)	337
Wykres 67. Analiza node-splitting dla zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerywania leczenia, model random ..	337
Wykres 68. Wyniki rankogramu SUCRA dla zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerywania leczenia; SUGÉ + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceńodawcy (model random)	338
Wykres 69. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu–metaanaliza sieciowa dla porównania SUGÉ + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceńodawcy (model fixed)	339
Wykres 70. Analiza node-splitting dla zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu, model fixed	339
Wykres 71. Wyniki rankogramu SUCRA dla zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu; SUGÉ + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceńodawcy (model fixed).....	340
Wykres 72. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu–metaanaliza sieciowa dla porównania SUGÉ + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceńodawcy (model random)	340
Wykres 73. Analiza node-splitting dla zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu, model random	341
Wykres 74. Wyniki rankogramu SUCRA dla zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu; SUGÉ + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceńodawcy (model random)	341
Wykres 75. Zdarzenia niepożądane związane z układem odpornościowym–metaanaliza sieciowa dla porównania SUGÉ + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceńodawcy (model fixed)	342
Wykres 76. Wyniki rankogramu SUCRA dla zdarzeń niepożądanych związanych z układem odpornościowym; SUGÉ + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceńodawcy (model fixed)	343
Wykres 77. Zdarzenia niepożądane związane z układem odpornościowym–metaanaliza sieciowa dla porównania SUGÉ + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceńodawcy (model random)	343
Wykres 78. Wyniki rankogramu SUCRA dla zdarzeń niepożądanych związanych z układem odpornościowym; SUGÉ + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceńodawcy (model random)	344
Wykres 79. Przeżycie bez progresji choroby w podgrupach pacjentów; SUGÉ + ChT vs ChT (GEMSTONE-302) dla DCO: 15.05.2023 r. [20]	345

Wykres 80. Przeżycie bez progresji choroby w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$; SUG + ChT vs ChT (GEMSTONE-302) dla DCO: 15.05.2023 r. [20]	345
Wykres 81. Przeżycie bez progresji choroby w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 1-49%; SUG + ChT vs ChT (GEMSTONE-302) dla DCO: 15.05.2023 r. [20]	346
Wykres 82. Przeżycie bez progresji choroby w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $< 1\%$; SUG + ChT vs ChT (GEMSTONE-302) dla DCO: 15.05.2023 r. [20]	346
Wykres 83. Przeżycie bez progresji choroby w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$; SUG + ChT vs ChT (GEMSTONE-302) dla DCO: 15.05.2023 r. [20]	347
Wykres 84. Przeżycie bez progresji choroby w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP; SUG + ChT vs ChT (GEMSTONE-302) dla DCO: 15.05.2023 r. [20]	347
Wykres 85. Przeżycie bez progresji choroby w populacji pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP; SUG + ChT vs ChT (GEMSTONE-302) dla DCO: 15.05.2023 r. [20]	348
Wykres 86. Przeżycie bez progresji choroby (PFS); SUG + ChT vs ChT (GEMSTONE-302) dla DCO: 15.03.2021 r. [21] ...	348
Wykres 87. Przeżycie całkowite w podgrupach pacjentów; SUG + ChT vs ChT (GEMSTONE-302) dla DCO: 15.05.2023 r. [20]	349
Wykres 88. Przeżycie całkowite w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ (A) oraz w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 1-49% (B); SUG + ChT vs ChT (GEMSTONE-302) dla DCO: 15.05.2023 r. [20]	349
Wykres 89. Przeżycie całkowite w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $< 1\%$ (C) oraz w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (D); SUG + ChT vs ChT (GEMSTONE-302) dla DCO: 15.05.2023 r. [20]	350
Wykres 90. Przeżycie całkowite w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP; SUG + ChT vs ChT (GEMSTONE-302) dla DCO: 15.05.2023 r. [20]	350
Wykres 91. Przeżycie całkowite w podgrupie pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP; SUG + ChT vs ChT (GEMSTONE-302) dla DCO: 15.05.2023 r. [20]	351
Wykres 92. Wykres Kaplana–Meiera dla PFS ocenianego przez badaczy w fazie <i>cross-over</i> badania GEMSTONE-302 [20]	354
Wykres 93. Wykres Kaplana–Meiera dla OS w fazie <i>cross-over</i> badania GEMSTONE-302	355

13. Załączniki

13.1. Wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych

13.1.1. Strategia wyszukiwania badań wtórnych i pierwotnych dla ocenianej interwencji - aktualizacja

Tabela 21. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie *MEDLINE* przez Ovid

1.	sugemalimab/ or *sugemalimab/	0
2.	(Cejemly or sugemalimab).af	44
3.	("CS 1001" or "CS1001" or "CS-1001").af.	5
4.	("WBP-3155" or "WBP3155" or "WBP 3155" or "WBP-315" or "WBP315" or "WBP 315").af	0
5.	"anti-PD-L1 monoclonal antibody CS1001".af	1
6.	"anti-PD-L1 monoclonal antibody WBP 3155".af	0
7.	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	48
8.	limit 7 to dt=20241217-20250812	5
9.	limit 7 to rd=20241217-20250812	10
10.	8 or 9	10

Data ostatniego wyszukiwania: 12.08.2025 r.

Tabela 22. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie *Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR)* i *Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)* przez Ovid

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki
1.	sugemalimab/ or *sugemalimab/	0
2.	(Cejemly or sugemalimab).af	29
3.	("CS 1001" or "CS1001" or "CS-1001").af.	11
4.	("WBP-3155" or "WBP3155" or "WBP 3155" or "WBP-315" or "WBP315" or "WBP 315").af	0
5.	"anti-PD-L1 monoclonal antibody CS1001".af	0
6.	"anti-PD-L1 monoclonal antibody WBP 3155".af	0
7.	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	37
8.	limit 7 to yr="2024 -Current"	10

Data ostatniego wyszukiwania: 12.08.2025 r.

Tabela 23. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie *Embase* przez Ovid

No.	Keywords	Results
1.	sugemalimab/ or *sugemalimab/	223
2.	(Cejemly or sugemalimab).af	225
3.	("CS 1001" or "CS1001" or "CS-1001").af.	45

No.	Keywords	Results
4.	("WBP-3155" or "WBP3155" or "WBP 3155" or "WBP-315" or "WBP315" or "WBP 315").af	0
5.	"anti-PD-L1 monoclonal antibody CS1001".af	4
6.	"anti-PD-L1 monoclonal antibody WBP 3155".af	0
7.	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	232
8.	limit 7 to dd=20241217-20250812	61
9.	limit 7 to rd=20241217-20250812	60
10.	8 or 9	62

Data ostatniego wyszukiwania: 12.08.2025 r.

Tabela 24. Strategia wyszukiwania w rejestrach badań klinicznych

Lp.	Rejestr	Hasła kwerendy	Liczba wyników
1.	https://clinicaltrials.gov/	sugemalimab OR Cejemly OR CS1001	26
2.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/		0

Data ostatniego wyszukiwania: 12.08.2025 r.

13.1.2. Strategia wyszukiwania dla komparatorów - aktualizacja

Tabela 25. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie MEDLINE przez Ovid – pembrolizumab, atezolizumab, cemiplimab, niwolumab + ipilimumab (wybrane komparatory)

Obszar	Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki
NDRP	1.	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	79917
	2.	(NSCLC or NSCLCs).ti,ab,kw	72186
	3.	(lung cancer* or (lung adj 1 carcinom*) or (lung adj 1 neoplasm*) or (lung adj 1 malignan*) or (lung adj 1 tumor*) or (lung adj 1 tumour*)).ti,ab,kw	237344
	4.	1 or 2 or 3	249467
	5.	("non small cell*" or "nonsmall cell*" or "non-small cell*" or "non-small-cell*").ti,ab,kw	103504
	6.	4 and 5	100612
Interwencje	7.	Pembrolizumab.af	12467
	8.	("pembrolizumab*" or "pembrolizumab Injection" or "bcd 201" or "bcd201" or "keytruda" or "keytruda\$2" or "lambrolizumab" or "lambrolizumab\$2" or "mk 3475" or "mk3475" or "pbp 2102" or "pbp2102" or "sch 900475" or "sch900475" or "xtrudane" or "xtrudane\$2" or "DPT003T46P" or "HSDB 8257" or "L01XC18" or "1374853-91-4").ti,ab,kw,kf,tw,nm,sh.	12411
	9.	7 or 8	12411
	10.	Atezolizumab.af	4561
	11.	("atezolizumab*" or "atezolizumab Injection" or "mpdl 3280" or "mpdl3280" or "mpdl 3280a" or "mpdl3280a" or	4575

Obszar	Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki
		"rg 7446" or "rg744" or "ro 5541267" or "ro5541267" or "tecentriq\$2" or "tecetriq\$2" or "tecentriq" or "tecetriq" or "1380723-44-3").ti,ab,kw,kf,tw,nm,sh	
	12.	10 or 11	4593
	13.	Cemiplimab.af	617
	14.	("cemiplimab*" or "cemiplimab rwlc" or "cemiplimab-rwlc" or "cemiplimab rwlc Injection" or "cemiplimab Injection" or "Libtayo*" or "regn2810" or "regn-2810" or "regn 2810" or "sar439684" or "sar-439684" or "sar 439684" or "1801342-60-8").ti,ab,kw,kf,tw,nm,sh	612
	15.	13 or 14	620
	16.	Nivolumab/	6415
	17.	("nivolumab*" or "nivolumab rmbw" or "ba 1104" or "ba1104" or "bms936558" or "bms936558" or "cmab 819" or "cmab819" or "ly 01015" or "ly01015" or "mdx 1106" or "mdx1106" or "ono 4538" or "ono4538" or "opdivo" or "opdivo\$2" or "pbp 2101" or "pbp2101" or "xdivane" or "xdivane\$2" or "HSDB 8256" or "31YO63LBSN" or "L01XC17" or "946414-94-4").ti,ab,kw,kf,tw,nm,sh	12394
	18.	16 or 17	12394
	19.	Ipilimumab/	3419
	20.	("bms 734016" or "bms734016" or "cs 1002" or "cs1002" or "eb 1003" or "eb1003" or "hlx 13" or "hlx13" or "ibi 310" or "ibi310" or "mdx 010" or "mdx 101" or "mdx010" or "mdx101" or "pbp 1701" or "pbp1701" or "strentarga*" or "ipilimumab*" or "yervoy*" or "IPI" or "moab ctla 4" or "moabctla 4" or "moab ctla4" or "moabctla4" or "mdx ctla 4" or "mdx ctla4" or "mdxctla 4" or "mdxctla4" or "anti ctla 4*" or "anti ctla4*" or "antictla4*" or "477202-00-9").ti,ab,kw,kf,tw,nm,sh	12973
	21.	19 or 20	12973
NIVO + IPI	22.	18 and 21	4247
Wszystkie interwencje	23.	9 or 12 or 15 or 22	18553
NDRP + wszystkie interwencje	24.	6 and 23	3064
RCT	25.	random*.ti,ab or "Random Allocation"/ or "Randomized Controlled Trial".pt. or "Randomised Controlled Trial".pt.	1842989
NDRP + wszystkie interwencje + RCT	26.	24 and 25	524
Nie na zwierzętach	27.	limit 26 to humans	423
Przedział czasu	28.	limit 27 to dt=20220401-20241219	152
	29.	limit 27 to rd=20220401-20241219	190
Wyniki	30.	28 or 29	238

Obszar	Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki
Case report / series	31.	case report/ or case reports/ or (case report or case series).ti.	2576550
Wynik	32.	30 not 31	237
Zawężenie na datę	33.	limit 32 to dt=20241219-20250812	0
	34.	limit 32 to rd=20241219-20250812	52
Wynik 2	35.	33 or 34	52

Data ostatniego wyszukiwania: 12.08.2025 r.

Tabela 26. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR) przez Ovid – pembrolizumab, atezolizumab, cemiplimab, niwolumab + ipilimumab (wybrane komparatory)

Obszar	Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki
NDRP	1.	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	6822
	2.	(NSCLC or NSCLCs).ti,ab,kw	12899
	3.	(lung cancer* or (lung adj 1 carcinom*) or (lung adj 1 neoplasm*) or (lung adj 1 malignan*) or (lung adj 1 tumor*) or (lung adj 1 tumour*)).ti,ab,kw	26603
	4.	1 or 2 or 3	27805
	5.	("non small cell*" or "nonsmall cell*" or "non-small cell*" or "non-small-cell*").ti,ab,kw	17061
	6.	4 and 5	16889
Interwencje	7.	Pembrolizumab.af	4071
	8.	("pembrolizumab*" or "pembrolizumab Injection" or "bcd 201" or "bcd201" or "keytruda" or "keytruda\$2" or "lambrolizumab" or "lambrolizumab\$2" or "mk 3475" or "mk3475" or "pbp 2102" or "pbp2102" or "sch 900475" or "sch900475" or "xtrudane" or "xtrudane\$2" or "DPT003T46P" or "HSDB 8257" or "L01XC18" or "1374853-91-4").ti,ab,kw,kf,tw,sh.	4068
	9.	7 or 8	4113
	10.	Atezolizumab.af	1762
	11.	("atezolizumab*" or "atezolizumab Injection" or "mpdl 3280" or "mpdl3280" or "mpdl 3280a" or "mpdl3280a" or "rg 7446" or "rg744" or "ro 5541267" or "ro5541267" or "tecentriq\$2" or "tecnetriq\$2" or "tecentriq" or "tecnetriq" or "1380723-44-3").ti,ab,kw,kf,tw,sh	1771
	12.	10 or 11	1786
	13.	Cemiplimab.af	219
	14.	("cemiplimab*" or "cemiplimab rwlc" or "cemiplimab-rwlc" or "cemiplimab rwlc Injection" or "cemiplimab Injection" or "Libtayo*" or "regn2810" or "regn-2810" or "regn 2810" or "sar439684" or "sar-439684" or "sar 439684" or "1801342-60-8").ti,ab,kw,kf,tw,sh	231
	15.	13 or 14	231

Obszar	Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki
Nivolumab (NIVO)	16.	Nivolumab/	1061
	17.	("nivolumab*" or "nivolumab rmbw" or "ba 1104" or "ba1104" or "bms 936558" or "bms936558" or "cmab 819" or "cmab819" or "ly 01015" or "ly01015" or "mdx 1106" or "mdx1106" or "ono 4538" or "ono4538" or "opdivo" or "opdivo\$2" or "pbb 2101" or "pbb2101" or "xdivane" or "xdivane\$2" or "HSDB 8256" or "31YO63LBSN" or "L01XC17" or "946414-94-4").ti,ab,kw,kf,tw,sh	3583
	18.	16 or 17	3583
	19.	Ipilimumab/	620
	20.	("bms 734016" or "bms734016" or "cs 1002" or "cs1002" or "eb 1003" or "eb1003" or "hlx 13" or "hlx13" or "ibi 310" or "ibi310" or "mdx 010" or "mdx 101" or "mdx010" or "mdx101" or "pbb 1701" or "pbb1701" or "strentarga*" or "ipilimumab*" or "yervoy*" or "IPI" or "moab ctla 4" or "moabctla 4" or "moab ctla4" or "moabctla4" or "mdx ctla 4" or "mdxctla 4" or "mdxctla 4" or "mdxctla4" or "anti ctla 4*" or "anti ctla4*" or "antictla4*" or "477202-00-9").ti,ab,kw,kf,tw,sh	3159
	21.	19 or 20	3159
	22.	18 and 21	1594
Wszystkie interwencje	23.	9 or 12 or 15 or 22	7182
NDRP + wszystkie interwencje	24.	6 and 23	1812
Case report / series	25.	case report/ or case reports/ or (case report or case series).ti.	890
Wynik	26.	24 not 25	1812
Zawężenie na datę	27.	limit 26 to yr="2024 -Current"	335

Data ostatniego wyszukiwania: 12.08.2025 r.

Tabela 27. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase przez Ovid – pembrolizumab, atezolizumab, cemiplimab, nivolumab + ipilimumab (wybrane komparatory)

Obszar	Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki
NDRP	1.	non small cell lung cancer/	200017
	2.	(NSCLC or NSCLCs).ti,ab,kw	136893
	3.	(lung cancer* or (lung adj 1 carcinom*) or (lung adj 1 neoplasm*) or (lung adj 1 malignan*) or (lung adj 1 tumor*) or (lung adj 1 tumour*)).ti,ab,kw	374261
	4.	1 or 2 or 3	423348
	5.	("non small cell*" or "nonsmall cell*" or "non-small cell*" or "non-small-cell*").ti,ab,kw	171798
	6.	4 and 5	168461
Interwencje	7.	pembrolizumab/	53716

Obszar	Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki
	8.	("pembrolizumab*" OR "pembrolizumab Injection" OR "bcd 201" OR "bcd201" OR "keytruda" OR "keytruda\$2" OR "lambrolizumab" OR "lambrolizumab\$2" OR "mk 3475" OR "mk3475" OR "pbp 2102" OR "pbp2102" OR "sch 900475" OR "sch900475" OR "xtrudane" OR "xtrudane\$2" OR "DPT003T46P" OR "HSDB 8257" OR "L01XC18").ti,ab,kw,kf,tw,dq	30448
	9.	"1374853-91-4".rn	49927
	10.	7 or 8 or 9	55585
	11.	Atezolizumab/	23588
	12.	("atezolizumab*" OR "atezolizumab Injection" OR "mpdl 3280" OR "mpdl3280" OR "mpdl 3280a" OR "mpdl3280a" OR "rg 7446" OR "rg744" OR "ro 5541267" OR "ro5541267" OR "tecentriq\$2" OR "tecnetriq\$2" OR "tecentriq" OR "tecnetriq").ti,ab,kw,kf,tw,dq	11160
	13.	"1380723-44-3".rn	21733
	14.	11 or 12 or 13	24397
	15.	cemiplimab/ OR cemiplimab rwlc/	3085
	16.	("cemiplimab*" OR "cemiplimab rwlc" OR "cemiplimab-rwlc" OR "cemiplimab rwlc Injection" OR "cemiplimab Injection" OR "Libtayo*" OR "regn2810" OR "regn-2810" OR "regn 2810" OR "sar439684" OR "sar-439684" OR "sar 439684").ti,ab,kw,kf,tw,dq	1618
	17.	"1801342-60-8".rn	2850
	18.	15 or 16 or 17	3187
	19.	nivolumab/	51019
	20.	("nivolumab*" OR "nivolumab rmbw" OR "ba 1104" OR "ba1104" OR "bms 936558" OR "bms936558" OR "cmab 819" OR "cmab819" OR "ly 01015" OR "ly01015" OR "mdx 1106" OR "mdx1106" OR "ono 4538" OR "ono4538" OR "opdivo" OR "opdivo\$2" OR "pbp 2101" OR "pbp2101" OR "xdivane" OR "xdivane\$2" OR "HSDB 8256" OR "31YO63LBSN" OR "L01XC17").ti,ab,kw,kf,tw,dq.	28851
	21.	"946414-94-4".rn	47959
	22.	19 or 20 or 21	52647
	23.	ipilimumab/	31295
	24.	("bms 734016" OR "bms734016" OR "cs 1002" OR "cs1002" OR "eb 1003" OR "eb1003" OR "hlx 13" OR "hlx13" OR "ibi 310" OR "ibi310" OR "mdx 010" OR "mdx 101" OR "mdx010" OR "mdx101" OR "pbp 1701" OR "pbp1701" OR "strentarga*" OR "ipilimumab*" OR "yervoy*" OR "IPI" OR "moab ctla 4" OR "moabctla 4" OR "moab ctla4" OR "moabctla4" OR "mdx ctla 4" OR "mdx	31927

Obszar	Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki
		ctla4" OR "mdxctla 4" OR "mdxctla4" OR "anti ctla 4*" OR "anti ctla4*" OR "antictla4*").ti,ab,kw,kf,tw,dq.	
	25.	"477202-00-9".rn	28868
	26.	23 or 24 or 25	48087
	27.	22 and 26	23513
Wszystkie interwencje	28.	10 or 14 or 18 or 27	76394
NDRP + wszystkie interwencje	29.	6 and 28	11893
RCT	30.	random*.ti,ab or "Random Allocation"/ or "Randomized Controlled Trial".pt. or "Randomised Controlled Trial".pt.	2496720
NDRP + wszystkie interwencje + RCT	31.	29 and 30	2100
Case report / series	32.	case report/ or case reports/ or (case report or case series).ti.	3371233
Wynik	33.	31 not 32	675
Zawężenie na datę	34.	limit 33 to rd=20241219-20250812	13
	35.	limit 33 to dd=20241219-20250812	0
Wynik 2	36.	34 or 35	13

Data ostatniego wyszukiwania: 12.08.2025 r.

Tabela 28. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie MEDLINE przez Ovid – durwalumab + tremelimumab (wybrany komparator)

Obszar	Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki
NDRP	1.	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	79917
	2.	(NSCLC or NSCLCs).ti,ab,kw	72186
	3.	(lung cancer* or (lung adj 1 carcinom*) or (lung adj 1 neoplasm*) or (lung adj 1 malignan*) or (lung adj 1 tumor*) or (lung adj 1 tumour*)).ti,ab,kw	237344
	4.	1 or 2 or 3	249467
	5.	("non small cell*" or "nonsmall cell*" or "non-small cell*" or "non-small-cell*").ti,ab,kw	103504
	6.	4 and 5	100612
Interwencje	7.	Durvalumab.af	2452
	8.	(durvalumab* or "MEDI4736" or "MEDI-4736" or Imfinzi).ab,kf,kw,sh,ti,nm,tw.	2457
	9.	7 or 8	2471
	10.	Tremelimumab.af.	744
	11.	("CP-675,206" or "CP 675206" or "CP-675206" or "CP675206" or "CP 675" or "CP-675" or "CP675 cpd" or "Ticilimumab*" or "Tremelimumab*" or "Imjudo").ab,kf,kw,sh,ti,nm,tw	748
	12.	10 or 11	750

Obszar	Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki
Durvalumab + Tremelimumab	13.	9 and 12	494
NDRP + Interwencja	14.	6 and 13	69
RCT	15.	random*.ti,ab or "Random Allocation"/ or "Randomized Controlled Trial".pt. or "Randomised Controlled Trial".pt.	1842989
NDRP + Interwencja + RCT	16.	14 and 15	19
Ludzie	17.	limit 16 to humans	16
Case report / series	18.	case report/ or case reports/ or (case report or case series).ti.	2576550
Wynik	19.	17 not 18	9
Zawężenie na date	20.	limit 19 to dt=20250319-20250812	0
	21.	limit 19 to rd=20250319-2025081	2
Wynik 2	22.	20 or 21	2

Data ostatniego wyszukiwania: 12.08.2025 r.

Tabela 29. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR) przez Ovid – durvalumab + tremelimumab (wybrany komparator)

Obszar	Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki
NDRP	1.	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	6822
	2.	(NSCLC or NSCLCs).ti,ab,kw	12899
	3.	(lung cancer* or (lung adj 1 carcinom*) or (lung adj 1 neoplasm*) or (lung adj 1 malignan*) or (lung adj 1 tumor*) or (lung adj 1 tumour*)).ti,ab,kw	26603
	4.	1 or 2 or 3	27805
	5.	("non small cell*" or "nonsmall cell*" or "non-small cell*" or "non-small-cell*").ti,ab,kw	17061
	6.	4 and 5	16889
Interwencja	7.	Durvalumab.af	1539
	8.	(durvalumab* or "MEDI4736" or "MEDI-4736" or Imfinzi).ab,hw,kw,sh,ti,tw.	1574
	9.	7 or 8	1584
	10.	Tremelimumab.af.	542
	11.	("CP-675,206" or "CP 675206" or "CP-675206" or "CP675206" or "CP 675" or "CP-675" or "CP675 cpd" or "Ticilimumab*" or "Tremelimumab*" or "Imjudo").ab,hw,kw,sh,ti,tw	550
	12.	10 or 11	557
Durvalumab + Tremelimumab	13.	9 and 12	495
NDRP + Interwencja	14.	6 and 13	116
Case report / series	15.	case report/ or case reports/ or (case report or case series).ti.	890

Obszar	Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki
Wynik	16.	14 not 15	116
Zawężenie na datę	17.	limit 16 to yr="2025 -Current"	7

Data ostatniego wyszukiwania: 12.08.2025 r.

Tabela 30. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase przez Ovid - durwalumab + tremelimumab (wybrany komparator)

Obszar		Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki
NDRP		1.	non small cell lung cancer/	200017
		2.	(NSCLC or NSCLCs).ti,ab,kw	136893
		3.	(lung cancer* or (lung adj 1 carcinom*) or (lung adj 1 neoplasm*) or (lung adj 1 malignan*) or (lung adj 1 tumor*) or (lung adj 1 tumour*)).ti,ab,kw	374261
		4.	1 or 2 or 3	423348
		5.	("non small cell*" or "nonsmall cell*" or "non-small cell*" or "non-small-cell*").ti,ab,kw	171798
		6.	4 and 5	168461
Interwencja	Durwalumab	7.	durvalumab/	15613
		8.	(durvalumab* or "MEDI4736" or "MEDI-4736" or Imfinzi).ti,ab,kw,kf,tw,dq.	7486
		9.	7 or 8	16042
	Tremelimumab	10.	Tremelimumab/	5755
		11.	("CP-675,206" or "CP 675206" or "CP-675206" or "CP675206" or "CP 675" or "CP-675" or "CP675 cpd" or "Ticilimumab*" or "Tremelimumab*" or "Imjudo").ti,ab,kw,kf,tw,dq.	2066
		12.	10 or 11	5871
Durvalumab + Tremelimumab		13.	9 and 12	4326
NDRP + Interwencja		14.	6 and 13	586
RCT		15.	random*.ti,ab or "Random Allocation"/ or "Randomized Controlled Trial".pt. or "Randomised Controlled Trial".pt.	2496720
NDRP + Interwencja + RCT		16.	14 and 15	147
Ludzie		17.	limit 16 to human	144
Case report / series		18.	case report/ or case reports/ or (case report or case series).ti.	3371233
Wynik		19.	17 not 18	55
Wynik (zawężenie na date)		20.	limit 19 to rd=20250319-20250812	4

Data ostatniego wyszukiwania: 12.08.2025 r.

Tabela 31. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie MEDLINE przez Ovid – tislelizumab (komparator niebędący przedmiotem niniejszej analizy)

Area / objective		Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki
NDRP		1.	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	79917
		2.	(NSCLC or NSCLCs).ti,ab,kw	72186
		3.	(lung cancer* or (lung adj 1 carcinom*) or (lung adj 1 neoplasm*) or (lung adj 1 malignan*) or (lung adj 1 tumor*) or (lung adj 1 tumour*)).ti,ab,kw	237344
		4.	1 or 2 or 3	249467
		5.	("non small cell*" or "nonsmall cell*" or "non-small cell*" or "non-small-cell*").ti,ab,kw	103504
		6.	4 and 5	100612
Interwencja	Tislelizumab	7.	Tislelizumab.af	627
		8.	("tislelizumab*" or "tislelizumab Injection" or "bgba317" or "bgba317" or "bgba317" or "bgn 1" or "bgn1" or "bgn-1" or "jhl 2108" or "jhl2108" or "jhl-2108" or "tevimbra" or "tilelizumab" or "tirelizumab" or "tizveni" or "vdt 482" or "vdt482" or "vdt-482" or "1858168-59-8").ti,ab,kw,kf,tw,nm,sh.	643
		9.	7 or 8	645
NDRP + Interwencja		10.	6 and 9	94
RCT		11.	random*.ti,ab or "Random Allocation"/ or "Randomized Controlled Trial".pt. or "Randomised Controlled Trial".pt.	1842989
NDRP + Interwencja + RCT		12.	10 and 11	26
Ludzie		13.	limit 12 to humans	17
Case report / series		14.	case report/ or case reports/ or (case report or case series).ti.	2576550
Wynik		15.	13 not 14	15
Zawężenia na datę		16.	limit 15 to dt=20250204-20250812	0
		17.	limit 15 to rd=20250204-20250812	4
Final 2		18.	16 or 17	4

Data ostatniego wyszukiwania: 12.08.2025 r.

Tabela 32. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR) przez Ovid – tislelizumab (komparator niebędący przedmiotem niniejszej analizy)

Obszar		Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki
NDRP		1.	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	6822
		2.	(NSCLC or NSCLCs).ti,ab,kw	12899
		3.	(lung cancer* or (lung adj 1 carcinom*) or (lung adj 1 neoplasm*) or (lung adj 1 malignan*) or (lung adj 1 tumor*) or (lung adj 1 tumour*)).ti,ab,kw	26603
		4.	1 or 2 or 3	27805

Obszar		Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki
		5.	("non small cell*" or "nonsmall cell*" or "non-small cell*" or "non-small-cell*").ti,ab,kw	17061
		6.	4 and 5	16889
Interwencja	Tislelizumab	7.	Tislelizumab.af	403
		8.	("tislelizumab*" or "tislelizumab Injection" or "bgba317" or "bgba317" or "bgba317" or "bgn 1" or "bgn1" or "bgn-1" or "jhl 2108" or "jhl2108" or "jhl-2108" or "tevimbra" or "tilelizumab" or "tirelizumab" or "tizveni" or "vdt 482" or "vdt482" or "vdt-482" or "1858168-59-8").ti,ab,kw,kf,tw,nm,sh.	0
		9.	7 or 8	403
NDRP + Interwencja		10.	6 and 9	100
Case report / series		11.	case report/ or case reports/ or (case report or case series).ti.	890
Wynik		12.	10 not 11	100
Zawężenia na datę		13.	limit 13 to yr="2025 -Current"	9

Data ostatniego wyszukiwania: 12.08.2025 r.

Tabela 33. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase przez Ovid - tislezizumab (komparator niebędący przedmiotem niniejszej analizy)

Obszar		Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki
NDRP		1.	non small cell lung cancer/	200017
		2.	(NSCLC or NSCLCs).ti,ab,kw	136893
		3.	(lung cancer* or (lung adj 1 carcinom*) or (lung adj 1 neoplasm*) or (lung adj 1 malignan*) or (lung adj 1 tumor*) or (lung adj 1 tumour*)).ti,ab,kw	374261
		4.	1 or 2 or 3	423348
		5.	("non small cell*" or "nonsmall cell*" or "non-small cell*" or "non-small-cell*").ti,ab,kw	171798
		6.	4 and 5	168461
Interwencja	Tislelizumab	7.	tislelizumab/	4152
		8.	("tislelizumab*" or "tislelizumab Injection" or "bgba317" or "bgba317" or "bgba317" or "bgn 1" or "bgn1" or "bgn-1" or "jhl 2108" or "jhl2108" or "jhl-2108" or "tevimbra" or "tilelizumab" or "tirelizumab" or "tizveni" or "vdt 482" or "vdt482" or "vdt-482").ti,ab,kw,kf,tw,dq.	2146
		9.	"1858168-59-8".rn.	0
		10.	7 or 8 or 9	4221
NDRP + Interwencja		11.	6 and 10	730
RCT		12.	random*.ti,ab or "Random Allocation"/ or "Randomized Controlled Trial".pt. or "Randomised Controlled Trial".pt.	2496720
NDRP + Interwencja + RCT		13.	11 and 12	167

Obszar	Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki
Ludzie	14.	limit 13 to human	165
Case report / series	15.	case report/ or case reports/ or (case report or case series).ti.	3371233
Wynik	16.	14 not 15	81
Zawężenia na datę	17.	limit 16 to rd=20250204-20250812	6
	18.	limit 16 to dd=20250204-20250812	2
Wynik 2	19	17 or 18	6

Data ostatniego wyszukiwania: 12.08.2025 r.

Tabela 34. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie MEDLINE przez Ovid – bewacyzumab (komparator niebędący przedmiotem niniejszej analizy, komparator pomocniczy w NMA)

Area / objective		Lp.	Stowa kluczowe	Wyniki
NDRP		1.	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	79917
		2.	(NSCLC or NSCLCs).ti,ab,kw	72186
		3.	(lung cancer* or (lung adj 1 carcinom*) or (lung adj 1 neoplasm*) or (lung adj 1 malignan*) or (lung adj 1 tumor*) or (lung adj 1 tumour*)).ti,ab,kw	237344
		4.	1 or 2 or 3	249467
		5.	("non small cell*" or "nonsmall cell*" or "non-small cell*" or "non-small-cell*").ti,ab,kw	103504
		6.	4 and 5	100612
Komparator	Bewacyzumab	7.	Bevacizumab/	15719
		8.	("bevacizumab*" or Avastin or Abevmy or Alymsys or Avzivi or Aybintio or Bambevi or Bevacip or Bevaciptin or Equidacent or Mvasi or Onbevzi or Oyavas or Vegzelma or Zirabev).ti,tw,ab,kw,kf.	23558
		9.	7 or 8	26120
NDRP + bewacyzumab		10.	6 and 9	1743
RCT		11.	random*.ti,ab or "Random Allocation"/ or "Randomized Controlled Trial".pt. or "Randomised Controlled Trial".pt.	1842989
NDRP + Komparator + RCT		12.	10 and 11	438
Ludzie		13.	limit 12 to humans	356
Przedział czasu		14.	limit 13 to dt=20250313-20250812	3
		15.	limit 13 to rd=20250313-20250812	53
Wynik		16.	14 or 15	53
Case report / series		17.	case report/ or case reports/ or (case report or case series).ti.	2577761
Wynik		18.	16 not 17	53

Data ostatniego wyszukiwania: 12.08.2025 r.

Tabela 35. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR) przez Ovid – bewacyzumab (komparator niebędący przedmiotem niniejszej analizy, niebędący przedmiotem niniejszej analizy, komparator pomocniczy w NMA)

Obszar		Lp.	Stowa kluczowe	Wyniki
NDRP		1.	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	6822
		2.	(NSCLC or NSCLCs).ti,ab,kw	12899
		3.	(lung cancer* or (lung adj 1 carcinom*) or (lung adj 1 neoplasm*) or (lung adj 1 malignan*) or (lung adj 1 tumor*) or (lung adj 1 tumour*)).ti,ab,kw	26603
		4.	1 or 2 or 3	27805
		5.	("non small cell*" or "nonsmall cell*" or "non-small cell*" or "non-small-cell*").ti,ab,kw	17061
		6.	4 and 5	16889
Komparator	Bewacyzumab	7.	Bevacizumab/	3083
		8.	("bevacizumab*" or Avastin or Abevmy or Alymsys or Avzivi or Aybintio or Bambevi or Bevacip or Bevaciptin or Equidacent or Mvasi or Onbevzi or Oyavas or Vegzelma or Zirabev).ti,tw,ab,kw,kf.	8059
		9.	7 or 8	8336
NDRP + Bewacyzumab		10.	6 and 9	968
Case report / series		11.	case report/ or case reports/ or (case report or case series).ti.	890
Wynik		12.	10 not 11	968
Przedział czasu		13.	limit 12 to yr="2025 -Current"	17

Data ostatniego wyszukiwania: 12.08.2025 r.

Tabela 36. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase przez Ovid - bewacyzumab (komparator niebędący przedmiotem niniejszej analizy, niebędący przedmiotem niniejszej analizy, komparator pomocniczy w NMA)

Obszar	Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki
NDRP	1.	non small cell lung cancer/	200017
	2.	(NSCLC or NSCLCs).ti,ab,kw	136893
	3.	(lung cancer* or (lung adj 1 carcinom*) or (lung adj 1 neoplasm*) or (lung adj 1 malignan*) or (lung adj 1 tumor*) or (lung adj 1 tumour*)).ti,ab,kw	374261
	4.	1 or 2 or 3	423348
	5.	("non small cell*" or "nonsmall cell*" or "non-small cell*" or "non-small-cell*").ti,ab,kw	171798
	6.	4 and 5	168461
Komparator	7.	Bevacizumab/	88081
	8.	("bevacizumab*" or Avastin or Abevmy or Alymsys or Avzivi or Aybintio or Bambevi or Bevacip or Bevaciptin or	52751

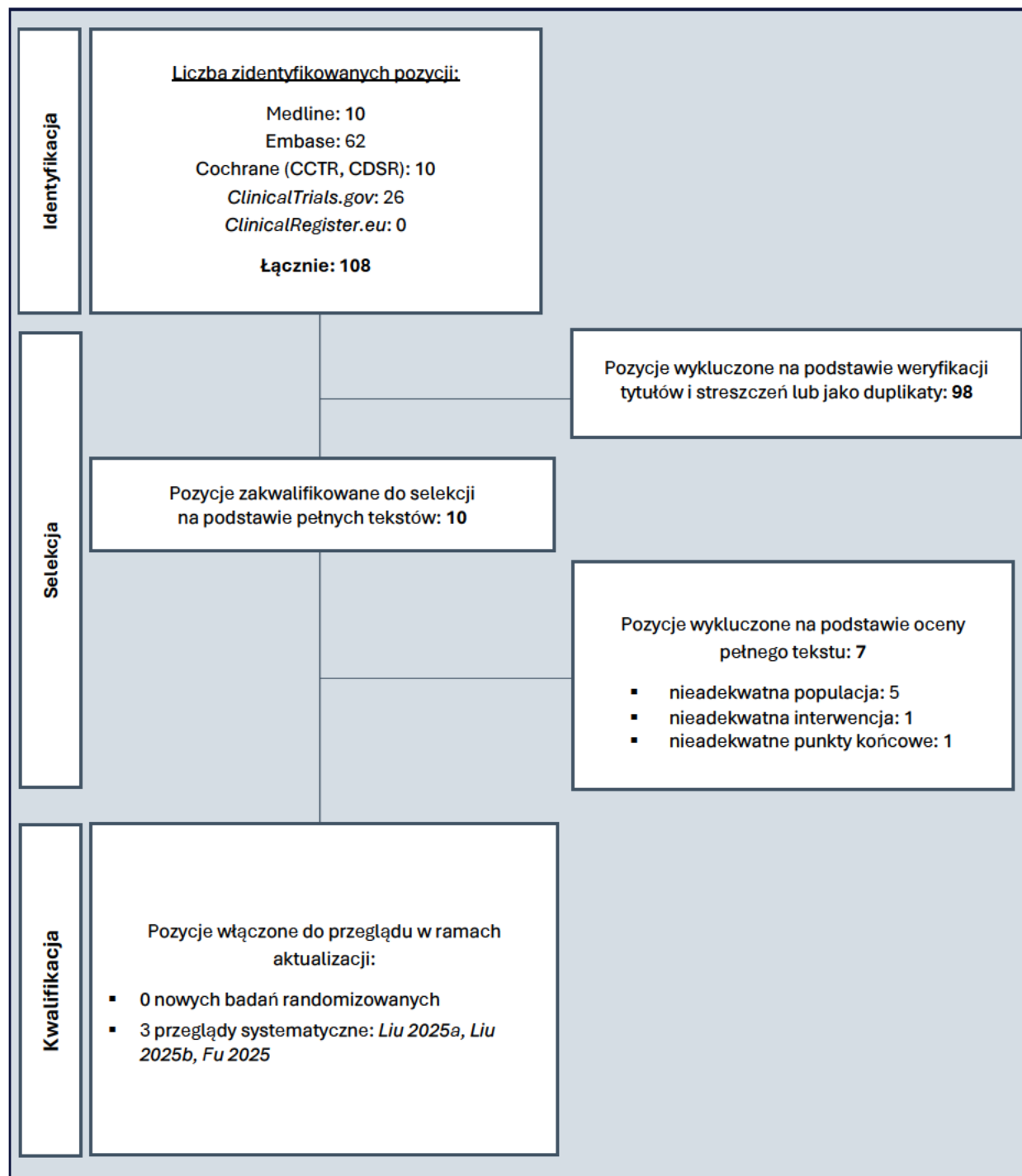
Obszar	Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki
		Equidacent or Mvasi or Onbevzi or Oyavas or Vegzelma or Zirabev).ti,ab,kw,kf,tw,dq.	
	9.	7 or 8	90659
NDRP + Bewacyzumab	10.	6 and 9	6689
RCT	11.	random*.ti,ab or "Random Allocation"/ or "Randomized Controlled Trial".pt. or "Randomised Controlled Trial".pt.	2496720
NDRP + Bewacyzumab + RCT	12.	10 and 11	1348
Ludzie	13.	limit 12 to human	1280
Przedział czasu	14.	limit 13 to rd=20250313-20250812	178
	15.	limit 13 to dd=20250313-20250812	186
Wynik	16.	14 or 15	192
Case report / series	17.	case report/ or case reports/ or (case report or case series).ti.	3371233
Final	18.	16 not 17	189

Data ostatniego wyszukiwania: 12.08.2025 r.

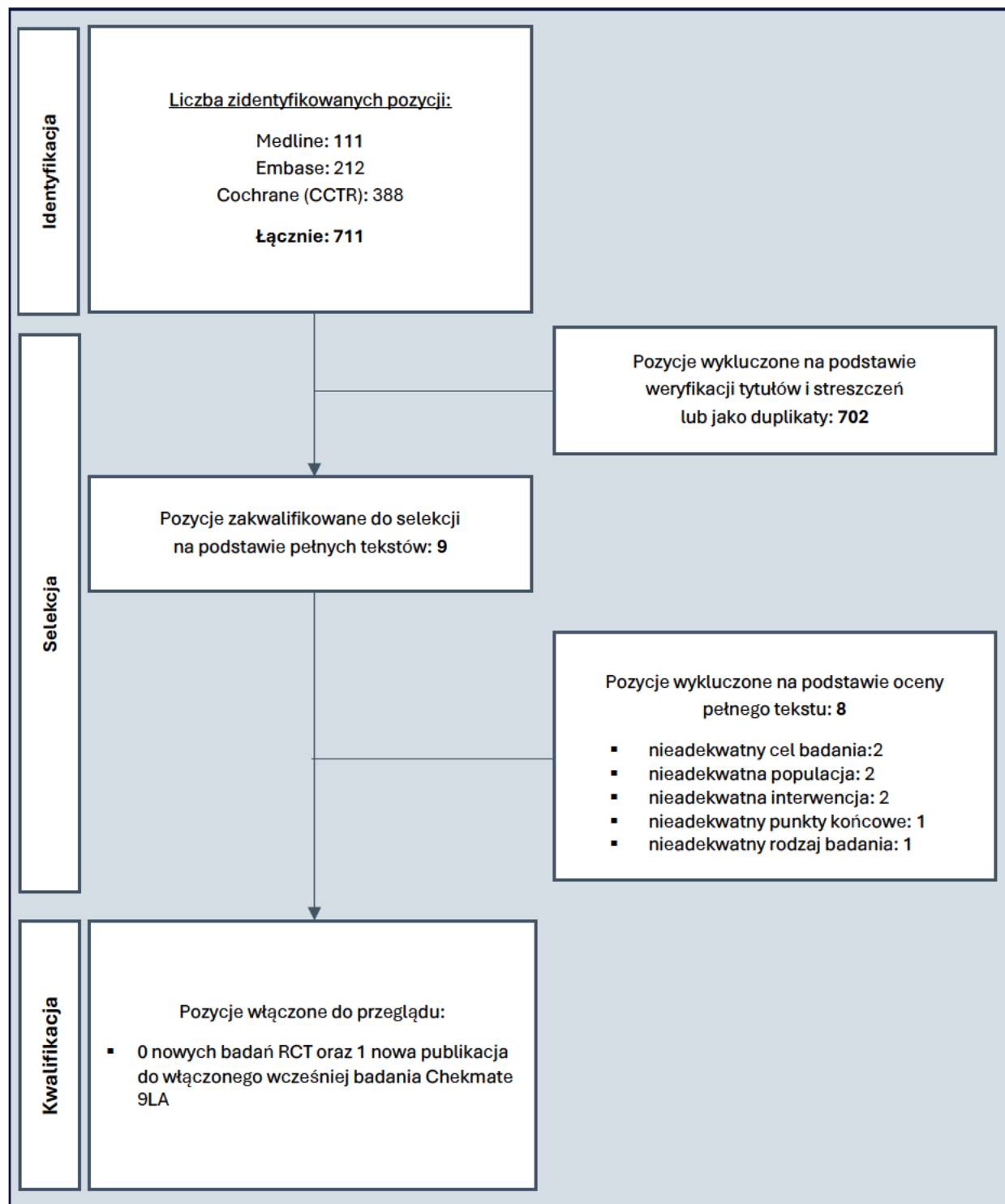
13.1.3. Diagram wyszukiwania wg PRISMA

Wyniki przeglądu badań przeprowadzonego zgodnie z zdefiniowaną strategią wyszukiwania przedstawiono na poniższym diagramie PRISMA.

Rysunek 1. Diagram PRISMA opisujący wyniki aktualizacji wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych – oceniana interwencja (SUGE + ChT)



Rysunek 2. Diagram PRISMA opisujący wyniki aktualizacji wyszukiwania badań pierwotnych dla wybranych komparatorów oraz komparatorów niebędących przedmiotem niniejszej analizy



13.2. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

13.2.1. Charakterystyka badań dla ocenianej interwencji: GEMSTONE-302

Tabela 37. Charakterystyka badania GEMSTONE-302

Badanie GEMSTONE-302	
Podtyp badania według oceny AOTMiT	IIA
Ocena wg skali <i>Cochrane (RoB-2)</i>	Niskie ryzyko błędu
Liczba ośrodków	35 ośrodków w Chinach
Metodyka	
Typ badania	Randomizowane, z podwójnym zaślepieniem (ang. <i>double-blind</i>), kontrolowane placebo.
Opis randomizacji	Randomizacja z permutowanymi blokami (rozmiar bloku stanowił mieszaną trzech i sześciu, z losową kolejnością w obrębie każdego stratum) została przeprowadzona za pomocą interaktywnego systemu głosowego lub zintegrowanego systemu internetowego. Czynniki stratyfikacji były: stan sprawności ECOG (0, 1), ekspresja PD-L1 (<1%, ≥1%) oraz histologia guza (płaskonabłonkowy, niepłaskonabłonkowy). Uczestnicy badania zostali poddani randomizacji w stosunku 2:1 do 2 grup: - Sugemalimab plus ChT oparta na platynie, - Placebo plus ChT oparta na platynie*
Zaślepienie	Podwójne zaślepienie (ang. <i>double blind</i>). Badacze, pacjenci oraz sponsor byli zaślepieni w zakresie przypisania do leczenia. Przypisanie zostało ujawnione sponsorowi po zakończeniu analizy śródkresowej (ang. <i>interim analysis</i>), przy czym zaślepienie zostało utrzymane dla badaczy i pacjentów. Przez cały okres trwania badania badacze i sponsor pozostawali zaślepieni w zakresie ekspresji PD-L1.
Hipoteza badawcza	<i>Superiority</i>
Wielkość próby	Spośród 479 pacjentów poddanych randomizacji: - Populacja włączona do analizy skuteczności populacja ITT (ang. <i>Intention-to-Treat</i>): 479 pacjentów; - Populacja włączona do analizy bezpieczeństwa (wszyscy leczeni pacjenci: 479 pacjentów).
Oceniane w badaniu punkty końcowe	
I-rzędowe punkty końcowe	PFS oceniany przez badacza (ang. <i>Investigator Assessed</i>) – czas od randomizacji to progresji choroby oceniany zgodnie z kryteriami RECIST w wersji 1.1 lub śmierci
II-rzędowe punkty końcowe	- OS (czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny), - PFS oceniane przez badacza u pacjentów z ekspresją PD-L1 na poziomie co najmniej 1%, - PFS oceniane przez zaślepieną, niezależny centralny komitet oceniający (BICR), - Odsetek obiektywnych odpowiedzi oceniany przez badacza (zgodnie z kryteriami RECIST wersja 1.1), - Czas trwania odpowiedzi, - Bezpieczeństwo, - Aktywność przeciwnowotworowa sugemalimabu u pacjentów z grupy placebo, którzy przeszli na leczenie sugemalimabem w monoterapii jako terapią drugiego rzutu. - Farmakokinetyka i immunogenność sugemalimabu
Analiza ITT	Populacja ITT: Obejmuje wszystkich losowo przydzielonych pacjentów; pacjenci ci zostaną pogrupowani według przydzielonego leczenia podczas randomizacji. Analiza pacjentów, danych demograficznych i innych charakterystyk wyjściowych, skuteczności PFS i OS będzie oparta na zestawie ITT. Analiza

Badanie GEMSTONE-302	
	ORR będzie oparta na zestawie ITT z mierzalną zmianą wyjściową. Analiza DOR będzie oparta na zestawie ITT, który osiągnął obiektywną odpowiedź. Populacja badająca bezpieczeństwo (Safety Population) Obejmuje pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę dowolnego leku badanego. Pacjenci przydzieleni losowo, którzy nie otrzymali żadnej dawki leku badanego, nie zostaną uwzględnieni w analizie. Do celów analizy bezpieczeństwa pacjenci zostaną pogrupowani według leczenia sugemalimab (w tym pacjenci, którzy otrzymali sugemalimab przez pomyłkę) lub braku leczenia sugemalimabu. Analizy bezpieczeństwa będą oparte na tej populacji.
Utrata pacjentów z badania	Przyczyny przerwania/zakończenia leczenia: SUGE + ChT (320): radiograficzna progresja choroby (190), zdarzenia niepożądane (50), decyzja pacjenta (34), zakończenie badania (28), osiągnięto 35 cykli leczenia (7), pogorszenie objawów bez radiograficznych (3), decyzja lekarza (7), zgon (1) ChT (159): radiograficzna progresja choroby (121), zdarzenia niepożądane (11), decyzja pacjenta (15), zakończenie badania (4), osiągnięto 35 cykli leczenia (1), pogorszenie objawów bez radiograficznych (2), decyzja lekarza (4), zgon (1)
	Na dzień 15 maja 2023 r. (data zakończenia badania) mediana czasu obserwacji wynosiła odpowiednio 43,5 (IQR 41,2–46,9) w grupie sugemalimabu i 43,0 (IQR 40,7–44,8) miesięcy w grupie placebo.
Źródła finansowania	CStone Pharmaceuticals
Identyfikatory badania	NCT03789604
Kryteria włączenia i wyłączenia do badania	
Kryteria włączenia	- Chęć udziału w badaniu; pełne zrozumienie i przyjęcie informacji o jego przebiegu oraz możliwość podpisania pisemnej świadomej zgody, - Wiek od 18 do 75 lat (włącznie) w dniu podpisania formularza świadomej zgody, - Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony NRP w stadium IV (zgodnie z 8. klasyfikacją IASLC); histologia płaskonabłonkowa lub niepłaskonabłonkowa, - Brak stwierdzonych mutacji EGFR, fuzji ALK, fuzji ROS1 lub fuzji RET. Uwaga: W przypadku raka niepłaskonabłonkowego: pacjenci z potwierdzoną mutacją EGFR wrażliwą na leczenie muszą zostać wykluczeni. Pacjenci z nieznanym statusem EGFR muszą zostać przebadani pod kątem mutacji EGFR zgodnie z zaleceniami Chińskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (CSCO) lub wytycznymi NCCN. Pacjenci z dodatnim wynikiem mutacji EGFR zostaną wykluczeni. Pacjenci z potwierdzoną fuzją ALK, ROS1 lub RET (zgodnie z metodą zalecaną przez CSCO lub NCCN) zostaną wykluczeni; pacjenci z nieznanym statusem tych fuzji mogą przejść bezpośrednio do etapu kwalifikacji bez wcześniejszego testowania. Badacze muszą być w stanie dostarczyć dokumentację źródłową dotyczącą statusu genów kierujących przed randomizacją. W przypadku raka płaskonabłonkowego: pacjenci z potwierdzoną mutacją EGFR, fuzją ALK, ROS1 lub RET zostaną wykluczeni; pacjenci z nieznanym statusem tych zmian mogą przejść bezpośrednio do etapu kwalifikacji bez wcześniejszego testowania. - Pacjenci nie otrzymywali wcześniej leczenia systemowego w leczeniu zaawansowanego/przerzutowego NRP. Pacjenci, którzy otrzymali chemioterapię i/lub radioterapię jako leczenie neoadiuwantowe/adjuwantowe, mogą zostać włączeni, jeśli leczenie zakończono co najmniej 6 miesięcy przed rozpoznaniem NRP w stadium IV, - Obecność mierzalnej zmiany docelowej ocenionej przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST v1.1. Uwaga: Mierzalna zmiana docelowa nie może znajdować się w miejscu wcześniej poddanym radioterapii. Jeśli jedyną dostępną zmianą docelową jest ta, która była wcześniej napromieniana, badacz musi udokumentować progresję tej zmiany na podstawie obrazowania przed i po progresji. - Status sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) w zakresie 0–1, - Oczekiwana długość życia ≥12 tygodni,

Badanie GEMSTONE-302	
	- Pacjenci muszą dostarczyć próbki tkanki guza utrwalonej w formalinie z miejsc nienapromienianych, pobrane w momencie lub po rozpoznaniu NDRP w stadium IV, do oznaczenia ekspresji PD-L1. Uwaga: Rekomendowane są próbki utrwalone w parafinie (zalecane) lub świeże, niebarwione seryjne skrawki tkankowe (na szkiełkach). Należy również dostarczyć odpowiednie wyniki histopatologiczne. Akceptowane są próbki świeże, wycięte, pobrane biopsją gruboigłową, wycięte chirurgicznie, nacięte, sprasowane lub pobrane kleszczykami. Nie będą akceptowane próbki pobrane aspiracją igłową (bez pełnej struktury tkankowej, zawierające jedynie zawiesinę i/lub rozmaz komórkowy), próbki szczotkowe, osady komórkowe z płynu opłucnowego ani próbki z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego. - Pacjenci muszą mieć odpowiednią funkcję narządów ocenioną na podstawie poniższych badań laboratoryjnych (pacjenci nie mogą otrzymywać transfuzji krwi, wlewu składników aferezy, erytropoetyny (EPO), czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) ani innych terapii wspomagających w ciągu 14 dni przed podaniem leku eksperymentalnego): Hematologia: - Bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$ - Płytki krwi $\geq 100 \times 10^9/l$ - Hemoglobina ≥ 9 g/dl lub $\geq 5,6$ mmol/l Funkcje nerek: - Klirens kreatyniny w surowicy ≥ 50 ml/min (obliczony według wzoru Cockcrofta–Gaulta) Funkcja wątroby: - Bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times$ GGN (górną granicą normy) (nie dotyczy pacjentów z zespołem Gilberta – kwalifikacja będzie ustalana po konsultacji ze sponsorem) - AST (SGOT) i ALT (SGPT) $\leq 2,5 \times$ GGN; $\leq 5 \times$ GGN u pacjentów z przerzutami do wątroby Układ krzepnięcia: - Międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR), czas protrombinowy (PT) lub czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT) $\leq 1,5 \times$ GGN Endokrynologia: - Hormon tyreotropowy (TSH) $\leq$ GGN (jeśli TSH jest poza zakresem normy, poziomy całkowitego T3, wolnego T3 i wolnego T4 muszą mieścić się w normie) - Powrót do stopnia 1 lub wartości wyjściowych (zgodnie z NCI CTCAE wersja 4.03) wszystkich istotnych klinicznie zdarzeń niepożądanych wynikających z wcześniejszych terapii (z wyjątkiem utraty słuchu, łysienia i zmęczenia), - Kobiety w wieku rozrodczym (WOCBP) muszą mieć negatywny wynik testu ciążowego wykonany ≤ 7 dni przed podaniem pierwszej dawki produktu badanego. Kobiety w wieku rozrodczym oraz płodni mężczyźni i ich partnerki w wieku rozrodczym muszą zobowiązać się do stosowania skutecznej metody antykoncepcji od dnia podpisania formularza świadomej zgody (ICF) do 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki produktu badanego.
Kryteria wyłączenia	- Histologicznie potwierdzony rak drobnokomórkowy płuca lub obecność komponentu drobnokomórkowego, - Pacjenci z aktywnymi lub nieleczonymi przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i/lub zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych o charakterze nowotworowym muszą zostać wykluczeni, z następującymi wyjątkami: - Pacjenci z wcześniej leczonymi przerzutami do mózgu mogą uczestniczyć w badaniu, pod warunkiem że przerzuty są klinicznie stabilne, co potwierdzono obrazowo przez co najmniej 4 tygodnie, nie występują nowe ani powiększone zmiany (potwierdzone przed podaniem pierwszej dawki leku badawczego), a pacjent nie przyjmuje kortykosteroidów przez co najmniej 3 dni przed rozpoczęciem leczenia, - Pacjenci z bezobjawowymi przerzutami do mózgu (np. bez postępujących objawów neurologicznych spowodowanych przerzutami, bez konieczności

Badanie GEMSTONE-302	
	stosowania kortykosteroidów i bez zmian >1,5 cm) mogą uczestniczyć w badaniu, ale wymagają regularnego obrazowania mózgu jako miejsca choroby. - Rozległa operacja (inna niż biopsja diagnostyczna) wykonana w ciągu 4 tygodni przed podaniem pierwszej dawki leczenia badawczego; radykalna radioterapia w ciągu 6 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki leczenia. Uwaga: Radioterapia paliatywna w leczeniu zmian kostnych lub powierzchniowych jest dozwolona. Schemat leczenia powinien być zgodny z lokalnym standardem i zakończony co najmniej 2 tygodnie przed podaniem pierwszej dawki leczenia badawczego. Radioterapia obejmująca >30% obszaru szpiku kostnego w ciągu 28 dni przed podaniem pierwszej dawki leczenia badawczego jest niedozwolona. - Pacjenci z aktywną chorobą autoimmunologiczną lub wcześniejszą historią choroby autoimmunologicznej, która może nawrócić (takiej jak toczень rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, nieswoiste zapalenie jelit, autoimmunologiczne choroby tarczycy, zapalenie naczyń itp.) lub osoby zagrożone wystąpieniem tych chorób (np. po przeszczepie narządu lub leczeniu immunosupresyjnym). Do kwalifikacji mogą zostać dopuszczeni pacjenci z następującymi schorzeniami: cukrzyca typu I, niedoczynność lub nadczynność tarczycy, które można kontrolować bez leczenia immunosupresyjnego, oraz schorzenia dermatologiczne niewymagające leczenia ogólnoustrojowego (np. bielactwo, łuszczyca, tętnienie), a także choroby, które nie są spodziewane jako nawrotowe bez czynników zewnętrznych. - Pacjenci aktualnie leczeni ogólnoustrojowymi kortykosteroidami (równoważnik >10 mg/dzień prednizonu) lub inną formą leczenia immunosupresyjnego w ciągu 14 dni przed podaniem pierwszej dawki produktu badanego. Uwaga: Pacjenci bez aktywnej choroby autoimmunologicznej mogą stosować kortykosteroidy w dawce ≤10 mg/d prednizonu jako leczenie zastępcze nadnerczy. Dozwolone są także kortykosteroidy stosowane miejscowo, do oczu, dostawowo, donosowo lub wziewnie (o bardzo niskim wchłanianiu ogólnoustrojowym). Krótkotrwałe stosowanie kortykosteroidów w celach profilaktycznych (np. w przypadku alergii na kontrast) lub w leczeniu schorzeń nieautoimmunologicznych (np. opóźniona nadwrażliwość spowodowana alergią na kontrast). - Historia innego nowotworu pierwotnego w ciągu ostatnich 5 lat. Pacjenci z rakiem podstawnkomórkowym skóry, rakiem kolczystokomórkowym skóry, rakiem piersi in situ lub rakiem szyjki macicy in situ, którzy przeszli leczenie radykalne, mogą zostać włączeni do badania, - Jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie przeciwciałem lub lekiem ukierunkowanym na białka koregulacyjne limfocytów T (punkty kontrolne układu odpornościowego), w tym PD-1, PD-L1, CTLA4, TIM3, LAG3 itd., - Pacjenci z chorobą śródmiąższową płuc (ILD) lub historią ILD wymagającą leczenia kortykosteroidami. Pacjenci z bezobjawowymi zmianami śródmiąższowymi w płucach spowodowanymi wcześniejszą radioterapią, chemioterapią lub innymi czynnikami (np. paleniem tytoniu) mogą zostać włączeni, - Historia idiopatycznego włóknienia płuc (IPF), zapalenia płuc wywołanego lekami, organizującego się zapalenia płuc (np. zarostowego zapalenia oskrzelików), idiopatycznego zapalenia płuc lub obecność aktywnego zapalenia płuc w tomografii komputerowej klatki piersiowej podczas kwalifikacji, - Pacjenci, którzy otrzymali szczepionkę zawierającą żywego wirusa w ciągu 28 dni przed podaniem pierwszej dawki produktu badanego, - Udział w innych badaniach klinicznych oraz otrzymanie leczenia eksperymentalnego lub stosowanie urządzenia eksperymentalnego w ciągu 28 dni przed podaniem pierwszej dawki leczenia w niniejszym badaniu. (Udział w obserwacji całkowitego przeżycia w innym badaniu nie stanowi kryterium wykluczającego.) - Stosowanie tradycyjnej medycyny chińskiej o działaniu przeciwnowotworowym w ciągu 14 dni przed podaniem pierwszej dawki produktu badanego, - Historia nieswoistego zapalenia jelit lub aktywne nieswoiste zapalenie jelit (np. choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego),

Badanie GEMSTONE-302		
≥65	118 (37)	68 (43)
Stan sprawności (Eastern Cooperative Oncology Group)		
0	59 (18)	25 (16)
1	261 (82)	134 (84)
Palenie tytoniu		
Niepalący	88 (27)	40 (25)
Palacze (obecnie lub w przeszłości)	232 (73)	119 (75)
Histopatologiczny typ guza		
Płaskonabłonkowy	129 (40)	63 (40)
Niepłaskonabłonkowy	191 (60)	96 (60)
Ekspresja PD-L1		
<1%	124 (39)	64 (40)
≥1%	196 (61)	95 (60)
Przerzuty		
Wątroba	39 (12)	18 (11)
Mózg	50 (16)	17 (11)
Charakterystyka interwencji		
	SUGE + ChT (N=320)	ChT (n=159)
Schemat leczenia (niepłaskonabłonkowy NDRP)	Sugemalimab (1200 mg) + karboplatyna (pole pod krzywą stężenia w funkcji czasu [AUC] 5 mg/ml na minutę) i pemetreksed (500 mg/m ²) dożylnie w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu, przez maksymalnie cztery cykle, a następnie leczenie podtrzymujące pemetreksedem w połączeniu z sugemalimabem.	Placebo + karboplatyna (pole pod krzywą stężenia w funkcji czasu [AUC] 5 mg/ml na minutę) i pemetreksed (500 mg/m ²) dożylnie w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu, przez maksymalnie cztery cykle, a następnie leczenie podtrzymujące pemetreksedem w połączeniu z placebo
Schemat leczenia (płaskonabłonkowy NDRP)	Sugemalimab (1200 mg) + karboplatyna (AUC 5 mg/ml na minutę) i paklitaksel (175 mg/m ²) dożylnie w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu, przez maksymalnie cztery cykle, a następnie leczenie podtrzymujące sugemalimabem.	Placebo + karboplatyna (AUC 5 mg/ml na minutę) i paklitaksel (175 mg/m ²) dożylnie w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu, przez maksymalnie cztery cykle, a następnie leczenie podtrzymujące placebo.
Okres leczenia	35 cykli lub do progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności	35 cykli lub do progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności
Dodatkowe informacje	Nie zezwalano na dostosowywanie dawki sugemalimabu; w razie konieczności leczenie można było wstrzymać na maksymalnie 12 tygodni lub przerwać.	Nie zezwalano na dostosowywanie dawki placebo; w razie konieczności leczenie można było wstrzymać na maksymalnie 12 tygodni lub przerwać.
Sposób podania leków	Dożylnie	Dożylnie
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		

Badanie GEMSTONE-302		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
PFS (oceniane przez badacza)	Czas od daty randomizacji do progresji choroby zgodnie z kryteriami RECIST wersja 1.1 lub śmierci, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej. Pacjenci bez zdarzenia (bez postępu choroby lub śmierci) zostaną wykluczeni z badania w dniu „ostatniej oceny guza”. Pacjenci bez oceny guza po rozpoczęciu badania zostaną wykluczeni z badania w dniu randomizacji.	Mediana (95% CI), HR (95% CI)
PFS (oceniane przez niezależną komisję centralną ds. przeglądu - BICR)	j.w.	Podobny jak dla pierwszorzędownego punktu końcowego
PFS u chorych z ekspresją PD-L1 powyżej 1%	j.w.	Podobny jak dla pierwszorzędownego punktu końcowego
OS	Czas od daty randomizacji do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Pacjenci żyjący zostaną wykluczeni z analizy w ostatnim znanym dniu życia. W przypadku analizy OS pacjenci, dla których nie ma żadnych danych po rozpoczęciu badania, zostaną wykluczeni z analizy w dniu randomizacji.	Podobny jak dla pierwszorzędownego punktu końcowego
ORR	Obiektywny wskaźnik odpowiedzi (zgodnie z RECIST wersja 1.1), zdefiniowany jako odsetek pacjentów, którzy osiągnęli obiektywną odpowiedź (tj. całkowitą lub częściową odpowiedź).	Liczba i odsetek pacjentów, 95 % CI
DoR	Czas trwania odpowiedzi u pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź (CR lub PR), definiuje się jako czas między datą najwcześniejszej kwalifikującej się odpowiedzi a datą progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, które z tych zdarzeń nastąpiło wcześniej. Czas trwania odpowiedzi analizuje się u pacjentów, u których badacz stwierdził całkowitą lub częściową odpowiedź. Ten zestaw analiz nie jest określany na podstawie randomizacji, dlatego wszystkie analizy statystyczne mają charakter opisowy. Czas trwania odpowiedzi analizuje się przy użyciu tej samej metody, co w przypadku pierwszorzędownego punktu końcowego skuteczności. Osoby, które pozostają przy życiu bez progresji choroby po spełnieniu kryteriów odpowiedzi, zostaną wykluczone z analizy w dniu ostatniej oceny guza podlegającej ocenie. Jeśli po pierwszym wystąpieniu CR lub PR nie przeprowadzono oceny guza, DoR zostanie wykluczone z analizy w dniu CR lub PR.	Mediana, 95% CI
Punkty końcowe skuteczności podczas cross-over		
ORR	Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ORR, oceniany przez badacza zgodnie z RECIST v1.1): liczba i odsetek pacjentów, którzy osiągnęli obiektywną odpowiedź guza (CR lub PR). Pacjenci z mierzalną zmianą są uznawani za odpowiadających na leczenie, jeśli pierwsze CR lub PR zostanie potwierdzone w ciągu ≥ 4 tygodni.	Liczba i odsetek pacjentów, 95 % CI
DoR	Czas trwania remisji (DOR, oceniany przez badacza zgodnie z RECIST v1.1): Czas trwania odpowiedzi u pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź (CR lub PR), definiuje się jako czas między datą potwierdzenia spełnienia kryteriów odpowiedzi a datą wystąpienia PD lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, które z tych zdarzeń nastąpiło wcześniej. Czas trwania odpowiedzi analizuje się u pacjentów, u których badacz ocenił i potwierdził całkowitą lub częściową odpowiedź. Wszystkie analizy statystyczne są analizami opisowymi. Czas trwania odpowiedzi analizuje się przy użyciu tej samej metody, co w przypadku PFS. W przypadku pacjentów, którzy żyją bez progresji po kwalifikującej odpowiedzi, czas trwania odpowiedzi zostanie oceniany w dniu ostatniej oceny guza podlegającej ocenie. Jeśli po potwierdzeniu CR lub PR nie	Mediana (95% CI)

Badanie GEMSTONE-302		
	przeprowadzono oceny guza, DOR zostanie oceniany w dniu potwierdzenia CR lub PR.	
PFS	Przeżycie bez progresji choroby (PFS) (oceniane przez badacza zgodnie z RECIST v1.1): czas od daty podania pierwszej dawki CS1001 w fazie krzyżowej do progresji choroby lub zgonu, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej. Pacjenci bez zdarzeń (bez progresji choroby lub zgonu) zostaną wykluczeni z badania w dniu „ostatniej oceny guza”. Osoby bez oceny guza po rozpoczęciu badania zostaną wykluczone w dniu podania pierwszej dawki CS1001 w fazie krzyżowej.	Mediana (95% CI)
OS	Całkowity czas przeżycia (OS) (oceniany przez badacza zgodnie z RECIST v1.1): czas od pierwszego podania CS1001 w fazie krzyżowej do śmierci z jakiegokolwiek przyczyny. Osoby żyjące zostaną wykluczone z badania w dniu ostatniej znanej daty przeżycia. W celu analizy OS pacjenci, dla których nie ma żadnych danych po rozpoczęciu badania, zostaną wykluczeni z analizy w dniu podania pierwszej dawki CS1001 w fazie krzyżowej.	Mediana (95% CI)
Bezpieczeństwo	Zdarzenia niepożądane będą kodowane zgodnie z MedDRA i klasyfikowane zgodnie z NCI-CTCAE v4.03. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAE) będą podsumowywane według preferowanego terminu, klasy narządów i układów, stopnia ciężkości NCI-CTCAE oraz związku z badanym produktem. Ponadto podsumowane zostaną ciężkie zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane ($\geq$ stopień 3), zdarzenia niepożądane związane z leczeniem oraz zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie lub zawieszenie podawania badanego produktu. Wielokrotne wystąpienia tego samego zdarzenia będą liczone tylko raz dla najpoważniejszego zdarzenia.	n zdarzeń, n (%)
Analizy farmakokinetyczne	Opisane zostaną dane dotyczące stężenia sugemalimabu w surowicy w próbkach pobranych w zaplanowanych wcześniej punktach czasowych. Dane z niniejszego badania zostaną połączone z danymi z innych badań dotyczących sugemalimabu w celu opracowania modelu farmakokinetycznego populacji. Model ten zostanie wykorzystany do oceny zmiennych wewnętrznych i zewnętrznych oraz ich wpływu na farmakokinetkę sugemalimabu. Ponadto przeprowadzona zostanie analiza zależności ekspozycji od odpowiedzi w odniesieniu do określonych punktów końcowych dotyczących farmakodynamiki i bezpieczeństwa.	Stężenie sugemalimabu w surowicy
Analiza immunogenności	Wyniki oceny immunogenności zostaną przedstawione dla następujących parametrów. Liczba i odsetek pacjentów, u których stwierdzono dodatni wynik testu ADA na początku badania; liczba i odsetek pacjentów, u których stwierdzono co najmniej jeden dodatni wynik testu ADA po podaniu pierwszej dawki badanego produktu.	Liczba i odsetek pacjentów

*Dla grupy kontrolnej otrzymującej placebo i chemioterapię przyjęto skrót ChT

13.2.2. Charakterystyka badań po stronie komparatorów

Tabela 38. Charakterystyka badania KEYNOTE-024

Badanie KEYNOTE-024	
Podtyp badania według oceny AOTMiT	IIA
Ocena wg skali Cochrane (RoB-2)	Pewne zastrzeżenia
Liczba ośrodków	Międzynarodowe, wieloośrodkowe
Metodyka	

Badanie KEYNOTE-024		
Typ badania	Randomizowane, otwarte badanie III fazy.	
Opis randomizacji	Uczestnicy badania zostali poddani randomizacji w stosunku 1:1 do 2 grup: - Pembrolizumab, - ChT oparta na platynie.	
Zaślepienie	Badanie bez zaślepienia (<i>open-label</i>)	
Hipoteza badawcza	<i>Superiority</i>	
Wielkość próby	Spośród 305 pacjentów poddanych randomizacji: - Pembrolizumab: włączono 154 pacjentów i otrzymało leczenie 154 pacjentów - ChT: włączono 151 pacjentów i 150 otrzymało leczenie	
I-rzędowe punkty końcowe	PFS (czas od randomizacji do progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej, zgodnie z RECIST v1.1 według BICR).	
II-rzędowe punkty końcowe	- OS (czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny) - ORR zgodnie z RECIST v1.1 według BICR - Bezpieczeństwo i tolerancję	
Analiza ITT	Populacja ITT – ocena skuteczności Populacja badająca bezpieczeństwo (<i>Safety Population</i>) Populacja leczona, obejmuje pacjentów, którzy zostali losowo przydzieleni i otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku, analizowani według otrzymanego leczenia	
Utrata pacjentów z badania	Przyczyny przerwania/zakończenia leczenia: Pembrolizumab (120): progresja choroby (72), zdarzenia niepożądane (n = 31), wycofanie się pacjenta (n = 7), zgon (n = 6), całkowita odpowiedź (n = 2), decyzja lekarza (n = 1), nieprzestrzeganie zaleceń (n = 1) Leczenie ukończyło 34 pacjentów ChT: progresja choroby (77), zdarzenia niepożądane (18), wycofanie się pacjenta (n = 6), śmierć (n = 9), decyzja lekarza (n = 11) Leczenie ukończyło 29 pacjentów	
Okres obserwacji	Mediana czasu od randomizacji do zakończenia gromadzenia danych (1 czerwca 2020 r.) wyniosła 59,9 miesiąca (zakres: 55,1–68,4 miesiąca)	
Źródła finansowania	Merck Sharp & Dohme Corp, spółka zależna Merck & Co, Inc, Kenilworth, NJ	
Identyfikatory badania	NCT02142738	
Kryteria włączenia i wyłączenia do badania		
Kryteria włączenia	- Wiek ≥ 18 lat, - Wcześniej nieleczony NDRP w stadium IV z PD-L1 TPS wynoszącym co najmniej 50%, - Chorobę mierzalną według RECIST v1.1, - Stan sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group wynoszący 0 lub 1, - Oczekiwana długość życia wynosząca co najmniej 3 miesiące,	
Kryteria wyłączenia	- Uczulające zmiany w genach EGFR lub ALK, - nielezione przerzuty do mózgu, - Aktywna choroba autoimmunologiczna wymagająca leczenia ogólnoustrojowego, - Przyjmowanie ogólnoustrojowych glikokortykosteroidów albo terapii immunosupresyjnej.	
Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji, średnia n (%)	PEMB (N = 154)	ChT (N = 151)
Płeć		
Mężczyźni	92 (59,7)	95 (62,9)
Kobiety	62 (40,3)	56 (37,1)

Badanie KEYNOTE-024		
Stan sprawności (Eastern Cooperative Oncology Group)		
0	54 (35,1)	53 (35,1)
1	99 (64,3)	98 (64,9)
2	1 (0,6)	0
Region rejestracji do badania		
Wschodnia Azja	21 (13,6)	19 (12,6)
Pozostałe	133 (86,4)	132 (87,4)
Palenie tytoniu		
Obecnie	34 (22,1)	31 (20,5)
W przeszłości	115 (74,7)	101 (66,9)
Niepalący	5 (3,2)	19 (12,6)
Histopatologiczny typ guza		
Płaskonabłonkowy	29 (18,8)	27 (17,9)
Niepłaskonabłonkowy	125 (81,2)	124 (82,1)
Inne		
Leczone przerzuty do mózgu	18 (11,7)	10 (6,6)
Wcześniejsze leczenie neoadjuwantowe	3 (1,9)	1 (0,7)
Wcześniejsze leczenie adjuwantowe	6 (3,9)	3 (2,0)
Charakterystyka interwencji		
	PEMB (n = 154)	ChT (n = 151)
Schemat leczenia	Pembrolizumab (200 mg) dożylnie raz na 3 tygodnie przez 35 cykli	Chemioterapia platynowa wybrana przez badacza (carboplatyna lub cisplatyna) w połączeniu z pemetrekselem lub gemcytabiną, lub carboplatyna z paklitakselem przez 4 do 6 cykli. Pemetreksed był dozwolony wyłącznie u pacjentów z nowotworami niepłaskonabłonkowymi i mógł być stosowany jako terapia podtrzymująca.
Okres leczenia	Leczenie kontynuowano przez określoną liczbę cykli (35 cykli) lub do momentu wystąpienia progresji choroby (zgodnie z RECIST v1.1), zdarzeń niepożądanych o niedopuszczalnym nasileniu lub wycofania się pacjenta. Pacjenci z PD mogli kontynuować leczenie w ramach badania, jeśli badacz uznał, że stan pacjenta jest stabilny klinicznie i odnosi on korzyści z leczenia.	Leczenie kontynuowano przez określoną liczbę cykli do momentu wystąpienia progresji choroby (zgodnie z RECIST v1.1), zdarzeń niepożądanych o niedopuszczalnym nasileniu lub wycofania się pacjenta. Pacjenci z PD mogli kontynuować leczenie w ramach badania, jeśli badacz uznał, że stan pacjenta jest stabilny klinicznie i odnosi on korzyści z leczenia.
Dodatkowe informacje	Pacjenci z grupy poddanej chemioterapii mogli przejść na pembrolizumab 30 dni po podaniu ostatniej dawki chemioterapii, jeśli spełniali kryteria bezpieczeństwa określone w protokole badania: pacjenci z PD potwierdzonym w ślepej, niezależnej ocenie centralnej (BICR)	

Badanie KEYNOTE-024		
	kwalifikowali się do przejścia na pembrolizumab przed drugą analizą pośrednią; po drugiej analizie pośredniej wymagana była ocena progresji choroby przez badacza. Pacjenci kwalifikowali się do drugiego cyklu pembrolizumabu (do 17 cykli), jeśli PD wystąpiło po zakończeniu 35 cykli pembrolizumabu lub po osiągnięciu potwierdzonej całkowitej odpowiedzi (CR) po co najmniej 6 miesiącach leczenia i dodatkowych dwóch cyklach pembrolizumabu po osiągnięciu CR i niepodawaniu terapii przeciwnowotworowej od ostatniej dawki pembrolizumabu i spełnieniu kryteriów kwalifikacyjnych określonych w protokole.	
Sposób podania leków	Dożylnie	Dożylnie
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników ^{^^}
PFS	Czas od randomizacji do progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny (w zależności od tego, co nastąpi wcześniej), oceniany zgodnie z kryteriami RECIST v1.1 przez niezależny komitet oceniający (BICR). Zarówno PFS, jak i ORR były ocenione również przez badaczy, ponieważ ocena przez BICR została zakończona po drugiej analizie śródokresowej (zmiana w protokole)	Mediana (95% CI), HR (95% CI)
OS	Czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny	Podobny jak dla pierwszorzędownego punktu końcowego
ORR	Odsetek obiektywnych odpowiedzi, oceniany zgodnie z RECIST v1.1 przez BICR. Zarówno PFS, jak i ORR były ocenione również przez badaczy, ponieważ ocena przez BICR została zakończona po drugiej analizie śródokresowej (zmiana w protokole)	Liczba i odsetek pacjentów, 95% CI
PFS2	Czas od randomizacji do kolejnej progresji choroby po rozpoczęciu nowej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu z dowolnej przyczyny, oceniany zgodnie z RECIST v1.1 przez badacza.	Podobny jak dla pierwszorzędownego punktu końcowego
Bezpieczeństwo	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAE), poszczególne zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane (stopień 3-5), poważne zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie lub zawieszenie podawania badanego produktu, zdarzenia niepożądane prowadzące do śmierci, zdarzenia niepożądane o możliwej etiologii immunologicznej	n zdarzeń, n (%)

Tabela 39. Charakterystyka badania KEYNOTE-042

Badanie KEYNOTE-042	
Podtyp badania według oceny AOTMiT	IIA
Ocena wg skali Cochrane (RoB-2)	Niskie ryzyko błędu
Liczba ośrodków	Międzynarodowe (213 centrów medycznych w 32 państwach)
Metodyka	
Typ badania	Randomizowane, otwarte badanie III fazy.
Opis randomizacji	Harmonogram randomizacji został wygenerowany przez komputerowy generator list losowych, przechowywany centralnie. Przydziały leczenia uzyskano za pośrednictwem interaktywnego

Badanie KEYNOTE-042	
	systemu odpowiedzi głosowej i zintegrowanego systemu odpowiedzi internetowej (Almac Clinical Technologies, Souderton, PA, USA). Pacjenci zostali przydzieleni w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej: - Pembrolizumab, - ChT oparta na platynie, wybraną przez badacza.
Zaślepienie	Badanie bez zaślepienia (<i>open-label</i>)
Hipoteza badawcza	<i>Superiority</i>
Wielkość próby	Spośród 1274 pacjentów poddanych randomizacji: - Pembrolizumab: włączono 637 pacjentów i leczenie otrzymało 636 pacjentów - ChT: włączono 637 pacjentów i 615 otrzymało leczenie
I-rzędowe punkty końcowe	- W pierwotnym protokole, sporządzonym w 2014 r., głównym punktem końcowym było całkowite przeżycie pacjentów z PD-L1 TPS wynoszącym 50% lub więcej - W 2015 roku, główne punkty końcowe w protokole badania zostały zmienione na całkowite przeżycie u pacjentów z PD-L1 TPS wynoszącym 50% lub więcej oraz 1% lub więcej - W 2017 roku, główne punkty końcowe zostały zmienione na całkowite przeżycie u pacjentów z PD-L1 TPS wynoszącym 50% lub więcej, 20% lub więcej oraz 1% lub więcej. Wszystkie zmiany punktów końcowych zostały zakończone przed zamknięciem danych.
II-rzędowe punkty końcowe	- W pierwotnym protokole, sporządzonym w 2014 r., drugorzędowymi punktami końcowymi były: - całkowite przeżycie pacjentów z PD-L1 TPS wynoszącym 1% lub więcej - przeżycie bez progresji choroby u pacjentów z TPS wynoszącym 50% lub więcej oraz 1% lub więcej. - W 2015 roku, drugorzędowe punkty końcowe zostały zmienione tak, aby obejmowały odpowiednio przeżycie bez progresji choroby u pacjentów z PD-L1 TPS wynoszącym 50% lub więcej oraz 1% lub więcej - W 2017 roku, drugorzędowe punkty końcowe zostały zmienione na przeżycie bez progresji choroby i obiektywną odpowiedź u pacjentów z PD-L1 TPS wynoszącym 50% lub więcej, 20% lub więcej oraz 1% lub więcej. Wszystkie zmiany punktów końcowych zostały zakończone przed zamknięciem danych. - Bezpieczeństwo, było drugorzędowym punktem końcowym od czasu pierwotnego protokołu, oceniano poprzez przegląd zdarzeń niepożądanych, badań laboratoryjnych i parametrów życiowych w całej populacji badanej (tj. PD-L1 TPS $\geq$ 1%).
Punkty końcowe eksploracyjne	- całkowite przeżycie i przeżycie bez progresji choroby u pacjentów z TPS wynoszącym 1–49% - obiektywna odpowiedź u pacjentów z TPS wynoszącym 50% lub więcej, 1–49% i 1% lub więcej. W 2015 roku, eksploracyjne punkty końcowe zostały zmienione tak, aby obejmowały obiektywną odpowiedź u pacjentów z PD-L1 TPS wynoszącym 50% lub więcej oraz 1% lub więcej. - Czas trwania odpowiedzi (określonym w pierwotnym protokole).
Analiza ITT	Populacja ITT Zdefiniowana jako wszyscy pacjenci żyjący w momencie losowego przydzielenia do grupy terapeutycznej. Populacja badająca bezpieczeństwo (<i>Safety Population</i>) Populacja leczona, zdefiniowana jako wszyscy losowo przydzieleni pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.
Utrata pacjentów z badania	Przyczyny przerwania/zakończenia leczenia: Pembrolizumab (535): progresja choroby (392), zdarzenia niepożądane (126), wycofanie się pacjenta (13), decyzja lekarza (3), naruszenie protokołu (1) Leczenie ukończyło 101 pacjentów ChT: progresja choroby (324), zdarzenia niepożądane (93), wycofanie się pacjenta (25), decyzja lekarza (10), naruszenie protokołu (1).) Leczenie ukończyło 159 pacjentów

Badanie KEYNOTE-042						
Okres obserwacji	Mediana czasu obserwacji wyniosła 61,1 (zakres: 50,0–76,3) miesięcy.					
Źródła finansowania	Merck Sharp & Dohme					
Identyfikatory badania	NCT02220894					
Kryteria włączenia i wyłączenia do badania						
Kryteria włączenia	- Wiek ≥ 18 lat, - Miejscowo zaawansowany lub przerzutowy NDRP bez mutacji EGFR lub translokacji ALK, - Co najmniej jedna mierzalna zmiana według kryteriów RECIST v1.1, - Brak wcześniejszego leczenia choroby miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej, - Wynik w skali sprawności ECOG: 0 lub 1, - Oczekiwana długość życia: co najmniej 3 miesiące, - Ekspresja PD-L1 (TPS) $\geq 1\%$.					
Kryteria wyłączenia	- Znane niestabilne lub nieleczone przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego, - Historia nieinfekcyjnego zapalenia płuc, które wymagało leczenia ogólnoustrojowymi glikokortykosteroidami, - Aktywna choroba autoimmunologiczna, - Stosowanie ogólnoustrojowego leczenia immunosupresyjnego, - Aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C.					
Charakterystyka wyjściowa pacjentów						
Cecha populacji, średnia n (%)	PEMB (N=637)			ChT (N=637)		
	PD-L1 $\geq 50\%$ (N=299)	PD-L1 $\geq 20\%$ (N=413)	PD-L1 $\geq 1\%$ (N=637)	PD-L1 $\geq 50\%$ (N=300)	PD-L1 $\geq 20\%$ (N=405)	PD-L1 $\geq 1\%$ (N=637)
Wiek (lata)	63,0 (56,0–68,0)	63,0 (56,0–69,0)	63,0 (57,0–69,0)	64,0 (57,0–69,0)	64,0 (57,0–69,0)	63,0 (57,0–69,0)
<65	167 (56)	228 (55)	359 (56)	161 (54)	212 (52)	348 (55)
Mężczyzn	205 (69)	283 (69)	450 (71)	210 (70)	285 (70)	452 (71)
Kobieta	94 (31)	130 (31)	187 (29)	90 (30)	120 (30)	185 (29)
Region rekrutacji do badania						
Azja Wschodnia	92 (31)	128 (31)	185 (29)	94 (31)	121 (30)	185 (29)
Europa	71 (24)	96 (23)	149 (23)	66 (22)	95 (23)	137 (22)
Ameryka Łacińska	53 (18)	78 (19)	136 (21)	63 (21)	82 (20)	133 (21)
Inny	83 (28)	111 (27)	167 (26)	77 (26)	107 (26)	182 (29)
Ocena stanu sprawności wg ECOG						
0	96 (32)	122 (30)	198 (31)	91 (30)	131 (32)	192 (30)
1	203 (68)	291 (70)	439 (69)	209 (70)	274 (68)	445 (70)
Status palenia						
Aktualny	57 (19)	75 (18)	125 (20)	59 (20)	85 (21)	146 (23)
Dawny	178 (60)	243 (59)	370 (58)	174 (58)	230 (57)	351 (55)
Nigdy	64 (21)	95 (23)	142 (22)	67 (22)	90 (22)	140 (22)
Cechy histologiczny guza						

Badanie KEYNOTE-042						
Płaskonabłonkowe go	107 (36)	148 (36)	243 (38)	114 (38)	156 (39)	249 (39)
Niepłaskonabłonk owy	192 (64)	265 (64)	394 (62)	186 (62)	249 (61)	388 (61)
Stadium choroby						
Lokalnie zaawansowany	27 (9)	42 (10)	76 (12)	35 (12)	51 (13)	84 (13)
Przerzutami	272 (91)	371 (90)	561 (88)	265 (88)	354 (87)	553 (87)
Przerzuty do mózgu	19 (6)	23 (6)	35 (5)	15 (5)	22 (5)	35 (5)
Ekspresja PD-L1						
1–19%	0	0	224 (35)	0	0	232 (36)
20–49%	0	114 (28)	114 (18)	0	105 (26)	105 (16)
≥50%	299 (100)	299 (72)	299 (47)	300 (100)	300 (74)	300 (47)
Wcześniejsze leczenie choroby bez przerzutów						
Radioterapia	40 (13)	53 (13)	75 (12)	39 (13)	51 (13)	81 (13)
Terapia neoadjuwantowa	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	5 (2)	7 (2)	7 (1)
Terapia uzupełniająca	8 (3)	13 (3)	18 (3)	4 (1)	8 (2)	12 (2)
Charakterystyka interwencji						
	PEMB (N = 154)		ChT (N = 151)			
Schemat leczenia	Pembrolizumab w dawce 200 mg podawany dożylnie, co 3 tygodnie		Chemioterapia platynowa wybrana przez badacza, karboplatyna (AUC 5–6 mg/ml na minutę) + paklitaksel w dawce 200 mg/m ² lub pemetrekse w dawce 500 mg/m ² Leki podawane dożylnie, co 3 tygodnie			
Okres leczenia	Leczenie kontynuowano do momentu progresji radiologicznej, wystąpienia u pacjenta nietolerowanych zdarzeń toksycznych, podjęcia przez badacza decyzji o przerwaniu leczenia lub wycofania zgody przez pacjenta, maksymalnie do 35 cykli w grupie otrzymującej pembrolizumab.		Leczenie kontynuowano do momentu progresji radiologicznej, wystąpienia u pacjenta nietolerowanych zdarzeń toksycznych, podjęcia przez badacza decyzji o przerwaniu leczenia lub wycofania zgody przez pacjenta, maksymalnie do od czterech do sześciu cykli w grupie otrzymującej chemioterapię. Leczenie podtrzymujące pemetrekse w dawce 500 mg/m ² co 3 tygodnie było opcjonalne, ale zalecane u pacjentów z histologią inną niż płaskonabłonkowa, którzy zostali przydzieleni do grupy chemioterapii.			
Dodatkowe informacje	Pacjenci z radiograficzną progresją choroby, którzy byli stabilni klinicznie, mogli kontynuować leczenie w ramach badania do momentu potwierdzenia progresji na podstawie badania obrazowego wykonanego co najmniej 4 tygodnie później. W ramach badania nie zezwalano na przejście z grupy chemioterapii do grupy pembrolizumabu.					
Sposób podania leków	Dożylnie			Dożylnie		
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych						
Punkt końcowy	Definicja					Sposób przedstawienia wyników

Badanie KEYNOTE-042		
OS	Całkowity czas przeżycia zdefiniowano jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.	Median (95% CI), HR (95% CI)
PFS	Czas przeżycia bez progresji choroby zdefiniowano jako czas od randomizacji do potwierdzonej radiologicznie progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Progresja choroby została oceniona w ramach niezależnej, ślepej oceny centralnej (BICR) zgodnie z kryteriami RECIST w wersji 1.1.	Podobny jak dla pierwszorzędnego o punktu końcowego
ORR	Objektywną odpowiedź zdefiniowano jako odsetek pacjentów z potwierdzoną radiologicznie całkowitą lub częściową odpowiedzią. Odpowiedź została oceniona w ramach niezależnej, ślepej oceny centralnej (BICR) zgodnie z kryteriami RECIST w wersji 1.1.	Liczba i odsetek pacjentów, 95% CI
DoR	Czas trwania odpowiedzi zdefiniowano jako czas od pierwszej udokumentowanej całkowitej lub częściowej odpowiedzi do potwierdzonej radiologicznie progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.	Mediana i zakres
Bezpieczeństwo	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAE), ciężkie zdarzenia niepożądane (stopień 3-5), poważne zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, zdarzenia niepożądane prowadzące do śmierci, niepożądane zdarzenia będące przedmiotem zainteresowania. Zdarzenia niepożądane zostały sklasyfikowane zgodnie z kryteriami NCI-CTCAE wersja 4.0.	n zdarzeń, n (%)

Tabela 40. Charakterystyka badania KEYNOTE-189

Badanie KEYNOTE-189	
Podtyp badania według oceny AOTMIT	IIA
Ocena wg skali Cochrane (RoB-2)	Niskie ryzyko błędu
Liczba ośrodków	Międzynarodowe, wieloośrodkowe (126 ośrodków w 16 państwach)
Metodyka	
Typ badania	Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy.
Opis randomizacji	Randomizacja została przeprowadzona za pomocą zintegrowanego interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej i odpowiedzi internetowej (tj. przypisanie leczenia mogło nastąpić poprzez wykonanie serii poleceń na telefonie tonowym lub poprzez wykonanie tych samych poleceń w portalu internetowym). Randomizacja została przeprowadzona według ekspresji PD-L1 (wskaźnik proporcji guza, $\geq 1\%$ vs. $< 1\%$), wyboru leku na bazie platyny (cisplatyna vs. karboplatyna) oraz historii palenia tytoniu (nigdy vs. były lub obecny palacz). Pacjenci zostali przydzieleni w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej: - Pembrolizumab + ChT, - Placebo + ChT.
Zaślepienie	Badanie podwójnie zaślepienie (<i>double-blind</i>)
Hipoteza badawcza	<i>Superiority</i>
Wielkość próby	Spośród 616 pacjentów poddanych randomizacji: - Pembrolizumab+ChT: włączono 410 pacjentów, leczenie otrzymało 405 pacjentów - Placebo+ChT*: włączono 206 pacjentów, leczenie otrzymało 202 pacjentów
I-rzędowe punkty końcowe	- OS - PFS
II-rzędowe punkty końcowe	- Odsetek odpowiedzi na leczenie - DoR - Bezpieczeństwo

Badanie KEYNOTE-189		
Punkty końcowe eksploracyjne	- Wpływ ekspresji PD-L1 na skuteczność leczenia - Wyniki zgłaszane przez pacjentów (<i>Patient-Reported Outcomes</i>)	
Analiza ITT	- Populacja ITT Zdefiniowana jako wszyscy pacjenci którzy przeszli randomizację. - Populacja badająca bezpieczeństwo (<i>Safety Population</i>) Populacja leczona, zdefiniowana jako wszyscy którzy przeszli randomizację i otrzymali co najmniej jedną dawkę przydzielonego leku.	
Utrata pacjentów z badania	Przyczyny przerwania/zakończenia leczenia: Pembrolizumab + ChT: Przed rozpoczęciem leczenia: zdarzenia niepożądane (2), progresja kliniczna (1), zgon (1), naruszenie protokołu (1) Po rozpoczęciu leczenia (268): radiograficzna progresja choroby (150), zdarzenia niepożądane (78), wycofanie się pacjenta (16), progresja kliniczna (11), decyzja lekarza (9), nowe leczenie antyrakowe (4) Placebo + ChT: Przed rozpoczęciem leczenia: wycofanie się pacjenta (2), naruszenie protokołu (1), decyzja lekarza (1) Po rozpoczęciu leczenia (166): radiograficzna progresja choroby (119), zdarzenia niepożądane (21), wycofanie się pacjenta (8), progresja kliniczna (13), decyzja lekarza (3), nowe leczenie antyrakowe (2)	
Okres obserwacji	Mediana czasu od randomizacji do zakończenia gromadzenia danych wyniosła 64,6 (zakres 60,1–72,4) miesięcy.	
Źródła finansowania	Merck Sharp & Dohme	
Identyfikatory badania	NCT02578680	
Kryteria włączenia i wyłączenia do badania		
Kryteria włączenia	- Wiek ≥ 18 lat, - Histopatologicznie potwierdzony przerzutowy NDRP o typie nie nabłonkowym bez mutacji EGFR oraz translokacji ALK, - Brak wcześniejszego ogólnoustrojowego leczenia choroby przerzutowej, - Wynik w skali sprawności ECOG: 0 lub 1 (w skali 5-punktowej, gdzie wyższe wartości oznaczają większą niesprawność), - Co najmniej jedna mierzalna zmiana według kryteriów RECIST v1.1, - Dostarczona próbka guza do oznaczenia statusu PD-L1.	
Kryteria wyłączenia	- Objawowe przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (OUN), - Historia nieinfekcyjnego zapalenia płuc, które wymagało stosowania glikokortykosteroidów, - Aktywna choroba autoimmunologiczna, - Stosowanie ogólnoustrojowego leczenia immunosupresyjnego, - Otrzymanie dawki radioterapii przekraczającej 30 Gy do płuc w ciągu ostatnich 6 miesięcy (ze względu na zwiększone ryzyko zapalenia płuc).	
Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji, średnia n (%)	PEMB + ChT (N=410)	ChT (N=206)
Wiek (lata), mediana (zakres)	65,0 (34,0–84,0)	63,5 (34,0–84,0)
<65 lat	197 (48,0)	115 (55,8)
Mężczyźni	254 (62,0)	109 (52,9)
Region rekrutacji do badania		
Europa	243 (59,3)	131 (63,6)

Badanie KEYNOTE-189		
Ameryka Północna	111 (27,1)	46 (22,3)
Azja Wschodnia	4 (1,0)	6 (2,9)
Inny region	52 (12,7)	23 (11,2)
Ocena stanu sprawności wg ECOG		
0	186 (45,4)	80 (38,8)
1	221 (53,9)	125 (60,7)
2	1 (0,2)	0
Palenie tytoniu		
Obecny lub były	362 (88,3)	181 (87,9)
Nigdy	48 (11,7)	25 (12,1)
Cechy histologiczne guza		
Gruźlakorak	394 (96,1)	198 (96,1)
NDRP nie określony inaczej	10 (2,4)	4 (1,9)
Inne	6 (1,5)	4 (1,9)
Przerzuty do mózgu	73 (17,8)	35 (17,0)
Ekspresja PD-L1		
<1%	127 (31,0)	63 (30,6)
≥1%	260 (63,4)	128 (62,1)
1–49%	128 (31,2)	58 (28,2)
≥50%	132 (32,2)	70 (34,0)
Nie można ocenić	23 (5,6)	15 (7,3)
Wcześniejsza terapia choroby bez przerzutów		
Radioterapia klatki piersiowej	28 (6,8)	20 (9,7)
Terapia neoadjuwantowa	5 (1,2)	6 (2,9)
Terapia uzupełniająca	25 (6,1)	14 (6,8)
Charakterystyka interwencji		
	PEMB + ChT	ChT
Schemat leczenia	Pembrolizumabu, podawane dożylnie co 3 tygodnie przez maksymalnie 35 cykli + cztery cykle wybranego przez badacza leku podawanego dożylnie: cisplatyny (75 mg na metr kwadratowy powierzchni ciała) lub karboplatyny (pole pod krzywą stężenia w funkcji czasu, 5 mg na mililitr na minutę) w połączeniu z pemetrekselem (500 mg na metr kwadratowy), wszystkie podawane dożylnie co 3 tygodnie, a następnie	Placebo w postaci soli fizjologicznej, podawane dożylnie co 3 tygodnie przez maksymalnie 35 cykli + cztery cykle wybranego przez badacza leku podawanego dożylnie: cisplatyny (75 mg na metr kwadratowy powierzchni ciała) lub karboplatyny (pole pod krzywą stężenia w funkcji czasu, 5 mg na mililitr na minutę) w połączeniu z pemetrekselem (500 mg na metr kwadratowy), wszystkie podawane dożylnie co 3 tygodnie, a następnie pemetreksed

Badanie KEYNOTE-189		
	pemetreksed (500 mg na metr kwadratowy) co 3 tygodnie. Pacjenci otrzymali premedykację kwasem foliowym, witaminą B12 i glikokortykoidami podawanymi zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi stosowania pemetreksedu.	Pacjenci otrzymali premedykację kwasem foliowym, witaminą B12 i glikokortykoidami podawanymi zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi stosowania pemetreksedu.
Okres leczenia	Leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia progresji radiologicznej, niedopuszczalnych skutków toksycznych, decyzji badacza lub wycofania zgody przez pacjenta. Jeśli toksyczność była wyraźnie przypisana jednemu środkowi, można było przerwać stosowanie tylko tego leku.	Leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia progresji radiologicznej, niedopuszczalnych skutków toksycznych, decyzji badacza lub wycofania zgody przez pacjenta. Jeśli toksyczność była wyraźnie przypisana jednemu środkowi, można było przerwać stosowanie tylko tego leku.
Dodatkowe informacje	Pacjenci z grupy otrzymującej kombinację placebo, u których progresję choroby potwierdzono w ślepej, niezależnej centralnej ocenie radiologicznej, kwalifikowali się do przejścia na monoterapię pembrolizumabem. Dodatkowe szczegóły dotyczące decyzji dotyczących leczenia, w tym postępowania w przypadku zdarzeń niepożądanych, podano w protokole.	
Sposób podania leków	Dożylnie	Dożylnie
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
OS	Całkowity czas przeżycia zdefiniowano jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny	Mediana (95% CI), HR (95% CI)
PFS	Czas wolny od progresji choroby, zdefiniowany jako czas od randomizacji do progresji choroby (ocenianej przez zaślepię, niezależny centralny przegląd radiologiczny, BICR) lub zgonu z dowolnej przyczyny – w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.	j.w.
Wskaźnik odpowiedzi	Odsetek odpowiedzi na leczenie, zdefiniowany jako procent pacjentów, u których potwierdzono całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie, ocenianą przez zaślepię, niezależny centralny przegląd radiologiczny, BICR.	Liczba i odsetek pacjentów, 95% (CI)
Bezpieczeństwo	Zdarzenia niepożądane ogółem, stopnia 3-5, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAE), ogółem i stopnia 3-5, zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, zdarzenia niepożądane prowadzące do śmierci, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia pembrolizumabem lub placebo, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia pemetreksetem, niepożądane zdarzenia związane z immunologią.	n zdarzeń, n (%)

* Dla grupy kontrolnej otrzymującej placebo i chemioterapię przyjęto skrót ChT

Tabela 41. Charakterystyka badania KEYNOTE-407

Badanie KEYNOTE-407	
Podtyp badania według oceny AOTMiT	IIA
Ocena wg skali Cochrane (RoB-2)	Niskie ryzyko błędu
Liczba ośrodków	Międzynarodowe, wieloośrodkowe (137 ośrodków w 17 państwach)
Metodyka	

Badanie KEYNOTE-407	
Typ badania	Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy.
Opis randomizacji	Randomizacja została przeprowadzona z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej oraz zintegrowanego systemu odpowiedzi internetowej. Randomizacja była stratyfikowana według następujących kryteriów: ekspresja PD-L1 w guzie (TPS): $\geq 1\%$ vs. $< 1\%$, wybór taksanu: paklitaksel vs. nab-paklitaksel, region geograficzny rekrutacji: Azja Wschodnia vs. reszta świata,. Pacjenci zostali przydzieleni w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej: - Pembrolizumab+ChT, - Placebo+ChT*.
Zaślepienie	Badanie podwójnie zaślepienie (<i>double-blind</i>)
Hipoteza badawcza	<i>Superiority</i>
Wielkość próby	Spośród 559 pacjentów poddanych randomizacji: - Pembrolizumab+ChT: włączono 278 pacjentów - Placebo+ChT: włączono 281 pacjentów
I-rzędowe punkty końcowe	- OS - PFS
II-rzędowe punkty końcowe	- Odsetek odpowiedzi na leczenie - DoR - Bezpieczeństwo
Punkty końcowe eksploracyjne	Wpływ ekspresji PD-L1 na skuteczność leczenia (PFS, odsetek odpowiedzi na leczenie)
Analiza ITT	- Populacja ITT Zdefiniowana jako wszyscy pacjenci którzy przeszli randomizację. - Populacja badająca bezpieczeństwo (<i>Safety Population</i>) Populacja leczona, zdefiniowana jako wszyscy którzy przeszli randomizację i otrzymali co najmniej jedną dawkę przydzielonego leku.
Utrata pacjentów z badania	Przyczyny przerwania/zakończenia leczenia: Pembrolizumab+ChT (157): radiograficzna progresja choroby (86), zdarzenia niepożądane (48), wycofanie się pacjenta (5), progresja kliniczna (13), decyzja lekarza (5) Placebo+ChT (208): radiograficzna progresja choroby (140), zdarzenia niepożądane (25), wycofanie się pacjenta (9), progresja kliniczna (26), decyzja lekarza (6), utraceni z obserwacji (2)
Okres obserwacji	Mediana czasu od randomizacji do zamknięcia bazy danych (23 lutego 2022 r.) wyniosła 56,9 (zakres 49,9–66,2) miesięcy.
Źródła finansowania	Merck Sharp & Dohme
Identyfikatory badania	NCT02775435
Kryteria włączenia i wyłączenia do badania	
Kryteria włączenia	- Wiek ≥ 18 lat, - Histopatologicznie potwierdzony niedrobnokomórkowy rak płuca o typie płaskonabłonkowym w stadium IV, sklasyfikowany zgodnie z 7. edycją klasyfikacji AJCC, - Brak wcześniejszego ogólnoustrojowego leczenia choroby przerzutowej, - Wynik w skali sprawności ECOG: 0 lub 1, - Co najmniej jedna mierzalna zmiana według kryteriów RECIST v1.1, - Dostarczona próbka guza do oznaczenia statusu PD-L1.
Kryteria wyłączenia	- Objawowe przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego, - Historia nieinfekcyjnego zapalenia płuc, które wymagało stosowania glikokortykosteroidów, - Aktywna choroba autoimmunologiczna, - Stosowanie ogólnoustrojowego leczenia immunosupresyjnego.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów	

Badanie KEYNOTE-407		
Cecha populacji, średnia n (%)	PEMB + ChT (N=278)	ChT (N=281)
Wiek (lata), mediana (zakres)	65,0 (29–87)	65,0 (36–88)
<65 lat	127 (45,7)	127 (45,2)
Płeć		
Mężczyzna	220 (79,1)	235 (83,6)
Kobieta	58 (20,9)	46 (16,4)
Region rekrutacji do badania		
Azja Wschodnia	54 (19,4)	52 (18,5)
Inny region	224 (80,6)	229 (81,5)
Ocena stanu sprawności wg ECOG		
0	73 (26,3)	90 (32,0)
1	205 (73,7)	191 (68,0)
Palenie tytoniu		
Obecny lub były	256 (92,1)	262 (93,2)
Nigdy	22 (7,9)	19 (6,8)
Cechy histologiczne guza		
Płaskonabłonkowe	271 (97,5)	274 (97,5)
Gruzo-płaskonabłonkowy	6 (2,2)	7 (2,5)
Inni	1 (0,4)	0
Ekspresja PD-L1		
<1%	95 (34,2)	99 (35,2)
≥1%	176 (63,3)	177 (63,0)
1–49%	103 (37,1)	104 (37,0)
≥50%	73 (26,3)	73 (26,0)
Nie można ocenić	7 (2,5)	5 (1,8)
Chemioterapia taksanami		
Paklitaksel	169 (60,8)	167 (59,4)
Nab-paklitaksel	109 (39,2)	114 (40,6)
Wcześniejsza terapia choroby bez przerzutów		
Radioterapia klatki piersiowej	17 (6,1)	22 (7,8)
Terapia neoadjuwantowa lub adjuwantowa	5 (1,8)	8 (2,8)
Charakterystyka interwencji		

Badanie KEYNOTE-407		
	PEMB + ChT	ChT
Schemat leczenia	Pembrolizumabu (200 mg) w dniu 1 przez maksymalnie 35 cykli. Przez pierwsze 4 cykle pacjenci otrzymywali również karboplatinę (w dawce obliczonej tak, aby uzyskać pole pod krzywą stężenia w funkcji czasu wynoszące 6 mg na mililitr na minutę) w dniu 1 oraz paklitaksel (200 mg na metr kwadratowy powierzchni ciała) w dniu 1 lub nab-paklitaksel (100 mg na metr kwadratowy) w dniach 1, 8 i 15. Wszystkie leki podawano dożylnie w cyklach trwających 3 tygodnie. Pacjenci, którzy otrzymali paklitaksel, otrzymali również premedykację lekami zawierającymi glikokortykoid, lek przeciwhistaminowy typu 1 i lek przeciwhistaminowy typu 2 zgodnie z lokalnymi wytycznymi; premedykacja lekami zawierającymi glikokortykoid i leki przeciwhistaminowe nie była wymagane w przypadku pacjentów, którzy otrzymali nab-paklitaksel.	Placebo w postaci soli fizjologicznej, podawane przez maksymalnie 35 cykli. Przez pierwsze 4 cykle pacjenci otrzymywali również karboplatinę (w dawce obliczonej tak, aby uzyskać pole pod krzywą stężenia w funkcji czasu wynoszące 6 mg na mililitr na minutę) w dniu 1 oraz paklitaksel (200 mg na metr kwadratowy powierzchni ciała) w dniu 1 lub nab-paklitaksel (100 mg na metr kwadratowy) w dniach 1, 8 i 15. Wszystkie leki podawano dożylnie w cyklach trwających 3 tygodnie. Pacjenci, którzy otrzymali paklitaksel, otrzymali również premedykację lekami zawierającymi glikokortykoid, lek przeciwhistaminowy typu 1 i lek przeciwhistaminowy typu 2 zgodnie z lokalnymi wytycznymi; premedykacja lekami zawierającymi glikokortykoid i leki przeciwhistaminowe nie była wymagane w przypadku pacjentów, którzy otrzymali nab-paklitaksel.
Okres leczenia	Przypisane leczenie było kontynuowane do momentu radiologicznie potwierdzonej progresji choroby, wystąpienia niedopuszczalnych zdarzeń niepożądanych, decyzji badacza o zakończeniu leczenia, wycofania zgody przez pacjenta. Jeśli zdarzenia niepożądane były jednoznacznie związane z jednym składnikiem terapii, można było przerwać tylko ten składnik. Pacjenci z radiologiczną progresją choroby, którzy byli klinicznie stabilni, mogli kontynuować leczenie według decyzji badacza do momentu potwierdzenia progresji w badaniu obrazowym wykonanym co najmniej 28 dni po pierwszym badaniu wskazującym na progresję.	Przypisane leczenie było kontynuowane do momentu radiologicznie potwierdzonej progresji choroby, wystąpienia niedopuszczalnych zdarzeń niepożądanych, decyzji badacza o zakończeniu leczenia, wycofania zgody przez pacjenta. Jeśli zdarzenia niepożądane były jednoznacznie związane z jednym składnikiem terapii, można było przerwać tylko ten składnik. Pacjenci z radiologiczną progresją choroby, którzy byli klinicznie stabilni, mogli kontynuować leczenie według decyzji badacza do momentu potwierdzenia progresji w badaniu obrazowym wykonanym co najmniej 28 dni po pierwszym badaniu wskazującym na progresję.
Dodatkowe informacje	Przydział do grupy badawczej mógł zostać ujawniony u pacjentów, u których progresja choroby została potwierdzona przez zaślepiiony, niezależny przegląd obrazów radiologicznych w centralnym laboratorium. Pacjenci z grupy placebo w skojarzeniu mogli przejść na monoterapię pembrolizumabem, jeśli spełniali wszystkie kryteria określone w protokole. Pacjenci z grupy pembrolizumabu w skojarzeniu, u których stwierdzono korzyść kliniczną pomimo radiologicznej progresji choroby, mogli kontynuować otwartą monoterapię pembrolizumabem. Dodatkowe informacje dotyczące decyzji terapeutycznych, postępowania w przypadku zdarzeń niepożądanych oraz kryteriów kwalifikacji do zmiany leczenia znajdują się w protokole badania.	
Sposób podania leków	Dożylnie	Dożylnie
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników

Badanie KEYNOTE-407		
OS	Całkowity czas przeżycia zdefiniowano jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny.	Mediana (95% CI), HR (95% CI)
PFS	Czas wolny od progresji choroby, zdefiniowany jako czas od randomizacji do progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny (w zależności od tego, co nastąpi wcześniej), oceniany na podstawie zaślepionego, niezależnego centralnego przeglądu obrazów radiologicznych (BICR).	j.w.
Wskaźnik odpowiedzi	Procent pacjentów, u których potwierdzono całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie, ocenianą przez zaślepiony, niezależny centralny przegląd radiologiczny, BICR.	Liczba i odsetek pacjentów, 95% CI
Bezpieczeństwo	Zdarzenia niepożądane ogółem, stopnia 3-5, prowadzące do przerwania dowolnego leczenia, prowadzące do przerwania wszystkich terapii, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAE): ogółem i stopnia 3-5, powodujące przerwanie leczenia, prowadzące do śmierci; zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym oraz reakcje związane z infuzją (podaniem leku dożylnie).	n zdarzeń, n (%)

*Dla grupy kontrolnej otrzymującej placebo i chemioterapię przyjęto skrót ChT

Tabela 42. Charakterystyka badania Checkmate 9LA

Badanie Checkmate 9LA	
Podtyp badania według oceny AOTMiT	IIA
Ocena wg skali Cochrane (RoB-2)	Pewne zastrzeżenia
Liczba ośrodków	Międzynarodowe, wieloośrodkowe (103 ośrodki w 19 państwach)
Metodyka	
Typ badania	Randomizowane, badanie III fazy bez zaślepienia
Opis randomizacji	Randomizację przeprowadzono za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi internetowej, metodą permutowanych bloków w obrębie każdego stratum, z rozmiarem bloku wynoszącym cztery, i była stratyfikowana według: histologii guza (płaskonabłonkowy vs niepłaskonabłonkowy), płci (mężczyzna vs kobieta), poziomu ekspresji PD-L1 w guzie (<1% vs ≥1%). Zgodnie z protokołem, pacjenci, u których nie można było ocenić ekspresji PD-L1 (maksymalnie 10% wszystkich losowo przydzielonych pacjentów), byli stratyfikowani razem z populacją pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%. Przydział do grupy badawczej oraz realizacja randomizacji były zarządzane przez interaktywny system odpowiedzi internetowej. Pacjenci byli losowo przydzielani (w stosunku 1:1) do grupy otrzymującej niwolumab z ipilimumabem w skojarzeniu z chemioterapią lub do grupy otrzymującej samą chemioterapię,
Zaślepienie	Badanie bez zaślepienia (<i>open-label</i>)
Hipoteza badawcza	<i>Superiority</i>
Wielkość próby	Spośród 719 pacjentów poddanych randomizacji, do grupy: - Niwolumab+ipilimumab+ChT: włączono 361 pacjentów, a 358 otrzymało leczenie - Placebo+ChT: włączono 358 pacjentów, a 349 otrzymało leczenie
I-rzędowe punkty końcowe	OS
II-rzędowe punkty końcowe	Hierarchiczne punkty końcowe drugorzędowe (Testowane statystycznie tylko w przypadku osiągnięcia punktu końcowego pierwszorzędowego): - PFS - ORR

Badanie Checkmate 9LA	
	Pozostate: - OS, PFS i ORR w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 - Skuteczność leczenia w zależności od obciążenia mutacyjnego guza (TMB – Tumor Mutational Burden)
Punkty końcowe eksploracyjne	- Czas wolny od progresji po kolejnej linii leczenia (PFS2) - Wyniki zgłaszane przez pacjentów (Patient-Reported Outcomes)
Analiza ITT	Ocena skuteczności: Analizy skuteczności przeprowadzono u wszystkich pacjentów, którzy zostali losowo przydzieleni za pośrednictwem interaktywnego systemu odpowiedzi internetowej. Ocena bezpieczeństwa (Safety Population): Bezpieczeństwo oceniano u wszystkich pacjentów, którzy przeszli randomizację i otrzymali co najmniej jedną dawkę przydzielonego leku.
Utrata pacjentów z badania	Przyczyny przerwania/zakończenia leczenia: Niwolumab+ipilimumab+ChT: Przed rozpoczęciem leczenia: zdarzenia niepożądane niezwiązane z leczeniem (1), wycofanie zgody pacjenta (1), pacjent przestał spełniać kryteria włączenia (1) Po rozpoczęciu leczenia (309): progresja choroby (184), toksyczność badanego leku (70), zdarzenia niepożądane niezwiązane (31), wycofanie zgody pacjenta (4), zgon (7), prośba pacjenta (2), inne (11) Placebo+ChT*: Przed rozpoczęciem leczenia: wycofanie zgody pacjenta (3), pacjent przestał spełniać kryteria włączenia (4), inne (2) Po rozpoczęciu leczenia (248): progresja choroby (175), toksyczność badanego leku (24), zdarzenia niepożądane niezwiązane (27), wycofanie zgody pacjenta (5), zgon (1), prośba pacjenta (9), utrata z obserwacji (1), powody administracyjne sponsora (1), inne (5)
Okres obserwacji	W momencie zamknięcia bazy danych (15 grudnia 2023 r.) mediana okresu obserwacji wynosiła 64,5 miesiąca (zakres 58,5–74,4), a minimalny okres obserwacji dla OS wynosił 57,3 miesiąca.
Źródła finansowania	Bristol Myers Squibb
Identyfikatory badania	NCT03215706
Kryteria włączenia i wyłączenia do badania	
Kryteria włączenia	- Wiek ≥ 18 lat, - Histologicznie potwierdzony NDRP w stadium IV lub nawrotowy, o typie płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym, zgodnie z 7. edycją klasyfikacji IASLC. - Wynik w skali ECOG: 0–1 (0 – brak objawów, 1 – łagodne objawy), - Brak wcześniejszego ogólnoustrojowego leczenia przeciwnowotworowego jako leczenia pierwszego rzutu w chorobie zaawansowanej lub przerzutowej, - Oczekiwana długość życia ≥ 3 miesiące, - Co najmniej jedna mierzalna zmiana według RECIST v1.1, - Zakończone leczenie (≥ 6 miesięcy przed włączeniem) w przypadku wcześniejszej chemioterapii adiuwantowej lub neoadiuwantowej albo chemioradioterapii w NDRP miejscowo zaawansowanym, - Stabilne przerzuty do OUN – odpowiednio leczone, z powrotem do stanu wyjściowego (z wyjątkiem objawów resztkowych), co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, - Brak stosowania kortykosteroidów lub stabilna/zmniejszająca się dawka (≤ 10 mg prednizonu dziennie, lub równoważna) przez co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, - Dostępna próbka guza do oznaczenia poziomu ekspresji PD-L1, a wynik dostępny przed randomizacją, - Wykonane badania laboratoryjne w ciągu 14 dni przed randomizacją, obejmujące: morfologię krwi z rozmazem, panel biochemiczny (AST, ALT, fosfataza zasadowa, bilirubina całkowita, mocznik, kreatynina, fosfor, albumina, wapń, magnez, sód, potas, chlorki, LDH, glukoza, amylaza, lipaza), panel tarczycowy (TSH, wolna tyroksyna, wolna trójjodotyronina),

Badanie Checkmate 9LA		
	• Ujemne wyniki testów na wirusowe zapalenie wątroby typu B i C w ciągu 28 dni przed randomizacją.	
Kryteria wyłączenia	• Obecność mutacji EGFR lub translokacji ALK wrażliwych na terapię celowaną, • Nieznany lub nieokreślony status EGFR u pacjentów z histologią niepłaskonabłonkową, • Choroba autoimmunologiczna, • Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych o charakterze rakowym, • Objawowa śródmiąższowa choroba płuc, • Zakażenie HIV lub AIDS, • Inne nowotwory złośliwe (z wyjątkiem raka skóry niebędącego czerniakiem oraz nowotworów in situ) w ciągu 2 lat przed pierwszą dawką leku badania, • Stosowanie ogólnoustrojowych kortykosteroidów >10 mg prednizonu dziennie (lub równoważna dawka) lub leków immunosupresyjnych w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką leku badania, • Poprzednie leczenie lekami ukierunkowanymi na kostymulację limfocytów T lub szlaki punktów kontrolnych układu odpornościowego.	
Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji, średnia n (%)	NIVO + IPI +ChT (N=361)	ChT (N=358)
Wiek (lata), mediana (zakres)	65,0 (59,0–70,0)	65,0 (58,0–70,0)
<65	176 (49)	178 (50)
≥65 do <75	148 (41)	147 (41)
≥75	37 (10)	33 (9)
Płeć		
Mężczyzna	252 (70)	252 (70)
Kobieta	109 (30)	106 (30)
Region		
Ameryka Północna	36 (10)	28 (8)
Europa	212 (59)	213 (60)
Azja	28 (8)	30 (8)
Reszta świata*	85 (24)	87 (24)
Ocena stanu sprawności wg ECOG		
0	113 (31)	112 (31)
1	247 (68)	245 (68)
Palenie tytoniu		
Nigdy nie palił	46 (13)	52 (14)
Obecny lub były palacz	315 (87)	306 (86)
Cechy histologiczne guza		
Płaskonabłonkowe	113 (31)	111 (31)
Niepłaskonabłonkowe	248 (69)	247 (69)
Ekspresja PD-L1		

Badanie Checkmate 9LA		
Mierzalne	338 (94)	333 (93)
<1%	135 (40)	129 (39)
≥1%	203 (60)	204 (61)
1–49%	127 (38)	106 (32)
≥50%	76 (22)	98 (29)
Przerzuty		
Przerzuty do wątroby	68 (19)	86 (24)
Przerzuty do kości	97 (27)	110 (31)
Przerzuty do OUN	64 (18)	58 (16)
Charakterystyka interwencji		
	NIVO + IPI + ChT	ChT
Schemat leczenia	Niwolumab (360 mg dożylnie co 3 tygodnie), a następnie ipilimumab zoptymalizowany pod kątem NDRP (1 mg/kg dożylnie co 6 tygodni) w połączeniu z chemioterapią opartą na podwójnej dawce platyny dostosowanej do wyników badania histologicznego (dożylnie co 3 tygodnie przez dwa cykle).	Chemioterapią (dożylnie co 3 tygodnie przez cztery cykle). Opcjonalna terapia podtrzymująca pemetrekselem (500 mg/m ²) była dozwolona u pacjentów z nowotworem o histologii innej niż płaskonabłonkowa, leczonych wyłącznie chemioterapią niedozwolona w grupie eksperymentalnej)
Okres leczenia	Leczenie niwolumabem w połączeniu z ipilimumabem kontynuowano do momentu progresji choroby (chyba że spełniono wcześniej określone kryteria dotyczące leczenia po progresji), wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności lub zakończenia zgodnie z protokołem (2 lata).	Opcjonalna terapia podtrzymująca pemetrekselem (500 mg/m ²) była dozwolona do momentu progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności.
Dodatkowe informacje	Schematy chemioterapii dożylnej (które były standardem opieki w momencie opracowywania badania) dla obu grup terapeutycznych obejmowały karboplatinę (pole pod krzywą stężenia w funkcji czasu [AUC] 6) plus paklitaksel (200 mg/m ²) dla pacjentów z histologią płaskonabłonkową lub karboplatinę (AUC 5 lub 6) plus pemetrekselem (500 mg/m ²) lub cisplatinę (75 mg/m ²) plus pemetrekselem (500 mg/m ²) dla pacjentów z histologią niepłaskonabłonkową. Dozwolone było zmniejszenie dawki chemioterapii, ale nie niwolumabu ani ipilimumabu. Przechodzenie między grupami terapeutycznymi nie było dozwolone; jednakże pacjenci mogli otrzymać kolejną immunoterapię po zaprzestaniu leczenia w ramach badania w dowolnej grupie, zgodnie z decyzją lekarza.	
Sposób podania leków	Dożylnie	Dożylnie
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
OS	Całkowity czas przeżycia zdefiniowano jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny.	Mediana (95% CI), HR (95% CI)
PFS	Czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji guza lub zgonu z dowolnej przyczyny (w zależności od tego, co nastąpi wcześniej), oceniany	j.w.

Badanie Checkmate 9LA		
	na podstawie zaślepionego, niezależnego centralnego przeglądu obrazów radiologicznych (RECIST v1.1).	
ORR	Procent pacjentów, u których najlepszą odpowiedzią na leczenie była odpowiedź częściowa lub lepsza. Potwierdzenie odpowiedzi wymagane było co najmniej 4 tygodnie po jej początkowym stwierdzeniu.	Liczba i odsetek pacjentów, 95% CI
Bezpieczeństwo	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAE): stopnia 1-2, stopnia 3, stopnia 4, ciężkie powodujące przerwanie leczenia, wybrane zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (te, które mogą mieć podłoże immunologiczne)	n zdarzeń, n (%)

*Dla grupy kontrolnej otrzymującej placebo i chemioterapię przyjęto skrót ChT

Tabela 43. Charakterystyka badania NIPPON

Badanie NIPPON	
Podtyp badania według oceny AOTMiT	IIA
Ocena wg skali Cochrane (RoB-2)	Pewne zastrzeżenia
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (48 ośrodków w Japonii)
Metodyka	
Typ badania	Randomizowane, badanie III fazy bez zaślepienia
Opis randomizacji	Randomizację przeprowadzono z wykorzystaniem systemu zgłoszeń internetowych JCOG (EPS Holdings, Tokio, Japonia) w Centrum Danych JCOG. Randomizacja została przeprowadzona metodą minimalizacji, z uwzględnieniem następujących czynników dostosowujących: instytucja, stadium kliniczne (stadium III vs stadium IV vs nawroty), płeć (mężczyzna vs kobieta), typ histologiczny (nienabłonkowy vs nabłonkowy), oraz TPS PD-L1 (<1% vs 1–49% vs ≥50% vs nieznany). Kwalifikujący się pacjenci zostali losowo przydzieleni (w stosunku 1:1) do otrzymania: - Pembrolizumabu z chemioterapią opartą na platynie (grupa pembrolizumabu), - Niwolumabu z ipilimumabem i chemioterapią opartą na platynie (grupa niwolumab–ipilimumab),
Zaślepienie	Badanie bez zaślepienia (<i>open-label</i>)
Hipoteza badawcza	<i>Superiority</i>
Wielkość próby	Spośród 295 pacjentów poddanych randomizacji, do grupy: - Pembrolizumab+ChT: włączono 147 pacjentów, a 144 otrzymało leczenie - Niwolumab+ipilimumab+ChT: włączono 148 pacjentów, a 146 otrzymało leczenie
I-rzędowe punkty końcowe	OS
II-rzędowe punkty końcowe	- OS dla pacjentów z TPS PD-L1 < 1%. - PFS - ORR - DoR 3-letni ograniczony średni czas przeżycia (3-year restricted mean survival time) - Zdarzenia niepożądane - Poważne zdarzenia niepożądane - Jakość życia
Analiza ITT	Ocena skuteczności:

Badanie NIPPON	
	Przeżycie całkowite i przeżycie bez progresji choroby analizowano dla wszystkich losowo przydzielonych pacjentów na podstawie ITT. W przypadku ORR analizowano wszystkich kwalifikujących się pacjentów z mierzalnymi zmianami w momencie rozpoczęcia badania. Ocena bezpieczeństwa (Safety Population): Bezpieczeństwo oceniano u wszystkich pacjentów, którzy przeszli randomizację i otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.
Utrata pacjentów z badania	Przyczyny przerwania/zakończenia leczenia: Pembrolizumab+ChT: Przed rozpoczęciem leczenia: pacjent niekwalifikujący się (2), pacjent nie otrzymał leczenia (1) Po rozpoczęciu leczenia (141): progresja choroby (80), zdarzenia niepożądane niezwiązane (29), odmowa związana z toksycznością (6), zakończenie badania (24), zgony związane z leczeniem (2). 1 pacjent ukończył 2-letnią interwencję, 2 było w trakcie leczenia. Niwolumab+ipilimumab+ChT: Przed rozpoczęciem leczenia: pacjent niekwalifikujący się (1), pacjent nie otrzymał leczenia (1) Po rozpoczęciu leczenia (146): progresja choroby (61), zdarzenia niepożądane niezwiązane (40), odmowa związana z toksycznością (9), zakończenie badania (29), zgony związane z leczeniem (7).
Okres obserwacji	Mediana czasu obserwacji wszystkich włączonych do badania pacjentów wyniosła 15,3 miesiąca (IQR 7,1–20,0).
Źródła finansowania	The National Cancer Center Research and Development Fund and Japan Agency for Medical Research and Development.
Identyfikatory badania	jRCTs031210013 (Japan Registry for Clinical Trials)
Kryteria włączenia i wyłączenia do badania	
Kryteria włączenia	- Wiek 20 lat lub więcej, - Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony NDRP, - Stadium kliniczne III (nienadające się do radykalnej radioterapii), stadium IV lub choroba nawracająca, - Brak wcześniejszego leczenia zaawansowanego NDRP, - Status sprawności ECOG: 0 lub 1, - Brak mutacji EGFR u pacjentów z NDRP typu nienabłonkowego. - Negatywny lub nieznany status dla następujących zmian genetycznych: ALK, ROS1, BRAF V600E, MET (mutacja typu exon 14-skipping), RET, NTRK, - Wystarczająca rezerwa szpiku kostnego i funkcja narządów, określona jako: - Liczba neutrofilów $\geq 1500/\mu\text{L}$ - Liczba płytek krwi $\geq 100\,000/\mu\text{L}$ - Hemoglobina $\geq 9\text{ g/dL}$ - AST i ALT $\leq 100\text{ IU/L}$ - Bilirubina $\leq 2,0\text{ mg/dL}$ - Klirens kreatyniny $\geq 45\text{ mL/min}$ - Dodatkowe kryteria (po zmianie protokołu): - Liczba leukocytów $\leq 8600\text{ komórek}/\mu\text{L}$ lub stosunek neutrofilów do limfocytów (NLR) ≤ 5. - Brak wcześniejszego leczenia przeciwbakteryjnego w ciągu tygodnia przed włączeniem.
Kryteria wyłączenia	- Drobnokomórkowy rak płuca lub nowotwory z komponentą drobnokomórkową, - Objawowe przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (OUN), - Choroby autoimmunologiczne, - Śródmiąższowa choroba płuc, - Wcześniejsze leczenie inhibitorami punktów kontrolnych układu odpornościowego,
Charakterystyka wyjściowa pacjentów	

Badanie NIPPON		
Cecha populacji, średnia n (%)	PEMB + ChT (N=147)	NiVO + IPI + ChT (N=148)
Wiek, lata		
Mediana (IQR)	68 (62–73)	68 (62–73)
Zakres	39–81	37–84
Płeć		
Mężczyzna	116 (79)	120 (81)
Kobieta	31 (21)	28 (19)
Stan kliniczny		
III	7 (5)	7 (5)
IV	111 (76)	115 (78)
Nawracający	29 (20)	26 (18)
Ocena stanu sprawności wg ECOG		
0	66 (45)	70 (47)
1	81 (55)	78 (53)
Palenie tytoniu		
Były lub obecny palacz	130 (88)	131 (89)
Nigdy nie palił	17 (12)	17 (11)
Cechy histologiczne guza		
Rak niepłatkonabłonkowy	115 (78)	115 (78)
Rak płatkonabłonkowy	32 (22)	33 (22)
Ekspresja PD-L1		
<1%	61 (41)	58 (39)
1–49%	47 (32)	49 (33)
≥50%	25 (17)	23 (16)
Nieznany	14 (10)	18 (12)
Przerzuty		
Wątroba	18 (12)	22 (15)
Mózg	19 (13)	29 (20)
Lek na bazie taksanu		
Paklitaksel	5 (3)	33 (22)
Nanocząsteczki paklitakselu związanego z albuminą	27 (18)	0

Badanie NIPPON		
Charakterystyka interwencji		
	PEMB + ChT	NIVO + IPI + ChT
Schemat leczenia (rak niepłasko-nabłonkowy)	Pembrolizumab (200 mg) + karboplatyna (pole pod krzywą stężenia [AUC] wynoszące 5) + pemetreksed (500 mg/m ²) dożylnie w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu. Po czterech cyklach terapii indukcyjnej pacjenci otrzymywali terapię podtrzymującą pembrolizumabem w skojarzeniu z pemetreksedem.	Niwolumab (360 mg) dożylnie w dniu 1 każdego 3-tygodniowego cyklu oraz ipilimumab (1 mg/kg) dożylnie w dniu 1 każdego 6-tygodniowego cyklu + karboplatyna (AUC 5) i pemetreksed (500 mg/m ²) dożylnie w pierwszym dniu każdego trzytygodniowego cyklu. Po dwóch cyklach terapii indukcyjnej pacjenci otrzymywali terapię podtrzymującą niwolumabem i ipilimumabem.
Schemat leczenia (rak płasko-nabłonkowy)	Pembrolizumab (200 mg) + karboplatyna (AUC wynoszącą 6) dożylnie w dniu 1+ paklitaksel (200 mg/m ²) dożylnie w dniu 1 lub paklitaksel związany z nanocząsteczkami albuminy (100 mg/m ²) dożylnie w dniach 1, 8 i 15 każdego 3-tygodniowego cyklu. Po czterech cyklach terapii indukcyjnej pacjenci otrzymywali terapię podtrzymującą pembrolizumabem.	Niwolumab (360 mg) dożylnie w dniu 1 każdego 3-tygodniowego cyklu oraz ipilimumab (1 mg/kg) dożylnie w dniu 1 każdego 6-tygodniowego cyklu + karboplatyna (AUC 6) + paklitaksel (200 mg/m ²) dożylnie w pierwszym dniu każdego trzytygodniowego cyklu. Po dwóch cyklach terapii indukcyjnej pacjenci otrzymywali terapię podtrzymującą niwolumabem i ipilimumabem.
Okres leczenia	Wszyscy pacjenci byli poddawani terapii podtrzymującej przez okres do 2 lat lub do momentu progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności.	Wszyscy pacjenci byli poddawani terapii podtrzymującej przez okres do 2 lat lub do momentu progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności.
Dodatkowe informacje	Zmniejszenie dawki było dozwolone w przypadku chemioterapii, ale nie w przypadku niwolumabu, ipilimumabu ani pembrolizumabu. Dodatkowe informacje na temat zmniejszenia dawki, opóźnień i kryteriów wykluczenia pacjenta z badania można znaleźć w protokole.	
Sposób podania leków	Dożylnie	Dożylnie
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
OS	Czas od randomizacji do śmierci z dowolnej przyczyny, dla wszystkich pacjentów	Mediana)95% CI), HR (95% CI)
PFS	Czas od randomizacji do progresji choroby lub śmierci (w zależności od tego, co nastąpi wcześniej); dla pacjentów żyjących, wynik był cenzurowany na dzień ostatniego potwierdzenia braku progresji.	j.w.
ORR	Odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź całkowita lub częściowa, oceniana według kryteriów RECIST v1.1.	Liczba i odsetek pacjentów, 95% CI
Bezpieczeństwo	Zdarzenie niepożądane (stopnia 2 lub wyższego, stopnia 3 lub wyższego, stopnia 4 lub wyższego, stopnia 5 (zgon związany z leczeniem), poważne zdarzenia niepożądane oceniane przez badaczy zgodnie z kryteriami NCI CTCAE v5.0.	n zdarzeń, n (%)

Tabela 44. Charakterystyka badania IMPOWER-110

Badanie IMPOWER-110	
Podtyp badania według oceny AOTMiT	IIA

Badanie IMPOWER-110	
Ocena wg skali <i>Cochrane (RoB-2)</i>	Pewne zastrzeżenia
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe
Metodyka	
Typ badania	Randomizowane, badanie III fazy bez zaślepienia
Opis randomizacji	Randomizacja została przeprowadzona ze statyfikacją względem płci (mężczyźni vs. kobiety), wynikiem w skali ECOG (0 vs. 1), typem histologicznym (niewielkokomórkowy vs. płaskonabłonkowy) oraz statusem PD-L1 ($\geq 1\%$ ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych i dowolnym poziomie ekspresji PD-L1 na komórkach odpornościowych infiltrujących nowotwór vs. $<1\%$ ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych i $\geq 1\%$ ekspresji PD-L1 na komórkach odpornościowych infiltrujących nowotwór). Kwalifikujący się pacjenci zostali losowo przydzieleni (w stosunku 1:1) do otrzymania: - Atezolizumab - Chemioterapię opartą na platynie
Zaślepienie	Badanie bez zaślepienia (<i>open-label</i>)
Hipoteza badawcza	<i>Superiority</i>
Wielkość próby	Spośród 572 pacjentów poddanych randomizacji, do grupy: - Atezolizumab: przydzielono 285 pacjentów i 285 otrzymało leczenie - ChT: przydzielono 287 pacjentów, a 264 otrzymało leczenie
I-rzędowe punkty końcowe	OS - oceniane w populacji wybranej na podstawie ekspresji PD-L1, z wyłączeniem pacjentów z mutacjami EGFR lub translokacjami ALK.
II-rzędowe punkty końcowe	- PFS - Wystąpienie odpowiedzi - DoR - Całkowite przeżycie i przeżycie wolne od progresji choroby w z góry określonych podgrupach: - według ekspresji PD-L1 (test SP263), - według wskaźnika mutacyjnego obciążenia guza (blood-based tumor mutational burden). Bezpieczeństwo
Punkty końcowe eksploracyjne	OS i PFS – oceniane przez badaczy zgodnie z RECIST v1.1 w podgrupach określonych na podstawie ekspresji PD-L1 (test 22C3)
Analiza ITT	Ocena skuteczności: Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący całkowitego czasu przeżycia został zbadany hierarchicznie w populacji z nowotworami typu dzikiego EGFR i ALK: wysoka ekspresja PD-L1 ($\geq 50\%$ komórek nowotworowych lub $\geq 10\%$ komórek odpornościowych naciekających nowotwór), następnie połączona wysoka i pośrednia ekspresja PD-L1 ($\geq 5\%$ komórek nowotworowych lub komórek odpornościowych naciekających nowotwór), a następnie dowolna ekspresja PD-L1 ($\geq 1\%$ komórek nowotworowych lub komórek odpornościowych naciekających nowotwór; populacja z zamiarem leczenia). Jeśli wyniki dla pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim było całkowite przeżycie, byłyby istotne we wszystkich trzech populacjach objętych analizą pierwotną, dwustronny poziom istotności wynoszący 0,05 zostałby przekazany w celu porównania przeżycia bez progresji choroby między grupą otrzymującą atezolizumab a grupą kontrolną. Ocena bezpieczeństwa (Safety Population): Populacja bezpieczeństwa obejmowała wszystkich pacjentów, którzy otrzymali badane leczenie, niezależnie od ekspresji PD-L1 i statusu mutacji EGFR lub ALK.
Utrata pacjentów z badania	Przyczyny przerwania/zakończenia leczenia: Atezolizumab: zgon (174), wycofany z badania (16), utrata z obserwacji (3) ChT: wycofany z badania (14), wycofany z leczenia (5), zmarł (4)

Badanie IMPOWER-110						
	Po rozpoczęciu leczenia (208): zgon (181), wycofany z badania (24), utrata z obserwacji (3)					
Okres obserwacji	W dniu odcięcia danych (4 lutego 2020 r.) mediana czasu przeżycia wynosiła 30,0 miesięcy (zakres: 0–52).					
Źródła finansowania	Genentech (członek the Roche Group)					
Identyfikatory badania	NCT02409342					
Kryteria włączenia i wyłączenia do badania						
Kryteria włączenia	- Wiek 18 lat lub więcej, - Stadium IV NDRP, typu płaskonabłonkowego lub niepłaskonabłonkowego, - Choroba mierzalna zgodnie z RECIST v1.1, - Status sprawności ECOG: 0 lub 1 (na 5-stopniowej skali, gdzie wyższy wynik oznacza większą niesprawność), - Brak wcześniejszej chemioterapii, - Ekspresja PD-L1 $\geq 1\%$ komórek nowotworowych lub komórek odpornościowych naciekających guz obejmujących $\geq 1\%$ powierzchni guza (oceniana testem SP142), - Materiał do analizy: tkanka archiwalna lub uzyskana podczas biopsji w czasie kwalifikacji, - Brak aktywnych lub nieleczonych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) – oceniane za pomocą TK, MRI lub obu.					
Kryteria wyłączenia	- Aktywne lub nielezione przerzuty do OUN, - Mutacje EGFR lub translokacje ALK – początkowo dopuszczalne (jeśli pacjent otrzymał terapię celowaną), ale później wykluczone po zmianie protokołu ze względu na brak korzyści z monoterapii inhibitorami punktów kontrolnych.					
Charakterystyka wyjściowa pacjentów						
Cecha populacji, średnia n (%)	ATEZ			ChT		
	Niezależnie od ekspresji PD-L1 (N=277)	Wysoka lub średnia ekspresja PD-L1 (N=166)	Wysoka ekspresja PD-L1 (N=107)	Niezależnie od ekspresji PD-L1 (N=277)	Wysoka lub średnia ekspresja PD-L1 (N=162)	Wysoka ekspresja PD-L1 (N=98)
Mediana wieku (zakres)	64 (30–81)	63 (33–81)	63 (33–79)	65 (30–87)	65 (33–87)	66 (33–87)
Płeć męska	196 (70,8)	122 (73,5)	79 (73,8)	193 (69,7)	107 (66,0)	64 (65,3)
Rasa						
Biały	227 (81,9)	133 (80,1)	87 (81,3)	240 (86,6)	139 (85,8)	82 (83,7)
Azjatycki	45 (16,2)	31 (18,7)	20 (18,7)	30 (10,8)	20 (12,3)	15 (15,3)
Czarny	2 (0,7)	1 (0,6)	0	2 (0,7)	0	0
Nieznany	2 (0,7)	1 (0,6)	0	5 (1,8)	3 (1,9)	1 (1,0)
Ocena stanu sprawności wg ECOG						
0	97 (35,0)	60 (36,1)	35 (32,7)	102 (36,8)	62 (38,3)	38 (38,8)
1	180 (65,0)	106 (63,9)	72 (67,3)	175 (63,2)	100 (61,7)	60 (61,2)
Palenie tytoniu						
Nigdy	37 (13,4)	21 (12,7)	9 (8,4)	35 (12,6)	17 (10,5)	15 (15,3)
Aktualny	74 (26,7)	38 (22,9)	20 (18,7)	81 (29,2)	52 (32,1)	29 (29,6)

Badanie IMPOWER-110						
Poprzedni	166 (59,9)	107 (64,5)	78 (72,9)	161 (58,1)	93 (57,4)	54 (55,1)
Typ histologiczny w momencie rozpoznania						
Niepłaskonabłonk owy	192 (69,3)	122 (73,5)	80 (74,8)	193 (69,7)	116 (71,6)	75 (76,5)
Płaskonabłonkowe go	85 (30,7)	44 (26,5)	27 (25,2)	84 (30,3)	46 (28,4)	23 (23,5)
Charakterystyka interwencji						
	Atezolizumab			ChT		
Schemat leczenia (rak niepłasko- nabłonkowy)	Atezolizumab (1200 mg dożylnie) raz na 3 tygodnie.			Chemioterapię opartą na platynie (4 lub 6 cykli) raz na 3 tygodnie: cisplatyna (75 mg na metr kwadratowy powierzchni ciała) lub karboplatyna (pole pod krzywą stężenia w funkcji czasu [AUC], 6) + pemetreksed (500 mg na metr kwadratowy) dożylnie.		
Schemat leczenia (rak płasko- nabłonkowy)	Atezolizumab (1200 mg dożylnie) raz na 3 tygodnie.			Chemioterapię opartą na platynie (4 lub 6 cykli) raz na 3 tygodnie: cisplatyna (75 mg na metr kwadratowy) + gemcytabina (1250 mg na metr kwadratowy) lub karboplatyna (AUC, 5) + gemcytabina (1000 mg na metr kwadratowy) dożylnie.		
Okres leczenia	Kontynuacja leczenia atezolizumabem po progresji choroby była dozwolona u pacjentów, którzy odnosili korzyści kliniczne.			Bd		
Dodatkowe informacje	Nie zezwalano na przejście do grupy otrzymującej atezolizumab.					
Sposób podania leków	Dożylnie			Dożylnie		
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych						
Punkt końcowy	Definicja					Sposób przedstawienia wyników
OS	Oceniane w populacji wybranej na podstawie ekspresji PD-L1, z wyłączeniem pacjentów z mutacjami EGFR lub translokacjami ALK.					Mediana (95% CI), HR (95% CI)
PFS	Oceniane przez badaczy zgodnie z RECIST v1.1.					j.w.
Odpowiedź na leczenie	Wystąpienie odpowiedzi (<i>Response occurrence</i>) Odsetek pacjentów, u których badacz stwierdził potwierdzoną odpowiedź					Odsetek pacjentów
Bezpieczeństwo	Zdarzenie niepożądane: ogółem, stopnia 3 lub 4, stopnia 5, zgony, ciężkie zdarzenia niepożądane. Zdarzenia niepożądane raportowane zgodnie z: NCI-CTCAE v4.0 i MedDRA v22.0.					n zdarzeń, n (%)

Tabela 45. Charakterystyka badania EMPOWER Lung 1

Badanie EMPOWER Lung 1	
Podtyp badania według oceny AOTMiT	IIA
Ocena wg skali Cochrane (RoB-2)	Pewne zastrzeżenia
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (138 ośrodków w 24 państwach)
Metodyka	

Badanie EMPOWER Lung 1	
Typ badania	Randomizowane, badanie III fazy bez zaślepienia
Opis randomizacji	Proces randomizacji był prowadzony przez centralny system randomizacji, oparty na interaktywnym systemie odpowiedzi internetowej (IxRS). Randomizacja była stratyfikowana według: histologii (rak płaskonabłonkowy vs niepłaskonabłonkowy), regionu geograficznego (Europa vs Azja vs reszta świata). Pacjenci zostali losowo przydzieleni (1:1) do otrzymywania: - cemiplimabu - chemioterapii opartej na platynie, wybranej przez badacza.
Zaślepienie	Badanie bez zaślepienia (<i>open-label</i>)
Hipoteza badawcza	<i>Superiority</i>
Wielkość próby	Spośród 712 pacjentów poddanych randomizacji: - Cemiplimab: przydzielono 357 pacjentów, 356 rozpoczęło leczenie - ChT: przydzielono 355, 343 rozpoczęło leczenie
I-rzędowe punkty końcowe	- OS - PFS
II-rzędowe punkty końcowe	Kluczowy: - ORR Dodatkowe punkty końcowe drugorzędowe - DoR - Jakość życia - Bezpieczeństwo i tolerancja - Farmakokinetyka. - Immunogenność. - Analizy zależności ekspozycja–odpowiedź (dla skuteczności i bezpieczeństwa)
Punkty końcowe eksploracyjne	- Czas do rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej. - Ocena zmian farmakodynamicznych w surowiczych biomarkerach (raportowana osobno). - Skuteczność cemiplimabu vs chemioterapii (całkowite przeżycie, przeżycie wolne od progresji, wskaźnik odpowiedzi) w zależności od ekspresji PD-L1: $\geq 90\%$, 60% do $<90\%$, $\geq 50\%$ do $\leq 60\%$.
Analiza ITT	Ocena skuteczności: Ocena w populacji ITT (tj. wszystkich losowo przydzielonych pacjentów), jak również w populacji pacjentów z PD-L1 wynoszącym co najmniej 50% Ocena bezpieczeństwa (Safety Population): Populacja bezpieczeństwa obejmowała wszystkich pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę przydzielonego leku.
Utrata pacjentów z badania	Przyczyny przerwania/zakończenia leczenia: Cemiplimab (284): progresja choroby (185), zgon (35), zdarzenia niepożądane (32), decyzja pacjenta (10), wycofanie zgody (9), decyzja lekarza (8), utrata kontaktu (4), decyzji sponsora (0), inny (1) 84 pacjentów otrzymała kontynuację cemiplimabe w skojarzeniu z ChT, 71 ukończyło leczenie, 1 kontynuowała leczenie ChT (183): progresja choroby (100), zgon (27), zdarzenia niepożądane (16), decyzja pacjenta (7), wycofanie zgody (10), decyzja lekarza (8), utrata kontaktu (4), decyzji sponsora (1), inny (10) 190 pacjentów przeszło na leczenie cemiplimabem, 159 ukończyło leczenie, 1 osoba kontynuowała leczenie
Okres obserwacji	The median follow-up was 57.3 months (range: 46.5 : 78.4),
Źródła finansowania	Regeneron Pharmaceuticals and Sanofi
Identyfikatory badania	NCT03088540

Badanie EMPOWER Lung 1				
Kryteria włączenia i wyłączenia do badania				
Kryteria włączenia	• Wiek 18 lat lub więcej, • Histologicznie potwierdzony NDRP, typu płaskonabłonkowego lub niepłaskonabłonkowego, • Choroba zaawansowana miejscowo lub przerzutowa (stadium zaawansowane lub rozlane), • Ekspresja PD-L1 $\geq 50\%$ w komórkach nowotworowych, • Status sprawności ECOG: 0 lub 1, • Oczekiwana długość życia: co najmniej 3 miesiące, • Wystarczająca funkcja narządów i szpiku kostnego, • Pacjenci z leczonymi, klinicznie stabilnymi przerzutami do OUN byli dopuszczani, • Pacjenci z kontrolowanym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C oraz kontrolowanym HIV mogli zostać włączeni, • Podpisana świadoma zgoda przed włączeniem do badania.			
Kryteria wyłączenia	• Wcześniejsze leczenie systemowe (jakakolwiek terapia ogólnoustrojowa), • Brak historii palenia (pacjenci, którzy nigdy nie palili), • Obecność mutacji EGFR, fuzji ALK lub fuzji ROS1.			
Charakterystyka wyjściowa pacjentów				
Cecha populacji, średnia n (%)	CEMI		ChT	
	Populacja ITT (N = 356)	Ekspresja PD-L1 $\geq 50\%$ (N = 287)	Populacja ITT (N = 354)	Ekspresja PD-L1 $\geq 50\%$ (N = 280)
Mediana (IQR)	63 (58–69)	63 (58–69)	64 (57–69)	64 (58–70)
≥ 65	156 (44)	126 (45)	164 (46)	133 (48)
Kobieta	44 (12)	35 (12)	60 (17)	49 (18)
Mężczyzna	312 (88)	248 (88)	294 (83)	231 (83)
Region, w którym rekrutacja				
Europa	275 (77)	215 (76)	278 (79)	216 (77)
Azja	39 (11)	31 (11)	38 (11)	29 (10)
Reszta świata	42 (12)	37 (13)	38 (11)	35 (13)
ECOG				
0	96 (27)	77 (27)	96 (27)	75 (27)
1	260 (73)	206 (73)	258 (73)	205 (73)
Status palenia				
Obecny palacz	133 (37)	105 (37)	120 (34)	92 (33)
Były palacz	223 (63)	178 (63)	234 (66)	188 (67)
Histologia				
Płaskonabłonkowe	159 (45)	122 (43)	152 (43)	121 (43)
Niepłaskonabłonkowe	197 (55)	161 (57)	202 (57)	159 (57)
Przerzuty do mózgu	44 (12)	34 (12)	39 (11)	34 (12)
Stadium raka podczas badań przesiewowych				

Badanie EMPOWER Lung 1				
Lokalnie zaawansowany	63 (18)	45 (16)	52 (15)	42 (15)
Z przerzutami	293 (82)	238 (84)	302 (85)	238 (85)
Wcześniejsza ogólnoustrojowa terapia neoadjuwantowa	4 (1)	3 (1)	7 (2)	4 (1)
Wcześniejsza ogólnoustrojowa terapia adjuwantowa	9 (3)	5 (2)	15 (4)	12 (4)
Charakterystyka interwencji				
	CEMI		ChT	
Schemat leczenia	Cemiplimab (350 mg dożylnie) raz na 3 tygodnie		Cztery do sześciu cykli wybranej przez badacza podwójnej chemioterapii opartej na platynie. Konkretny wybór chemioterapii dla każdego pacjenta został ustalony przed randomizacją.	
Okres leczenia	108 tygodni lub do momentu progresji choroby			
Dodatkowe informacje	Modyfikacja dawki cemiplimabu nie była dozwolona. Modyfikacja dawki chemioterapii była dopuszczalna zgodnie ze standardami opieki i lokalnymi wytycznymi. Pacjenci losowo przydzieleni do grupy chemioterapii, u których wystąpiła progresja choroby, mieli możliwość przejścia na leczenie cemiplimabem. Leczenie podtrzymujące pemetreksedem było dozwolone zgodnie ze standardami opieki. Zgodnie z szóstą poprawką do protokołu (22 sierpnia 2018 r.), pacjenci losowo przydzieleni do cemiplimabu, u których wystąpiła progresja choroby, mogli kontynuować leczenie cemiplimabem przez dodatkowe 108 tygodni, z możliwością dodania do czterech cykli chemioterapii zależnej od typu histologicznego. Chemioterapia zależna od typu histologicznego była definiowana jako: dla raka płaskonabłonkowego: cisplatyna lub karboplatyna + paklitaksel, dla raka niepłaskonabłonkowego: cisplatyna lub karboplatyna + pemetreksed, z opcjonalnym leczeniem podtrzymującym pemetreksedem.			
Sposób podania leków	Dożylnie		Dożylnie	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych				
Punkt końcowy	Definicja			Sposób przedstawienia wyników
OS	Całkowite przeżycie (ang. <i>overall survival</i>) – czas od randomizacji do śmierci z dowolnej przyczyny.			Mediana (95% CI), HR (95% CI)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>) – czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby (zgodnie z RECIST v1.1 i oceną BICR) lub śmierci z dowolnej przyczyny.			j.w.
ORR	Wskaźnik odpowiedzi obiektywnej (ang. <i>objective response rate</i>) – odsetek pacjentów, u których uzyskano najlepszą odpowiedź całkowitą lub częściową.			Liczba i odsetek pacjentów (95% CI), OR (95% CI)
Bezpieczeństwo	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem: częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zgonów, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia			n zdarzeń, n (%)

Tabela 46. Charakterystyka badania EMPOWER Lung 3

Badanie EMPOWER Lung 3	
Podtyp badania według oceny AOTMiT	IIA
Ocena wg skali Cochrane (RoB-2)	Niskie ryzyko błędu
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (74 ośrodków w 10 państwach)
Metodyka	
Typ badania	Randomizowane, badanie III fazy z podwójnym zaślepieniem
Opis randomizacji	Proces randomizacji był prowadzony za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi internetowej i stratyfikowani według typu histologicznego oraz ekspresji PD-L1 (<1%, 1–49%, ≥50%, ocenianej testem immunohistochemicznym PD-L1) Pacjenci zostali losowo przydzieleni (2:1) do otrzymywania: - Cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią - Placebo w kojarzeniu chemioterapią.
Zaślepienie	Podwójne zaślepienie (<i>double-blind</i>)
Hipoteza badawcza	<i>Superiority</i>
Wielkość próby	Spośród 466 pacjentów poddanych randomizacji: - Cemiplimab + ChT: przydzielono 312 pacjentów, 312 rozpoczęło leczenie - ChT: przydzielono 154 pacjentów, 153 rozpoczęło leczenie
I-rzędowe punkty końcowe	OS
II-rzędowe punkty końcowe	Kluczowe: - PFS - ORR Dodatkowe punkty końcowe drugorzędowe - PRO (przy użyciu różnych narzędzi, w tym kwestionariusza EORTC QLQ-C30) - Farmakokinetyka. - Immunogenność.
Analiza ITT	Ocena skuteczności: Wszystkie punkty końcowe dotyczące skuteczności były oceniane w populacji intention-to-treat. Ocena bezpieczeństwa (Safety Population): Bezpieczeństwo oceniano u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisanego leczenia.
Utrata pacjentów z badania	Przyczyny przerwania/zakończenia leczenia: Cemiplimab + ChT (204): progresja choroby (137), zgon (24), zdarzenia niepożądane (14), decyzja pacjenta (13), wycofanie zgody (8), decyzja lekarza (4), utrata kontaktu (1), nieprzestrzeganie zasad leczenia (1), inne powody (2) Placebo+ChT* (138): progresja choroby (100), zgon (10), zdarzenia niepożądane (4), wycofanie zgody (3), decyzja pacjenta (17), decyzja lekarza (1), utrata kontaktu (3)
Okres obserwacji	
Źródła finansowania	Regeneron Pharmaceuticals and Sanofi
Identyfikatory badania	NCT03409614
Kryteria włączenia i wyłączenia do badania	
Kryteria włączenia	- Dorośli pacjenci (≥18 lat; ≥20 lat dla pacjentów z Japonii), - NDRP typu płaskonabłonkowego lub niepłaskonabłonkowego,

Badanie EMPOWER Lung 3		
	- Dowolny poziom ekspresji PD-L1, - Ekspresja PD-L1 w populacji była kontrolowana: 30–40% pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, maksymalnie 30% pacjentów z ekspresją PD-L1 $< 1\%$, maksymalnie 70% pacjentów z ekspresją PD-L1 $< 50\%$, - Dostępność próbki tkanki guza (archiwalnej lub uzyskanej podczas badania), utrwalonej w formalinie i zatopionej w parafinie, - Co najmniej jedna zmiana mierzalna radiologicznie zgodnie z RECIST v1.1, - Histologicznie lub cytologicznie potwierdzone stadium IIIB/C (jeśli nie kwalifikują się do radykalnej chemioradioterapii) lub stadium IV NDRP, - Status sprawności ECOG ≤ 1, - Oczekiwana długość życia co najmniej 3 miesiące, - Wystarczająca funkcja narządów i szpiku kostnego, - Zdolność i gotowość do przestrzegania wizyt i procedur związanych z badaniem, - Podpisana świadoma zgoda, - Zdolność do zrozumienia i wypełnienia kwestionariuszy związanych z badaniem, - Nigdy niepalący pacjenci (mniej niż 100 papierosów w życiu) byli dopuszczeni.	
Kryteria wyłączenia	- Aktywne lub nieleczone przerzuty do mózgu lub ucisk rdzenia kręgowego (pacjenci z odpowiednio leczonymi i stabilnymi przerzutami byli dopuszczeni), - Guzy z mutacjami EGFR, translokacjami ALK lub fuzjami ROS1, - Zapalenie mózgu, zapalenie opon mózgowych lub niekontrolowane napady padaczkowe w ciągu roku przed włączeniem, - Historia śródmiąższowej choroby płuc lub aktywnego, niezakaźnego zapalenia płuc wymagającego leczenia immunosupresyjnego glikokortykosteroidami, lub zapalenie płuc w ciągu ostatnich 5 lat, - Aktywna lub niedawno występująca choroba autoimmunologiczna wymagająca leczenia ogólnoustrojowego, - Terapia kortykosteroidami w ciągu 14 dni przed randomizacją, - Inny nowotwór wymagający leczenia lub będący w progresji (z wyjątkiem nieczerniakowego raka skóry po leczeniu radykalnym lub innego nowotworu miejscowego w remisji przez ≥ 2 lata), - Aktywne zapalenie wątroby typu B lub C, - Wcześniejsze leczenie przeciwciałami anti-PD-1/PD-L1, - Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem immunomodulującym, - Leczenie lekiem eksperymentalnym lub urządzeniem w ciągu 30 dni przed włączeniem, - Otrzymanie żywej szczepionki w ciągu 30 dni przed planowanym rozpoczęciem leczenia, - Duża operacja lub poważny uraz w ciągu 4 tygodni przed pierwszą dawką, - Udokumentowana reakcja alergiczna lub nadwrażliwość na leczenie przeciwciałami, - Znane zaburzenia psychiczne lub uzależnienia, - Ciąża lub karmienie piersią, - Osoby aktywne seksualnie w wieku rozrodczym, które nie chcą stosować skutecznej antykoncepcji przed rozpoczęciem leczenia.	
Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji, średnia n (%)	CEMI + ChT (N = 312)	ChT (N = 154)
Wiek, lata		
Mediana (IQR)	63,0 (57–68)	63,0 (57–68)
≥ 65	128 (41,0)	60 (39,0)
Płeć		
Kobieta	44 (14,1)	31 (20,1)
Mężczyzn	268 (85,9)	123 (79,9)

Badanie EMPOWER Lung 3		
Region geograficzny,		
Europa	270 (86,5)	138 (89,6)
Azja	42 (13,5)	16 (10,4)
Histologia,		
Nieptaskonabłonk owy	179 (57,4)	87 (56,5)
Płaskonabłonkowe go	133 (42,6)	67 (43,5)
Ekspresja PD-L1,		
<1%	95 (30,4)	44 (28,6)
1–49%	114 (36,5)	61 (39,6)
≥50%	103 (33,0)	49 (31,8)
ECOG PS,		
0	51 (16,3)	18 (11,7)
1	259 (83,0)	134 (87,0)
Przerzuty do mózgu,	24 (7,7)	7 (4,5)
Stadium zaawansowania raka podczas badania przesiewowego		
Przerzutami	267 (85,6)	130 (84,4)
Lokalnie zaawansowany	45 (14,4)	24 (15,6)
Historia palenia		
Obecny palacz	173 (55,4)	75 (48,7)
Były palacz	96 (30,8)	55 (35,7)
Nigdy nie pał	43 (13,8)	24 (15,6)
Wcześniejsza terapia związana z nowotworami		
Ogólnoustrojowe leczenie uzupełniające	5 (1,6)	1 (0,6)
Ogólnoustrojowe inne	1 (0,3)	0
Radioterapia	40 (12,8)	11 (7,1)
Charakterystyka interwencji		
	Cemiplimab+ChT	Placebo+ChT
Schemat leczenia	Cemiplimab (350 mg dożylnie) raz na 3 tygodnie w skojarzeniu z czterema cyklami chemioterapii. Opcje chemioterapii zależne od typu histologicznego, wybierane przez badacza, obejmowały: paklitaksel + karboplatyna, paklitaksel + cisplatyna, pemetreksed + karboplatyna, pemetreksed + cisplatyna	Placebo co 3 tygodnie w skojarzeniu z czterema cyklami chemioterapii. Opcje chemioterapii zależne od typu histologicznego, wybierane przez badacza, obejmowały: paklitaksel + karboplatyna, paklitaksel + cisplatyna, pemetreksed + karboplatyna, pemetreksed + cisplatyna

Badanie EMPOWER Lung 3		
Okres leczenia	Pacjenci byli leczeni maksymalnie przez 108 tygodni, lub do momentu progresji choroby albo wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności.	Pacjenci byli leczeni maksymalnie przez 108 tygodni, lub do momentu progresji choroby albo wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności.
Dodatkowe informacje	Leczenie podtrzymujące pemetreksedem było obowiązkowe dla pacjentów z typem histologii niepłaskonabłonkowym, którzy otrzymywali schemat zawierający pemetreksed. Pacjenci mieli prawo wycofać się z badania w dowolnym momencie i z dowolnego powodu. Kryteria zakończenia leczenia obejmowały: toksyczność, która nie ustąpiła w ciągu 84 dni od ostatniego wlewu; każde ciężkie lub zagrażające życiu zdarzenie; ciężę; reakcję infuzyjną stopnia ≥ 3 podczas lub bezpośrednio po wlewie.	
Sposób podania leków	Dożylnie	Dożylnie
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
OS	Całkowite przeżycie (ang. <i>overall survival</i>) – czas od randomizacji do daty zgonu pacjenta.	Mediana (95% CI), HR (95% CI)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>) – czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji guza (ocenianej przez niezależny, zaślepiiony komitet przeglądowy, BICR) lub zgonu – w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.	j.w.
ORR	Wskaźnik odpowiedzi obiektywnej (ang. <i>objective response rate</i>) – odsetek pacjentów, u których uzyskano najlepszą potwierdzoną odpowiedź całkowitą (CR) lub częściową (PR), ocenianą przez niezależny, zaślepiiony komitet przeglądowy, BICR).	Liczba i odsetek pacjentów (95% CI), OR (95% CI)
Bezpieczeństwo	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem: częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych, stopnia ≥ 3 , prowadzących do przerwania leczenia, prowadzących do zgonu	n zdarzeń, n (%)

*Dla grupy kontrolnej otrzymującej placebo i chemioterapię przyjęto skrót ChT

Tabela 47. Charakterystyka badania POSEIDON

Badanie POSEIDON	
Podtyp badania według oceny AOTMiT	IIA
Ocena wg skali Cochrane (RoB-2)	Niskie ryzyko błędu
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (142 ośrodki w 18 państwach)
Metodyka	
Typ badania	Randomizowane, badanie III fazy bez zaślepienia
Opis randomizacji	Proces randomizacji był stratyfikowany według typu histologicznego oraz ekspresji PD-L1 ($\geq 50\%$ vs $<50\%$ w komórkach nowotworowych), stadium choroby (IVA vs IVB, zgodnie z 8. wersją klasyfikacji IASLC), typu histologicznego (płaskonabłonkowy vs niepłaskonabłonkowy) Pacjenci zostali losowo przydzieleni (1:1:1) do otrzymywania: - Durwalumab + tremelimumab + ChT - Durwalumab + ChT - ChT
Zaślepienie	Bez zaślepienia (<i>open-label</i>)
Hipoteza badawcza	<i>Superiority</i>

Badanie POSEIDON	
Wielkość próby	Spośród 1013 pacjentów poddanych randomizacji: - Durwalumab + tremelimumab + ChT: przydzielono losowo 388 pacjentów, a 331 otrzymało przynajmniej jedną dawkę leku - Durwalumab + ChT: przydzielono losowo 388 pacjentów, a 335 otrzymało przynajmniej jedną dawkę leku - ChT: przydzielono losowo 337 pacjentów, a 331 otrzymało przynajmniej jedną dawkę leku
I-rzędowe punkty końcowe	- PFS - OS dla porównania grupy durwalumab + ChT vs. ChT.
II-rzędowe punkty końcowe	Kluczowe: - PFS i OS dla porównania durwalumab + tremelimumab + ChT Dodatkowe punkty końcowe drugorzędowe - Odsetek pacjentów bez progresji po 12 miesiącach (12-miesięczny wskaźnik PFS) - ORR - DoR - Bezpieczeństwo leczenia - Tolerancja leczenia Dodatkowe analizy drugorzędowe (2): - Skuteczność w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 - Skuteczność w zależności od mutacyjnego obciążenia nowotworu we krwi (ang. <i>blood TMB</i>)
Analiza ITT	Ocena skuteczności: Dane dotyczące skuteczności analizowano u wszystkich losowo przydzielonych pacjentów (populacja z zamiarem leczenia [ITT]). Ocena bezpieczeństwa (Safety Population): W analizach bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku.
Utrata pacjentów z badania	Przyczyny przerwania/zakończenia leczenia: Durwalumab + tremelimumab + ChT (311): Przerwanie ChT (320): wycofanie zgody (15), zdarzenia niepożądane (67), progresja choroby (138), osiągnięcie maksymalnej liczby cykli (95), inne (3) Przerwanie durwalumabu (311): wycofanie zgody (17), zdarzenia niepożądane (70), progresja choroby (219), Inne (5) Zakończenie leczenia tremelimumabem (213) Przerwanie leczenia tremelimumabem (117): wycofanie zgody (9), zdarzenia niepożądane (35), progresja choroby (69), Inne (4) Durwalumab + ChT: Przerwanie chemioterapii (327): Wycofanie zgody (18), zdarzenia niepożądane (66), progresja choroby (140), utrata kontaktu z pacjentem (1), osiągnięcie maksymalnej liczby cykli (95), inne (7) Przerwanie durwalumabu (321): wycofanie zgody (18), zdarzenia niepożądane (61), progresja choroby (236), utrata kontaktu z pacjentem (1), inne (5) ChT (330): wycofanie zgody (20), zdarzenia niepożądane (44), nieprzestrzeganie protokołu (2), progresja choroby (185), utrata kontaktu z pacjentem (1), osiągnięcie maksymalnej liczby cykli (74), inne (4)
Okres obserwacji	Na dzień 24 sierpnia 2023 r. mediana czasu obserwacji we wszystkich grupach terapeutycznych wynosiła 63,4 miesiąca (rozstęp międzykwartylowy: 59,4–67,2; zakres: 0,0–73,9)
Źródła finansowania	AstraZeneca
Identyfikatory badania	NCT03164616
Kryteria włączenia i wyłączenia do badania	
Kryteria włączenia	- Wiek ≥ 18 lat, - Rozpoznanie NDRP w stadium IV, - Brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu przerzutowego NDRP,

Badanie POSEIDON			
	- Status sprawności według ECOG: 0 lub 1, - Mierzalna choroba zgodnie z kryteriami RECIST v1.1, - Brak aktywujących mutacji EGFR oraz rearanżacji genu ALK (oceniane lokalnie), - Status ekspresji PD-L1 oceniony w laboratorium centralnym przy użyciu testu VENTANA PD-L1 (SP263), - Pacjenci z leczonymi i stabilnymi przerzutami do mózgu byli kwalifikowani.		
Kryteria wyłączenia	- Diagnoza NDRP z mutacją EGFR lub translokacją w genie ALK, - Allogeniczny przeszczep komórek macierzystych lub przeszczep narządu, - Aktywne zakażenie, - Przeciwwskazania do chemioterapii.		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów			
Cecha populacji, średnia n (%)	DURV + TREM + ChT (N = 338)	DURV + ChT (N = 338)	ChT (N = 337)
Wiek, lata, mediana (zakres)	63,0 (27-87)	64,5 (32-87)	64,0 (32-84)
Mężczyzna	269 (79,6)	253 (74,9)	248 (73,6)
Kobieta	69 (20,4)	85 (25,1)	89 (26,4)
Rasa			
Biała	205 (60,7)	182 (53,8)	179 (53,1)
Azjatycka	99 (29,3)	123 (36,4)	128 (38,0)
Indianie amerykańscy/ mieszkańcy Alaski	12 (3,6)	17 (5,0)	9 (2,7)
Czarna /Afro-Amerikanie	8 (2,4)	4 (1,2)	8 (2,4)
Inna	14 (4,1)	12 (3,6)	13 (3,9)
Region geograficzny			
Europa Wschodnia	122 (36,1)	103 (30,5)	95 (28,2)
Azja	96 (28,4)	120 (35,5)	124 (36,8)
Ameryka Północna	44 (13,0)	46 (13,6)	40 (11,9)
Europa Zachodnia	29 (8,6)	26 (7,7)	28 (8,3)
Ameryka Południowa	34 (10,1)	32 (9,5)	41 (12,2)
Afryka	13 (3,8)	11 (3,3)	9 (2,7)
Stan sprawności ECOG			
0	110 (32,5)	109 (32,2)	119 (35,3)
1	228 (67,5)	229 (67,8)	217 (64,4)
Brak danych	0	0	1 (0,3)
Histologia			
Płaskonabłonkowe	124 (36,7)	128 (37,9)	122 (36,2)
Niepłaskonabłonkowe	214 (63,3)	209 (61,8)	214 (63,5)

Badanie POSEIDON			
Inne lub brak danych	0	1 (0,3)	1 (0,3)
Stadium choroby AJCC			
IVA	171 (50,6)	170 (50,3)	166 (49,3)
IVB	165 (48,8)	167 (49,4)	170 (50,4)
Inne lub brak danych	2 (0,6)	1 (0,3)	1 (0,3)
Historia palenia			
Obecny palacz	84 (24,9)	64 (18,9)	66 (19,6)
Były palacz	195 (57,7)	190 (56,2)	191 (56,7)
Nigdy nie pal	59 (17,5)	84 (24,9)	79 (23,4)
Brak danych	0	0	1 (0,3)
Ekspresja PD-L1			
TC ≥ 50%	101 (29,9)	94 (27,8)	97 (28,8)
TC < 50%	237 (70,1)	243 (71,9)	240 (71,2)
TC ≥ 1%	213 (63,0)	224 (66,3)	207 (61,4)
TC < 1%	125 (37,0)	113 (33,4)	130 (38,6)
Brak danych	0	1 (0,3)	0
Przerzuty do OUN	33 (9,8)	28 (8,3)	45 (13,4)
Przerzuty do wątroby	69 (20,4)	62 (18,3)	80 (23,7)
Charakterystyka interwencji			
	DURV + TREM + ChT	DURV + ChT	ChT
Schemat leczenia	Tremelimumab (75 mg) + durwalumab (1500 mg) + chemioterapia przez maksymalnie cztery 21-dniowe cykle, następnie durwalumab (1500 mg) co 4 tygodnie aż do progresji choroby (PD), z dodatkową dawką tremelimumabu po zakończeniu chemioterapii w 16. tygodniu / 6. cyklu (piąta dawka).	Durwalumab (1500 mg) + chemioterapia przez maksymalnie cztery 21-dniowe cykle, następnie durwalumab (1500 mg) co 4 tygodnie aż do progresji choroby.	Chemioterapia przez maksymalnie sześć 21-dniowych cykli.
Okres leczenia	Leczenie było kontynuowane do momentu: progresji choroby, wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności, wycofania zgody przez pacjenta.		
Dodatkowe informacje	Opcje chemioterapii dla wszystkich grup obejmowały: karboplatynę + nab-paklitaksel (niezależnie od typu histologicznego), cisplatynę lub karboplatynę + gemcytabinę (dla typu płaskonabłonkowego), cisplatynę lub karboplatynę + pemetreksed (dla typu niepłaskonabłonkowego). Pacjenci z typem niepłaskonabłonkowym, którzy otrzymywali schemat z pemetreksedem, mogli otrzymać leczenie podtrzymujące pemetreksedem, jeśli spełniali kryteria. Pacjenci, którzy nadal odnosili korzyści z leczenia i spełniali kryteria umożliwiające jego kontynuację, mogli kontynuować monoterapię durwalumabem po progresji choroby. Dodatkowo, pacjenci, którzy otrzymali pięć cykli leczenia tremelimumabem w połączeniu z durwalumabem, a następnie doświadczyli progresji choroby podczas monoterapii		

Badanie POSEIDON			
	durwalumabem, mogli zostać ponownie poddani leczeniu – maksymalnie czterema dodatkowymi cyklami tremelimumabu wraz z durwalumabem. Pełne kryteria leczenia pomimo progresji, ustalane według uznania badacza, zostały opisane w Protokole. Zmiana leczenia w trakcie badania nie była dozwolona.		
Sposób podania leków	Dożylnie	Dożylnie	Dożylnie
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych			
Punkt końcowy	Definicja		Sposób przedstawienia wyników
OS	Całkowite przeżycie, zostało zdefiniowane jako czas od momentu losowego przydziału do zgonu z dowolnej przyczyny.		Mediana (95% CI), HR (95% CI)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby, zdefiniowane jako czas od momentu losowego przydziału do wystąpienia obiektywnej progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny, jeśli nie wystąpiła progresja. Oceniane przez niezależny, zaślepiiony centralny przegląd (BICR) zgodnie z RECIST v1.1.		j.w.
ORR	Niepotwierdzony obiektywny odsetek odpowiedzi (ORR) – odsetek pacjentów z całkowitą lub częściową odpowiedzią na ≥ 1 wizycie, oceniany przez BICR		Odsetek pacjentów, OR (95% CI)
Bezpieczeństwo	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem: częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych, stopnia ≥ 3 , prowadzących do przerwania leczenia, prowadzących do zgonu		n zdarzeń, n (%)

13.2.3. Charakterystyka badań dla komparatorów niebędących przedmiotem niniejszej analizy

Tabela 48. Charakterystyka badania IMPOWER-130

Badanie IMPOWER-130	
Podtyp badania według oceny AOTMIT	IIA
Ocena wg skali Cochrane (RoB-2)	Niskie ryzyko błędu
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (131 ośrodków w 8 państwach)
Metodyka	
Typ badania	Randomizowane, badanie III fazy bez zaślepienia
Opis randomizacji	Randomizacji przeprowadzono metodą z permutowanymi blokami (rozmiar bloku: sześć) z wykorzystaniem interaktywnego systemu głosowego lub internetowego (IxRS; Bracket; San Francisco, Kalifornia, USA). Czynniki stratyfikacji obejmowały: płeć (mężczyzna vs kobieta), obecność przerzutów do wątroby w momencie kwalifikacji (tak vs nie), ekspresję PD-L1 w guzie ocenianą metodą immunohistochemiczną (komórki nowotworowe TC3 i dowolne komórki odpornościowe naciekające guz (IC), vs TC0/1/2 i IC2/3, vs TC0/1/2 i IC0/1. Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 2:1 do otrzymania: - Atezolizumabu z chemioterapią - Chemioterapii
Zaślepienie	Badanie bez zaślepienia (<i>open-label</i>)

Badanie IMPOWER-130	
Hipoteza badawcza	Superiority
Wielkość próby	Spośród 724 pacjentów poddanych randomizacji, do grupy (723 włączonych do populacji ITT): - Atezolizumab + ChT: przydzielono 483 pacjentów i 473 otrzymało leczenie - ChT: przydzielono 240 pacjentów, a 232 otrzymało leczenie
I-rzędowe punkty końcowe	- OS - PFS w populacji pacjentów z nowotworami typu EGFRwt lub ALKwt (tzw. populacja typu „wild-type”)
II-rzędowe punkty końcowe	- Przeżycie wolne od progresji choroby i całkowite przeżycie: - w populacji intention-to-treat (ITT), - w populacji ITT z typem „wild-type”, - w zależności od ekspresji PD-L1 (ocenianej testem SP263) w obu powyższych populacjach. - Obiektywna odpowiedź na leczenie – w populacji ITT typu „wild-type”. - DoR – w populacji ITT typu „wild-type”. - Całkowite przeżycie po 1 roku i po 2 latach - Czas do pogorszenia objawów raka płuca – zgłaszanych przez pacjentów, skala EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer). - Zmiana objawów raka płuca względem wartości początkowej (skala skal Symptoms in Lung Cancer)
Punkty końcowe eksploracyjne	OS i PFS – oceniane przez badaczy zgodnie z RECIST v1.1 w podgrupach określonych na podstawie ekspresji PD-L1 (test 22C3)
Analiza ITT	Ocena skuteczności: Ocena w populacji ITT z nowotworami typu EGFRwt lub ALKwt (tzw. populacja typu „wild-type”) oraz populacji ITT Ocena bezpieczeństwa (Safety Population): Populacja bezpieczeństwa obejmowała wszystkich pacjentów, którzy otrzymali badane leczenie z protokołu.
Utrata pacjentów z badania	Przyczyny przerwania/zakończenia leczenia: Atezolizumab+ChT: zgon (240), wycofanie z badania (19), decyzja lekarza (1), non-compliance (1), inne (8) ChT: zgon (136), wycofanie z badania (10), utrata z obserwacji (1), naruszenie protokołu (1), inne (4)
Okres obserwacji	W momencie zakończenia gromadzenia danych (15 marca 2018 r.) w populacji pacjentów z typem dzikim, którzy mieli być leczeni zgodnie z protokołem, mediana czasu obserwacji była podobna w obu grupach (18,5 miesiąca [IQR 15,2–23,6] w grupie otrzymującej atezolizumab w połączeniu z chemioterapią i 19,2 miesiąca [15,4–23,0] w grupie otrzymującej samą chemioterapię).
Źródła finansowania	F. Hoffmann-La Roche
Identyfikatory badania	NCT02367781
Kryteria włączenia i wyłączenia do badania	
Kryteria włączenia	- Wiek 18 lat lub więcej, - Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony NDRP, typu niepłaskonabłonkowego, w stadium IV, - Status sprawności ECOG: 0 lub 1, - Brak wcześniejszej chemioterapii dla NDRP w stadium IV, - Pacjenci z mutacją EGFR lub fuzją ALK musieli mieć: progresję choroby (w trakcie lub po leczeniu) zgodnie z RECIST v1.1, lub nietolerancję leczenia co najmniej jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej (przerwa >7 dni przed randomizacją), - Pacjenci z nieznanym statusem EGFR lub ALK musieli mieć wykonane lokalne lub centralne testy w czasie kwalifikacji,

Badanie IMPOWER-130				
	• Znany status PD-L1, oceniony centralnie metodą immunohistochemiczną (na tkance archiwalnej lub uzyskanej podczas kwalifikacji), • Leczone, bezobjawowe przerzuty do OUN były dopuszczalne, • Wystarczająca funkcja hematologiczna i narządowa, w tym: ○ Neutrofile $\geq 1500/\mu\text{L}$ (bez wsparcia G-CSF), ○ Limfocyty $\geq 500/\mu\text{L}$, ○ Płytki $\geq 100\,000/\mu\text{L}$ (bez transfuzji), ○ Hemoglobina $\geq 9,0\text{ g/dL}$ (możliwość transfuzji), ○ INR lub APTT $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ (dla pacjentów bez leczenia przeciwzakrzepowego; pacjenci leczenia musieli mieć stabilną dawkę), ○ AST, ALT, fosfataza alkaliczna $\leq 2,5 \times \text{GGN}$ (z wyjątkami: AST/ALT $\leq 5 \times \text{GGN}$ przy przerzutach do wątroby; fosfataza alkaliczna $\leq 5 \times \text{GGN}$ przy przerzutach do wątroby lub kości), ○ Bilirubina $\leq 1,25 \times \text{GGN}$ (do $3 \times \text{GGN}$ przy chorobie Gilberta), ○ Kreatynina $\leq 1,5 \times \text{GGN}$. • Poprzednie leczenie adjuwantowe lub neoadjuwantowe (chemioterapia, radioterapia, chemioradioterapia) dla choroby niemetastatycznej było dopuszczalne, jeśli przerwa od leczenia wynosiła ≥ 6 miesięcy przed randomizacją.			
Kryteria wyłączenia	• Choroby autoimmunologiczne, • Inne nowotwory niż NDRP w ciągu 5 lat przed randomizacją, • Śródmiąższowa choroba płuc, w tym: idiopatyczne włóknienie płuc, organizujące się zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane lekami, idiopatyczne zapalenie płuc, aktywne zapalenie płuc w czasie kwalifikacji, • Poprzednie leczenie: agonistami CD137, terapiami blokującymi punkty kontrolne układu odpornościowego, przeciwciałami anti-PD-1, przeciwciałami anti-PD-L1.			
Charakterystyka wyjściowa pacjentów				
Cecha populacji, średnia n (%)	ATEZ + ChT		ChT	
	Populacja ITT (N = 483)	Populacja ITT „wild type” (N = 451)	Populacja ITT (N = 240)	Populacja ITT „wild type” (N = 228)
Wiek, lata	64 (18–86)	64 (18–86)	65 (38–85)	65 (38–85)
<65	245 (51)	227 (50)	117 (49)	114 (50)
65–74	186 (39)	174 (39)	90 (38)	84 (37)
75–84	50 (10)	48 (11)	32 (13)	29 (13)
≥ 85	2 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
Kobieta	206 (43)	185 (41)	102 (43)	94 (41)
Mężczyzna	277 (57)	266 (59)	138 (58)	134 (59)
Przerzuty do wątroby przy rekrutacji				
Obecne	74 (15)	69 (15)	33 (14)	31 (14)
Brak	409 (85)	382 (85)	207 (86)	197 (86)
Przerzuty do kości	134 (28)	126 (28)	68 (28)	63 (28)
Rasa				
Biała	428 (89)	402 (89)	222 (93)	210 (92)
Afroamerykanin	18 (4)	17 (4)	8 (3)	8 (4)
Azjatycka	14 (3)	12 (3)	3 (1)	3 (1)

Badanie IMPOWER-130				
Mieszana	2 (<1)	1 (<1)	0	0
Nieznana	21 (4)	19 (4)	7 (3)	7 (3)
Stan sprawności ECOG				
0	204 (42)	189 (42)	93 (39)	91 (40)
1	278 (58)	261 (58)	146 (61)	136 (60)
2	0	0	1 (<1)	1 (<1)
Historia używania tytoniu				
Nigdy	64 (13)	48 (11)	20 (8)	17 (7)
Aktualny	96 (20)	92 (20)	53 (22)	51 (22)
W przeszłości	323 (67)	311 (69)	167 (70)	160 (70)
Typ nowotworu				
Gruzołakorak	462 (96)	432 (96)	230 (96)	218 (96)
Gruzołakorak z cechami neuroendokrynnymi	5 (1)	4 (1)	4 (2)	4 (2)
Gruzołakorak płaskonabłonkowy	4 (1)	4 (1)	0	0
Rak oskrzelików i pęcherzyków płucnych	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
Wielkokomórkowy	6 (1)	6 (1)	2 (1)	2 (1)
Mięsak	2 (<1)	2 (<1)	0	0
Niezróżnicowany	1 (<1)	1 (<1)	2 (1)	2 (1)
Nie dotyczy	1 (<1)	1 (<1)	0	0
Nieznany	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
Planowane cykle leczenia				
Cztery cykle	244 (51)	227 (50)	127 (53)	119 (52)
Sześć cykli	239 (49)	224 (50)	113 (47)	109 (48)
Pacjenci z aberracjami genomowymi EGFR lub ALK	32 (7)	0	12 (5)	0
Ekspresja guza PD-L1				
PD-L1-wysoki*	91 (19)	88 (20)	43 (18)	42 (18)
PD-L1-niski†	139 (29)	128 (28)	68 (28)	65 (29)
PD-L1-ujemny‡	253 (52)	235 (52)	129 (54)	121 (53)
Charakterystyka interwencji				
	ATEZ + ChT		ChT	

Badanie IMPOWER-130		
Schemat leczenia	Leczenie atezolizumabem (1200 mg dożylnie co 3 tygodnie) w skojarzeniu z chemioterapią obejmującą: karboplatinę (AUC 6 mg/mL/min co 3 tygodnie) oraz nab-paklitaksel (100 mg/m² dożylnie co tydzień), przez cztery lub sześć cykli trwających po 21 dni Liczba cykli leczenia indukcyjnego (cztery lub sześć) była ustalana według uznania badacza i dokumentowana przed randomizacją. Po zakończeniu leczenia indukcyjnego: pacjenci z grupy atezolizumabu + chemioterapii otrzymywali leczenie podtrzymujące atezolizumabem (1200 mg dożylnie),	Leczenie chemioterapią obejmującą: karboplatinę (AUC 6 mg/mL/min co 3 tygodnie) oraz nab-paklitaksel (100 mg/m² dożylnie co tydzień) przez cztery lub sześć cykli trwających po 21 dni Liczba cykli leczenia indukcyjnego (cztery lub sześć) była ustalana według uznania badacza i dokumentowana przed randomizacją. Po zakończeniu leczenia indukcyjnego: pacjenci z grupy chemioterapii otrzymywali najlepsze leczenie wspomagające lub zamiennie leczenie pemetrekselem, według uznania badacza.
Okres leczenia	Leczenie podtrzymujące było prowadzone do momentu, gdy badacz stwierdził brak korzyści klinicznej lub wystąpiła toksyczność.	W grupie chemioterapii leczenie podtrzymujące pemetrekselem było kontynuowane do progresji choroby (zgodnie z RECIST v1.1) lub do wystąpienia toksyczności.
Dodatkowe informacje	Zmniejszenie dawki atezolizumabu nie było dozwolone; pacjenci mogli tymczasowo przerwać leczenie atezolizumabem na okres do 105 dni od ostatniej dawki, jeśli wystąpiło zdarzenie niepożądane wymagające wstrzymania podania leku. Jeśli pacjent był stopniowo odstawiany od steroidów stosowanych w leczeniu zdarzeń niepożądanych, atezolizumab mógł być wstrzymany na ponad 105 dni od ostatniej dawki, aż do całkowitego odstawienia steroidów lub ich redukcji do dawki prednizonu (lub równoważnej) ≤10 mg/dzień. Długość przerwy w leczeniu musiała być uzgodniona między badaczem a medycznym monitorem badania. Dawki nab-paklitakselu i karboplatyny mogły być zmniejszane lub wstrzymywane w przypadku określonych toksyczności, zgodnie z protokołem (szczegóły w załączniku). Możliwość przejścia na leczenie atezolizumabem po progresji choroby była dozwolona tylko dla pacjentów z grupy chemioterapii włączonych przed 15 czerwca 2016 r. (wersje 1–4 protokołu), pod warunkiem dalszego spełniania kryteriów kwalifikacyjnych. Opcja leczenia atezolizumabem po niepowodzeniu terapii pierwszego rzutu została usunięta w wersji 5 protokołu (15 czerwca 2016 r.), aby uniknąć zakłócenia oceny współpierwszorzędnego punktu końcowego – całkowitego przeżycia. Dozwolone terapie towarzyszące obejmowały: leczenie steroidami (≤10 mg doustnego prednizonu lub równoważnika) w przypadku: przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP), niedociśnienia ortostatycznego, niewydolności kory nadnerczy.	
Sposób podania leków	Dożylnie	Dożylnie
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
OS	Całkowite przeżycie (ang. <i>overall survival</i>)	Mediana, 95% CI, HR (95% CI)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>) Oceniane zgodnie z RECIST v1.1.	j.w.
ORR	Odsetek pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią Oceniane zgodnie z RECIST v1.1.	Odsetek pacjentów, 95% CI, różnica pomiędzy grupami (95% CI)

Badanie IMPOWER-130		
Bezpieczeństwo	Zdarzenie niepożądane: ogółem, stopnia 3 lub 4, stopnia 5, zgony, ciężkie zdarzenia niepożądane. Zdarzenia niepożądane raportowane zgodnie z: NCI CTCAE v4.0 i MedDRA v22.0 (<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>).	n zdarzeń, n (%)

Tabela 49. Charakterystyka badania IMPOWER-150

Badanie IMPOWER-150	
Podtyp badania według oceny AOTMiT	IIA
Ocena wg skali Cochrane (RoB-2)	Pewne zastrzeżenia
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (240 ośrodków w 26 państwach)
Metodyka	
Typ badania	Randomizowane, badanie III fazy bez zaślepienia
Opis randomizacji	Randomizacja została przeprowadzona z uwzględnieniem płci, obecności lub braku przerzutów do wątroby w momencie rozpoczęcia badania oraz ekspresji PD-L1 w guzie (ocenionej na podstawie analizy immunohistochemicznej). Pacjenci zostali losowo przydzieleni (1:1:1) do otrzymywania: - Atezolizumab + karboplatyna + paklitaksel - Atezolizumab + bewacyzumab + karboplatyna + paklitaksel - Bewacyzumab + karboplatyna + paklitaksel
Zaślepienie	Bez zaślepienia (<i>open-label</i>)
Hipoteza badawcza	<i>Superiority</i>
Wielkość próby	Spośród 1202 pacjentów poddanych randomizacji: - Atezolizumab + karboplatyna + paklitaksel: przydzielono losowo 402 pacjentów - Atezolizumab + bewacyzumab + karboplatyna + paklitaksel: przydzielono losowo 400 pacjentów, a 394 otrzymało przydzielone leczenie - Bewacyzumab + karboplatyna + paklitaksel: przydzielono losowo 400 pacjentów, a 394 otrzymało przynajmniej jedną dawkę leku
I-rzędowe punkty końcowe	- PFS Analizowane w dwóch populacjach: - Populacja WT (wild-type) – pacjenci bez mutacji EGFR lub ALK. - Populacja Teff-high WT – pacjenci z wysoką ekspresją sygnatury genów efektorowych limfocytów T (Teff) w populacji WT - OS in populacji WT
II-rzędowe punkty końcowe	W populacji ITT (wszyscy zapisani pacjenci, w tym z mutacjami EGFR/ALK): - PFS - OS W populacji WT (bez mutacji EGFR/ALK): - PFS oceniane przez niezależną jednostkę przeglądową - PFS oceniane przez badaczy w podgrupach PD-L1 - ORR - DoR Wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku: - Bezpieczeństwo (Safety)
Analiza ITT	Ocena skuteczności: Dane dotyczące skuteczności analizowano u wszystkich losowo przydzielonych pacjentów (populacja z zamiarem leczenia [ITT]), populacji WT (wild-type – pacjenci bez mutacji EGFR lub

Badanie IMPOWER-150			
	ALK) oraz populacja Teff-high WT – pacjenci z wysoką ekspresją sygnatury genów efektorowych limfocytów T (Teff) w populacji WT. Ocena bezpieczeństwa (Safety Population) Oceniane u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.		
Utrata pacjentów z badania	Przyczyny przerwania/zakończenia leczenia: - Atezolizumab + karboplatyna + paklitaksel: - Atezolizumab + bewacyzumab + karboplatyna + paklitaksel: 6 pacjentów nie otrzymało leczenia: nieotrzymanie przypisanej interwencji (6), stan wykluczający po randomizacji (3), błąd randomizacji (2), zgon przed rozpoczęciem leczenia (1) Po otrzymaniu leczenia (212), w tym: - Bewacyzumab + karboplatyna + paklitaksel 6 pacjentów nie otrzymało leczenia: wycofanie się z badania (3), atn wykluczający po randomizacji (1), błąd randomizacji (1), zgon przed rozpoczęciem leczenia (1) Po otrzymaniu leczenia (212), w tym: zgon (195), utrata kontaktu z pacjentem (1), wycofanie się z badania (13), wycofanie przez lekarza (1), inny powód zakończenia udziału (2)		
Okres obserwacji	38,8 mies. dla ATEZ + ChT, 40,0 mies. dla BEVA + ChT, 39,8 mies. dla ATEZ + BEVA + ChT		
Źródła finansowania	F. Hoffmann-La Roche Ltd./Genentech, Inc., a member of the Roche Group		
Identyfikatory badania	NCT02366143		
Kryteria włączenia i wyłączenia do badania			
Kryteria włączenia	- Rak NDRP typu niepłaskonabłonkowego, - Stadium IV lub nawrotowa choroba przerzutowa, - Choroba mierzalna zgodnie z kryteriami RECIST v1.1, - Brak wcześniejszej chemioterapii w leczeniu choroby przerzutowej, - Wynik ECOG 0 lub 1 (0 = brak objawów, 1 = niewielkie objawy), - Dostępna tkanka nowotworowa do testów biomarkerowych, - Pacjent kwalifikował się do leczenia bewacyzumabem (zgodnie z protokołem), - Pacjenci z dowolnym statusem ekspresji PD-L1 byli kwalifikowani, - Pacjenci z mutacjami EGFR lub ALK byli kwalifikowani, jeśli wystąpiła progresja choroby lub wystąpiły niedopuszczalne zdarzenia niepożądane po leczeniu co najmniej jednym zatwierdzonym inhibitorem kinazy tyrozynowej, - Poprzednia chemioterapia adiuwantowa lub neoadiuwantowa była dozwolona, jeśli ostatnie leczenie miało miejsce ≥6 miesięcy przed randomizacją.		
Kryteria wyłączenia	- Nieleczone przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego, - Choroba autoimmunologiczną, - Wcześniejsza immunoterapię lub terapię anty-CTLA-4 w ciągu 6 tygodni przed randomizacją, - Systemowe leki immunosupresyjne w ciągu 2 tygodni przed randomizacją.		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów			
Cecha populacji, średnia n (%)	ATEZ + ChT	ATEZ + BEVA + ChT (N = 400)	BEVA + ChT (N = 400)
Wiek, lata, mediana (zakres)	-	63 (31–89)	63 (31–90)
Grupa wiekowa			
<65 lat	-	215 (53,8)	226 (56,5)
65–74 lat	-	149 (37,2)	132 (33,0)
75–84 lat	-	33 (8,2)	39 (9,8)
≥85 lat	-	3 (0,8)	3 (0,8)

Badanie IMPOWER-150			
Płeć męska — nie, (%)	-	240 (60,0)	239 (59,8)
Przerzuty do wątroby nieobecne przy rejestracji - nie, (%)	-	347 (86,8)	343 (85,8)
Rasa			
Biała	-	322 (80,5)	335 (83,8)
Azjatycka	-	56 (14,0)	46 (11,5)
Czarna	-	3 (0,8)	12 (3,0)
Indianie amerykańscy/miszkańcy Alaski	-	3 (0,8)	1 (0,2)
Mieszana	-	3 (0,8)	0
Inna	-	13 (3,2)	6 (1,5)
Stan sprawności ECOG			
0	-	159/397 (40,1)	179/397 (45,1)
1	-	238/397 (59,9)	218/397 (54,9)
Histologia raka nie płaskonabłonkowego			
Gruzołakorak	-	378 (94,5)	377 (94,2)
Inneś	-	19 (4,8)	17 (4,2)
Nieznane lub nieocenione	-	3 (0,8)	6 (1,5)
Status mutacji EGFR			
Plus	-	35 (8,8)	45 (11,3)
Minus	-	352 (88,0)	345 (86,3)
Status przegrupowania EML4-ALK			
Plus	-	13 (3,2)	21 (5,2)
Minus	-	383 (95,8)	375 (93,8)
Status mutacji KRAS			
Plus	-	47 (11,8)	38 (9,5)
Minus	-	59 (14,8)	77 (19,2)
Historia palenia			
Nigdy	-	82 (20,5)	77 (19,2)
Obecnie	-	90 (22,5)	92 (23,0)
W przeszłości	-	228 (57,0)	231 (57,8)
Charakterystyka interwencji			
	ATEZ + ChT	ATEZ + BEVA + ChT (N = 400)	BEVA + ChT (N = 400)

Badanie IMPOWER-150			
Schemat leczenia	Atezolizumab podawano w dawce 1200 mg, paklitaksel w dawce 200 mg na metr kwadratowy powierzchni ciała (dla pacjentów azjatyckich: 175 mg/m ²), a karboplatinę w dawce odpowiadającej pole powierzchni pod krzywą stężenie–czas (AUC) 6 mg/ml/min. Leczenie indukcyjne było podawane przez cztery lub sześć 21-dniowych cykli (liczba cykli była ustalana według uznania badacza przed randomizacją); leczenie było podawane w 1. dniu każdego cyklu.	Atezolizumab podawano w dawce 1200 mg, bewacyzumab w dawce 15 mg na kilogram masy ciała, paklitaksel w dawce 200 mg na metr kwadratowy powierzchni ciała (dla pacjentów azjatyckich: 175 mg/m ²), a karboplatinę w dawce odpowiadającej pole powierzchni pod krzywą stężenie–czas (AUC) 6 mg/ml/min. Leczenie indukcyjne było podawane przez cztery lub sześć 21-dniowych cykli (liczba cykli była ustalana według uznania badacza przed randomizacją); leczenie było podawane w 1. dniu każdego cyklu.	Bewacyzumab podawano w dawce 15 mg na kilogram masy ciała, paklitaksel w dawce 200 mg na metr kwadratowy powierzchni ciała (dla pacjentów azjatyckich: 175 mg/m ²), a karboplatinę w dawce odpowiadającej pole powierzchni pod krzywą stężenie–czas (AUC) 6 mg/ml/min. Leczenie indukcyjne było podawane przez cztery lub sześć 21-dniowych cykli (liczba cykli była ustalana według uznania badacza przed randomizacją); leczenie było podawane w 1. dniu każdego cyklu.
Okres leczenia	Po zakończeniu fazy indukcyjnej pacjenci kontynuowali leczenie atezolizumabem, bewacyzumabem lub oboma substancjami aż do wystąpienia niekontrolowanych zdarzeń niepożądanych lub progresji choroby (ocenianej zgodnie z kryteriami RECIST).		
Dodatkowe informacje	Kontynuacja leczenia atezolizumabem po progresji choroby była dozwolona, jeśli istniały dowody na korzyść kliniczną. Nie dopuszczano przejścia (cross-over) do leczenia atezolizumabem.		
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych			
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników	
OS	-	Mediana (95% CI), HR (95% CI)	
PFS	Ocena badaczy i niezależną jednostkę przeglądową, według RECIST wersja 1.1	j.w.	
ORR	Odpowiedź obiektywna została zdefiniowana jako całkowita odpowiedź lub częściowa odpowiedź, oceniana przez badaczy zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1	Liczba i odsetek pacjentów (95% CI)	
Bezpieczeństwo	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem: częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych, stopnia 1-2, stopnia 3-4, stopnia 5. Zdarzenia niepożądane oceniano zgodnie z kryteriami National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, wersja 4.0.		n zdarzeń, n (%)

Tabela 50. Charakterystyka badania RATIONALE-304

Badanie RATIONALE-304	
Podtyp badania według oceny AOTMiT	IIA
Ocena wg skali <i>Cochrane (RoB-2)</i>	Niskie ryzyko błędu
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (47 ośrodków w Chinach)
Metodyka	

Badanie RATIONALE-304	
Typ badania	Randomizowane, badanie III fazy bez zaślepienia
Opis randomizacji	Pacjenci zostali zrandomizowani za pomocą systemu interaktywnej odpowiedzi. Randomizacja była stratyfikowana według ekspresji PD-(<1% vs 1–49% vs ≥50%) oraz stadium zaawansowania choroby (IIIB vs IV); pacjenci, u których nie można było ocenić ekspresji PD-L1 w tkankach, zostali zaklasyfikowani do podgrupy <1% TC PD-L1. Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 2:1 do otrzymywania: - Tislelizumab + ChT - ChT
Zaślepienie	Bez zaślepienia (<i>open-label</i>)
Hipoteza badawcza	<i>Superiority</i>
Wielkość próby	Spośród 334 pacjentów poddanych randomizacji: - Tislelizumab + ChT: 223 pacjentów przydzielono, a 222 otrzymało leczenie - ChT: 111 pacjentów przydzielono, a 110 pacjentów rozpoczęło leczenie
I-rzędowe punkty końcowe	PFS (oceniany przez niezależny komitet przeglądowy)
II-rzędowe punkty końcowe	Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe (analiza ITT): - PFS oceniany przez badacza - PFS (oceniany przez niezależny komitet przeglądowy) według ekspresji PD-L1 - ORR - DoR - OS Ocena guza: Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa: - Częstość i nasilenie zdarzeń niepożądanych (AEs)
Analiza ITT	Ocena skuteczności: Populacja ITT Ocena bezpieczeństwa (Safety Population) wszyscy pacjenci, którzy otrzymali jakąkolwiek dawkę tislelizumabu lub chemioterapii
Utrata pacjentów z badania	- Tislelizumab + ChT (125): progresja radiologiczna (84), zdarzenia niepożądane (17), wycofanie zgody (17), inne powody (4), progresja kliniczna (2), decyzja lekarza (1) - ChT (90): progresja radiologiczna (58), następnie wycofanie zgody (14), wystąpienie zdarzeń niepożądanych (8), decyzja lekarza (4), progresja kliniczna (3), brak przestrzegania zaleceń (2) oraz inne przyczyny (1)
Okres obserwacji	Mediana czasu od randomizacji do punktu odcięcia danych (26 kwietnia 2023) wynosił 49,4 miesięcy (zakres 44.9-57.1)
Źródła finansowania	BeiGene, Ltd.
Identyfikatory badania	NCT03663205
Kryteria włączenia i wyłączenia do badania	
Kryteria włączenia	- Wiek pacjenta: 18–75 lat, - Nieleczony wcześniej, potwierdzony histologicznie niepłaskonabłonkowy NDRP w stadium IIIB lub IV, - Brak znanych aktywujących mutacji EGFR, - Brak rearanżacji genu ALK (potwierdzone analizą tkankową), - Pacjenci niekwalifikujący się do leczenia chirurgicznego lub radioterapii o charakterze radykalnym, - Wynik w skali ECOG ≤ 1, - Choroba mierzalna zgodnie z kryteriami RECIST v1.1, - Pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu.
Kryteria wyłączenia	Obecność aktywujących mutacji EGFR,

Badanie RATIONALE-304		
	• Obecność rearanżacji ALK, • Możliwość leczenia chirurgicznego lub radioterapii o charakterze radykalnym, • Brak mierzalnej choroby, • Stan ogólny ECOG > 1.	
Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji, średnia n (%)	TISL + ChT (N=223)	ChT (N = 111)
Mediana wieku, lata (zakres)	60 (27–75)	61 (25–74)
<65 lat	163 (73,1)	74 (66,7)
≥65 lat	60 (26,9)	37 (33,3)
Płeć, n (%)		
Mężczyzna	168 (75,3)	79 (71,2)
Kobieta	55 (24,7)	32 (28,8)
Palenie tytoniu, n (%)		
W przeszłości	115 (51,6)	53 (47,7)
Aktualnie	32 (14,3)	13 (11,7)
Nigdy	76 (34,1)	45 (40,5)
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)		
0	54 (24,2)	24 (21,6)
1	169 (75,8)	87 (78,4)
Stadium zaawansowania choroby na początku badania, n (%)		
IIIB	40 (17,9)	21 (18,9)
IV	183 (82,1)	90 (81,1)
Typ histologiczny, n (%)		
Gruczołakorak	215 (96,4)	107 (96,4)
Mieszany gruczołakowaty	1 (0,4)	2 (1,8)
Inny	7 (3,1)	2 (1,8)
Ekspresja PD-L1% w komórkach nowotworowych, n (%)		
<1a	96 (43,0)	48 (43,2)
1–49	53 (23,8)	27 (24,3)
2:50	74 (33,2)	36 (32,4)
Status mutacji EGFR, n (%)		
Minus	218 (97,8)	109 (98,2)
Pozytywny/nieznany b	5 (2,2)	2 (1,8)
Status ALK, n (%)		
Minus	166 (74,4)	79 (71,2)

Badanie RATIONALE-304		
Nieznany	57 (25,6)	32 (28,8)
Lokalizacja przerzutów odległych, n (%)		
Kość	75 (33,6)	41 (36,9)
Wątroba	20 (9,0)	17 (15,3)
Mózg	11 (4,9)	7 (6,3)
Każda wcześniejsza terapia przeciwnowotworowa, n (%)	15 (6,7)	8 (7,2)
Adiuwantowa	11 (73,3)	7 (87,5)
Neoadiuwantowa	2 (13,3)	0 (0,0)
Lecznicza radiochemioterapia	1 (6,7)	0 (0,0)
Inne	2 (13,3)	1 (12,5)
Charakterystyka interwencji		
	TISL + ChT	ChT
Schemat leczenia	Tislelizumab (200 mg) + ChT opartą na platynie (karboplatyna – pole pod krzywą 5 lub cisplatyna – 75 mg/m ² w skojarzeniu z pemetrekselem – 500 mg/m ²) dożylnie co 3 tygodnie przez 4 do 6 cykli (według uznania badacza) w fazie indukcji. Następnie leczenie podtrzymujące z tislelizumabem i pemetrekselem.	Chemioterapia opartą na platynie (karboplatyna – AUC 5 lub cisplatyna – 75 mg/m ² w skojarzeniu z pemetrekselem – 500 mg/m ²) co 3 tygodnie przez 4 do 6 cykli (według uznania badacza) w fazie indukcji, a następnie leczenie podtrzymujące samym pemetrekselem.
Okres leczenia	Leczenie kontynuowano do momentu progresji radiologicznej zgodnie z kryteriami RECIST v1.1, progresji klinicznej, wystąpienia niedopuszczalnych zdarzeń niepożądanych, decyzji badacza lub wycofania zgody przez pacjenta.	
Dodatkowe informacje	Wszyscy pacjenci otrzymywali premedykację kwasem foliowym, witaminą B12 oraz glikokortykosteroidami zgodnie z lokalną praktyką kliniczną lub wytycznymi dotyczącymi stosowania chemioterapii. Wybór leku platynowego był dokonywany przez badacza przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania. Jeśli toksyczność została jednoznacznie przypisana do jednego z leków badanych, możliwe było przerwanie stosowania tego konkretnego leku. Pacjenci z ramienia ChT mogli przejść na leczenie monoterapią tislelizumabem po potwierdzonej przez niezależny komitet przeglądowy (IRC) progresji choroby.	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
OS	Całkowite przeżycie zostało zdefiniowane jako czas od daty randomizacji do daty zgonu z dowolnej przyczyny.	Procent zdarzeń, mediana (95% CI), HR (95% CI)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby zostało zdefiniowane jako czas od randomizacji do pierwszej obiektywnie udokumentowanej progresji choroby zgodnie z kryteriami RECIST v1.1 lub zgonu z dowolnej przyczyny – w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej.	j.w.

Badanie RATIONALE-304		
	Ocena przez niezależną jednostkę przeglądową oraz przez badacza w populacji ITT	
ORR	Obiektywny wskaźnik odpowiedzi został zdefiniowany jako suma całkowitej odpowiedzi (CR) i częściowej odpowiedzi (PR) zgodnie z kryteriami RECIST v1.1.	Odsetek pacjentów 95% (CI)
Bezpieczeństwo	Częstość i nasilenie zdarzeń niepożądanych (AEs) Potencjalne immunologicznie związane AEs (niezależnie od oceny badacza) Monitorowanie AEs zgodnie z CTCAE v5.0	n zdarzeń, n (%)

Tabela 51. Charakterystyka badania RATIONALE-307

Badanie RATIONALE-307	
Podtyp badania według oceny AOTMiT	IIA
Ocena wg skali Cochrane (RoB-2)	Pewne zastrzeżenia
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe, przeprowadzone w Chinach
Metodyka	
Typ badania	Randomizowane, badanie III fazy bez zaślepienia
Opis randomizacji	Pacjenci zostali zrandomizowani za pomocą systemu interaktywnej odpowiedzi. Randomizacja była stratyfikowana według stadium zaawansowania choroby (stadium IIIB vs IV) oraz poziomu ekspresji PD-L1 (<1% vs 1%–49% vs ≥50%). Pacjenci, u których nie można było ocenić ekspresji PD-L1 w tkance guza, zostali zaklasyfikowani do grupy <1% ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych. Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 2:1 do otrzymywania: - Tislelizumab + paklitaksel + karboplatyną - Tislelizumab + nab-paklitaksel + karboplatyna - ChT
Zaślepienie	Bez zaślepienia (<i>open-label</i>)
Hipoteza badawcza	<i>Superiority</i>
Wielkość próby	Spośród 360 pacjentów poddanych randomizacji: - Tislelizumab + paklitaksel + karboplatyną: 120 przydzielono do grupy - Tislelizumab + nab-paklitaksel + karboplatyna: 119 przydzielono do grupy - ChT: 121 przydzielono do grupy
I-rzędowe punkty końcowe	PFS (oceniany przez niezależny komitet przeglądowy)
II-rzędowe punkty końcowe	Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe (analiza ITT): - OS - PFS oceniany przez badacza - ORR - DoR - Częstość i nasilenie zdarzeń niepożądanych (AEs)
Pozostałe punkty końcowe	- Wskaźnik kontroli choroby - Analiza ekspresji PD-L1 jako potencjalnego biomarkera predykcyjnego odpowiedzi na leczenie i przeżycia.
Analiza ITT	Ocena skuteczności: Populacja ITT Ocena bezpieczeństwa (Safety Population) wszyscy pacjenci, którzy otrzymali jakąkolwiek dawkę tislelizumabu lub chemioterapii

Badanie RATIONALE-307			
Utrata pacjentów z badania	- Tislelizumab + paklitaksel + karboplatyną (57): progresja choroby (32), zdarzenia niepożądane (11), wycofania zgody przez pacjenta (9), decyzja badacza (2), utrata z obserwacji (1), ukończenie leczenia (1), inne przyczyny (1). - Tislelizumab + nab-paklitaksel + karboplatyna (52): progresja choroby (8), zdarzenia niepożądane (12), wycofania zgody przez pacjenta (8), decyzja badacza (2), rozpoczęcie innego leczenia (1), inne przyczyny (1). - ChT (117): ukończenie terapii (81), zdarzenia niepożądane (16), progresja choroby (9), wycofania zgody przez pacjenta (8), decyzja badacza (2), brak przestrzegania zaleceń (1).		
Okres obserwacji	16,7 mies.		
Źródła finansowania	BeiGene, Ltd.		
Identyfikatory badania	NCT03594747		
Kryteria włączenia i wyłączenia do badania			
Kryteria włączenia	- Wiek pacjenta: 18–75 lat, - Pacjenci wcześniej nieleczeni z histologicznie potwierdzonym płaskonabłonkowym NDRP w stadium IIIB (lokalnie zaawansowany) lub IV (przerzutowy) wg 7. edycji klasyfikacji AJCC, - Choroba niekwalifikująca się do leczenia chirurgicznego lub radioterapii o charakterze radykalnym, - Skala sprawności ECOG ≤ 1, - Choroba mierzalna: wg RECIST v1.1, - Dominujący komponent płaskonabłonkowy (możliwa mieszana histologia), - Nowo pobrany lub archiwalny materiał tkankowy wymagany do oceny ekspresji PD-L1, - Pisemna zgoda pacjenta.		
Kryteria wyłączenia	- Obecność mutacji aktywujących EGFR lub rearanżacji genu ALK, - Historia chorób płuc: śródmiąższowa choroba płuc, niezakaźne zapalenie płuc.		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów			
Cecha populacji, średnia n (%)	TISL + ChT (PC) (N = 120)	TISL + ChT (nPC) (N = 119)	ChT (N = 121)
Mediana wieku, lata (zakres)	60 (41-74)	63 (38-74)	62 (34-74)
<65 lat	81 (67,5)	67 (56,3)	85 (70,2)
≥65 lat	39 (32,5)	52 (43,7)	36 (29,8)
Płeć, n (%)			
Mężczyzna	107 (89,2)	112 (94,1)	111 (91,7)
Kobieta	13 (10,8)	7 (5,9)	10 (8,3)
Palenie tytoniu, n (%)			
Obecny/poprzedni	96 (80,0)	107 (89,9)	98 (81,0)
Nigdy	24 (20,0)	12 (10,1)	23 (19,0)
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)			
0	31 (25,8)	22 (18,5)	32 (26,4)
1	89 (74,2)	97 (81,5)	89 (73,6)
Stadium zaawansowania choroby na początku badania, n (%)			
IIIB	38 (31,7)	40 (33,6)	44 (36,4)
IV	82 (68,3)	79 (66,4)	77 (63,6)

Badanie RATIONALE-307			
Ekspresja PD-L1% w komórkach nowotworowych, n (%)			
<1a	48 (40,0)	47 (39,5)	49 (40,5)
1–49	30 (25,0)	30 (25,2)	31 (25,6)
≥ 50	42 (35,0)	42 (35,3)	41 (33,9)
Lokalizacja przerzutów odległych, n (%)			
Kość	24 (20,0)	16 (13,4)	21 (17,4)
Wątroba	15 (12,5)	15 (12,5)	14 (11,6)
Mózg	2 (1,7)	3 (2,5)	1 (0,8)
Charakterystyka interwencji			
Schemat leczenia	Tiselizumab (200 mg, dzień 1) w skojarzeniu z paklitakselem (175 mg/m ² , dzień 1) oraz karboplatiną (AUC = 5, dzień 1) Tiselizumab był podawany przez 1 godzinę w 1. dniu cykli 1 i 2, a następnie przez 30 minut przy kolejnych wlewach co 3 tygodnie.	Tiselizumab (200 mg, dzień 1) w skojarzeniu z nab-paklitakselem (100 mg/m ² , dni 1, 8 i 15) oraz karboplatiną (AUC = 5, dzień 1) Tiselizumab był podawany przez 1 godzinę w 1. dniu cykli 1 i 2, a następnie przez 30 minut przy kolejnych wlewach, co 3 tygodnie.	Paklitaksel (175 mg/m ² , dzień 1) oraz karboplatyna (AUC = 5, dzień 1)
Okres leczenia	Leczenie tiselizumabem kontynuowano co 3 tygodnie aż do momentu braku korzyści klinicznej lub wystąpienia toksyczności nie do zaakceptowania. Chemioterapia dwulekowa była podawana do zakończenia 4–6 cykli (według uznania badacza), progresji choroby (zgodnie z kryteriami RECIST v1.1) lub wystąpienia toksyczności nie do zaakceptowania — w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej.		
Dodatkowe informacje	Pacjenci z ChT mogli przejść na leczenie monoterapią tiselizumabem, jeśli stwierdzono progresję choroby potwierdzoną przez niezależny komitet oceniający (IRC). Podawane dawki paklitakselu i karboplatyny odpowiadały zatwierdzonym dawkom leczenia zaawansowanego raka płuca w Chinach. Dawka nab-paklitakselu była zgodna z zatwierdzoną dawką dla miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP w USA.		
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych			
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników	
OS	Czas od daty randomizacji do daty zgonu z dowolnej przyczyny.	Procent zdarzeń, mediana (95% CI), HR (95% CI)	
PFS	Okres od randomizacji do pierwszej obiektywnie udokumentowanej progresji choroby zgodnie z kryteriami RECIST v1.1 lub do śmierci z dowolnej przyczyny Ocena przez niezależną jednostkę przeglądową oraz przez badacza w populacji ITT	j.w.	
ORR	Odsetek odpowiedzi obiektywnej (Objective Response Rate, ORR): Suma przypadków całkowitej odpowiedzi (CR) i częściowej odpowiedzi (PR) zgodnie z kryteriami RECIST v1.1.	Odsetek pacjentów, 95% przedział ufności	
Bezpieczeństwo	Częstość i nasilenie zdarzeń niepożądanych (AEs)	n zdarzeń, n (%)	

Tabela 52. Charakterystyka badania AVAIL

Badanie AVAIL	
Podtyp badania według oceny AOTMiT	IIA
Ocena wg skali Cochrane (RoB-2)	Pewne zastrzeżenia
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe, międzynarodowe
Metodyka	
Typ badania	Randomizowane, badanie III fazy podwójnie zaślepienie
Opis randomizacji	Kwalifikujący się pacjenci zostali przypisani do grup zgodnie ze scentralizowaną procedurą losowego przydziału warstwowego. Czynniki stratyfikacyjne obejmowały: region geograficzny, stadium zaawansowania choroby (IIIB, IV lub nawrotowy), status sprawności według ECOG (0 lub 1), płeć. Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do otrzymywania: • BEVA + ChT • ChT
Zaślepienie	Podwójnie zaślepienie (<i>double-blind</i>)
Hipoteza badawcza	<i>Superiority</i>
Wielkość próby	Spośród 1 043 pacjentów poddanych randomizacji: • BEVA (7,5 mg/kg) + ChT: przydzielono 345 pacjentów a 330 otrzymało leczenie • BEVA (15 mg/kg) + ChT: przydzielono 351 pacjentów a 329 otrzymało leczenie • Placebo + ChT*: przydzielono 347 pacjentów a 327 otrzymało leczenie
I-rzędowe punkty końcowe	• PFS niestratyfikowany
II-rzędowe punkty końcowe	• OS • ORR • DoR
Analiza ITT	• Ocena skuteczności: Populacja ITT • Ocena bezpieczeństwa (Safety Population) wszyscy pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę przydzielonego leczenia.
Utrata pacjentów z badania	• BEVA (7,5 mg/kg) + ChT: przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych: 26%, zgony z powodu zdarzeń niepożądanych: 4% • BEVA (15 mg/kg) + ChT: przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych: 30%, zgony: 5% • Placebo + ChT: przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych: 23%, zgony z powodu zdarzeń niepożądanych: 4%
Okres obserwacji	Do 32 mies.
Źródła finansowania	F. Hoffmann-La Roche Ltd
Identyfikatory badania	NCT00806923
Kryteria włączenia i wyłączenia do badania	
Kryteria włączenia	• Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony zaawansowany (stadium IIIB z przerzutami do węzłów chłonnych nadobojczykowych lub złośliwym wysiękiem opłucnowym/osierdziowym) albo nawrotowy niepłaskonabłonkowym NDRP, • Wiek $\geq$ 18 lat, • Status sprawności według skali ECOG: 0–1, • Wystarczająca funkcja hematologiczna, wątrobowa i nerkowa.

Badanie AVAIL			
Kryteria wyłączenia	- Mieszany typ nowotworu: niedrobnokomórkowy i drobnokomórkowy lub gruczolakowo-płaskonabłonkowy z dominującym komponentem płaskonabłonkowym, - Krwiotłucie stopnia ≥ 2 ($\geq$ pół łyżeczki jasnoczerwonej krwi na epizod), - Przerzuty do OUN, - Historia zaburzeń zakrzepowych lub krwotocznych, - Leczenie przeciwzakrzepowe w momencie włączenia (pełna dawka dopuszczalna w leczeniu zakrzepicy żyłnej), - Aktualne lub niedawne stosowanie aspiryny w dawce > 325 mg/dobę, - Istotne klinicznie choroby sercowo-naczyniowe, - Medycznie niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, - Niezagojone rany, owrzodzenia lub złamania kości, - Paliatywna radioterapia zmian kostnych poza klatką piersiową w ciągu 2 tygodni przed leczeniem, - Operacja chirurgiczna w ciągu 4 tygodni przed leczeniem, - Ciąża lub karmienie piersią, - Guzy naciekające lub przylegające do dużych naczyń krwionośnych (na podstawie oceny radiologicznej).		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów			
Cecha populacji, średnia, n (%)	ChT (N=347)	BEVA 7,5 mg/kg mc. + ChT (N=345)	BEVA 15 mg/kg mc. + ChT (N=351)
Mediana wieku, lata (zakres)	59 (29-83)	57 (26-81)	59 (20-83)
<65 lat	235 (68)	256 (74)	248 (71)
≥ 65 lat	112 (32)	89 (26)	103 (29%)
Płeć			
Mężczyzna	223 (64)	223 (65)	219 (62)
Kobieta	124 (36)	122 (35)	132 (38)
Stan sprawności w skali ECOG			
0	143 (41)	132 (38)	143 (41)
1	204 (59)	213 (62)	208 (59)
Stadium			
IIIB bez wysięku	27 (8)	26 (8)	25 (7)
IIIB z wysiękiem	28 (8)	22 (6)	31 (9)
IV	266 (77)	267 (78)	269 (77)
Nawracający	25 (7)	28 (8)	26 (7)
Rejon geograficzny			
Europa Zachodnia/Australia/Kanada	191 (55)	188 (54)	188 (54)
Europa Wschodnia	110 (32)	108 (31)	110 (31)
Azja Wschodnia	29 (8)	30 (9)	32 (9)
Ameryka Środkowa/Południowa	17 (5)	19 (6)	21 (6)

Badanie AVAIL			
Utrata masy ciała > 5% na początku badania	89 (26)	98 (28)	101 (29)
Klasyfikacja komórkowa			
Gruzołakorak	283 (82)	293 (85)	300 (85)
Duża komórka	38 (11)	27 (8)	27 (8)
Zmieszany ze składnikiem z przewagą gruczołakoraka	7 (2)	4 (1)	5 (1)
Inny	19 (5)	21 (6)	19 (5)
Charakterystyka interwencji			
	ChT (N=347)	BEVA 7,5 mg/kg mc. + ChT (N=345)	BEVA 15 mg/kg mc. + ChT (N=351)
Schemat leczenia	Placebo (podawane dożylnie równocześnie z chemioterapią co 3 tygodnie w dniu 1) + Cisplatyna (podawana dożylnie w dawce 80 mg/m ² w dniu 1) + gemcytabina (podawana dożylnie w dawce 1 250 mg/m ² w dniach 1 i 8).	Bewacyzumab (7,5 mg/kg, podawane dożylnie równocześnie z chemioterapią co 3 tygodnie w dniu 1) + Cisplatyna (podawana dożylnie w dawce 80 mg/m ² w dniu 1) + gemcytabina (podawana dożylnie w dawce 1 250 mg/m ² w dniach 1 i 8).	Bewacyzumab (15 mg/kg, podawane dożylnie równocześnie z chemioterapią co 3 tygodnie w dniu 1) + Cisplatyna (podawana dożylnie w dawce 80 mg/m ² w dniu 1) + gemcytabina (podawana dożylnie w dawce 1 250 mg/m ² w dniach 1 i 8).
Okres leczenia	Chemioterapia była powtarzana co 3 tygodnie przez maksymalnie sześć cykli, chyba że wystąpiła progresja choroby lub niedopuszczalna toksyczność.		
Dodatkowe informacje	U pacjentów, którzy ukończyli sześć cykli chemioterapii z bewacyzumabem lub placebo, utrzymanie zaślepienia zależało od zmiany protokołu: Przed zmianą protokołu: pacjenci przypisani do grupy bewacyzumabu mogli kontynuować leczenie bewacyzumabem w monoterapii w dawce zgodnej z randomizacją. Pacjenci przypisani do placebo byli obserwowani bez dalszego leczenia aż do progresji. Po zmianie protokołu: Opcja odstąpienia przydziału po zakończeniu 6 cykli została usunięta. Pacjenci rekrutowani po tej zmianie kontynuowali leczenie zaślepionym bewacyzumabem lub placebo co 3 tygodnie aż do progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności. Przejście z placebo do grupy bewacyzumabu (<i>cross-over</i>) nie było dozwolone na żadnym etapie badania.		
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych			
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników	
OS	Czas od daty randomizacji do daty zgonu z dowolnej przyczyny.	Mediana (95% CI), HR (95% CI)	
PFS	Czas od momentu losowego przydziału do pierwszej udokumentowanej progresji choroby (zgodnie z kryteriami RECIST) lub zgonu – w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej.	Mediana (95% CI), HR (95% CI)	
ORR	Odsetek odpowiedzi obiektywnej (ang. <i>Objective Response Rate</i> , ORR):	Odsetek pacjentów	
Bezpieczeństwo	Poważne zdarzenia niepożądane i poważne zdarzenia niepożądane będące przedmiotem zainteresowania. Niezależna Rada ds. Monitorowania Danych i Bezpieczeństwa (<i>Data and Safety Monitoring Board</i>) była odpowiedzialna za bieżący przegląd niezaślepionych danych dotyczących bezpieczeństwa.		n zdarzeń, n (%)

Badanie AVAIL		
	Zdarzenia niepożądane (AEs) były oceniane zgodnie z wersją 3.0 NCI-CTCAE i kodowane zgodnie z MedDRA.	

*Dla grupy kontrolnej otrzymującej placebo i chemioterapię przyjęto skrót ChT

Tabela 53. Charakterystyka badania BEYOND

Badanie BEYOND	
Podtyp badania według oceny AOTMiT	IIA
Ocena wg skali <i>Cochrane (RoB-2)</i>	Niskie ryzyko błędu
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (16 ośrodków w Chinach)
Metodyka	
Typ badania	Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy
Opis randomizacji	Pacjenci zostali zrandomizowani za pomocą interaktywnego systemu głosowego/internetowego. Losowy przydział był stratyfikowany według płci (mężczyzna vs kobieta), statusu palenia (palacze [w tym byli nałogowi palacze] vs osoby niepalące/byli okazjonalni palacze) oraz wieku (< vs ≥ 65 lat). Pacjenci zostali przydzieleni w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej: - Bewacyzumab + ChT - Placebo + ChT
Zaślepienie	Podwójnie zaślepienie (<i>double-blind</i>)
Hipoteza badawcza	<i>Superiority</i>
Wielkość próby	Spośród 276 pacjentów poddanych randomizacji: - Bewacyzumab + ChT: 138 pacjentów przydzielono do grupy, a 137 otrzymało leczenie - Placebo + ChT*: 138 pacjentów przydzielono do grupy, a 137 otrzymało leczenie
I-rzędowe punkty końcowe	PFS (oceniany przez badacza)
II-rzędowe punkty końcowe	- ORR - DoR - OS - Analiza biomarkerów VEGF-a i VEGF-2 - Bezpieczeństwo
Analiza ITT	Ocena skuteczności: Populacja ITT Ocena bezpieczeństwa (Safety Population) wszyscy pacjenci, którzy otrzymali jakąkolwiek dawkę któregośkolwiek komponentu terapii badanych
Utrata pacjentów z badania	- Bewacyzumab + ChT (131): progresja choroby (93), zgon (2), zdarzenia niepożądane (15), inne (21) - Placebo + ChT (136): progresja choroby (107), zgon (1), zdarzenia niepożądane (13), inne (15)
Okres obserwacji	Mediana czasu od randomizacji do punktu odcięcia danych (26 kwietnia 2023) wynosił 49,4 miesiące (zakres 44.9-57.1)
Źródła finansowania	Shanghai Roche Pharmaceutical LTD
Identyfikatory badania	NCT01364012
Kryteria włączenia i wyłączenia do badania	
Kryteria włączenia	Wiek pacjenta ≥ 18 lat,

Badanie BEYOND		
	- Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony miejscowo zaawansowany, przerzutowy lub nawrotowy NDRP o typie niepłatkonabłonkowym, - Status sprawności według ECOG w zakresie 0–1.	
Kryteria wyłączenia	- Mieszana histologia niedrobnokomórkowa i drobnokomórkowa lub mieszany gruczolakorak z dominującą histologią płaskonabłonkową, - Historia krwioplucia (≥ pół łyżeczki jasnoczerwonej krwi w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania), - Guzy naciekające główne naczynia krwionośne, - Przerzuty do OUN, - Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, - Aktualne lub niedawne (w ciągu 10 dni przed pierwszą dawką bewacyzumabu) stosowanie pełnej dawki leków przeciwzakrzepowych lub leków trombolitycznych w celach terapeutycznych (stosowanie profilaktyczne było dozwolone).	
Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji, średnia n (%)	BEVA + ChT (N = 138)	ChT (N = 138)
Mediana wieku, lata		
Mediana	57.0	56.0
Zakres	30-75	23-74
Płeć		
Mężczyzna	75 (54)	77 (56)
Kobieta	63 (46)	61 (44)
Palenie tytoniu		
Osoba niepaląca/były palacz	69 (50)	77 (56)
Palacz	69 (50)	61 (44)
Stan sprawności w skali ECOG		
0	34 (25)	27 (20)
1	104 (75)	111 (80)
Stadium zaawansowania choroby		
Nawracający	4 (3)	3 (2)
IIIB	8 (6)	9 (7)
IV	126 (91)	125 (91)
Nieznany	0 (0.0)	1 (1)
Typ histologiczny		
Gruczolakorak	137 (99)	136 (98)
Rak wielkokomórkowy	1 (1)	1 (1)
Rak mieszany komórkowy	0 (0.0)	1 (1)
Ocena statusu mutacji EGFR		

Badanie BEYOND		
Dodatnia mutacja EGFR	23 (27)	17 (26)
EGFR typ dziki	62 (73)	49 (74)
Charakterystyka interwencji		
	BEVA + ChT (N = 138)	ChT (N = 138)
Schemat leczenia	Karboplatyna (pole pod krzywą, 6) dożylnie (IV) + paklitaksel (175 mg/m ²) IV (CP) w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu przez maksymalnie sześć cykli, a następnie bewacyzumab w dawce 15 mg/kg IV w 1. dniu każdego cyklu	Karboplatyna (pole pod krzywą, 6) dożylnie (IV) + paklitaksel (175 mg/m ²) IV (CP) w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu przez maksymalnie sześć cykli, a następnie placebo w 1. dniu każdego cyklu
Okres leczenia	Leczenie kontynuowano do do progresji choroby, wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności, wycofania zgody przez pacjenta lub śmierci.	
Dodatkowe informacje	-	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawiania wyników
OS	-	Mediana, HR (95% CI)
PFS	Progresja choroby były oceniane przez badaczy zgodnie z wersją 1.0 kryteriów RECIST.	j.w.
ORR	Odpowiedź guza choroby były oceniane przez badaczy zgodnie z wersją 1.0 kryteriów RECIST.	Liczba i odsetek pacjentów
Bezpieczeństwo	Bezpieczeństwo oceniano poprzez: zgłaszanie zdarzeń niepożądanych (AEs), odpowiednie badania laboratoryjne, pomiary parametrów życiowych. Raportowanie bezpieczeństwa odbywało się zgodnie z odpowiednimi wytycznymi Dobrej Praktyki Klinicznej ICH. Zdarzenia niepożądane były klasyfikowane według wersji 4.0 NCI-CTCAE.	n zdarzeń, n (%)

*Dla grupy kontrolnej otrzymującej placebo i chemioterapię przyjęto skrót ChT

Tabela 54. Charakterystyka badania ECOG 4599

Badanie ECOG 4599	
Podtyp badania według oceny AOTMiT	IIA
Ocena wg skali Cochrane (RoB-2)	Pewne zastrzeżenia
Liczba ośrodków	Międzynarodowe
Metodyka	
Typ badania	Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy
Opis randomizacji	Randomizacja została zaprojektowana tak, aby zapewnić równowagę między dwiema grupami badawczymi w blokach permutacyjnych, z uwzględnieniem stratyfikacji według: choroby mierzalnej vs niemierzalnej, wcześniejszej radioterapii vs jej braku, wcześniejszej utraty masy ciała <5% vs ≥5%, niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium IIIB z wysiękiem opłucnowym vs stadium IV lub choroba nawrotowa. Pacjenci zostali przydzieleni w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej: Bewacyzumab + ChT

Badanie ECOG 4599	
	Placebo + ChT
Zaślepienie	NR
Hipoteza badawcza	Superiority
Wielkość próby	Spośród 878 pacjentów poddanych randomizacji: - Bewacyzumab + ChT: 434 pacjentów przydzielono do grupy, a 427 rozpoczęło leczenie - Placebo + ChT*: 444 pacjentów przydzielono do grupy, a 440 otrzymało leczenie
I-rzędowe punkty końcowe	OS
II-rzędowe punkty końcowe	- PFS - ORR - Bezpieczeństwo
Analiza ITT	Ocena skuteczności: Nie zachowana (do analizy włączono 433 pacjentów w grupie ChT i 417 pacjentów w grupie bewacyzumaby + ChT) Ocena bezpieczeństwa (Safety Population) wszyscy pacjenci, którzy otrzymali leczenie
Utrata pacjentów z badania	Bewacyzumab + ChT: Przed rozpoczęciem leczenia: zgon (2), choroby współistniejące (3), progresja choroby (93), zgon (2), zdarzenia niepożądane (15), inne (21) Po rozpoczęciu leczenia: brak danych, powód nieznany (2), zgony (317) Wykluczeni z analizy pierwotnej: dane wejściowe nie zostały przesłane (2), choroba zaawansowana nie udokumentowana (6), radioterapia w ciągu trzech tygodni od włączenia do badania (4), histologicznie potwierdzony rak płaskonabłonkowy (2), inne zakłócenia kryteriów włączenia (3) Placebo + ChT: Przed rozpoczęciem leczenia: progresja choroby (107), zgon (1), zdarzenia niepożądane (13), inne (15) Po rozpoczęciu leczenia: wycofanie zgody (1), zgony (351) Wykluczeni z analizy pierwotnej: choroba zaawansowana nie udokumentowana (3), radioterapia w ciągu trzech tygodni od włączenia do badania (2), histologicznie potwierdzony rak płaskonabłonkowy (2), inne zakłócenia kryteriów włączenia (4)
Okres obserwacji	19 miesięcy
Źródła finansowania	Wspierane częściowo przez granty z Departamentu Zdrowia i Opieki Społecznej oraz Narodowych Instytutów Zdrowia.
Identyfikatory badania	NCT00021060
Kryteria włączenia i wyłączenia do badania	
Kryteria włączenia	- Pacjenci z nowozdiagnozowanym nawrotowym lub zaawansowanym NDRP w stadium IIIB (złośliwy wysięk opłucnowy) lub IV, który nie był wcześniej leczony chemioterapią, - Histologicznie lub cytologicznie potwierdzona diagnoza, - Choroba mierzalna lub niemierzalna zgodnie z kryteriami RECIST, - Status sprawności według ECOG: 0 lub 1, - Wystarczająca funkcja hematologiczna, wątrobowa i nerkowa (w tym wydalanie białka z moczem ≤ 500 mg/dzień).
Kryteria wyłączenia	- Histologiczne potwierdzenie dominującego raka płaskonabłonkowego, - Krwioplucie ($\geq 1/2$ łyżeczki krwi na epizod) — kryterium dodane po wystąpieniu krwotoku płucnego stopnia 5 u pacjenta z wcześniejszym krwiopluciem, - Przerzuty do OUN — w celu ograniczenia ryzyka krwotoku w OUN, - Ciąża lub karmienie piersią, - Udokumentowana skaza krwotoczna lub koagulopatia, - Leczenie przeciwzakrzepowe w celach terapeutycznych,

Badanie ECOG 4599		
	• Regularne stosowanie aspiryny (>325 mg/dzień), niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub innych leków hamujących funkcję płytek krwi, • Radioterapia w ciągu 21 dni przed włączeniem do badania, • Duży zabieg chirurgiczny w ciągu 28 dni przed włączeniem, • Klinicznie istotna choroba sercowo-naczyniowa, • Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze.	
Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji, średnia n (%)	ChT (N = 433)	BEVA + ChT (N = 417)
Mediana wieku, lata		
≥ 65 lat	189 (44)	177 (42)
Płeć		
Mężczyzna	253 (58)	210 (50)
Kobieta	180 (42)	207 (50)
Rasa		
Biały	378 (91)	352 (90)
Czarny	23 (6)	22 (6)
Inny	14 (3)	17 (4)
Stan sprawności w skali ECOG		
0	170 (40)	167 (40)
1	260 (60)	247 (60)
Mierzalna choroba	392 (91)	381 (91)
Wcześniejsza utrata masy ciała (≥5%)	121 (28)	117 (28)
Stadium zaawansowania choroby		
IIIB	55 (13)	50 (12)
IV	337 (78)	310 (74)
Nawroty choroby	40 (9)	57 (14)
Wcześniejsza radioterapia	37 (9)	33 (8)
Typ histologiczny		
Gruczołakorak lub nieokreślony w inny sposób	380 (88)	366 (88)
Rak wielkokomórkowy	29 (7)	17 (4)
Rak oskrzelików i pęcherzyków płucnych	11 (3)	12 (3)
Inne wyniki histologiczne	11 (3)	22 (5)
>2 Obiekty, których dotyczy problem	229 (53)	216 (52)

Badanie ECOG 4599		
Zajęta opłucna	111 (26)	112 (27)
Wątroba zaangażowana	73 (17)	90 (22)
Zajęta kość	149 (34)	118 (28)
Zajęte nadnercza	72 (17)	53 (13)
Charakterystyka interwencji		
	ChT	BEVA + ChT
Schemat leczenia	Paklitaksel w dawce 200 mg na metr kwadratowy powierzchni ciała oraz karboplatyna w dawce obliczonej tak, aby uzyskać pole pod krzywą stężenie–czas (AUC) wynoszące 6,0 mg/ml/min, podawanych dożylnie w 1. dniu cyklu. Chemioterapia była powtarzana co 21 dni przez maksymalnie sześć cykli.	Paklitaksel w dawce 200 mg na metr kwadratowy powierzchni ciała oraz karboplatyna w dawce obliczonej tak, aby uzyskać pole pod krzywą stężenie–czas (AUC) wynoszące 6,0 mg/ml/min, podawanych dożylnie w 1. dniu cyklu w połączeniu z bewacyzumabem w dawce 15 mg/kg, również podawanym dożylnie w 1. dniu cyklu. Chemioterapia była powtarzana co 21 dni przez maksymalnie sześć cykli. Monoterapia bewacyzumabem była kontynuowana co 3 tygodnie.
Okres leczenia	Z góry określone zasady przerywania badania opierały się na wystąpieniu toksycznych zdarzeń niepożądanych. Chemioterapia była powtarzana przez maksymalnie sześć cykli, chyba że wystąpiła progresja choroby lub nietolerancja leczenia. Pacjenci z grupy paklitaksel–karboplatyna–bewacyzumab kontynuowali monoterapię bewacyzumabem aż do wystąpienia progresji choroby lub niedopuszczalnych zdarzeń niepożądanych.	
Dodatkowe informacje	-	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
OS	-	Liczba zdarzeń, HR (95% CI)
PFS		j.w.
Odpowiedź na leczenie	Odpowiedzi na leczenie były oceniane zgodnie z kryteriami RECIST i wymagały potwierdzenia co najmniej 4 tygodnie po ich początkowej dokumentacji.	Liczba i odsetek pacjentów
Bezpieczeństwo	Zdarzenia niepożądane (stopnia 3, stopnia 4, stopnia 5), zgony i ich przyczyny. Ocena zdarzeń toksycznych była przeprowadzana zgodnie z wersją 2.0 NCI-CTCAE. Ze względu na obawy dotyczące krwotoku płucnego, każde poważne zdarzenie krwotoczne (stopień 3 lub wyższy) musiało zostać zgłoszone do ECOG oraz przewodniczącego badania w ciągu 24 godzin od jego wystąpienia.	n zdarzeń, n (%)

*Dla grupy kontrolnej otrzymującej placebo i chemioterapię przyjęto skrót ChT

Tabela 55. Charakterystyka badania ERACLE

Badanie ERACLE	
Podtyp badania według oceny AOTMIT	IIA

Badanie ERACLE	
Ocena wg skali <i>Cochrane (RoB-2)</i>	
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (14 ośrodków we Włoszech)
Metodyka	
Typ badania	Randomizowane, III fazy
Opis randomizacji	Randomizacja została przeprowadzona przy użyciu bloków permutacyjnych o zmiennej wielkości, zgodnie z algorytmem Moses–Oakford, a procedura była stratyfikowana według ośrodka oraz stadium zaawansowania nowotworu (IIIB vs IV/nawrotowy). Pacjenci zostali przydzieleni w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej: • Bewacyzumab + ChT • ChT
Zaślepienie	NR
Hipoteza badawcza	<i>Superiority</i>
Wielkość próby	Spośród 118 pacjentów poddanych randomizacji: • Bewacyzumab + ChT: 58 pacjentów przydzielono do grupy i 58 otrzymało leczenie • ChT (cisplatyna + pemetreksed): 60 pacjentów przydzielono do grupy i 60 otrzymało leczenie
I-rzędowe punkty końcowe	• QoL (EQ5D, EQ5D-VAS)
II-rzędowe punkty końcowe	• QoL w zdefiniowanych punktach końcowych • toksyczność • ORR • PFS • OS
Analiza ITT	• Ocena skuteczności: ITT zachowana • Ocena bezpieczeństwa (Safety Population) Wszyscy pacjenci przydzieleni do grup terapeutycznych, którzy otrzymali leczenie
Utrata pacjentów z badania	• Bewacyzumab + ChT: 30 pacjentów rozpoczęło leczenie podtrzymujące • ChT (cisplatyna + pemetreksed): 44 pacjentów rozpoczęło leczenie podtrzymujące
Okres obserwacji	
Źródła finansowania	Badanie miało charakter akademicki i non-profit, promowane przez Gruppo Oncologico Italia Meridionale. Firma Eli Lilly wspierała badanie i dostarczała pemetreksed stosowany w leczeniu podtrzymującym (wszystkie pozostałe leki były zarejestrowane i refundowane do stosowania w praktyce klinicznej).
Identyfikatory badania	NCT01303926
Kryteria włączenia i wyłączenia do badania	
Kryteria włączenia	• Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony, nieleczonej chemioterapią NDRP w stadium IIIB lub IV. • Status sprawności według ECOG: 0–1. • Wiek: od 18 do 70 lat. • Choroba mierzalna zgodnie z kryteriami RECIST (wersja 1.1), która nie była wcześniej poddana radioterapii. • Oczekiwana długość życia > 12 tygodni. • Wystarczająca funkcja szpiku kostnego, nerek i wątroby. • Parametry krzepnięcia: INR ≤ 1,5 oraz APTT ≤ 1,5 razy górna granica normy laboratoryjnej.
Kryteria wyłączenia	• Mieszane nowotwory NDRP z dominującym komponentem płaskonabłonkowym. • Aktywujące mutacje EGFR.

Badanie ERACLE		
	• Historia krwioplucia. • Guz naciekający lub przylegający do dużych naczyń krwionośnych. • Przerzuty do mózgu, które nie były wcześniej leczone radioterapią. • Chemioterapia neoadiuwantowa lub adiuwantowa w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania. • Historia chorób serca. • Klinicznie istotny płyn w trzeciej przestrzeni (np. wodobrzusze, wysięk opłucnowy). • Stosowanie aspiryny (>325 mg/dzień), kłopidogrelu (>75 mg/dzień), dipirydamolu, tiklopidyny lub cilostazolu w ciągu 10 dni przed włączeniem. • Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze. • Historia zaburzeń zakrzepowych. • Inne aktywne nowotwory w momencie włączenia do badania.	
Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji, średnia n (%)	ChT (N = 60)	BEVA + ChT (N = 58)
Mediana wieku, lata		
Mediana (zakres)	60 (35-72)	62 (41-71)
Płeć		
Mężczyzna	42 (70)	45 (78)
Kobieta	18 (30)	13 (22)
Palenie tytoniu		
Palacz	42 (70)	35 (60)
Niepalący	13 (22)	16 (28)
Nieznany	5 (8)	7 (12)
Stan sprawności w skali ECOG		
0	47 (78)	46 (79)
1	13 (22)	12 (21)
Stadium zaawansowania choroby		
IIIB	3 (5)	4 (7)
IV	57 (95)	54 (93)
Typ histologiczny		
Gruczolakorak	58 (97)	56 (97)
Rak wielkokomórkowy	2 (3)	2 (3)
Charakterystyka interwencji		
	ChT	BEVA + ChT
Schemat leczenia	Ciplatyna (75mg/m ²) + pemetreksed (500 mg/m ² w dniu 1) co 3 tygodnie przez 6 cykli. W przypadku braku progresji choroby leczenie było kontynuowane w fazie podtrzymującej pemetreksedem (500 mg/m ² w dniu 1) co 3 tygodnie.	Karboplatynę (AUC 6 w dniu 1), paklitaksel (200 mg/m ² w dniu 1) oraz bewacyzumab (15 mg/kg w dniu 1) co 3 tygodnie przez 6 cykli. W przypadku braku progresji choroby leczenie było kontynuowane w fazie podtrzymującej bewacyzumabem (15 mg/kg w dniu 1) co 3 tygodnie.

Badanie ERACLE		
	Pacjenci otrzymywali doustnie kwas foliowy w dawce 400 mg dziennie oraz zastrzyk z witaminy B12 co 9 tygodni, począwszy od 1–2 tygodni przed pierwszą dawką leczenia aż do 3 tygodni po ostatniej dawce.	
Okres leczenia	Leczenie było kontynuowane w fazie podtrzymującej aż do progresji, niedopuszczalnej toksyczności lub śmierci	
Dodatkowe informacje	Redukcje dawek były przewidziane w protokole badania, a po ich dokonaniu nie było możliwości ponownego zwiększenia dawki. Dopuszczalne były maksymalnie 2 redukcje dawek. Leczenie było przerywane, jeśli nie mogło zostać podane po 3-tygodniowym opóźnieniu (czyli jeśli cykl trwał > 6 tygodni) z powodu toksyczności. W fazie podtrzymującej leczenia, pemetreksed lub bewacyzumab były kontynuowane jako monoterapia w każdej grupie w tej samej dawce, jaka była podana w ostatnim cyklu leczenia indukcyjnego. W przypadku progresji choroby decyzja o leczeniu drugiej linii była podejmowana według uznania badacza. Leczenie wspomagające, takie jak leki przeciwwymiotne, przetaczanie składników krwi, leki przeciwbólowe, antybiotyki, leki przeciwbiegunkowe, czynniki stymulujące kolonie granulocytów (z wyjątkiem profilaktyki pierwotnej) oraz leki erytropoetyczne, było dozwolone zgodnie z zaleceniami opartymi na dowodach naukowych.	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
OS	-	Mediana (95% CI), HR (95% CI)
PFS		
ORR	Ocena odpowiedzi na leczenie była przeprowadzana po 3. i 6. cyklu terapii oraz co 2 miesiące w fazie podtrzymującej, zgodnie z kryteriami RECIST.	j.w. Liczba i odsetek pacjentów
Bezpieczeństwo	Zdarzenia niepożądane i ich nasilenie. Wszystkie zdarzenia niepożądane były klasyfikowane zgodnie z wersją 3.0 NCI-CTCAE.	n zdarzeń, n (%)

Tabela 56. Charakterystyka badania PRONOUNCE

Badanie PRONOUNCE	
Podtyp badania według oceny AOTMIT	IIA
Ocena wg skali Cochrane (RoB-2)	Pewne zastrzeżenia
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (USA)
Metodyka	
Typ badania	Randomizowane badanie III fazy, bez zaślepienia (<i>open-label</i>)
Opis randomizacji	Pacjenci byli randomizowani zgodnie ze standardowymi protokołami. Randomizacja była stratyfikowana według: stadium zaawansowania choroby (M1a vs M1b), statusu sprawności według ECOG i płci. Pacjenci zostali przydzieleni w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej: - ChT (pemetreksed + karboplatyna) - Bewacyzumab + ChT
Zaślepienie	Bez zaślepienia (<i>open-label</i>)
Hipoteza badawcza	<i>Superiority</i>

Badanie PRONOUNCE	
Wielkość próby	Spośród 496 pacjentów poddanych randomizacji: - Bewacyzumab + ChT: 179 pacjentów przydzielono do grupy, 167 otrzymało leczenie - ChT (karboplatyna + pemetreksed): 182 pacjentów przydzielono do grupy, a 170 otrzymało leczenie
I-rzędowe punkty końcowe	G4PFS, zgodnie z CTCAE, jest złożonym punktem końcowym, który obejmuje zarówno wyniki dotyczące skuteczności, jak i bezpieczeństwa leczenia. Mierzone od randomizacji, najwcześniejsze wystąpienie jednego z następujących zdarzeń: zdarzenia niepożądanego stopnia 4, progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny — niezależnie od tego, czy zdarzenie prowadziło do przerwania leczenia.
II-rzędowe punkty końcowe	- PFS - OS - ORR - DCR – wskaźnik kontroli choroby (całkowita odpowiedź + częściowa odpowiedź + stabilna choroba) - Bezpieczeństwo
Analiza ITT	Ocena skuteczności: ITT zachowana Ocena bezpieczeństwa (Safety Population) Populacja leczonych
Utrata pacjentów z badania	- Bewacyzumab + ChT: 12 pacjentów nie rozpoczęło leczenia Przerwanie leczenia (175): progresja choroby (99), decyzja lekarza/pacjenta (29), zdarzenia niepożądane (31), zgon (12), inne (4) - ChT (cisplatyna + pemetreksed): 12 pacjentów nie rozpoczęło leczenia Przerwało leczenie (177): progresja choroby (115), decyzja lekarza/pacjenta (30), zdarzenia niepożądane (13), zgon (11), inne (8)
Okres obserwacji	Nie raportowano
Źródła finansowania	Eli Lilly and Company
Identyfikatory badania	NCT01303926
Kryteria włączenia i wyłączenia do badania	
Kryteria włączenia	- Dorośli pacjenci (≥18 lat) bez wcześniejszej chemioterapii, - Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony NDRP typu niepłaskonabłonkowego w stadium IV (zgodnie z wersją 7 klasyfikacji AJCC), - Status sprawności według ECOG: 0 lub 1, - Choroba mierzalna zgodnie z kryteriami RECIST, - Wystarczająca funkcja narządów, - Dopuszczalne były stabilne, leczone przerzuty do mózgu, - Pacjenci musieli kwalifikować się do leczenia pemetreksedem i bewacyzumabem, - Kobiety w wieku rozrodczym musiały mieć negatywny wynik testu ciążowego, - Wszyscy pacjenci, u których istniało ryzyko zajścia w ciążę, musieli stosować skuteczną antykoncepcję.
Kryteria wyłączenia	- Przeciwwskazania do stosowania pemetreksedu lub bewacyzumabu, - Radioterapia ogólna w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem badania, - Stereotaktyczna radioterapia mózgu w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem badania, - Duży zabieg chirurgiczny w ciągu 28 dni przed rozpoczęciem badania, - Mały zabieg chirurgiczny w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem badania, - Neurochirurgiczna resekcja lub biopsja mózgu w ciągu 3 miesięcy przed dniem 1 cyklu 1, - Stosowanie leku eksperymentalnego w ciągu 30 dni przed randomizacją, - Poważne współistniejące schorzenia, które mogłyby utrudnić przestrzeganie protokołu badania.

Badanie PRONOUNCE		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji, średnia n (%)	ChT (N = 60)	BEVA + ChT (N = 58)
Wiek, lata		
> 70	59 (32,4)	51 (28,5)
Płeć		
Kobieta	77 (42,3)	75 (41,9)
Rasa		
Biała	165 (90,7)	157 (87,7)
Afroamerykanie	11 (6,0)	20 (11,2)
Azjaci	4 (2,2)	0 (0,0)
Amerykańscy Indianie	0 (0,0)	2 (1,1)
Wiele	2 (1,1)	0 (0,0)
Palenie tytoniu		
Palający kiedykolwiek	164 (90,1)	172 (96,1)
Stan sprawności w skali ECOG		
0	85 (46,7)	84 (46,9)
1	96 (52,7)	95 (53,1)
Stadium zaawansowania choroby		
IV	181 (99,5)	179 (100,0)
M1a	52 (28,6)	53 (29,6)
Typ histologiczny		
Gruczołakorak	152 (83,5)	137 (76,5)
Rak wielkokomórkowy	1 (0,5)	9 (5,0)
Inny lub nieokreślony	28 (15,4)	33 (18,4)
Bram wcześniej leczonych przerzutów do mózgu	159 (87,4)	147 (82,1)
Charakterystyka interwencji		
	ChT	BEVA + ChT
Schemat leczenia	Pemetreksed (500 mg/m ²) + karboplatyna (AUC 6, od 31 grudnia 2010 roku maksymalna dawka: 900 mg), zgodnie ze standardowymi protokołami. Standardowe protokoły obejmowały suplementację witaminą B12 i kwasem foliowym oraz premedykację deksametazonem.	Paklitaksel (200 mg/m ²) + karboplatyna (AUC 6, od 31 grudnia 2010 roku maksymalna dawka: 900 mg) + bewacyzumab (15 mg/kg). Standardowe protokoły obejmowały premedykację deksametazonem w obu ramionach oraz dodatkową standardową profilaktykę przeciw reakcjom alergicznym

Badanie PRONOUNCE		
	Po czterech cyklach terapii indukcyjnej (co 21 dni), leczenie podtrzymujące było kontynuowane.	zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego paklitakselu. Po czterech cyklach terapii indukcyjnej (co 21 dni), leczenie podtrzymujące było kontynuowane.
Okres leczenia	Leczenie podtrzymujące było kontynuowane aż do progresji choroby lub nietolerancji leczenia.	
Dodatkowe informacje	Wszelkie wymagane redukcje dawek, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego dla każdego leku lub schematu, były utrzymywane do końca udziału pacjenta w badaniu zgodnie z kryteriami CTCAE. Dopuszczalne były maksymalnie dwie redukcje dawek przed zakończeniem terapii badania. Dawki bewacyzumabu nie były redukowane z powodu toksyczności, ale jego podawanie było przerywane w przypadku nierozwiązanych zdarzeń niepożądanych.	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
OS	-	Mediana (95% CI), HR (95% CI)
PFS	-	j.w.
ORR	-	Liczba i odsetek pacjentów
Bezpieczeństwo	Maksymalny stopień zdarzeń niepożądanych (CTCAE) dla zdarzeń laboratoryjnych i pozostałych, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, hospitalizacje, transfuzje oraz stosowanie leków towarzyszących	n zdarzeń, n (%)

13.3. Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy

13.3.1. Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

13.3.1.1. Opis skali RoB2

Poniżej zamieszczono formularz oceny ryzyka błędu systematycznego wg skali *Risk of Bias 2* (RoB2) zalecanej przez *Cochrane Collaboration* [8].

Tabela 57. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)	
Szczegóły badania:	
Referencja	
Projekt badania	☐ ☒ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych ☐ ☒ Badanie z randomizacją klastrową w grupach równoległych ☐ ☒ Badanie typu cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje zdefiniowane są następująco:	
Interwencja	
Komparator	

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:		
Odpowiedź		
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.		
Odpowiedź		
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: (przynajmniej 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) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania ☐ Protokół badania ☐ Plan analizy statystycznej (SAP) ☐ Zapis rejestru badań niekomercyjnych (np. zapis <i>ClinicalTrials.gov</i>) ☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. zapis w rejestrze badań klinicznych GSK, <i>GSK Clinical Study Register</i>) ☐ „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. <i>NIH RePORTER</i> lub <i>Research Councils UK Gateway to Research</i>) ☐ Osobista komunikacja z badaczem ☐ Osobista komunikacja ze sponsorem	
Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia RoB2		
Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN / N / BI)
Domena 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?		T / PT / PN / N / BI
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T / PT / PN / N / BI
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalny
Domena 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		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 / 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?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND / 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 / T / PT / PN / N / BI
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		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 / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalny
Domena 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?		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 / T / PT / PN / N / BI

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN</u> : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		ND / T / PT / PN / N / BI
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI</u> : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
<u>Opcjonalnie</u> : Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalny
Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?		T / PT / PN / N / BI
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?		T / PT / PN / N / BI
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI</u> : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		ND / T / PT / PN / N / BI
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI</u> : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		ND / T / PT / PN / N / BI
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI</u> : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
<u>Opcjonalnie</u> : Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalny
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?		T / PT / PN / N / BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ... wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skał, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?		T / PT / PN / N / BI

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
5.3. ... wielu możliwych analiz danych?		T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalny
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jakie jest ogólne przewidywalne ryzyko błędu systematycznego?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalne

Oznaczenia: T – tak; PT – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy.

Tabela 58. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2–badanie GEMSTONE-302

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)	
Szczegóły badania:	
Referencja	GEMSTONE-302
Projekt badania	☒ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje zdefiniowane są następująco:	
Interwencja	Sugemalimab + ChT
Komparator	ChT
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:	
Odpowiedź	Przeżycie wolne od progresji (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.	
Odpowiedź	HR = 0,49 (95% CI: 0,39–0,60)
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	☒ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie: (przynajmniej jedno musi być sprawdzone)	☒ Nie dotyczy
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	☒ Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania ☒ Protokół badania ☒ Zapis rejestru badań niekomercyjnych (np. zapis <i>ClinicalTrials.gov</i>) ☒ „Szara literatura” (np. niepublikowane prace) ☒ Abstrakty/postery konferencyjne dot. badania

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
	☐ ☒ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)	
Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia RoB2		
Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN / N / BI)
Domena 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Randomizacja była przeprowadzona w stosunku 2:1 przy użyciu metody randomizacji blokowej ze stratyfikacją (rozmiar bloków wynosił mieszankę trzech i sześciu, z losową kolejnością w każdym stratum). Badacze lub wyznaczeni pracownicy rejestrowali pacjentów i przydzielali ich zgodnie z kodem randomizacji uzyskanym z interaktywnego systemu głosowo-internetowego (IVRS).	T
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Badacze, pacjenci i sponsor byli zaślepieni co do przypisania leczenia, a przydział został ujawniony sponsorowi po zakończeniu analizy pośredniej, przy czym badacze i pacjenci pozostali w dalszym ciągu zaślepieni. Przez cały czas trwania badania badacze i sponsor byli również zaślepieni co do ekspresji PD-L1.	T
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Charakterystyki demograficzne i wyjściowe cechy choroby były dobrze zrównoważone w obu grupach.	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?		
Domena 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie było podwójnie zaślepiene. Sugemalimab i placebo były pakowane i oznakowane w identyczny sposób, aby personel badania pozostał nieświadomy przypisania leczenia. Badacze, pacjenci i sponsor byli zaślepieni co do przypisania leczenia, a przydział został ujawniony sponsorowi po zakończeniu analizy pośredniej, przy czym badacze i pacjenci pozostali w dalszym ciągu zaślepieni. Przez cały czas trwania badania badacze i sponsor byli również zaślepieni co do ekspresji PD-L1.	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: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
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 zgodna z zasadą intention-to-treat (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
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		
Domena 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Czas przeżycia wolny od progresji (PFS) oraz całkowity czas przeżycia (OS) analizowano w populacji zgodnej z zasadą intention-to-treat (ITT), która obejmowała wszystkich pacjentów przypisanych losowo.	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
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?		
Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?	Dla głównego punktu końcowego, jakim był czas przeżycia wolny od progresji (PFS) oceniany przez badaczy, zastosowano stratyfikowany model Coxa do oszacowania hazard ratio (HR) z 95% przedziałami ufności (CI). Czynniki stratyfikacyjne były takie same jak w przypadku randomizacji. Do oszacowania mediany czasu przeżycia wolnego od progresji z 95% CI użyto metody Kaplana-Meiera, a do obliczenia wartości p zastosowano stratyfikowany test log-rank. Punkty końcowe wtórne obejmowały PFS oceniany przez badaczy u pacjentów z ekspresją PD-L1 co najmniej 1% oraz PFS	PN

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
	oceniany przez zaślepiiony, niezależny centralny komitet oceniający (BICR). Przedstawiono wyniki zarówno PFS ocenianego przez badaczy, jak i przez BICR.	
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	Badacze, pacjenci i sponsor byli zaślepieni co do przypisania leczenia, a przydział został ujawniony sponsorowi po zakończeniu analizy pośredniej, przy czym badacze i pacjenci pozostali w dalszym ciągu zaślepieni.	PN
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?	Badacze, pacjenci i sponsor byli zaślepieni co do przypisania leczenia, a przydział został ujawniony sponsorowi po zakończeniu analizy pośredniej, przy czym badacze i pacjenci pozostali w dalszym ciągu zaślepieni.	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
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		
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?	Dane zostały przeanalizowane zgodnie z planem analizy statystycznej.	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?		PN
5.3. ... wielu możliwych analiz danych?		PN
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jak jest ogólne przewidywalne ryzyko błędu systematycznego?		

Oznaczenia: T – tak; PT – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy.

Tabela 59. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2–badanie KEYNOTE-024

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
Szczegóły badania:		
Referencja	KEYNOTE-024	
Projekt badania	☒ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje zdefiniowane są następująco:		
Interwencja	Pembrolizumab	
Komparator	ChT	
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:		
Odpowiedź	Przeżycie wolne od progresji (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.		
Odpowiedź	HR = 0,50 (95% CI: 0,39–0,65)	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	☒ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie: (przynajmniej jedno musi być sprawdzone)	☒ Nie dotyczy	
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	☒ Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania ☒ Protokół badania ☒ Zapis rejestru badań niekomercyjnych (np. zapis <i>ClinicalTrials.gov</i>) ☒ „Szara literatura” (np. niepublikowane prace) ☒ Abstrakty/postery konferencyjne dot. badania ☒ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)	
Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia RoB2		
Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN / N / BI)
Domena 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Pacjenci zostali losowo przydzieleni, jednak nie podano szczegółów dotyczących sekwencji przydzielenia.	T
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		BI
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		N
Ocena ryzyka błędu	Pacjenci zostali losowo przydzieleni, jednak nie podano szczegółów dotyczących sekwencji przydzielenia. Nie stwierdzono istotnych różnic w charakterystyce wyjściowej. Pacjenci byli randomizowani, ale szczegóły dotyczące randomizacji są	Niskie

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
	niejasne. Biorąc jednak pod uwagę brak istotnych różnic w charakterystyce wyjściowej, ryzyko stronniczości jest prawdopodobnie niskie.	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?		
Domena 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie typu open-label.	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?	Nie jest jasne, czy odchylenia wynikały z kontekstu badania.	BI
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: 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?	Wynik oceniano w populacji zgodnej z zasadą ITT (<i>intention to treat</i>).	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	Badanie typu <i>open-label</i> . Nie jest jasne, czy odchylenia wynikały z kontekstu badania. Wynik oceniano w populacji zgodnej z zasadą ITT (<i>intention to treat</i>). Uczestnicy oraz osoby prowadzące interwencję były świadome przydzielenia do grup, a brak informacji, czy wystąpiły odchylenia od zamierzonej interwencji z powodu kontekstu badania.	Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		
Domena 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	-	T

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
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	Do analizy uwzględniono wszystkich zrandomizowanych pacjentów.	Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?		
Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?	Ocena przeprowadzona przez niezależny komitet (IRC) zgodnie z kryteriami RECIST v1.1.	N
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	Wynik był mierzony w taki 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?	Badanie typu <i>open-label</i> .	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	Badanie typu <i>open-label</i> .	Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		
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?	Istniał wcześniej określony plan analizy statystycznej.	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ... wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skał, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?		N
5.3. ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu	-	Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jakiek jest ogólne przewidywalne ryzyko błędu systematycznego?		

Oznaczenia: T – tak; PT – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy.

Tabela 60. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2–badanie KEYNOTE-042

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)				
Szczegóły badania:				
Referencja	KEYNOTE-042			
Projekt badania	☒ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych			
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje zdefiniowane są następująco:				
Interwencja	Pembrolizumab			
Komparator	ChT			
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:				
Odpowiedź	Przeżycie wolne od progresji (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.				
Odpowiedź	HR = 0,86 (95% CI: 0,72–1,02)			
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	☒ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)			
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie: (przynajmniej jedno musi być sprawdzone)	☒ Nie dotyczy			
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	☒ Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania ☒ Protokół badania ☒ Zapis rejestru badań niekomercyjnych (np. zapis <i>ClinicalTrials.gov</i>) ☒ „Szara literatura” (np. niepublikowane prace) ☒ Abstrakty/postery konferencyjne dot. badania ☒ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)			
Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia RoB2				
Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN / N / BI)		
Domena 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji				
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Sekwencja przydziału była losowa i przeprowadzona za pomocą	T		
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	interaktywnego systemu głosowego oraz zintegrowanego systemu odpowiedzi internetowej.	T		

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Nie stwierdzono istotnych różnic w charakterystyce wyjściowej między grupami.	N
Ocena ryzyka błędu	Sekwencja przydziatu była losowa i przeprowadzona za pomocą interaktywnego systemu głosowego oraz zintegrowanego systemu odpowiedzi internetowej. Nie stwierdzono istotnych różnic w charakterystyce wyjściowej między grupami. Losowa sekwencja przydziatu za pomocą systemu odpowiedzi internetowej, przy braku istotnych różnic w charakterystyce wyjściowej.	Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?		
Domena 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie typu open-label.	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?	Autorzy zauważają, że odchylenia od protokołu odnotowano jedynie u 1% pacjentów, co sugeruje, że tak nieliczne odchylenia prawdopodobnie wynikały z kontekstu badania.	PN
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: 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?	Analizy przeprowadzono w populacji zgodnej z zasadą ITT (<i>intention to treat</i>).	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	Badanie miało charakter otwarty. Autorzy zauważają, że odchylenia od protokołu odnotowano jedynie u 1% pacjentów, co sugeruje, że tak nieliczne odchylenia prawdopodobnie wynikały z kontekstu badania.	Niskie

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
	Analizy przeprowadzono w populacji zgodnej z zasadą ITT (<i>intention to treat</i>). Uczestnicy, opiekunowie oraz osoby prowadzące interwencje były świadome przydziału do grup podczas badania, a brak informacji, czy wystąpiły odchylenia od zamierzonej interwencji z powodu kontekstu badania.	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		
Domena 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	-	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	Do analizy włączono wszystkich zrandomizowanych pacjentów.	Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?		
Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?	Do oceny wyniku użyto zaślepionego, niezależnego komitetu oceniającego. zgodnie z kryteriami RECIST v1.1.	N
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	Wynik był mierzony w taki sam sposób we wszystkich grupach.	PN
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?	Badanie typu open-label.	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
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
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?	Badanie przeprowadzono zgodnie z protokołem oraz planem analizy statystycznej.	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?		N
5.3. ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu	Badanie przeprowadzono zgodnie z protokołem oraz planem analizy statystycznej. PFS nie mogło być analizowane w inny sposób.	Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu	-	Niskie
Opcjonalnie: Jakie jest ogólne przewidywalne ryzyko błędu systematycznego?		

Oznaczenia: T – tak; PT – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy.

Tabela 61. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2–badanie KEYNOTE-189

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)	
Szczegóły badania:	
Referencja	KEYNOTE-189
Projekt badania	☐ ☒ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje zdefiniowane są następująco:	
Interwencja	Pembrolizumab + ChT
Komparator	ChT
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:	
Odpowiedź	Przeżycie wolne od progresji (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.	
Odpowiedź	HR = 0,50 (95% CI: 0,42–0,60)
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	☐ ☒ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy	☐ ☒ Nie dotyczy

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
ocenie: (przynajmniej jedno musi być sprawdzone)		
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	☒ Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania ☒ Protokół badania ☒ Zapis rejestru badań niekomercyjnych (np. zapis <i>ClinicalTrials.gov</i>) ☒ „Szara literatura” (np. niepublikowane prace) ☒ Abstrakty/postery konferencyjne dot. badania ☒ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)	
Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia RoB2		
Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN / N / BI)
Domena 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Randomizacja została przeprowadzona za pomocą zintegrowanego interaktywnego systemu głosowego i internetowego (IVRS/IWRS).	T
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		N
Ocena ryzyka błędu	Randomizacja została przeprowadzona za pomocą zintegrowanego interaktywnego systemu głosowego i internetowego (IVRS/IWRS). Nie stwierdzono istotnych różnic w charakterystyce wyjściowej.	Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?		
Domena 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie typu open-label.	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: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była I/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?	Zastosowano analizę zgodną z zasadą <i>intention to treat</i> (ITT).	N

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
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?	Zastosowano możliwość <i>cross-over</i> (przejścia pacjentów między grupami).	PN
Ocena ryzyka błędu	Badanie typu <i>open-label</i> . Zastosowano analizę zgodną z zasadą <i>intention to treat</i> (ITT). Zastosowano możliwość <i>cross-over</i> (przejścia pacjentów między grupami). Uczestnicy oraz osoby prowadzące interwencję nie były świadome przydzielenia do grup podczas badania, a uczestnicy nie przestrzegali przypisanego schematu interwencji.	Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		
Domena 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	-	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	Do analizy uwzględniono wszystkich zrandomizowanych pacjentów.	Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?		
Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?	Do oceny wyniku użyto zaślepionego, niezależnego komitetu oceniającego zgodnie z kryteriami RECIST v1.1.	N
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	Wynik był mierzony w taki 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?	Badanie typu <i>open-label</i> . Do oceny wyniku użyto zaślepionego, niezależnego komitetu oceniającego (IRC) zgodnie z kryteriami RECIST v1.1.	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		ND

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		
Ocena ryzyka błędu		Niskie
<u>Opcjonalnie:</u> Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		
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?	Dane zostały przeanalizowane zgodnie z wcześniej określonym protokołem.	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ... wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skał, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?		N
5.3. ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
<u>Opcjonalnie:</u> Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu	-	Niskie
<u>Opcjonalnie:</u> Jak jest ogólne przewidywalne ryzyko błędu systematycznego?		

Oznaczenia: T – tak; PT – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy.

Tabela 62. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2–badanie KEYNOTE-407

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)	
Szczegóły badania:	
Referencja	KEYNOTE-407
Projekt badania	☐ ☒ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje zdefiniowane są następująco:	
Interwencja	Pembrolizumab + ChT
Komparator	ChT
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:	
Odpowiedź	Przeżycie wolne od progresji (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.	
Odpowiedź	HR = 0,62 (95% CI: 0,52–0,74)
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	☐ ☒ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz	☐ ☒ Nie dotyczy

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie: (przynajmniej jedno musi być sprawdzone)		
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	☒ Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania ☒ Protokół badania ☒ Zapis rejestru badań niekomercyjnych (np. zapis <i>ClinicalTrials.gov</i>) ☒ „Szara literatura” (np. niepublikowane prace) ☒ Abstrakty/postery konferencyjne dot. badania ☒ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)	
Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia RoB2		
Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN / N / BI)
Domena 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Randomizacja została przeprowadzona za pomocą interaktywnego systemu głosowego oraz zintegrowanego systemu odpowiedzi internetowej (IVRS/IWRS).	T
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Nie stwierdzono istotnych różnic w charakterystyce wyjściowej.	N
Ocena ryzyka błędu	Randomizacja została przeprowadzona za pomocą interaktywnego systemu głosowego oraz zintegrowanego systemu odpowiedzi internetowej (IVRS/IWRS). Nie stwierdzono istotnych różnic w charakterystyce wyjściowej.	Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?		
Domena 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie miało charakter podwójnie zaślepiiony.	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		N
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI</u> : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		ND
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT</u> : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia od przypisanej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Przeprowadzono analizy zgodne z zasadą ITT (<i>intention to treat</i>).	N
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?		PN
Ocena ryzyka błędu	Badanie miało charakter podwójnie zaślepiiony. Przeprowadzono analizy zgodne z zasadą ITT (<i>intention to treat</i>).	Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		
Domena 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	-	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	Do analizy włączono wszystkich zrandomizowanych pacjentów.	Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?		
Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?	Do oceny wyniku użyto zaślepionego, niezależnego komitetu oceniającego (IRC) zgodnie z kryteriami RECIST v1.1.	N
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	Do oceny wyniku użyto zaślepionego, niezależnego komitetu oceniającego.	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

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		
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?	Wcześniej określony plan analizy/protokół.	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?		N
5.3. ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu	Wcześniej określony plan analizy/protokół.	Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu	-	Niskie
Opcjonalnie: Jakie jest ogólne przewidywalne ryzyko błędu systematycznego?		

Oznaczenia: T – tak; PT – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy.

Tabela 63. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2–badanie Checkmate 9LA

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)	
Szczegóły badania:	
Referencja	Checkmate 9LA
Projekt badania	☐ ☒ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje zdefiniowane są następująco:	
Interwencja	Nivolumab + Ipilimumab + ChT
Komparator	ChT
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:	
Odpowiedź	Przeżycie wolne od progresji (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.	
Odpowiedź	HR = 0,70 (95% CI: 0,59–0,82)
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	☐ ☒ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy	☐ ☒ Nie dotyczy

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
ocenie: (przynajmniej jedno musi być sprawdzone)		
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	☐ ☒ Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania ☐ ☒ Protokół badania ☐ ☒ Zapis rejestru badań niekomercyjnych (np. zapis <i>ClinicalTrials.gov</i>) ☐ ☒ „Szara literatura” (np. niepublikowane prace) ☐ ☒ Abstrakty/postery konferencyjne dot. badania ☐ ☒ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)	
Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia RoB2		
Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN / N / BI)
Domena 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Randomizacja poprzez interaktywny system odpowiedzi internetowej; brak dowodów, by badacze/uczestnicy znali przydziały z wyprzedzeniem.	T
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnych różnic w cechach początkowych.	N
Ocena ryzyka błędu	Randomizacja poprzez interaktywny system odpowiedzi internetowej; brak dowodów, by badacze/uczestnicy znali przydziały z wyprzedzeniem. Brak istotnych różnic w cechach początkowych.	Niskie
<u>Opcjonalnie:</u> Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?		
Domena 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie <i>open-label</i> .	T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI:</u> Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		BI
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT:</u> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza <i>intention-to-treat</i> .	T

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
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	Badanie typu <i>open-label</i> . Analiza <i>intention-to-treat</i> . Uczestnicy i podający leczenie znali przydziały; nie wiadomo, czy wystąpiły odchylenia od interwencji wynikające z kontekstu badania.	Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		
Domena 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?		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 I/PT/BI : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?		
Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?	PFS zostało określone przez zaślepioną, niezależną, centralną ocenę zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami RECIST v1.1.	N
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	Wynik był mierzony 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?		BI
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była I/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 I/PT/BI : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		
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?		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?		N
5.3. ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jak jest ogólne przewidywalne ryzyko błędu systematycznego?		

Oznaczenia: T – tak; PT – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy.

Tabela 64. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2–badanie NIPPON

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)	
Szczegóły badania:	
Referencja	NIPPON
Projekt badania	☐ ☒ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje zdefiniowane są następująco:	
Interwencja	Pembrolizumab + ChT
Komparator	Nivolumab + Ipilimumab + ChT
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:	
Odpowiedź	Przeżycie wolne od progresji (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.	
Odpowiedź	HR = 0,95 (95% CI: 0,73–1,25)
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	☐ ☒ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie: (przynajmniej jedno musi być sprawdzone)	☐ ☒ Nie dotyczy

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	☒ Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania ☒ Protokół badania ☒ Zapis rejestru badań niekomercyjnych (np. zapis <i>ClinicalTrials.gov</i>) ☒ „Szara literatura” (np. niepublikowane prace) ☒ Abstrakty/postery konferencyjne dot. badania ☒ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)	
Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia RoB2		
Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN / N / BI)
Domena 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Zastosowano metodę minimalizacji. Szczegółowe procedury randomizacji nie były przekazywane badaczom w uczestniczących ośrodkach.	T
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Charakterystyki pacjentów były podobne w obu grupach.	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?		
Domena 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Pacjenci, badacze oraz Komitet Monitorowania Danych i Bezpieczeństwa JCOG nie byli zaślepieni co do przydziału leczenia.	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?		PN
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: 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?		N
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?		PN
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		
Domena 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza zgodna z zasadą intention-to-treat (ITT) dla całkowitego czasu przeżycia (OS) i czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS).	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
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?		
Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?	Odpowiedź guza była oceniana przez badaczy zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w nowotworach litych (RECIST, wersja 1.1). W ocenie odpowiedzi guza nie brał udziału żaden niezależny komitet. Biorąc pod uwagę, że badanie miało charakter otwarty, istnieje ryzyko wystąpienia stronniczości.	PN
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?		PN
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?	Badanie open-label, ocena przeprowadzona wyłącznie przez badaczy.	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?		T
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?		PN
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		
Domena 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym		PT

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene 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?		PN
5.3. ... wielu możliwych analiz danych?		PN
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jakiek jest ogólne przewidywalne ryzyko błędu systematycznego?		

Oznaczenia: T – tak; PT – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy.

Tabela 65. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2–badanie IMPOWER-110

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)	
Szczegóły badania:	
Referencja	IMPOWER-110
Projekt badania	☐ ☒ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje zdefiniowane są następująco:	
Interwencja	Atezolizumab
Komparator	ChT
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:	
Odpowiedź	Przeżycie wolne od progresji (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.	
Odpowiedź	HR = 0,62 (95% CI: 0,48–0,81)
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	☐ ☒ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie: (przynajmniej jedno musi być sprawdzone)	☐ ☒ Nie dotyczy
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	☒ Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania ☒ Protokół badania ☒ Zapis rejestru badań niekomercyjnych (np. zapis <i>ClinicalTrials.gov</i>) ☒ „Szara literatura” (np. niepublikowane prace) ☒ Abstrakty/postery konferencyjne dot. badania

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
	☐ ☒ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)	
Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia RoB2		
Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN / N / BI)
Domena 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Badanie było randomizowane, ale szczegóły randomizacji są niejasne.	T
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		BI
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Charakterystyki wyjściowe były stosunkowo podobne.	N
Ocena ryzyka błędu	Badanie było randomizowane, ale szczegóły randomizacji są niejasne. Charakterystyki wyjściowe były stosunkowo podobne.	Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?		
Domena 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie typu <i>open-label</i> .	T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI</u> : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Niejasne, czy wystąpiły jakiegokolwiek odchylenia od protokołu.	BI
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT</u> : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Zastosowano analizę zgodną z zasadą ITT (<i>intention to treat</i>).	N
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI</u> : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		PN
Ocena ryzyka błędu	Badanie typu <i>open-label</i> . Niejasne, czy wystąpiły jakiegokolwiek odchylenia od protokołu. Zastosowano analizę zgodną z zasadą ITT (<i>intention to treat</i>).	Pewne zastrzeżenia

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		
Domena 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	-	T
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI</u> : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3 <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN</u> : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI</u> : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		ND
Ocena ryzyka błędu	W analizie uwzględniono wszystkich randomizowanych pacjentów.	Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?		
Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?	Niezależna ocena zgodnie z RECIST v1.1.	N
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	Wynik był mierzony w taki sam sposób we wszystkich grupach.	PN
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI</u> : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie typu <i>open-label</i> .	T
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI</u> : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Wynik PFS mógł nie być zależny od świadomości rodzaju otrzymanej interwencji.	PN
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI</u> : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		
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?	Analizy danych przeprowadzono zgodnie z protokołem.	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ... wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skał, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Nie jest możliwe zmierzenie PFS w inny sposób.	N

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
5.3. ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu	Analizy danych przeprowadzono zgodnie z protokołem.	Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jak jest ogólne przewidywalne ryzyko błędu systematycznego?		

Oznaczenia: T – tak; PT – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy.

Tabela 66. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2–badanie EMPOWER Lung 1

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)	
Szczegóły badania:	
Referencja	EMPOWER Lung 1
Projekt badania	☐ ☒ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje zdefiniowane są następująco:	
Interwencja	Cemiplimab
Komparator	ChT
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:	
Odpowiedź	Przeżycie wolne od progresji (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.	
Odpowiedź	HR = 0,50 (95% CI: 0,41–0,61)
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	☐ ☒ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie: (przynajmniej jedno musi być sprawdzone)	☐ ☒ Nie dotyczy
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	☒ Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania ☒ Protokół badania ☒ Zapis rejestru badań niekomercyjnych (np. zapis <i>ClinicalTrials.gov</i>) ☒ „Szara literatura” (np. niepublikowane prace) ☒ Abstrakty/postery konferencyjne dot. badania ☒ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia RoB2		
Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN / N / BI)
Domena 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Badanie było randomizowane, ale szczegóły są niejasne.	T
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		BI
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Charakterystyki wyjściowe były stosunkowo podobne.	N
Ocena ryzyka błędu	Badanie było randomizowane, ale szczegóły są niejasne. Charakterystyki wyjściowe były stosunkowo podobne.	Niskie
<u>Opcjonalnie:</u> Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?		
Domena 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie było randomizowane, ale szczegóły są niejasne.	T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		BI
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI:</u> Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Charakterystyki wyjściowe były stosunkowo podobne.	N
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT:</u> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	Badanie było randomizowane, ale szczegóły są niejasne. Charakterystyki wyjściowe były stosunkowo podobne.	Niskie
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	Badanie było randomizowane, ale szczegóły są niejasne.	T
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		BI
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</u> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	Charakterystyki wyjściowe były stosunkowo podobne.	N
Ocena ryzyka błędu	Badanie było randomizowane, ale szczegóły są niejasne. Charakterystyki wyjściowe były stosunkowo podobne.	Niskie

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		
Domena 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	-	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	W analizie uwzględniono wszystkich randomizowanych pacjentów.	Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?		
Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?	Ocena IRC oparta na RECIST v1.1.	N
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	Wynik był mierzony w taki sam sposób we wszystkich grupach.	PN
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?	Do oceny wyniku użyto zaślepionego, niezależnego komitetu oceniającego.	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
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		
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?	Dane zostały przeanalizowane zgodnie z planem analizy statystycznej.	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ... wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skał, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?		N

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
5.3. ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu	Dane zostały przeanalizowane zgodnie z planem analizy statystycznej.	Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu	-	Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jak jest ogólne przewidywalne ryzyko błędu systematycznego?		

Oznaczenia: T – tak; PT – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy.

Tabela 67. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2–badanie EMPOWER LUNG-3

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)	
Szczegóły badania:	
Referencja	EMPOWER Lung 3
Projekt badania	☒ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje zdefiniowane są następująco:	
Interwencja	Cemiplimab + ChT
Komparator	ChT
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:	
Odpowiedź	Przeżycie wolne od progresji (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.	
Odpowiedź	HR = 0,48 (95% CI: 0,37–0,62)
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	☒ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie: (przynajmniej jedno musi być sprawdzone)	☒ Nie dotyczy
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	☒ Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania ☒ Protokół badania ☒ Zapis rejestru badań niekomercyjnych (np. zapis <i>ClinicalTrials.gov</i>) ☒ „Szara literatura” (np. niepublikowane prace) ☒ Abstrakty/postery konferencyjne dot. badania ☒ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia RoB2		
Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN / N / BI)
Domena 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Każdemu pacjentowi, który podpisze formularz świadomej zgody (ICF), zostanie przydzielony numer pacjenta i będzie on monitorowany centralnie, zgodnie z opisem w podręczniku systemu interaktywnej odpowiedzi głosowej (IVRS)/interaktywnego systemu odpowiedzi internetowej (IWRS).	T
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Wyjściowe charakterystyki pacjentów były generalnie dobrze zrównoważone pomiędzy dwiema grupami leczenia, podobnie jak w całej populacji z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$.	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
<u>Opcjonalnie:</u> Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?		
Domena 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Cemiplimab był przygotowywany przez niezaślepiętego farmaceutę w każdym ośrodku; pacjenci, główni badacze oraz pozostali personel ośrodka badawczego pozostawali zaślepieni co do wszystkich randomizacji.	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		N
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI:</u> Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		ND
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT:</u> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia od przypisanej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	Analiza zgodna z zasadą <i>intention-to-treat</i> (ITT).	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		T
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</u> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
<u>Opcjonalnie:</u> Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
Domena 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza zgodna z zasadą <i>intention-to-treat</i> (ITT).	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/Bł: 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/Bł: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
<i>Opcjonalnie:</i> Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?		
Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?	Czas przeżycia wolny od progresji (PFS) był określany przez zaślepiiony, niezależny komitet oceniający (IRC).	N
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?		N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/Bł: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie typu <i>open-label</i> .	N
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/Bł: 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/Bł: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
<i>Opcjonalnie:</i> Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		
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?	Dane zostały przeanalizowane zgodnie z planem analizy statystycznej.	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?		N
5.3. ... wielu możliwych analiz danych?		PN

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jak jest ogólne przewidywalne ryzyko błędu systematycznego?		

Oznaczenia: T – tak; PT – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy.

Tabela 68. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2–badanie POSEIDON

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
Szczegóły badania:		
Referencja	POSEIDON	
Projekt badania	☐ ☒ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje zdefiniowane są następująco:		
Interwencja	Durvalumab ± Tremelimumab + ChT	
Komparator	ChT	
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:		
Odpowiedź	Przeżycie wolne od progresji (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.		
Odpowiedź	HR = 0,72 (95% CI: 0,60–0,86)	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	☐ ☒ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie: (przynajmniej jedno musi być sprawdzone)	☐ ☒ Nie dotyczy	
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	☐ ☒ Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania ☐ ☒ Protokół badania ☐ ☒ Zapis rejestru badań niekomercyjnych (np. zapis <i>ClinicalTrials.gov</i>) ☐ ☒ „Szara literatura” (np. niepublikowane prace) ☐ ☒ Abstrakty/postery konferencyjne dot. badania ☐ ☒ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)	
Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia RoB2		
Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN / N / BI)
Domena 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Było to badanie randomizowane, ale szczegóły randomizacji są niejasne.	T

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		BI
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Charakterystyki wyjściowe były stosunkowo podobne.	N
Ocena ryzyka błędu	Było to badanie randomizowane, ale szczegóły randomizacji są niejasne. Charakterystyki wyjściowe były stosunkowo podobne. Szczegóły randomizacji są niejasne, ale prawdopodobnie nie stanowią problemu, ponieważ charakterystyki wyjściowe były stosunkowo podobne.	Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?		
Domena 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie typu <i>open-label</i> .	T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI</u> : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		N
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT</u> : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Zastosowano analizę zgodną z zasadą <i>intention to treat</i> .	T
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI</u> : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		ND
Ocena ryzyka błędu	Badanie miało charakter otwarty. Zastosowano analizę zgodną z zasadą <i>intention to treat</i> .	Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		
Domena 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub	-	T

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?		
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI</u> : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3 <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN</u> : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI</u> : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		ND
Ocena ryzyka błędu	Uwzględniono wszystkich zrandomizowanych pacjentów.	Niskie
<u>Opcjonalnie</u> : Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?		
Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?	Zasłепiona, niezależna ocena centralna zgodnie z RECIST v1.1.	N
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	Wynik był mierzony w taki sam sposób we wszystkich grupach.	N
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI</u> : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie typu <i>open-label</i> .	T
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI</u> : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		N
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI</u> : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
<u>Opcjonalnie</u> : Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		
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?	Dane zostały przeanalizowane zgodnie z planem analizy statystycznej.	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ... wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skał, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?		N
5.3. ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
<u>Opcjonalnie</u> : Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu	-	Niskie
Opcjonalnie: Jakiek jest ogólne przewidywalne ryzyko błędu systematycznego?		

Oznaczenia: T – tak; PT – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy.

Tabela 69. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2–badanie IMPOWER-130

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)				
Szczegóły badania:				
Referencja	IMPOWER-130			
Projekt badania	☐ ☒ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych			
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje zdefiniowane są następująco:				
Interwencja	Atezolizumab + ChT			
Komparator	ChT			
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:				
Odpowiedź	Przeżycie wolne od progresji (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.				
Odpowiedź	HR = 0,64 (95% CI: 0,54–0,77)			
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	☐ ☒ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)			
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie: (przynajmniej jedno musi być sprawdzone)	☐ ☒ Nie dotyczy			
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	☒ Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania ☒ Protokół badania ☒ Zapis rejestru badań niekomercyjnych (np. zapis <i>ClinicalTrials.gov</i>) ☒ „Szara literatura” (np. niepublikowane prace) ☒ Abstrakty/postery konferencyjne dot. badania ☒ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)			
Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia RoB2				
Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN / N / BI)		
Domena 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji				
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Randomizacja została przeprowadzona za pomocą interaktywnego systemu głosowego lub internetowego.	T		
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T		

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Różnice w charakterystyce wyjściowej były podobne we wszystkich grupach.	N
Ocena ryzyka błędu	Randomizacja została przeprowadzona za pomocą interaktywnego systemu głosowego lub internetowego. Różnice w charakterystyce wyjściowej były podobne we wszystkich grupach.	Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?		
Domena 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie typu <i>open-label</i> .	T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI</u> : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Autorzy nie raportują odchyłeń wynikających z kontekstu badania.	PN
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT</u> : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Przeprowadzono analizę zgodnie z zasadą <i>intention to treat</i> (ITT).	T
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI</u> : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		ND
Ocena ryzyka błędu	Badanie miało charakter otwarty. Autorzy nie raportują odchyłeń wynikających z kontekstu badania. Przeprowadzono analizę zgodnie z zasadą <i>intention to treat</i> (ITT).	Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		
Domena 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	-	T
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI</u> : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
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	W analizie uwzględniono wszystkich zrandomizowanych pacjentów.	Niskie
<u>Opcjonalnie:</u> Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?	PFS zostało określone zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1.	N
Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?	Badanie typu <i>open-label</i> .	T
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?		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?		ND
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?	PFS zostało określone zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.	Niskie
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?		N
Ocena ryzyka błędu	Wynik był mierzony w ten sam sposób we wszystkich grupach.	N
<u>Opcjonalnie:</u> Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		
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?	Autorzy zaznaczają, że analizy nie były przeprowadzane zgodnie z protokołem.	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?		N
5.3. ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu	Autorzy zaznaczają, że analizy nie były przeprowadzane zgodnie z protokołem. Nie było możliwości przeprowadzenia analizy wyniku na różne sposoby.	Niskie
<u>Opcjonalnie:</u> Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu	-	Niskie
Opcjonalnie: Jakiek jest ogólne przewidywalne ryzyko błędu systematycznego?		

Oznaczenia: T – tak; PT – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy.

Tabela 70. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2–badanie IMPOWER-150

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)				
Szczegóły badania:				
Referencja	IMPOWER-150			
Projekt badania	☒ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych			
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje zdefiniowane są następująco:				
Interwencja	Atezolizumab + Bevacizumab + ChT			
Komparator	Bevacizumab + ChT lub Atezolizumab + ChT			
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:				
Odpowiedź	Przeżycie wolne od progresji (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.				
Odpowiedź	HR = 0,57 (95% CI: 0,48–0,67) dla ATEZ + BEVA + ChT vs BEVA + ChT HR = 0,82 (95% CI: 0,70–0,97) dla ATEZ + ChT vs BEVA + ChT			
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	☒ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)			
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie: (przynajmniej jedno musi być sprawdzone)	☒ Nie dotyczy			
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	☒ Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania ☒ Protokół badania ☒ Zapis rejestru badań niekomercyjnych (np. zapis <i>ClinicalTrials.gov</i>) ☒ „Szara literatura” (np. niepublikowane prace) ☒ Abstrakty/postery konferencyjne dot. badania ☒ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)			
Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia RoB2				
Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN / N / BI)		
Domena 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji				
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Uczestnicy zostali zrandomizowani, jednak proces ten nie został szczegółowo opisany w manuskrypcie.	T		
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		BI		

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Charakterystyka wyjściowa była stosunkowo podobna.	N
Ocena ryzyka błędu	Uczestnicy zostali zrandomizowani, jednak proces ten nie został szczegółowo opisany w manuskrypcie. Charakterystyka wyjściowa była stosunkowo podobna.	Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?		
Domena 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie typu <i>open-label</i> .	T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI</u> : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Autorzy nie wskazali, czy wystąpiły jakiegolwiek odchylenia oraz czy wyniki one z kontekstu badania.	BI
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT</u> : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Przeprowadzono analizę zgodną z zasadą <i>intention to treat</i> .	T
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI</u> : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		ND
Ocena ryzyka błędu	Badanie miało charakter <i>open-label</i> . Autorzy nie wskazali, czy wystąpiły jakiegolwiek odchylenia oraz czy wyniki one z kontekstu badania. Przeprowadzono analizę zgodną z zasadą <i>intention to treat</i> .	Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		
Domena 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	-	T

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
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	Do analizy włączono wszystkich zrandomizowanych pacjentów.	Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?		
Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?	Ocena badacza oparta na kryteriach RECIST v1.1.	N
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	Wynik mierzono w taki 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?	Badanie typu <i>open-label</i> .	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	Badanie typu <i>open-label</i> .	Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		
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?	Dane zostały przeanalizowane zgodnie z planem analizy statystycznej.	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ... wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skał, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?		N
5.3. ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu	Dane zostały przeanalizowane zgodnie z planem analizy statystycznej. Wynik nie mógł być analizowany na różne sposoby.	Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu	-	Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jakie jest ogólne przewidywalne ryzyko błędu systematycznego?		

Oznaczenia: T – tak; PT – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy.

Tabela 71. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2–badanie RATIONALE-307

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)				
Szczegóły badania:				
Referencja	RATIONALE-307			
Projekt badania	☒ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych			
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje zdefiniowane są następująco:				
Interwencja	Tislezumab			
Komparator	ChT			
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:				
Odpowiedź	Przeżycie wolne od progresji (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.				
Odpowiedź	HR = 0,45 (95% CI: 0,33–0,62)			
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	☒ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)			
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie: (przynajmniej jedno musi być sprawdzone)	☒ Nie dotyczy			
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	☒ Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania ☒ Protokół badania ☒ Zapis rejestru badań niekomercyjnych (np. zapis <i>ClinicalTrials.gov</i>) ☒ „Szara literatura” (np. niepublikowane prace) ☒ Abstrakty/postery konferencyjne dot. badania ☒ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)			
Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia RoB2				
Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN / N / BI)		
Domena 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji				
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Pacjenci zostali randomizowani (1:1:1) do leczenia z użyciem systemu technologii interaktywnej odpowiedzi (IRT).	T		
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		PT		

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Charakterystyki demograficzne i wyjściowe cechy choroby były reprezentatywne dla docelowej populacji pacjentów i generalnie dobrze zrównoważone pomiędzy ramionami leczenia, w tym stadium choroby i ekspresja PD-L1, co było zgodne z randomizacją opartą na tych czynnikach stratyfikacyjnych.	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?		
Domena 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie typu <i>open-label</i> .	T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI</u> : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		PN
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT</u> : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza zgodna z zasadą <i>intention-to-treat</i> (ITT) dla całkowitego czasu przeżycia (OS) i czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS).	T
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI</u> : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		
Domena 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza zgodna z zasadą <i>intention-to-treat</i> (ITT) dla czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS).	T
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI</u> : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		ND

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
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 niewłaściwa?	Głównym punktem końcowym było porównanie czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) ocenianego przez niezależny komitet oceniający.	N
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	Obrazy radiologiczne były oceniane przez niezależny centralny komitet oceniający.	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?	Zaslepiiony, niezależny komitet oceniający.	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 niezaslepiione dane?	Dane zostały przeanalizowane zgodnie z planem analizy statystycznej.	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?		N
5.3. ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
Opcjonalnie: Jakiek jest ogólne przewidywalne ryzyko błędu systematycznego?		

Oznaczenia: T – tak; PT – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy.

Tabela 72. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2–badanie RATIONALE-304

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
Szczegóły badania:		
Referencja	RATIONALE-304	
Projekt badania	☒ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje zdefiniowane są następująco:		
Interwencja	Tislezumab + ChT	
Komparator	ChT	
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:		
Odpowiedź	Przeżycie wolne od progresji (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.		
Odpowiedź	HR = 0,63 (95% CI: 0,47–0,86)	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	☒ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie: (przynajmniej jedno musi być sprawdzone)	☒ Nie dotyczy	
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	☒ Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania ☒ Protokół badania ☒ Zapis rejestru badań niekomercyjnych (np. zapis <i>ClinicalTrials.gov</i>) ☒ „Szara literatura” (np. niepublikowane prace) ☒ Abstrakty/postery konferencyjne dot. badania ☒ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)	
Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia RoB2		
Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN / N / BI)
Domena 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Pacjenci zostali randomizowani w stosunku 2:1 do otrzymywania tislelizumabu w połączeniu z chemioterapią (ramię A) lub samej chemioterapii (ramię B) z użyciem systemu technologii interaktywnej odpowiedzi (IRT).	T
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		PT
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Charakterystyki demograficzne i wyjściowe cechy choroby były reprezentatywne dla docelowej populacji	N

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
	pacjentów i generalnie dobrze zrównoważone pomiędzy ramionami leczenia, chociaż odsetek pacjentów w wieku ≤65 lat był liczbowo wyższy w ramieniu A niż w ramieniu B.	
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?		
Domena 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie typu <i>open-label</i> .	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?		PN
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: 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 zgodna z zasadą <i>intention-to-treat</i> (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
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		
Domena 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza zgodna z zasadą <i>intention-to-treat</i> (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

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
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
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?		
Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?	Czas przeżycia wolny od progresji (PFS) był oceniany przez niezależny komitet oceniający.	N
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?		PN
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?	Zaślepiiony, niezależny komitet oceniający.	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
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		
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?	Dane zostały przeanalizowane zgodnie z planem analizy statystycznej.	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ... wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skał, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?		N
5.3. ... wielu możliwych analiz danych?		PN
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jakie jest ogólne przewidywalne ryzyko błędu systematycznego?		

Oznaczenia: T – tak; PT – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy.

Tabela 73. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2–badanie AVAIL

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
Szczegóły badania:		
Referencja	AVAIL	
Projekt badania	☐ ☒ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje zdefiniowane są następująco:		
Interwencja	Bevacizumab (15 mg) + ChT	
Komparator	ChT	
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:		
Odpowiedź	Przeżycie wolne od progresji (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.		
Odpowiedź	HR = 0,85 (95% CI: 0,73–1,00)	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	☐ ☒ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie: (przynajmniej jedno musi być sprawdzone)	☐ ☒ Nie dotyczy	
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	☒ Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania ☒ Protokół badania ☒ Zapis rejestru badań niekomercyjnych (np. zapis <i>ClinicalTrials.gov</i>) ☒ „Szara literatura” (np. niepublikowane prace) ☒ Abstrakty/postery konferencyjne dot. badania ☒ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)	
Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia RoB2		
Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN / N / BI)
Domena 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Centralny, stratyfikowany przydział losowy. Metoda randomizacji nie została podana.	PT
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		PT
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Charakterystyki demograficzne i wyjściowe wszystkich pacjentów przypisanych losowo były zrównoważone pomiędzy ramionami leczenia.	N
Ocena ryzyka błędu	Brak informacji dotyczących metody randomizacji.	Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?		

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
Domena 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Zaślepienie przypisania leczenia było utrzymane dla wszystkich pacjentów, którzy przerwali leczenie w trakcie chemioterapii w połączeniu z bewacyzumabem/placebo z powodu progresji choroby.	T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		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?		BI
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: 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?	Populacja zgodna z zasadą <i>intention-to-treat</i> (ITT) dla czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) jako głównego punktu końcowego.	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	Brak informacji; wydaje się, że jedynie uczestnicy mogli być zaślepieni.	Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		
Domena 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Populacja według zasady intencji leczenia (<i>Intention-to-Treat</i>) dla PFS (pierwotnego punktu końcowego).	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
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?		

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?	Brak informacji, kto dokonuje oceny progresji choroby.	BI
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?		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?		BI
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		PN
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		
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?		BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ... wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skał, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?		PN
5.3. ... wielu możliwych analiz danych?		PN
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jakiego jest ogólne przewidywalne ryzyko błędu systematycznego?		

Oznaczenia: T – tak; PT – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy.

Tabela 74. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2–badanie ECOG 4599

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)	
Szczegóły badania:	
Referencja	ECOG 4599
Projekt badania	☒ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje zdefiniowane są następująco:		
Interwencja	Bevacizumab + ChT	
Komparator	ChT	
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:		
Odpowiedź	Przeżycie wolne od progresji (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.		
Odpowiedź	HR = 0,66 (95% CI: 0,57–0,77)	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	☒ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie: (przynajmniej jedno musi być sprawdzone)	☒ Nie dotyczy	
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	☒ Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania ☒ Protokół badania ☒ Zapis rejestru badań niekomercyjnych (np. zapis <i>ClinicalTrials.gov</i>) ☒ „Szara literatura” (np. niepublikowane prace) ☒ Abstrakty/postery konferencyjne dot. badania ☒ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)	
Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia RoB2		
Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN / N / BI)
Domena 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Metoda randomizacji: permutowane bloki.	T
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		PT
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		PN
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?		
Domena 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie typu <i>open-label</i> .	T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
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?	Badanie typu <i>open-label</i> .	PN
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: 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?	Dwudziestu ośmiu pacjentów zostało wykluczonych z analizy pierwotnej z powodu naruszeń kryteriów kwalifikacji lub niewystarczających danych (dziewięciu pacjentów z powodu nieprawidłowego stopnia zaawansowania choroby, sześciu z powodu otrzymania radioterapii w ciągu trzech tygodni przed włączeniem do badania, czterech z powodu histologicznych wyników wskazujących na raka płaskonabłonkowego oraz dziewięciu z innych powodów).	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		Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		
Domena 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Dwudziestu ośmiu pacjentów zostało wykluczonych z analizy pierwotnej z powodu naruszeń kryteriów kwalifikacji lub niewystarczających danych (dziewięciu pacjentów z powodu nieprawidłowego stopnia zaawansowania choroby, sześciu z powodu otrzymania radioterapii w ciągu trzech tygodni przed włączeniem do badania, czterech z powodu histologicznych wyników wskazujących na raka płaskonabłonkowego oraz dziewięciu z innych powodów).	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		PT
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		ND

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
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		Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?		
Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?	Odpowiedzi oceniano przy użyciu kryteriów RECIST i wymagano potwierdzenia co najmniej 4 tygodnie po początkowej dokumentacji. Brak informacji, kto przeprowadzał ocenę.	PN
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?		PN
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?	Badanie typu <i>open-label</i> .	PT
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		PN
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		ND
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		
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?		PT
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?		PN
5.3. ... wielu możliwych analiz danych?		PN
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jak jest ogólne przewidywalne ryzyko błędu systematycznego?		

Oznaczenia: T – tak; PT – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy.

Tabela 75. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2 – badanie BEYOND

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
Szczegóły badania:		
Referencja	BEYOND	
Projekt badania	☐ ☒ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje zdefiniowane są następująco:		
Interwencja	Bevacizumab + ChT	
Komparator	ChT	
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:		
Odpowiedź	Przeżycie wolne od progresji (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.		
Odpowiedź	HR = 0,33 (95% CI: 0,21–0,53)	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	☐ ☒ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie: (przynajmniej jedno musi być sprawdzone)	☐ ☒ Nie dotyczy	
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	☒ Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania ☒ Protokół badania ☒ Zapis rejestru badań niekomercyjnych (np. zapis <i>ClinicalTrials.gov</i>) ☒ „Szara literatura” (np. niepublikowane prace) ☒ Abstrakty/postery konferencyjne dot. badania ☒ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)	
Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia RoB2		
Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN / N / BI)
Domena 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 za pomocą interaktywnego systemu głosowego/odpowiedzi internetowej (IVRS/IWRS). Losowy przydział był stratyfikowany według płci (mężczyźni vs kobiety), statusu palenia (palacze \w tym byli intensywni palacze] vs niepalący/byli lekkimi palaczami) oraz wieku (≥ 65 lat).	PT
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Losowy przydział był stratyfikowany według płci (mężczyźni vs kobiety), statusu palenia (palacze \w tym byli intensywni palacze] vs niepalący/byli	N

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
	lekkimi palaczami) oraz wieku (<65 vs ≥65 lat).	
Ocena ryzyka błędu	Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 za pomocą interaktywnego systemu głosowego/odpowiedzi internetowej (IVRS/IWRS). Losowy przydział był stratyfikowany według płci (mężczyźni vs kobiety), statusu palenia (palacze \[w tym byli intensywni palacze] vs niepalący/byli lekkimi palaczami) oraz wieku (≥65 lat).	Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?		
Domena 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		PN
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	W artykule wspomniano o podwójnym zaślepieniu.	PN
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI</u> : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		ND
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT</u> : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Wykorzystano populację zgodną z zasadą ITT (<i>intention to treat</i>).	T
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI</u> : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		ND
Ocena ryzyka błędu	W artykule wspomniano o podwójnym zaślepieniu. Wykorzystano populację zgodną z zasadą ITT (<i>intention to treat</i>).	Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		
Domena 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	-	T

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
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	Do analizy uwzględniono wszystkich zrandomizowanych pacjentów.	Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?		
Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?	Ocena badacza według kryteriów RECIST v1.0.	N
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	Wynik był mierzony w taki 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?		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
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		
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?	Do oceny mediany PFS z 95% przedziałami ufności (CI) zastosowano metodę Kaplana-Meiera.	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?		N
5.3. ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu	Do oceny mediany PFS z 95% przedziałami ufności (CI) zastosowano metodę Kaplana-Meiera.	Niskie

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu	-	Niskie
Opcjonalnie: Jakiego jest ogólne przewidywalne ryzyko błędu systematycznego?		

Oznaczenia: T – tak; PT – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy.

Tabela 76. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2–badanie PRONOUNCE

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
Szczegóły badania:		
Referencja	PRONOUNCE	
Projekt badania	☐ ☒ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje zdefiniowane są następująco:		
Interwencja	Bevacizumab + ChT	
Komparator	ChT	
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:		
Odpowiedź	Przeżycie wolne od progresji (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.		
Odpowiedź	HR = 0,93 (95% CI: 0,74–1,19)	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	☐ ☒ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie: (przynajmniej jedno musi być sprawdzone)	☐ ☒ Nie dotyczy	
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	☐ ☒ Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania ☐ ☒ Protokół badania ☐ ☒ Zapis rejestru badań niekomercyjnych (np. zapis <i>ClinicalTrials.gov</i>) ☐ ☒ „Szara literatura” (np. niepublikowane prace) ☐ ☒ Abstrakty/postery konferencyjne dot. badania ☐ ☒ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)	
Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia RoB2		
Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN / N / BI)
Domena 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Pacjenci kwalifikujący się do badania, u których nie stwierdzono	PT

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	płatkonabłonkowego NDRP, zostali zrandomizowani w stosunku 1:1 do grupy Pem+Cb lub Pac+Cb+Bev zgodnie ze standardowymi protokołami. Randomizacja była stratyfikowana pod kątem stadium choroby (M1a vs M1b), wydolności według ECOG PS oraz płci.	BI
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Charakterystyka wyjściowa wydaje się być dobrze zrównoważona, z niewielkimi różnicami dotyczącymi odsetka pacjentów z gruczolakorakiem (83,5% vs 76,5%), wcześniejszego palenia (90,1% vs 96,1%) oraz braku wcześniej leczonych przerzutów do mózgu (87,4% vs 82,1%).	PN
Ocena ryzyka błędu	Pacjenci kwalifikujący się do badania, u których nie stwierdzono płatkonabłonkowego NDRP, zostali zrandomizowani w stosunku 1:1 do grupy Pem+Cb lub Pac+Cb+Bev zgodnie ze standardowymi protokołami. Randomizacja była stratyfikowana pod kątem stadium choroby (M1a vs M1b), wydolności według ECOG PS oraz płci. Charakterystyka wyjściowa wydaje się być dobrze zrównoważona, z niewielkimi różnicami dotyczącymi odsetka pacjentów z gruczolakorakiem (83,5% vs 76,5%), wcześniejszego palenia (90,1% vs 96,1%) oraz braku wcześniej leczonych przerzutów do mózgu (87,4% vs 82,1%).	Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?		
Domena 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie typu <i>open-label</i> .	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?		BI
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: 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

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza PFS przeprowadzona zgodnie z zasadą ITT (<i>intention to treat</i>).	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	Badanie typu <i>open-label</i> . Analiza PFS przeprowadzona zgodnie z zasadą ITT (<i>intention to treat</i>).	Pewne zastrzeżenia
<i>Opcjonalnie:</i> Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		
Domena 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	-	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	Do analizy włączono wszystkich zrandomizowanych pacjentów.	Niskie
<i>Opcjonalnie:</i> Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?		
Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?		PN
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	Wynik był mierzony w taki sam sposób we wszystkich grupach.	PN
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?	Badanie typu <i>open-label</i> .	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?		PN
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

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		
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?		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?		N
5.3. ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu	-	Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jak jest ogólne przewidywalne ryzyko błędu systematycznego?		

Oznaczenia: T – tak; PT – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy.

Tabela 77. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2–badanie ERACLE

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)	
Szczegóły badania:	
Referencja	ERACLE
Projekt badania	☐ ☒ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje zdefiniowane są następująco:	
Interwencja	ChT
Komparator	Bevacizumab + ChT
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:	
Odpowiedź	Przeżycie wolne od progresji (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.	
Odpowiedź	HR = 1,27 (95% CI: 0,85–1,89)
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	☐ ☒ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie: (przynajmniej jedno musi być sprawdzone)	☐ ☒ Nie dotyczy

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	☒ Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania ☒ Protokół badania ☒ Zapis rejestru badań niekomercyjnych (np. zapis <i>ClinicalTrials.gov</i>) ☒ „Szara literatura” (np. niepublikowane prace) ☒ Abstrakty/postery konferencyjne dot. badania ☒ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)	
Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia RoB2		
Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN / N / BI)
Domena 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Randomizacja przydziatu, jednak szczegóły dotyczące sposobu przydzielania nie są jasne.	T
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja przydziatu, jednak szczegóły dotyczące sposobu przydzielania nie są jasne.	BI
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Charakterystyka wyjściowa była podobna.	N
Ocena ryzyka błędu	Randomizacja przydziatu, jednak szczegóły dotyczące sposobu przydzielania nie są jasne. Charakterystyka wyjściowa była podobna. Nie jest jasne, czy badanie miało charakter otwarty, czy zaślepiiony.	Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?		
Domena 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Nie jest jasne, czy pacjenci lub osoby podające interwencję były świadome przydziatu do danej interwencji.	BI
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		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?		BI
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: 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?	Zastosowano analizę zgodnie z zasadą <i>intention to treat</i> (ITT).	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników		ND

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		
Ocena ryzyka błędu	Nie jest jasne, czy pacjenci lub osoby podające interwencję były świadome przydzielenia do danej interwencji. Zastosowano analizę zgodnie z zasadą <i>intention to treat</i> (ITT). Nie jest jasne, czy badanie miało charakter otwarty, czy zaślepiiony.	Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		
Domena 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	-	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	Do analizy włączono wszystkich zrandomizowanych pacjentów.	Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?		
Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?	Oceny odpowiedzi przeprowadzono zgodnie z kryteriami RECIST.	N
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	Wynik był mierzony 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?		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?	Mało prawdopodobne, aby znajomość przydzielonej interwencji mogła wpłynąć na wyniki.	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
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
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 niezaślepięte dane?	Nie jest jasne, czy dane były analizowane zgodnie z wcześniej ustalonym planem analizy.	BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ... wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?		N
5.3. ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu	Nie jest jasne, czy dane były analizowane zgodnie z wcześniej ustalonym planem analizy. Nie wspomniano o protokole ani o wcześniej określonym planie analizy.	Pewne zastrzeżenia
<u>Opcjonalnie:</u> Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
<u>Opcjonalnie:</u> Jakie jest ogólne przewidywalne ryzyko błędu systematycznego?		

Oznaczenia: T – tak; PT – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy.

13.3.2. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

13.3.2.1. Opis skali AMSTAR 2

Poniżej przedstawiono formularz oceny jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR 2 [11].

Tabela 78. Ocena jakości przeglądu systematycznego wg skali AMSTAR 2

Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)	
1. Czy pytanie/a kliniczne i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty PICO?	☐ Tak ☐ Nie
Jeśli „tak”: Populacja Interwencja Komparator Punkty końcowe Czas trwania okresu obserwacji (opcjonalnie)	
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że jego metodologię ustalono „a priori” przed przeprowadzeniem przeglądu oraz czy wyjaśniono znaczące odstępstwa od protokołu?	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie
Jeśli „częściowo tak”: Autorzy stwierdzają, że istnieje pisemny protokół zawierający wszystkie z niżej wymienionych: Pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć Strategia wyszukiwania Kryteria włączenia i wykluczenia Ocena ryzyka błędu systematycznego	Jeśli „tak”: Tak jak przy „częściowo tak” oraz dodatkowo protokół powinien być zarejestrowany i mieć sprecyzowane: Plan metaanalizy/syntezy oraz Plan badania przyczyn heterogeniczności Wyjaśnienie w przypadku jakichkolwiek odstępstw od protokołu
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili wybór rodzaju/metodyki badań, które włączano do przeglądu?	☐ Tak ☐ Nie
Jeśli „tak” (jedno z poniższych): wyjaśnienie włączania jedynie badań RCT lub wyjaśnienie włączania jedynie badań nierandomizowanych (nRCT) lub wyjaśnienie włączania zarówno badań RCT jak i nRCT	
4. Czy strategia wyszukiwania literatury zastosowana przez autorów przeglądu była wyczerpująca?	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie
Jeśli „częściowo tak” (wszystkie poniższe): przeszukano co najmniej 2 bazy danych (odpowiednie do pytania klinicznego) podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania wyjaśniono zastosowane zawężenia publikacji (np. język)	Jeśli „tak”: Tak jak przy „częściowo tak” oraz wszystkie poniższe: przeszukano listę referencji / bibliografię badań włączonych przeszukano rejestry badań / prób klinicznych zawarto bądź konsultowano źródła danych z ekspertem klinicznym w danej dziedzinie przeszukano szarą literaturę w danym temacie przeprowadzono wyszukiwanie w okresie 24 miesięcy od zakończenia przeglądu
5. Czy selekcja badań do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwoje analityków?	☐ Tak ☐ Nie
Jeśli „tak” (jedno z poniższych):	

Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)	
co najmniej dwoje analityków niezależnie dokonało wyboru badań spełniających kryteria włączenia z ustaleniem wersji kompromisowej lub co najmniej dwoje analityków dokonało wyboru próbki badań spełniających kryteria włączenia z dobrą zgodnością (co najmniej 80%), z pozostałym wyszukiwaniem przeprowadzonym przez jednego analityka	
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwoje analityków?	☐ Tak ☐ Nie
Jeśli „tak” (jedno z poniższych): co najmniej dwoje analityków osiągnęło konsensus co do wyboru danych do ekstrakcji z badań włączonych lub co najmniej dwoje analityków dokonało ekstrakcji danych z próbki badań spełniających kryteria włączenia z dobrą zgodnością (co najmniej 80%), z pozostałymi danymi ekstrahowanymi przez jednego analityka	
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych i przedstawili powody ich wykluczenia?	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie
Jeśli „częściowo tak” (wszystkie poniższe): przedstawiono listę wszystkich potencjalnie odpowiednich badań analizowanych po pełnych tekstach, które wykluczono z przeglądu	Jeśli „tak”: Tak jak przy „częściowo tak” oraz dodatkowo: wyjaśnienie wykluczenia z przeglądu każdego z potencjalnie odpowiednich badań
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie
Jeśli „częściowo tak” (wszystkie poniższe): opis populacji opis interwencji opis komparatorów opis punktów końcowych opis metodyki badań	Jeśli „tak”: Tak jak przy „częściowo tak” oraz dodatkowo: szczegółowy opis populacji szczegółowy opis interwencji i komparatorów (z opisem dawek, jeśli dotyczy) opis ośrodków badania zakres czasowy okresu obserwacji
9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu (RoB) każdego z badań włączonego do przeglądu systematycznego?	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie
RCTs Jeśli „częściowo tak”, musi zawierać ocenę RoB (wszystkie poniższe): z nieukrytej alokacji pacjentów do grup z braku zaślepienia pacjentów i oceniających wyniki (niekonieczne dla obiektywnych punktów końcowych, tj. zgony z dowolnej przyczyny)	RCTs Jeśli „tak”: Tak jak przy „częściowo tak” oraz dodatkowo musi zawierać ocenę RoB (wszystkie poniższe): z nieprawdziwie losowego przydziału pacjentów do grup z wyboru raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego
nRCTs Jeśli „częściowo tak”, musi zawierać ocenę RoB (wszystkie poniższe): z czynników zaktócających z błędów selekcji	nRCTs Jeśli „tak”: Tak jak przy „częściowo tak” oraz dodatkowo musi zawierać ocenę RoB (wszystkie poniższe): z metody zastosowanej do wyznaczenia ekspozycji i wyników z wyboru raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego
10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych?	☐ Tak ☐ Nie

Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)	
Jeśli „tak”, wymóg raportowania źródeł finansowania dla każdego z badań włączonych do przeglądu (lub informacja o braku takich danych z badania włączonego).	
11. Czy zastosowane przez autorów przeglądu metody statystyczne syntezy danych z badań włączonych były zasadne/poprawne?	☐ Tak ☐ Nie ☐ Nie dotyczy (brak metaanalizy)
RCTs Jeśli „tak” (wszystkie poniższe): autorzy wyjaśnili powód przeprowadzenia metaanalizy danych autorzy zastosowali odpowiednią technikę ważenia w łączeniu wyników i skorygowaną na heterogeniczność (jeśli obecna) autorzy z użyciem metod statystycznych połączyli dane szacunkowe z badań nRCT z korektą na czynniki zakłócające, zamiast wykonania połączenia surowych danych, lub wyjaśnili połączenie surowych danych w przypadku braku skorygowanych danych szacunkowych autorzy przedstawili oddzielne podsumowanie oszacowań z badań RCT i nRCT, w przypadku jeśli obie metodyki badań uwzględniono w przeglądzie	nRCTs Jeśli „tak” (wszystkie poniższe): autorzy wyjaśnili powód przeprowadzenia metaanalizy danych autorzy zastosowali odpowiednią technikę ważenia w łączeniu wyników i skorygowaną na heterogeniczność (jeśli obecna) autorzy z użyciem metod statystycznych połączyli dane szacunkowe z badań nRCT z korektą na czynniki zakłócające, zamiast wykonania połączenia surowych danych, lub wyjaśnili połączenie surowych danych w przypadku braku skorygowanych danych szacunkowych autorzy przedstawili oddzielne podsumowanie oszacowań z badań RCT i nRCT, w przypadku jeśli obie metodyki badań uwzględniono w przeglądzie
12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach włączonych na wynik metaanalizy lub inną syntezę wyników?	☐ Tak ☐ Nie ☐ Nie dotyczy (brak metaanalizy)
Jeśli „tak” (jedno z poniższych): włączono jedynie badania RCT z niskim ryzykiem błędu jeśli oszacowanie łączne było w oparciu o badania RCT i/lub nRCT ze zróżnicowanym RoB, autorzy przeprowadzili analizę w celu zbadania możliwego wpływu RoB na wynik oszacowań efektu	
13. Czy na etapie interpretacji/dyskusji wyników przeglądu jego autorzy rozpatrzyli RoB z poszczególnych włączonych badań?	☐ Tak ☐ Nie
Jeśli „tak” (jedno z poniższych): włączono jedynie badania RCT z niskim ryzykiem błędu jeśli włączono badania RCT z pośrednim lub wysokim RoB, lub badania nRCT, przegląd zawierał dyskusję o prawdopodobnym wpływie RoB na otrzymane wyniki	
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili satysfakcjonujące wyjaśnienie i dyskusję odnośnie do zaobserwowanej heterogeniczności w wynikach przeglądu?	☐ Tak ☐ Nie
Jeśli „tak” (jedno z poniższych): nie odnotowano żadnej heterogeniczności w wynikach jeśli obecna heterogeniczność, autorzy przeglądu przeprowadzili analizę źródeł heterogeniczności wyników i przedyskutowali jej wpływ na wyniki przeglądu	
15. Czy w przypadku przeprowadzenia syntezy ilościowej autorzy przeglądu ocenili prawdopodobieństwo wystąpienia błędu publikacji (mały błąd badania) i przedyskutowali jego wpływ na wyniki przeglądu?	☐ Tak ☐ Nie ☐ Nie dotyczy (brak metaanalizy)
Jeśli „tak”, przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla błędu publikacji oraz przedyskutowano prawdopodobieństwo i wielkość jego wpływu.	

Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)	
16. Czy autorzy przeglądu przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów, uwzględniając otrzymane finansowanie w celu przeprowadzenia przeglądu?	☐ Tak ☒ Nie
Jeśli „tak” (jedno z poniższych): autorzy raportowali brak konfliktu interesów autorzy opisali źródła finansowania oraz sposób w jaki rozwiązyali potencjalny konflikt interesów	

Według autorów narzędzia AMSTAR 2 krytycznymi/kluczowymi domenami/pozycjami są:

- zarejestrowanie protokołu przed przeprowadzeniem przeglądu (pytanie 2);
- poprawnie przeprowadzona strategia wyszukiwania (pytanie 4);
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu (pytanie 7);
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z badań włączonych do przeglądu (pytanie 9);
- poprawność metod analitycznych zastosowanych w metaanalizie (pytanie 11);
- uwzględnienie ryzyka wystąpienia błędu systematycznego podczas interpretacji wyników przeglądu (pytanie 13);
- ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pytanie 15).

Tabela 79. Interpretacja oceny wiarygodności przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2

Ocena wiarygodności	Warunki	Wyjaśnienie
Wysoka	Brak negatywnych odpowiedzi lub 1 negatywna w domenie uznanej za niekrytyczną.	Przegląd systematyczny zawiera dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników dostępnych badań w zakresie pytania klinicznego.
Umiarkowana	Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za niekrytyczne*.	Przegląd systematyczny może zawierać dokładne podsumowanie wyników dostępnych badań włączonych do przeglądu systematycznego.
Niska	Jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekrytycznych.	Przegląd systematyczny posiada wadę krytyczną i może nie zawierać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań w zakresie pytania klinicznego.
Krytycznie niska	Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekrytycznych.	Przegląd systematyczny posiada więcej niż jedną wadę krytyczną i nie powinien być źródłem odniesienia w celu dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

* Wielokrotność niekrytycznych słabości może zmniejszyć wiarygodność przeglądu oraz może przyczynić się do obniżenia jej oceny z pośredniej na niską.

13.3.2.2. Wyniki oceny jakości przeglądów systematycznych

Tabela 80. Ocena jakości przeglądów systematycznych w analizie wg skali AMSTAR 2 (krytyczne domeny zostały pogrubione)

Domeny	Liang 2024	Liu 2025a	Liu 2025b	Mei 2023	Chen 2023	Li 2023
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty PICO?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że jego metodologię ustalono „a priori” przed przeprowadzeniem przeglądu oraz czy wyjaśniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK*	TAK*	Częściowo tak	TAK	NIE	TAK
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili wybór rodzaju/metodyki badań, które włączano do przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
4. Czy strategia wyszukiwania literatury zastosowana przez autorów przeglądu była wyczerpująca?	Częściowo tak	TAK	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak
5. Czy selekcja badań do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	NIE	NIE	TAK	TAK	NIE	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych i przedstawili powód ich wykluczenia?	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	NIE	Częściowo tak	Częściowo tak
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	Częściowo tak
9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu (RoB) każdego z badań włączonego do przeglądu systematycznego?	Częściowo tak	TAK	Częściowo tak	TAK	TAK	TAK
10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
11. Czy zastosowane przez autorów przeglądu metody statystyczne syntezy danych z badań włączonych były zasadne/poprawne?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach włączonych na wynik metaanalizy lub inną syntezę wyników?	Częściowo tak	TAK	Częściowo tak	Częściowo tak	TAK	TAK
13. Czy na etapie interpretacji/dyskusji wyników przeglądu jego autorzy rozpatrzyli RoB z poszczególnych włączonych badań?	TAK	TAK	TAK	Częściowo tak	TAK	TAK
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili satysfakcjonujące wyjaśnienie i dyskusję odnośnie do zaobserwowanej heterogeniczności w wynikach przeglądu?	TAK	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	TAK

Domeny	Liang 2024	Liu 2025a	Liu 2025b	Mei 2023	Chen 2023	Li 2023
15. Czy w przypadku przeprowadzenia syntezy ilościowej autorzy przeglądu ocenili prawdopodobieństwo wystąpienia błędu publikacji (mały błąd badania) i przedyskutowali jego wpływ na wyniki przeglądu?	NIE	TAK	NIE	TAK	NIE	TAK
16. Czy autorzy przeglądu przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów, uwzględniając otrzymane finansowanie w celu przeprowadzenia przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Podsumowanie oceny – jakość przeglądu systematycznego	Niska	Umiarkowana	Niska	Niska	Krytycznie niska	Umiarkowana

Tabela 81. Ocena jakości przeglądów systematycznych w analizie wg skali AMSTAR 2 (krytyczne domeny zostały pogrubione)

Domeny	Pang 2023	Fu 2025	Wenfan 2023	Zhao 2022	Zhao 2023	Liu 2023
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty PICO?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że jego metodologię ustalono „a priori” przed przeprowadzeniem przeglądu oraz czy wyjaśniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	TAK	NIE	TAK	Częściowo tak	TAK
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili wybór rodzaju/metodyki badań, które włączano do przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
4. Czy strategia wyszukiwana literatury zastosowana przez autorów przeglądu była wyczerpująca?	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	TAK
5. Czy selekcja badań do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	TAK	TAK	NIE	TAK	NIE	TAK
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych i przedstawili powód ich wykluczenia?	Częściowo tak	NIE	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	NIE
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	Częściowo tak	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu (RoB) każdego z badań włączonego do przeglądu systematycznego?	Częściowo tak	TAK	TAK	TAK	Częściowo tak	TAK
10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE

Domeny	Pang 2023	Fu 2025	Wenfan 2023	Zhao 2022	Zhao 2023	Liu 2023
11. Czy zastosowane przez autorów przeglądu metody statystyczne syntezy danych z badań włączonych były zasadne/poprawne?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach włączonych na wynik metaanalizy lub inną syntezę wyników?	Częściowo tak	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
13. Czy na etapie interpretacji/dyskusji wyników przeglądu jego autorzy rozpatrzyli RoB z poszczególnych włączonych badań?	TAK	TAK	Częściowo tak	TAK	Częściowo tak	TAK
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili satysfakcjonujące wyjaśnienie i dyskusję odnośnie do zaobserwowanej heterogeniczności w wynikach przeglądu?	Częściowo tak	TAK	TAK	Częściowo tak	Częściowo tak	TAK
15. Czy w przypadku przeprowadzenia syntezy ilościowej autorzy przeglądu ocenili prawdopodobieństwo wystąpienia błędu publikacji (mały błąd badania) i przedyskutowali jego wpływ na wyniki przeglądu?	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE
16. Czy autorzy przeglądu przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów, uwzględniając otrzymane finansowanie w celu przeprowadzenia przeglądu?	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Podsumowanie oceny – jakość przeglądu systematycznego	Niska	Niska	Krytycznie niska	Niska	Niska	Krytycznie niska

13.4. Ocena heterogeniczności badań włączonych do analizy sieciowej

13.4.1. Heterogeniczność metodologiczna

Spośród 20 włączonych badań z randomizacją (RCT), 13 zostało zaprojektowanych jako badania niezaślepiene (typu *open label*), 6 jako badania podwójnie zaślepiene (*double-blind*), a w jednym badaniu nie podano informacji na temat zastosowanego rodzaju zaślepienia. Wszystkie badania (n=20) były badaniami III fazy. Większość zidentyfikowanych badań obejmowała pacjentów z różnych regionów geograficznych (n=13). W populacji ITT dziewięć badań rekrutowało zarówno chorych z rakiem płaskonabłonkowym (sq), jak i niepłaskonabłonkowym (nsq), dziewięć obejmowało wyłącznie pacjentów z nsq, a dwa rekrutowały wyłącznie uczestników z histologią sq. Jeśli chodzi o status PD-L1, w populacji ITT jedenaście badań obejmowało pacjentów niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1, dwa badania włączały chorych z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, a kolejne dwa z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$. Pozostałych pięć badań nie raportowało statusu PD-L1. Z wyjątkiem badań NIPPON i ECOG 4599, które otrzymały wsparcie finansowe ze źródeł niezależnych, wszystkie pozostałe badania były sponsorowane w całości przez firmy farmaceutyczne. Ogólne ryzyko błędu określono jako niskie lub budzące pewne wątpliwości.

Poniższa tabela zawiera najważniejsze informacje dotyczące charakterystyki badań włączonych do analizy pośredniej, mające na celu ocenę heterogeniczności porównywanych prób klinicznych.

Tabela 82. Ocena heterogeniczności metodologicznej badań klinicznych włączonych do analizy pośredniej

Badanie	Faza & typ badania	Region	PD-L1	Typ histologiczny	Interwencja (N)	Komparator (N)	Sponsor	Ocena ryzyka błędu
Badania dla interwencji oraz komparatorów uwzględnione w NMA								
GEMSTONE-302	Faza III, DB	Chiny	Wszystkie (dowolne)	Mieszany^	SUGE + ChT (n=320)	ChT (n=159)	CStone Pharmaceuticals (Suzhou) Co., Ltd	Niskie ryzyko
KEYNOTE-024	Faza III, OL	Międzynarodowe	≥50%	Mieszany^	PEMB (n=154)	ChT (n=151)	Merck	Pewne zastrzeżenia
KEYNOTE-042	Faza III, OL	Międzynarodowe	≥1%	Mieszany^	PEMB (n=637)	ChT (n=637)	Merck Sharp & Dohme	Niskie ryzyko
KEYNOTE-189	Faza III DB	Międzynarodowe	Wszystkie (dowolne)	nsq	PEMB + ChT (n=410)	ChT (n=206)	Merck Sharp & Dohme	Niskie ryzyko
KEYNOTE-407	Faza III, DB	Międzynarodowe	Wszystkie (dowolne)	sq	PEMB + ChT (n=278)	ChT (n=281)	Merck Sharp & Dohme	Niskie ryzyko
Checkmate 9LA	Faza III, OL	Międzynarodowe	Wszystkie (dowolne)	Mieszany^	NIVO + IPI + ChT (n=361)	ChT (n=358)	Bristol Myers Squibb	Pewne zastrzeżenia
NIPPON	Faza III, OL	Japonia	Wszystkie (dowolne)	Mieszany^	NIVO + IPI + ChT (n=148)	PEMB + ChT (n=147)	National Cancer Center Research and Development Fund and the Japan Agency for Medical Research and Development (AMED)	Pewne zastrzeżenia
IMPOWER-110	Faza III, OL	Międzynarodowe	≥1%	Mieszany^	ATEZ (n=277)	ChT (n=277)	Hoffmann–La Roche/Genentech	Pewne zastrzeżenia
EMPOWER Lung 1	Faza III, OL	Międzynarodowe	≥50%	Mieszany^	CEMI (n=356)	ChT (n=354)	Regeneron Pharmaceuticals and Sanofi	Pewne zastrzeżenia
EMPOWER Lung 3	Faza III, DB	Międzynarodowe	Wszystkie (dowolne)	Mieszany^	CEMI + ChT (n=312)	ChT (n=154)	Regeneron Pharmaceuticals and Sanofi	Niskie ryzyko
POSEIDON	Faza III, OL	Międzynarodowe	Wszystkie (dowolne)	Mieszany^	DURV + TREM + ChT (n=338)	ChT (n=337)	AstraZeneca	Niskie ryzyko

Badanie	Faza & typ badania	Region	PD-L1	Typ histologiczny	Interwencja (N)	Komparator (N)	Sponsor	Ocena ryzyka błędu
					DURVA + ChT (n=338)*			
Badania włączone do NMA uwzględniające komparatory niebędące przedmiotem niniejszej analizy								
IMPOWER-130	Faza III, OL	Międzynarodowe	Wszystkie (dowolne)	nsq	ATEZ + ChT (n=483)	ChT (n=240)	Hoffmann–La Roche	Niskie ryzyko
IMPOWER-150	Faza III, OL	Międzynarodowe	Wszystkie (dowolne)	nsq	BEVA + ATEZ + ChT (n=400) ATEZ + ChT (n=402)	BEVA + ChT (n=400)	Hoffmann–La Roche Ltd/Genentech Inc.	Pewne zastrzeżenia
RATIONALE-304	Faza III, OL	Chiny	Wszystkie (dowolne)	nsq	TISL + ChT (n=223)	ChT (n=111)	BeiGene	Niskie ryzyko
RATIONALE-307	Faza III, OL	Chiny	Wszystkie (dowolne)	sq	TISL + ChT (nab-pc) n=119 TISL + ChT (pc) (n=120)	ChT (n=121)	BeiGene	Pewne zastrzeżenia
AVAIL	Faza III, DB	Międzynarodowe	Wszystkie (dowolne)	nsq	BEVA [15 mg/kg] + ChT (n=351) BEVA [7,5 mg/kg] + ChT (n=345)**	ChT (n=347)	Hoffmann-La Roche Ltd	Pewne zastrzeżenia
ECOG 4599	Faza III, OL	Stany Zjednoczone	Wszystkie (dowolne)	nsq	BEVA + ChT (n=444)	ChT (n=443)	Department of Health and Human Services, National Institutes of Health	Pewne zastrzeżenia
ERACLE	Faza III, NR	Włochy	Wszystkie (dowolne)	nsq	BEVA + ChT (n=58)	ChT (n=60)	Eli Lilly	Pewne zastrzeżenia
BEYOND	Faza III, DB	Chiny	Wszystkie (dowolne)	nsq	BEVA + ChT (n=138)	ChT (n=138)	Shanghai Roche Pharmaceutical LTD	Niskie ryzyko
PRONOUNCE	Faza III, OL	Stany Zjednoczone	Wszystkie (dowolne)	nsq	BEVA + ChT (n=179)	ChT (n=182)	Eli Lilly and Company	Pewne zastrzeżenia

*DURV + ChT nie jest dopuszczony do stosowania w UE i dlatego nie został uwzględniony w dalszej analizie. ** BEVA 7,5 mg + ChT nie został uwzględniony w analizie; ^Rak płaskonabłonkowy i niepłaskonabłonkowy łącznie; DB: podwójnie zaślepienie (*double-blind*), OL – otwarte badanie (*open-label*), NR – nie raportowano (*ang. not reported*)

13.4.2. Heterogeniczność kliniczna

Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Najczęściej raportowane charakterystyki wyjściowe pacjentów z poszczególnych badań zostały przedstawione w tabeli poniżej, z podziałem na badanie i interwencję. Uwzględniono m.in. płeć męską, wiek, status palenia tytoniu, region geograficzny oraz pochodzenie etniczne.

Mediana wieku była podobna we wszystkich włączonych badaniach; jednakże charakterystyki wyjściowe pacjentów różniły się pod względem odsetka mężczyzn, regionu geograficznego oraz pochodzenia etnicznego.

Pod względem odsetka mężczyzn zaobserwowano pewną zmienność – od 50% (ECOG 4599) do 94,1% (RATIONALE-307). W jednym badaniu (ECOG 4599) nie przedstawiono informacji dotyczących odsetka uczestników płci męskiej.

Dane dotyczące regionów geograficznych podano w 18 badaniach. Badania różniły się zakresem obszarów geograficznych. Większość ośrodków badawczych znajdowała się w Europie lub Ameryce Północnej, a mniejsza liczba w Azji oraz w pozostałych częściach świata.

Dane dotyczące pochodzenia etnicznego przedstawiono jedynie w 12 badaniach. Odsetek pacjentów rasy białej wahał się od 53,1% do 92%. Raportowane były także inne grupy etniczne: Azjaci, osoby rasy czarnej, Afroamerykanie oraz inne. Cztery badania obejmowały wyłącznie pacjentów pochodzenia chińskiego (GEMSTONE-302, RATIONALE-304, RATIONALE-307, BEYOND). Jedno badanie obejmowało wyłącznie pacjentów pochodzenia japońskiego (badanie NIPPON).

Status palenia tytoniu pacjentów był zasadniczo podobny we wszystkich badaniach – większość uczestników stanowili aktualni lub byli palacze. Odsetek aktualnych lub byłych palaczy mieścił się w zakresie od 44% do 100%. W badaniu EMPOWER-Lung 1 odsetek pacjentów będących aktualnymi lub byłymi palaczami wynosił 100%.

Tabela 83. Charakterystyka populacji wyjściowej chorych uczestniczących w badaniach włączonych do porównania pośredniego

Badanie	Porównanie	N	Płeć	Age	Rasa, %				Status palenia tytoniu, % ^{§§}		Region geograficzny, %			
			Mężczyźni, %	mediana (IQR)	Biała	Czarni Afroamerykanie	Azjatycka	Inna [§]	Osoba niepaląca	Obecny lub był palacz	Europa	USA	Azja	Reszta świata
Badania dla interwencji oraz komparatorów uwzględnione w NMA														
GEMSTONE-302	SUGE + ChT	320	79	62 (56; 67)	NA	NA	100	NA	27	73	NA	NA	100	NA
	ChT	159	81	64 (56; 68)	NA	NA	100	NA	25	75	NA	NA	100	NA
KEYNOTE-024	PEMB	154	59,7	64,5 (33; 90)	NR	NR	100	NR	3,2	96,8	NR	NR	13,6 [#]	86,4
	ChT	151	62,9	66 (38; 85)	NR	NR	100	NR	12,6	87,4	NR	NR	12,6 [#]	87,4
KEYNOTE-042*	PEMB	299	69	63 (56; 68)	NR	NR	NR	NR	21	79	24	NR	31 [#]	46 [^]
	ChT	300	70	64 (57; 69)	NR	NR	NR	NR	22	78	22	NR	31 [#]	47 [^]
KEYNOTE-189	PEMB + ChT	410	62	65 (34; 84)	NR	NR	NR	NR	11,7	88,3	59,3	27,1 ^{^^}	1 [#]	12,7
	ChT	206	52,9	63,5 (34; 84)	NR	NR	NR	NR	12,1	87,9	63,6	22,3 ^{^^}	2,9 [#]	11,2
KEYNOTE-407	PEMB + ChT	278	79,1	65 (29; 87)	NR	NR	NR	NR	7,9	92,1	NR	NR	19,4 [#]	80,6
	ChT	281	83,6	65 (36; 88)	NR	NR	NR	NR	6,8	93,2	NR	NR	18,5 [#]	81,5
Checkmate 9LA	NIVO + IPI + ChT	361	70	65 (35; 81)**	NR	NR	NR	NR	13	87	59	10 ^{^^}	8	24
	ChT	358	70	65 (26; 86)**	NR	NR	NR	NR	14	86	60	8 ^{^^}	8	24
NIPPON	PEMB + ChT	147	79	68 (62; 73)	NA	NA	100	NA	12	88	NA	NA	100	NA
	NIVO + IPI + ChT	148	81	68 (62; 73)	NA	NA	100	NA	11	89	NA	NA	100	NA
IMPOWER-110*	ATEZ	107	73,8	63 (33; 79)**	81,3	0	18,7	0	8,4	91,6	71	4,7 ^{^^}	18,7	5,6 ^{¥¥}
	ChT	98	65,3	66 (33; 87)**	83,7	0	15,3	1	15,3	84,7	78,6	2,0 ^{^^}	14,3	5,1 ^{¥¥}
EMPOWER Lung 1*	CEMI	284	88	63 (58; 69)	86	<1	11	3	0	100	76	NR	11	13
	ChT	281	82	64 (58; 70)	86	1	10	3	0	100	77	NR	10	12
	CEMI + ChT	217	85,3	63 (56; 67)	NR	NR	NR	NR	14,3	85,7	86,2	NR	13,8	NR

Badanie	Porównanie	N	Płeć	Age	Rasa, %				Status palenia tytoniu, % ^{ss}		Region geograficzny, %			
			Mężczyźni, %	mediana (IQR)	Biała	Czarni Afroamerykanie	Azjatycka	Inna ^s	Osoba niepaląca	Obecny lub był palacz	Europa	USA	Azja	Reszta świata
EMPOWER Lung 3*	ChT	110	80	62 (55; 66)	NR	NR	NR	NR	15,5	84,6	91,8	NR	8,2	NR
POSEIDON	DURV + TREM + ChT	338	79,6	63 (27; 87)**	60,7	2,4	29,3	7,7	17,5	82,6	44,7	13^^	28,4	13,9
	ChT	337	73,6	64 (32; 84)**	53,1	2,4	38	6,6	23,4	76,3	36,5	11,9^^	36,8	14,9
Badania włączone do NMA uwzględniające komparatory niebędące przedmiotem niniejszej analizy														
IMPOWER-130	ATEZ + ChT	451	59	64 (18; 86)**	89	4	3	<5	11	89	NR	NR	NR	NR
	ChT	228	59	65 (38; 85)**	92	4	1	3	7	92	NR	NR	NR	NR
IMPOWER-150 ^r	ATEZ + BEVA + ChT	400	60	63 (31; 89)**	80,5	0,8	14	4,9	20,5	79,6	NR	NR	NR	NR
	BEVA + ChT	400	59,8	63 (31; 90)**	83,8	3	11,5	1,8	19,3	80,8	NR	NR	NR	NR
	ATEZ + ChT	402	60	63 (32; 85)**	82,3	2,2	11,9	3,5	19,2	80,9	NR	NR	NR	NR
RATIONALE-304 (populacja ITT)	TISLE + ChT	223	75,3	60 (27; 75)**	NA	NA	100	NA	34,1	65,9	NA	NA	100	NA
	ChT	111	71,2	61 (25; 74)**	NA	NA	100	NA	40,5	59,4	NA	NA	100	NA
RATIONALE-307	TISLE + ChT (PC)	120	89,2	60 (41; 74)**	NA	NA	100	NA	20	80	NA	NA	100	NA
	TISLE + ChT (nPC)	119	94,1	63 (38; 74)**	NA	NA	100	NA	10,1	89,9	NR	NA	100	NA
	ChT	121	91,7	62 (34; 74)**	NA	NA	100	NA	19	81	NA	NA	100	NA
AVAIL	ChT	347	64	59 (29; 83)**	NR	NR	NR	NR	NR	NR	32&&	NR	8*	60
	BEVA + ChT ^a	351	62	59 (20; 83)**	NR	NR	NR	NR	NR	NR	31&&	NR	9*	60
ECOG 4599	ChT	433	58	NR	91	6	NR	3	NR	NR	NR	100^^	NR	NR

Badanie	Porównanie	N	Płeć	Age	Rasa, %				Status palenia tytoniu, % ^{§§}		Region geograficzny, %			
			Mężczyźni, %	mediana (IQR)	Biała	Czarni Afroamerykanie	Azjatycka	Inna [§]	Osoba niepaląca	Obecny lub były palacz	Europa	USA	Azja	Reszta świata
	BEVA + ChT	417	50	NR	90	6	NR	4	NR	NR	NR	100 ^{^^}	NR	NR
ERACLE	ChT	60	70	60 (35; 72) ^{**}	NR	NR	NR	NR	22	70	100	NR	NR	NR
	BEVA + ChT	58	78	62 (41; 71) ^{**}	NR	NR	NR	NR	28	60	100	NR	NR	NR
BEYOND	BEVA + ChT	138	54	57 (30; 75) ^{**}	NR	NR	NR	NR	50 ^{##}	50 ^{###}	NR	NR	100	NR
	ChT	138	56	56 (23; 74) ^{**}	NR	NR	NR	NR	56 ^{##}	44 ^{###}	NR	NR	100	NR
PRONOUNCE	ChT	182	57,7	65,8 (38,4; 84,1) ^{**}	90,7	6	2,2	1,1	NR	90,1	NR	100	NR	NR
	BEVA + ChT	179	58,1	65,4 (41,2; 86,2) ^{**}	87,7	11,2	0	1,1	NR	96,1	NR	100	NR	NR

*Dla populacji zarejestrowanej (charakterystyka wyjściowa pacjentów została przedstawiona w oparciu o zatwierdzone wskazanie, z podziałem według poziomu ekspresji PD-L1); ^Ameryka Łacińska i inne; **Zakres; ^^Nieznane; * Ameryka Południowa; WT – typ dziki (wild-type); *Dla bewacyzumabu w dawce 15 mg/kg; †Dane dla populacji ITT (dane dla populacji WT-ITT były dostępne wyłącznie dla dwóch grup: ATEZ + BEVA + ChT oraz BEVA + ChT); ‡Azja Wschodnia; ^^Ameryka Północna; §§Europa Wschodnia; ##Włączając palaczy lekkiego tytoniu; ###Obecni palacze oraz byli palacze ciężkiego tytoniu; §Suma pozostałych grup etnicznych (np. Indianie Amerykańscy, rdzenni mieszkańcy Alaski, wieloetniczni oraz nieznanymi)

Charakterystyka wyjściowa choroby

Najczęściej raportowane cechy wyjściowe choroby w poszczególnych badaniach, przedstawione według badania i ramienia interwencyjnego, obejmowały: typ histologiczny, status ekspresji PD-L1, wynik w skali ECOG, status mutacyjny, stadium choroby NDRP oraz lokalizację przerzutów w punkcie wyjściowym.

Spośród 20 badań, dziewięć obejmowało pacjentów zarówno z rakiem płaskonabłonkowym (sq), jak i niepłaskonabłonkowym (nsq) (tj. histologia mieszana); dziewięć badań obejmowało wyłącznie pacjentów z nsq, a dwa badania – wyłącznie z sq. We wszystkich badaniach z histologią mieszaną większość pacjentów stanowili chorzy na nsqNDRP.

Jeśli chodzi o status PD-L1: w dziesięciu badaniach uwzględniono pacjentów niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1, w jednym badaniu – PD-L1 $\geq 1\%$, w czterech badaniach – PD-L1 $\geq 50\%$, natomiast w pięciu badaniach status PD-L1 nie został raportowany (AVAIL, ECOG 4599, ERACLE, BEYOND, PRONOUNCE). Badania, które nie raportowały statusu PD-L1, nie obejmowały inhibitora PD-L1/PD-1 w ramieniu interwencyjnym ani kontrolnym.

We wszystkich badaniach pacjenci mieli wynik ECOG PS 0 lub 1. W większości badań dominowali pacjenci z ECOG PS = 1 (zakres od 52,7% do 85,5%). Jedynie w badaniu ERACLE odnotowano przewagę pacjentów z ECOG PS = 0 (79%) nad ECOG PS = 1 (21%).

Tylko nieliczne badania raportowały odsetki pacjentów z obecnością lub brakiem mutacji EGFR/ALK, przy czym w większości badań status EGFR/ALK stanowił kryterium kwalifikacji (większość badań wykluczała pacjentów z mutacjami EGFR lub fuzjami ALK). Najwyższy odsetek pacjentów z mutacją EGFR odnotowano w badaniu BEYOND (27% w ramieniu BEVA + ChT i 26% w ramieniu ChT). Na podstawie dostępnych danych cztery badania nie obejmowały pacjentów z mutacjami ROS1 i/lub RET (GEMSTONE-302, EMPOWER Lung 1, EMPOWER Lung 3, NIPPON). W pozostałych badaniach nie raportowano informacji dotyczących statusu mutacyjnego ROS1 i/lub RET.

Lokalizację przerzutów w punkcie wyjściowym raportowano w 15 badaniach. Najczęściej wskazywano mózg lub OUN (12 badań; zakres od 0,8% do 87,4% pacjentów), a następnie wątrobę (9 badań; zakres od 9% do 86,8%). Ponadto w pięciu badaniach raportowano kości jako lokalizację przerzutów (od 13,4% do 36,9% pacjentów).

Niektóre badania nie przedstawiały odsetka pacjentów w różnych stadiach choroby (np. stadium III lub IV); informacja o stadium była natomiast uwzględniona w kryteriach włączenia. Łącznie w 13 z 20 badań pacjenci z przerzutowym NDRP/stadium IV stanowili 100% lub $>90\%$ populacji. W sześciu badaniach odsetek pacjentów z przerzutowym NDRP/stadium IV mieścił się w przedziale 81,1–88%. Najniższy odsetek pacjentów z NDRP w stadium IV odnotowano w badaniu RATIONALE-307: 68,3% w ramieniu TISLE + ChT (PC), 66,4% w ramieniu TISLE + ChT (nPC) i 63,6% w ramieniu ChT.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 84. Charakterystyka wyjściowa choroby w badaniach włączonych do porównania pośredniego

Badanie	Porównanie	Typ histologiczny, %	Status PD-L1, %	ECOG (0,1), %	Status mutacyjny, %	Stadium NDRP, %	Miejsce przerzutów, %
Badania dla interwencji oraz komparatorów uwzględnione w NMA							
GEMSTONE-302	SUGE + ChT	sq: 40 nsq: 60	PD-L1<1%: 39 PD-L1≥1%: 61 PD-L1 1-49%: NR PD-L1≥50%: NR	0: 18 1: 82	EGFR: 0 ALK: 0 ROS1: 0 RET: 0	IV:100	Wątroba: 12 Mózg: 16 Kości: NR
	ChT	sq: 40 nsq: 60	PD-L1<1%: 40 PD-L1≥1%: 60 PD-L1 1-49%: NR PD-L1≥50%: NR	0: 16 1: 84	EGFR: 0 ALK: 0 ROS1: 0 RET: 0	IV:100	Wątroba: 11 Mózg: 11 Kości: NR
KEYNOTE-024	PEMB	sq: 18.8 nsq: 81.2	PD-L1<1%: NA PD-L1≥1%: NA PD-L1 1-49%: NA PD-L1≥50%: 100	0: 35.1 1: 64.3	EGFR: 0 ALK: 0 ROS1: NR RET: NR	IV:100	Wątroba: NR Mózg: 11.7 Kości: NR
	ChT	sq: 17.9 nsq: 82.1	PD-L1<1%: NA PD-L1≥1%: NA PD-L1 1-49%: NA PD-L1≥50%: 100	0: 35.1 1: 64.9	EGFR: 0 ALK: 0 ROS1: NR RET: NR	IV:100	Wątroba: NR Mózg: 6.6 Kości: NR
KEYNOTE-042*	PEMB	sq: 36 nsq: 64	PD-L1<1%: NA PD-L1≥1%: NA PD-L1 1-49%: NA PDL-1≥50%: 100	0: 31 1: 69	EGFR: 0 ALK: 0 ROS1: NR RET: NR	Przerzutowe: 91 Miejscowo zaawansowane: 9	Wątroba: NR Mózg: 6 Kości: NR
	ChT	sq: 38 nsq: 62	PD-L1<1%: NA PD-L1≥1%: NA PD-L1 1-49%: NA PDL-1≥50%: 100	0: 30 1: 70	EGFR: 0 ALK: 0 ROS1: NR RET: NR	Przerzutowe: 88 Miejscowo zaawansowane: 12	Wątroba: NR Mózg: 5 Kości: NR
KEYNOTE-189	PEMB + ChT	nsq: 100 Gruczolakorak: 96.1 NDRP nieokreślony: 2.4 Inny: 1.5	PD-L1<1%: 31 PD-L1≥1%: 63.4 PD-L1 1-49%: 31.2 PDL-1≥50%: 32.2 Could not be evaluated: 5.6	0: 45.4 1: 53.9	EGFR: 0 ALK: 0 ROS1: NR RET: NR	Przerzutowe: 100	Wątroba: NR Mózg: 17.8 Kości: NR
	ChT	nsq: 100 Gruczolakorak: 96.1 NDRP nieokreślony: 1.9 Inny: 1.9	PD-L1<1%: 30.6 PD-L1≥1%: 62.1 PD-L1 1-49%: 28.2 PDL-1≥50%: 34 Could not be evaluated: 7.3	0: 38.8 1: 60.7	EGFR: 0 ALK: 0 ROS1: NR RET: NR	Przerzutowe: 100	Wątroba: NR Mózg: 17 Kości: NR
KEYNOTE-407	PEMB + ChT	sq: 97.5	PD-L1<1%: 34.2	0: 26.3	EGFR: 0	IV: 100	Wątroba: NR

Badanie	Porównanie	Typ histologiczny, %	Status PD-L1, %	ECOG (0,1), %	Status mutacyjny, %	Stadium NDRP, %	Miejsce przerzutów, %
		Rak gruczołowo-płaskonabłonkowy: 2.2 Inne: 0.4	PD-L1 $\geq$ 1%: 63.3 PD-L1 1–49%: 37.1 PDL-1 $\geq$ 50%: 26.3 Could not be evaluated: 2.5	1: 73.7	ALK: 0 ROS1: NR RET: NR		Mózg: 7.2 Kości: NR
	ChT	sq: 97.5 Rak gruczołowo-płaskonabłonkowy: 2.5 Inne: 0	PD-L1 $<$ 1%: 35.2 PD-L1 $\geq$ 1%: 63 PD-L1 1–49%: 37 PDL-1 $\geq$ 50%: 26 Could not be evaluated: 1.8	0: 32 1: 68	EGFR: 0 ALK: 0 ROS1: NR RET: NR	IV: 100	Wątroba: NR Mózg: 8.5 Kości: NR
Checkmate 9LA	NIVO + IPI + ChT	sq: 32 nsq: 68	PD-L1 $<$ 1% ^{^^} : 43 PD-L1 $\geq$ 1%: 56 PD-L1 1–49%: 36 PDL-1 $\geq$ 50%: 21	0: 32 1: 68	EGFR: 0 ALK: 0 ROS1: NR RET: NR	IV lub przerzutowe: 100	Wątroba: 19 Mózg: 18 Kości: 27
	ChT	sq: 31 nsq: 69	PD-L1 $<$ 1% ^{^^} : 43 PD-L1 $\geq$ 1%: 57 PD-L1 1–49%: 30 PDL-1 $\geq$ 50%: 27	0: 32 1: 68	EGFR: 0 ALK: 0 ROS1: NR RET: NR	IV lub przerzutowe: 100	Wątroba: 24 Mózg: 16 Kości: 31
NIPPON	PEMB + ChT	sq: 22 nsq: 78	PD-L1 $<$ 1%: 41 PD-L1 $\geq$ 1%: NR PD-L1 1–49%: 32 PDL-1 $\geq$ 50%: 17 Unknown: 10	0: 45 1: 55	EGFR: 0/NR** ALK: 0** ROS1: 0** RET: 0**	III: 5 IV: 76 Przerzutowe: 20	Wątroba: 12 Mózg: 13 Kości: NR
	NIVO + IPI + ChT	sq: 22 nsq: 78	PD-L1 $<$ 1%: 39 PD-L1 $\geq$ 1%: NR PD-L1 1–49%: 33 PDL-1 $\geq$ 50%: 16 Unknown: 12	0: 47 1: 53	EGFR: 0/NR** ALK: 0** ROS1: 0** RET: 0**	III: 5 IV: 78 Przerzutowe: 18	Wątroba: 15 Mózg: 20 Kości: NR
IMPOWER-110*	ATEZ	sq: 25.2 nsq: 74.8	PD-L1 $<$ 1%: NA PD-L1 $\geq$ 1%: NA PD-L1 1–49%: NA PDL-1 $\geq$ 50%: 100	0: 32.7 1: 67.3	EGFR: 0 ALK: 0 ROS1: NR RET: NR	IV: 100	Wątroba: NR Mózg: NR Kości: NR
	ChT	sq: 23.5 nsq: 76.5	PD-L1 $<$ 1%: NA PD-L1 $\geq$ 1%: NA PD-L1 1–49%: NA PDL-1 $\geq$ 50%: 100	0: 39.8 1: 60.2	EGFR: 0 ALK: 0 ROS1: NR RET: NR	IV: 100	Wątroba: NR Mózg: NR Kości: NR
EMPOWER Lung 1*	CEMI	sq: 43 nsq: 57	PD-L1 $<$ 1%: NA PD-L1 $\geq$ 1%: NA PD-L1 1–49%: NA	0: 27 1: 73	EGFR: 0 ALK: 0 ROS1: 0	IIIB: 13 IIIC: 3 IV: 84	Wątroba: NR Mózg: NR Kości: NR

Badanie	Porównanie	Typ histologiczny, %	Status PD-L1, %	ECOG (0,1), %	Status mutacyjny, %	Stadium NDRP, %	Miejsce przerzutów, %
			PDL-1≥50%: 100		RET: NR		
	ChT	sq: 43 nsq: 57	PD-L1<1%: NA PD-L1≥1%: NA PD-L1 1–49%: NA PDL-1≥50%: NA	0: 27 1: 73	EGFR: 0 ALK: 0 ROS1: 0 RET: NR	IIIB: 12 IIIC: 3 IV: 85	Wątroba: NR Mózg: NR Kości: NR
EMPOWER Lung 3*	CEMI + ChT	sq: 43.8 nsq: 56.2	PD-L1<1%: NR PD-L1≥1%: 100 PD-L1 1–49%: 52.5 PDL-1≥50%: 47.5	0: 17.5 1: 82	EGFR: 0 ALK: 0 ROS1: 0 RET: NR	Miejscowo zaawansowane: 13.8 Przerzutowe: 86.2	Wątroba: NR Mózg: 6.9 Kości: NR
	ChT	sq: 46.4 nsq: 53.6	PD-L1<1%: NR PD-L1≥1%: 100 PD-L1 1–49%: 55.5 PDL-1≥50%: 44.5	0: 13.6 1: 85.5	EGFR: 0 ALK: 0 ROS1: 0 RET: NR	Miejscowo zaawansowane: 15.5 Przerzutowe: 84.5	Wątroba: NR Mózg: 5.5
POSEIDON	DURV + TREM + ChT	sq: 36.7 nsq: 63.3 NA: 0	PD-L1<1%: 37 PD-L1≥1%: 63 PD-L1 1–49%: 70.1 PDL-1≥50%: 29.9	0: 32.5 1: 67.5	EGFR: 0 ALK: 0 ROS1: NR RET: NR	IVA: 50.6 IVB: 48.8 NA: 0.6	Wątroba: 20.4 OUN: 9.8 Kości: NR
	ChT	sq: 36.2 nsq: 63.5 NA: 0.3	PD-L1<1%: 38.6 PD-L1≥1%: 61.4 PD-L1 1–49%: 71.2 PDL-1≥50%: 28.8	0: 35.3 1: 64.4 NA: 0.3	EGFR: 0 ALK: 0 ROS1: NR RET: NR	IVA: 49.3 IVB: 50.4 NA: 0.3	Wątroba: 23.7 OUN: 13.3 Kości: NR
Badania włączone do NMA uwzględniające komparatory niebędące przedmiotem niniejszej analizy							
IMPOWER-130*	ATEZ + ChT	sq: 0 nsq: 100 Gruczolakorak: 96 NA: <1	PD-L1<1%: 52 PD-L1≥1%: NR PD-L1 1–49%: 28 PDL-1≥50%: 20	0: 42 1: 58	EGFR: 0 ALK: 0 ROS1: NR RET: NR	IV: 100	Wątroba: 15 Mózg: NR Kości: 28
	ChT	sq: 0 nsq: 100 Gruczolakorak: 96 NA: 0	PD-L1<1%: 53 PD-L1≥1%: NR PD-L1 1–49%: 29 PDL-1≥50%: 18	0: 40 1: 60	EGFR: 0 ALK: 0 ROS1: NR RET: NR	IV: 100	Wątroba: 14 Mózg: NR Kości: 28
IMPOWER-150 ^y	ATEZ + BEVA + ChT	sq: 0 nsq: 100 Gruczolakorak: 94.5 NA: 0.8	PD-L1<1%: 45.4 PD-L1≥1%: NR PD-L1 1–49%: 30.1 PDL-1≥50%: 24.4	0: 40.1 1: 59.9	EGFR: 8.8 ALK: 3.2 ROS1: NR RET: NR	IV: 100	Wątroba: 86.8 Mózg: NR Kości: NR
	BEVA + ChT	sq: 0 nsq: 100 Gruczolakorak: 94.2	PD-L1<1%: 50.2 PD-L1≥1%: NR PD-L1 1–49%: 27.2	0: 45.1 1: 54.9	EGFR: 11.3 ALK: 5.2 ROS1: NR	IV: 100	Wątroba: 85.8 Mózg: NR Kości: NR

Badanie	Porównanie	Typ histologiczny, %	Status PD-L1, %	ECOG (0,1), %	Status mutacyjny, %	Stadium NDRP, %	Miejsce przerzutów, %
		NA: 1.5	PD-L1≥50%:22.6		RET: NR		
	ATEZ + ChT	sq: 0 nsq: 100 Gruczolakorak: NR	PD-L1<1%: 40.5 PD-L1≥1%: NR PD-L1 1–49%: 35.8 PD-L1≥50%:23.7	0: 44.8 1: 55.2	EGFR: NR ALK: NR ROS1: NR RET: NR	IV:100	Wątroba: NR Mózg: NR Kości: NR
RATIONALE-304	TISL + ChT	sq: 0 nsq: 100	PD-L1<1%: 40.8 PD-L1≥1%: NR PD-L1 1–49%: 23.8 PDL-1≥50%: 33.2	0: 24.2 1: 75.8	EGFR: 2.2 ALK unknown: 25.6 ROS1: NR RET: NR	IIIB: 17.9 IV: 82.1	Wątroba: 9.0 Mózg: 4.9 Kości: 33.6
	ChT	sq: 0 nsq: 100	PD-L1<1%: 43.2 PD-L1≥1%: NR PD-L1 1–49%: 24.3 PDL-1≥50%: 32.4	0: 21.6 1: 78.4	EGFR: 1.8 ALK unknown: 28.8 ROS1: NR RET: NR	IIIB: 18.9 IV: 81.1	Wątroba: 15.3 Mózg: 6.3 Kości: 36.9
RATIONALE-307	TISLE + ChT (PC)	sq: 100 nsq: 0	PD-L1<1%: 39.2 [#] PD-L1≥1%: NR PD-L1 1–49%: 25 PDL-1≥50%: 35	0: 25.8 1: 74.2	EGFR: 0 ALK: 0 ROS1: NR RET: NR	IIIB: 31.7 IV: 68.3	Wątroba: 12.5 Mózg: 1.7 Kości: 20
	TISLE + ChT (nPC)	sq: 100 nsq: 0	PD-L1<1%: 38.7 [#] PD-L1≥1%: NR PD-L1 1–49%: 25.2 PDL-1≥50%: 35.3	0: 18.5 1: 81.5	EGFR: 0 ALK: 0 ROS1: NR RET: NR	IIIB: 33.6 IV: 66.4	Wątroba: 12.6 Mózg: 2.5 Kości: 13.4
	ChT	sq: 100 nsq: 0	PD-L1<1%: 37.2 [#] PD-L1≥1%: NR PD-L1 1–49%: 25.6 PDL-1≥50%: 33.9	0: 26.4 1: 73.6	EGFR: 0 ALK: 0 ROS1: NR RET: NR	IIIB: 36.4 IV: 63.6	Wątroba: 11.6 Mózg: 0.8 Kości: 17.4
AVAIL	ChT	sq: NR nsq: 100 Gruczolakorak: 82	PD-L1<1%: NR PD-L1≥1%: NR PD-L1 1–49%: NR PDL-1≥50%: NR	0: 41 1: 59	EGFR: NR ALK: NR ROS1: NR RET: NR	IIIB bez wysięku: 8 IIIB z wysiękiem: 8 IV: 77 Nawrót: 7	Wątroba: NR Mózg: NR Kości: NR
	BEVA + ChT ^{&}	sq: NR nsq: 100 Gruczolakorak: 85	PD-L1<1%: NR PD-L1≥1%: NR PD-L1 1–49%: NR PDL-1≥50%: NR	0: 41 1: 59	EGFR: NR ALK: NR ROS1: NR RET: NR	IIIB bez wysięku: 7 IIIB z wysiękiem: 9 IV: 77 Nawrót: 7	Wątroba: NR Mózg: NR Kości: NR
ECOG 4599	ChT	sq: NR nsq: 100	PD-L1<1%: NR PD-L1≥1%: NR PD-L1 1–49%: NR	0: 40 1: 60	EGFR: NR ALK: NR ROS1: NR	IIB: 13 IV: 78 Nawrót: 9	Wątroba: 17 Mózg: NA Kości: 34

Badanie	Porównanie	Typ histologiczny, %	Status PD-L1, %	ECOG (0,1), %	Status mutacyjny, %	Stadium NDRP, %	Miejsce przerzutów, %
		Guczolakorak lub nieokreślony inaczej: 88	PDL-1≥50%: NR		RET: NR		
	BEVA + ChT	sq: NR nsq: 100 Guczolakorak lub nieokreślony inaczej: 88	PD-L1<1%: NR PD-L1≥1%: NR PD-L1 1–49%: NR PDL-1≥50%: NR	0: 40 1: 60	EGFR: NR ALK: NR ROS1: NR RET: NR	IIB: 12 IV: 74 Nawrót: 14	Wątroba: 22 Mózg: NA Kości: 28
ERACLE	ChT	sq: NR nsq: 100 Guczolakorak: 97	PD-L1<1%: NR PD-L1≥1%: NR PD-L1 1–49%: NR PDL-1≥50%: NR	0: 78 1: 22	EGFR: 0 ALK: NR ROS1: NR RET: NR	IIIB: 5 IV: 95	Wątroba: NR Mózg: NR Kości: NR
	BEVA + ChT	sq: NR nsq: 100 Guczolakorak: 97	PD-L1<1%: NR PD-L1≥1%: NR PD-L1 1–49%: NR PDL-1≥50%: NR	0: 79 1: 21	EGFR: 0 ALK: NR ROS1: NR RET: NR	IIIB: 7 IV: 93	Wątroba: NR Mózg: NR Kości: NR
BEYOND	BEVA + ChT	sq: NR nsq: 100 Guczolakorak: 99	PD-L1<1%: NR PD-L1≥1%: NR PD-L1 1–49%: NR PDL-1≥50%: NR	0: 25 1: 75	EGFR: 27 ALK: NR ROS1: NR RET: NR	IIIB: 6 IV: 91 Nawrót: 3	Wątroba: NR Mózg: NR Kości: NR
	ChT	sq: NR nsq: 100 Guczolakorak: 98	PD-L1<1%: NR PD-L1≥1%: NR PD-L1 1–49%: NR PDL-1≥50%: NR	0: 20 1: 80	EGFR: 26 ALK: NR ROS1: NR RET: NR	IIIB: 7 IV: 91 Nawrót: 2 Nieznane: 1	Wątroba: NR Mózg: NR Kości: NR
PRONOUNCE	ChT	sq: 0 nsq: 100 Guczolakorak: 83.5	PD-L1<1%: NR PD-L1≥1%: NR PD-L1 1–49%: NR PDL-1≥50%: NR	0: 46.7 1: 52.7	EGFR: NR ALK: NR ROS1: NR RET: NR	IV: 99.5	Wątroba: NR Mózg: 87.4 Kości: NR
	BEVA + ChT	sq: 0 nsq: 100 Guczolakorak: 76.5	PD-L1<1%: NR PD-L1≥1%: NR PD-L1 1–49%: NR PDL-1≥50%: NR	0: 46.9 1: 53.1	EGFR: NR ALK: NR ROS1: NR RET: NR	IV: 100	Wątroba: NR Mózg: 82.1 Kości: NR

*Dla populacji zarejestrowanej niektóre badania mogły mieć szersze kryteria dotyczące poziomu ekspresji PD-L1 oraz statusu mutacyjnego; **Badanie NIPPON obejmowało pacjentów z ujemnym lub nieznanym wynikiem dla genów ALK, ROS1 i RET oraz bez mutacji genu EGFR w przypadku niepełskónabónkowego raka płuca; ^Lub nieokwalifikowane ilościowo; ^Dla bewacyzumabu w dawce 15 mg/kg; ¥ Dla populacji ITT; Pacjenci z nieocenionym statusem PD-L1 zostali wyłączeni z podgrupy <1%; WT – typ dziki (wild-type)

Schematy chemioterapii

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie różnych schematów chemioterapii (ChT) stosowanych w ramionach pacjentów leczonych wyłącznie ChT w uwzględnionych badaniach. Należy podkreślić, że poza badaniami IMPOWER-150 (atezolizumab + bewacyzumab + ChT, atezolizumab + ChT oraz bewacyzumab + ChT) oraz NIPPON (pembrolizumab + ChT), w zdecydowanej większości badań ramiona kontrolne obejmowały wyłącznie chemioterapię.

Schematy ChT stosowane w poszczególnych badaniach były spójne. Konkretna kombinacja leków zależała od histologii NDRP, przy czym typ chemioterapii był jednolity w ramach każdej kategorii histologicznej. W badaniach KEYNOTE-024, KEYNOTE-407, IMPOWER-110, EMPOWER-Lung 1 oraz POSEIDON u części pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym (sqNDRP) zastosowano schemat gemcytabina + cisplatyna/karboplatyna. Należy zaznaczyć, że w badaniu GEMSTONE-302 schemat ten nie był dostępny jako opcja terapeutyczna. W niektórych badaniach wybór schematu chemioterapii pozostawiano decyzji badacza. W większości badań schematy chemioterapii obejmowały do 4 lub 4–6 cykli, przy czym w ramionach z samą ChT pojedynczy cykl trwał 21 dni.

Częstotliwość dawkowania była zgodna z rodzajem stosowanego leku (np. gemcytabinę podawano w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu; karboplatynę, cisplatynę, paklitaksel lub pemetreksed — w 1. dniu cyklu; natomiast nab-paklitaksel w 1., 8. i 15. dniu cyklu). Dawkowanie poszczególnych leków było porównywalne we wszystkich badaniach (karboplatyna: AUC 5 lub 6 mg/mL/min; cisplatyna: 75, 80 lub 100 mg/m²; pemetreksed: 500 mg/m²; gemcytabina: 1000 lub 1250 mg/m²). Różnica dotyczyła badań GEMSTONE-302, RATIONALE-307 oraz BEYOND, w których stosowano niższą dawkę paklitakselu niż w innych badaniach (175 mg/m² vs 200 mg/m²), co można przypisać różnicom etnicznym pacjentów.

Tabela 85. Schematy chemioterapii (wyłącznie w ramionach ChT) we włączonych badaniach

Badanie	Treatment	Dawka	Droga podania	Częstość podawania	Długość cyklu	Liczba cykli
Badania dla interwencji oraz komparatorów uwzględnione w NMA						
GEMSTONE-302	nsqNDRP: karboplatyna + pemetreksed, następnie leczenie podtrzymujące pemetreksedem sqNDRP: karboplatyna + paklitaksel	Karboplatyna: 5 mg/mL/min Pemetreksed: 500 mg/m ² Karboplatyna: 5 mg/mL/min Paklitaksel: 175 mg/m ²	IV	1. dzień każdego cyklu	21 dni	≤4
KEYNOTE-024	nsqNDRP: (karboplatyna lub cisplatyna) + gemcytabina lub karboplatyna + paklitaksel lub (karboplatyna lub cisplatyna)* + pemetreksed z możliwością leczenia podtrzymującego pemetreksedem sqNDRP: (karboplatyna lub cisplatyna)* + gemcytabina lub karboplatyna + paklitaksel	Karboplatyna: AUC 5 lub 6 mg/mL/min Cisplatyna: 75 mg/m ² Gemcytabina: 1250 mg/m ² Paklitaksel: 200 mg/m ² Pemetreksed: 500 mg/m ²	IV	Karboplatyna lub cisplatyna lub paklitaksel lub pemetreksed: 1. dzień każdego cyklu Gemcytabina: 1. i 8. dzień każdego cyklu	21 dni	4-6
KEYNOTE-042	nsqNDRP: karboplatyna + (paklitaksel lub pemetreksed)* z możliwością leczenia podtrzymującego pemetreksedem	Karboplatyna: AUC 5 lub 6 mg/mL/min Paklitaksel: 200 mg/m ² Pemetreksed: 500 mg/m ²	IV	1. dzień każdego cyklu	21 dni	4-6
KEYNOTE-189	(Karboplatyna lub cisplatyna)* + pemetreksed + placebo	Karboplatyna AUC 5 mg/mL/min Cisplatyna 75 mg/m ² Pemetreksed 500 mg/m ²	IV	1. dzień każdego cyklu	21 dni	4
KEYNOTE-407	Karboplatyna + (paklitaksel lub nab-paklitaksel)*	Karboplatyna: AUC 6 mg/mL/min Paklitaksel: 200 mg/m ² Nab-Paklitaksel: 100 mg/m ²	IV	Karboplatyna/paklitaksel: 1. dzień każdego cyklu Nab-paklitaksel: 1., 8. i 15. dzień każdego cyklu	21 dni	4
Checkmate 9LA	sqNDRP: karboplatyna + paklitaksel nqsNDRP: (karboplatyna lub cisplatyna) + pemetreksed, z możliwością leczenia podtrzymującego pemetreksedem	Karboplatyna: AUC 5 lub 6 mg/mL/min Cisplatyna: 75 mg/m ² Paklitaksel: 200 mg/m ² Pemetreksed: 500 mg/m ²	IV	1. dzień każdego cyklu	21 dni	4
IMPOWER-110	sqNDRP: (karboplatyna lub cisplatyna) + gemcytabina, a następnie BSC	Karboplatyna: AUC 5 lub 6 mg/mL/min Cisplatyna: 75 mg/m ²	IV	1. dzień każdego cyklu	21 dni	4 or 6

Badanie	Treatment	Dawka	Droga podania	Częstość podawania	Długość cyklu	Liczba cykli
EMPOWER Lung 1	nsqNDRP: (karboplatyna lub cisplatyna) + pemetreksed, następnie leczenie podtrzymujące pemetreksedem	Gemcytabina: 1000 lub 1250 mg/m ² Pemetreksed: 500 mg/m ²				
	sqNDRP: (karboplatyna lub cisplatyna) + gemcytabina lub (karboplatyna lub cisplatyna) + paklitaksel)* nsqNDRP: (karboplatyna lub cisplatyna)* + pemetreksed* z opcjonalnym leczeniem podtrzymującym pemetreksedem	Karboplatyna: AUC 5 lub 6 mg/mL/min Cisplatyna: 75 lub 100 mg/m ² Gemcytabina: 1250 mg/m ² Paklitaksel: 200 mg/m ² Pemetreksed: 500 mg/m ²	IV	Karboplatyna lub cisplatyna lub paklitaksel lub pemetreksed: 1. dzień każdego cyklu Gemcytabina: 1. i 8. dzień każdego cyklu	21 dni	4-6
EMPOWER Lung 3	(karboplatyna lub cisplatyna) + paklitaksel lub (karboplatyna lub cisplatyna) + pemetreksed [u pacjentów leczonych podwójnym schematem zawierającym pemetreksed leczenie podtrzymujące pemetreksedem było obowiązkowe]	Karboplatyna: AUC 5 lub 6 mg/mL/min Cisplatyna: 75 mg/m ² Pemetreksed: 500 mg/m ² Paklitaksel: 200 mg/m ²	IV	1. dzień każdego cyklu	21 dni	4
POSEIDON	sqNDRP i nsqNDRP: karboplatyna + nab-paklitaksel sqNDRP: (karboplatyna lub cisplatyna) + gemcytabina nsqNDRP: (karboplatyna lub cisplatyna) + pemetreksed z leczeniem podtrzymującym pemetreksedem	Karboplatyna: AUC 5 lub 6 mg/mL/min Cisplatyna: 75 mg/m ² Gemcytabina: 1000 lub 1250 mg/m ² Nab-Paklitaksel: 100 mg/m ² Pemetreksed: 500 mg/m ²	IV	Karboplatyna lub cisplatyna lub paklitaksel lub pemetreksed: 1. dzień każdego cyklu Gemcytabina: 1. i 8. dzień każdego cyklu Nab-paklitaksel: 1., 8. i 15. dzień każdego cyklu	21 dni	4-6
Badania włączone do NMA uwzględniające komparatory niebędące przedmiotem niniejszej analizy						
IMPOWER-130	Karboplatyna + nab-paklitaksel → BSC lub leczenie podtrzymujące pemetreksedem (decyzja badacza)	Karboplatyna: AUC 6 mg/mL/min Nab-Paklitaksel: 100 mg/m ²	IV	Karboplatyna: 1. dzień każdego cyklu Nab-paklitaksel: 1., 8. i 15. dzień każdego cyklu	21 dni	4 or 6
RATIONALE-304	nsqNDRP: karboplatyna/cisplatyna* +	Karboplatyna: AUC 5 mg/mL/min Cisplatyna: 75 mg/m ² Pemetreksed: 500 mg/m ²	IV	1. dzień każdego cyklu	21 dni	4-6*

Badanie	Treatment	Dawka	Droga podania	Częstość podawania	Długość cyklu	Liczba cykli
	pemetreksed z leczeniem podtrzymującym pemetreksedem					
RATIONALE-307	sqNDRP: karboplatyna + paklitaksel	Karboplatyna: AUC 5 mg/mL/min Paklitaksel: 175 mg/m ²	IV	1. dzień każdego cyklu	21 dni	4-6*
AVAIL	Cisplatyna+ gemcytabina	Cisplatyna 80 mg/m ² Gemcytabina: 1250 mg/m ²	IV	Cisplatyna: 1. dzień każdego cyklu Gemcitabine: 1. i 8. dzień każdego cyklu	21 dni	≤6
ECOG 4599	Karboplatyna + paklitaksel	Karboplatyna: AUC 6 mg/mL/min Paklitaksel: 200 mg/m ²	IV	1. dzień każdego cyklu	21 dni	≤6
ERACLE	Cisplatyna + pemetreksed z leczeniem podtrzymującym pemetreksedem w przypadku braku progresji choroby	Cisplatyna: 75 mg/m ² Pemetreksed: 500 mg/m ²	IV	1. dzień każdego cyklu	21 dni	6
BEYOND	Karboplatyna + paklitaksel	Karboplatyna: AUC 6 mg/mL/min Paklitaksel: 175 mg/m ²	IV	1. dzień każdego cyklu	21 dni	≤6
PRONOUNCE	Karboplatyna + pemetreksed z leczeniem podtrzymującym pemetreksedem	Karboplatyna: AUC 6 mg/mL/min Pemetreksed: 500 mg/m ²	IV	1. dzień każdego cyklu	21 dni	4

*Wybór badacza; AUC: pole pod krzywą stężenia leku w osoczu w funkcji czasu (ang. *area under the plasma drug concentration-time curve*); IV: dożylnie (ang. *intravenous*); BSC: najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*)

Oceniane punkty końcowe

Wszystkie uwzględnione badania oceniały zarówno PFS, jak i OS. PFS i OS były raportowane z podobną częstotliwością jako główne punkty końcowe. Definicje PFS, OS oraz ORR były spójne we wszystkich badaniach. Ocena progresji guza i odpowiedzi na leczenie była przede wszystkim prowadzona przez niezależny centralny zespół oceniający (ang. *Independent Central Review*, IRC); w czterech badaniach oceny dokonywali wyłącznie badacze. W czterech badaniach nie podano informacji, kto przeprowadzał ocenę guza. We wszystkich badaniach stosowano kryteria RECIST do oceny odpowiedzi guza (najczęściej wersja 1.1). W niektórych badaniach (np. EMPOWER Lung 3, BEYOND) analiza podgrup w oparciu o poziom PD-L1 miała charakter bardziej eksploracyjny.

W ocenie bezpieczeństwa we wszystkich, z wyjątkiem badania AVAIL, zdarzenia niepożądane stopniowano zgodnie z *National Cancer Institute Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI-CTCAE). Wykorzystywano różne wersje tej klasyfikacji, aby uwzględnić różnice w okresach przeprowadzania poszczególnych badań.

Szczegółowe dane na temat analizowanych punktów końcowych przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 86. Definicje punktów końcowych z zakresu skuteczności w uwzględnionych badaniach

Badanie		Przeżycie wolne od progresji (PFS)	Przeżycie całkowite (OS)	Objektywna odpowiedź na leczenie (ORR)
Badania dla interwencji oraz komparatorów uwzględnione w NMA				
GEMSTONE-302	Definicja	PFS definiowano jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, które zdarzenie wystąpiło wcześniej.	OS zdefiniowano jako czas od randomizacji pacjentów do poszczególnych grup terapeutycznych do wystąpienia zgonu bez względu na przyczynę.	ORR zdefiniowany został jako odsetek pacjentów, u których uzyskano obiektywną odpowiedź guza (CR [odpowiedź całkowita] lub PR [odpowiedź częściowa]).
	Rodzaj oceny	Ocena zarówno przez badaczy, jak i niezależny centralny zespół oceniający, bez znajomości przydziału do grup terapeutycznych (BICR) zgodnie z kryteriami RECIST w wersji 1.1	Nie dotyczy	Ocena zarówno przez badaczy, jak i przez niezależną, zaślepioną komisję zgodnie z kryteriami RECIST w wersji 1.1
	Rodzaj punktu końcowego	Pierwszorzędowy punkt końcowy oceniany przez badaczy i punkt drugorzędowy oceniany przez BICR	Drugorzędowy punkt końcowy	Drugorzędowy punkt końcowy
KEYNOTE-024	Definicja	PFS definiowano jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny	OS definiowano jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny	ORR definiowano jako odsetek pacjentów z potwierdzoną całkowitą lub częściową odpowiedzią
	Rodzaj oceny	IRC zgodnie z kryteriami RECIST w wersji 1.1	Nie dotyczy	IRC zgodnie z kryteriami RECIST w wersji 1.1
	Rodzaj punktu końcowego	Pierwszorzędowy punkt końcowy	Drugorzędowy punkt końcowy	Drugorzędowy punkt końcowy
KEYNOTE-042	Definicja	PFS definiowano jako czas od randomizacji do radiologicznie potwierdzonej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny	OS was defined as the time from randomisation to death from any cause	ORR definiowano jako odsetek pacjentów z radiologicznie potwierdzoną całkowitą lub częściową odpowiedzią
	Rodzaj oceny	Ocena przez niezależny centralny zespół oceniający, bez znajomości przydziału do grup terapeutycznych zgodnie z kryteriami RECIST w wersji 1.1	Nie dotyczy	Ocena przez niezależny centralny zespół oceniający, bez znajomości przydziału do grup terapeutycznych zgodnie z kryteriami RECIST w wersji 1.1.

Badanie		Przeżycie wolne od progresji (PFS)	Przeżycie całkowite (OS)	Objektywna odpowiedź na leczenie (ORR)
	Rodzaj punktu końcowego	Drugorzędowy punkt końcowy	Pierwszorzędowy punkt końcowy	Drugorzędowy punkt końcowy
KEYNOTE-189	Definicja	PFS definiowano jako czas od randomizacji do progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co wystąpiło wcześniej	OS definiowano jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny	ORR definiowano jako odsetek pacjentów z radiologicznie potwierdzoną całkowitą lub częściową odpowiedzią
	Rodzaj oceny	Ocena przez niezależny centralny zespół oceniający, bez znajomości przydziału do grup terapeutycznych zgodnie z kryteriami RECIST w wersji 1.1	Nie dotyczy	Ocena przez niezależny centralny zespół oceniający, bez znajomości przydziału do grup terapeutycznych zgodnie z kryteriami RECIST w wersji 1.1
	Rodzaj punktu końcowego	Pierwszorzędowy punkt końcowy	Pierwszorzędowy punkt końcowy	Drugorzędowy punkt końcowy
KEYNOTE-407	Definicja	PFS definiowano jako czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co wystąpiło wcześniej	OS definiowano jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny	ORR definiowano jako odsetek pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą lub częściową odpowiedź
	Rodzaj oceny	Ocena przez niezależny centralny zespół oceniający, bez znajomości przydziału do grup terapeutycznych zgodnie z kryteriami RECIST w wersji 1.1	Nie dotyczy	Ocena przez niezależny centralny zespół oceniający, bez znajomości przydziału do grup terapeutycznych zgodnie z kryteriami RECIST w wersji 1.1
	Rodzaj punktu końcowego	Pierwszorzędowy punkt końcowy	Pierwszorzędowy punkt końcowy	Drugorzędowy punkt końcowy
Checkmate 9LA	Definicja	PFS definiowano jako czas od randomizacji do daty pierwszej udokumentowanej progresji guza lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej	OS definiowano jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny	ORR definiowano jako odsetek pacjentów, u których najlepsza ogólna odpowiedź wynosiła częściową odpowiedź lub lepszą

Badanie		Przeżycie wolne od progresji (PFS)	Przeżycie całkowite (OS)	Objektywna odpowiedź na leczenie (ORR)
	Rodzaj oceny	Ocena przez niezależny centralny zespół oceniający, bez znajomości przydziału do grup terapeutycznych zgodnie z kryteriami RECIST w wersji 1.1	Nie dotyczy	Ocena przez niezależny centralny zespół oceniający, bez znajomości przydziału do grup terapeutycznych zgodnie z kryteriami RECIST w wersji 1.1
	Rodzaj punktu końcowego	Drugorzędowy punkt końcowy	Pierwszorzędowy punkt końcowy	Drugorzędowy punkt końcowy
NIPPON	Definicja	PFS definiowano jako czas od randomizacji do progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co wystąpiło wcześniej	OS definiowano jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny u wszystkich włączonych pacjentów	ORR definiowano jako odsetek pacjentów, którzy osiągnęli objektywną odpowiedź (całkowitą lub częściową)
	Rodzaj oceny	Ocena przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST w wersji 1.1	Nie dotyczy	Ocena przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST w wersji 1.1
	Rodzaj punktu końcowego	Drugorzędowy punkt końcowy	Pierwszorzędowy punkt końcowy	Drugorzędowy punkt końcowy
IMPOWER-110	Definicja	PFS definiowano jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co wystąpiło wcześniej	OS definiowano jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny	ORR definiowano jako całkowitą lub częściową odpowiedź, nawet jeśli nie została potwierdzona
	Rodzaj oceny	Ocena przez niezależny zespół zgodnie z kryteriami RECIST w wersji 1.1	Nie dotyczy	Ocena przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST w wersji 1.1
	Rodzaj punktu końcowego	Drugorzędowy punkt końcowy dla populacji typu dzikiego (ang. <i>wild type</i> , WT)	Pierwszorzędowy punkt końcowy dla populacji typu dzikiego (ang. <i>wild type</i> , WT)	Drugorzędowy punkt końcowy
EMPOWER Lung 1	Definicja	PFS definiowano jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.	OS definiowano jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny	ORR definiowano jako odsetek pacjentów z najlepszą całkowitą odpowiedzią obejmującą potwierdzoną odpowiedź całkowitą lub częściową
	Rodzaj oceny	Ocena ICR oparta na kryteriach RECIST w wersji 1.1	Nie dotyczy	Ocena ICR oparta na kryteriach RECIST w wersji 1.1

Badanie		Przeżycie wolne od progresji (PFS)	Przeżycie całkowite (OS)	Objektywna odpowiedź na leczenie (ORR)
	Rodzaj punktu końcowego	Pierwszorzędowy punkt końcowy	Pierwszorzędowy punkt końcowy	Drugorzędowy punkt końcowy
EMPOWER Lung 3	Definicja	PFS definiowano jako czas od randomizacji do pierwszego udokumentowanego postępu nowotworu lub zgonu, w zależności od tego, które zdarzenie nastąpiło wcześniej	OS definiowano jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny	ORR definiowano jako liczbę pacjentów z najlepszą całkowitą odpowiedzią (BOR) obejmującą potwierdzoną odpowiedź całkowitą (CR) lub częściową (PR)
	Rodzaj oceny	Ocena przez niezależny centralny zespół oceniający, bez znajomości przydziału do grup terapeutycznych zgodnie z kryteriami RECIST w wersji 1.1	Nie dotyczy	Ocena przez niezależny centralny zespół oceniający, bez znajomości przydziału do grup terapeutycznych zgodnie z kryteriami RECIST w wersji 1.1
	Rodzaj punktu końcowego	Drugorzędowy punkt końcowy Analiza eksploracyjna w podgrupie z PD-L1 $\geq 1\%$	Pierwszorzędowy punkt końcowy Analiza eksploracyjna w podgrupie z PD-L1 $\geq 1\%$	Drugorzędowy punkt końcowy Analiza eksploracyjna w podgrupie z PD-L1 $\geq 1\%$
POSEIDON	Definicja	PFS definiowano jako czas od randomizacji do obiektywnego postępu choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w przypadku braku progresji	OS definiowano jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny	ORR definiowano jako odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź całkowitą lub częściową przynajmniej w jednej wizycie
	Rodzaj oceny	Ocena przez niezależny centralny zespół oceniający, bez znajomości przydziału do grup terapeutycznych zgodnie z kryteriami RECIST w wersji 1.1	Nie dotyczy	Ocena przez niezależny centralny zespół oceniający, bez znajomości przydziału do grup terapeutycznych zgodnie z kryteriami RECIST w wersji 1.1
	Rodzaj punktu końcowego	Drugorzędowy punkt końcowy (dla porównania DURVA+TREM+ ChT vs ChT)	Drugorzędowy punkt końcowy (dla porównania DURVA+TREM+ ChT vs ChT)	Drugorzędowy punkt końcowy
Badania włączone do NMA uwzględniające komparatory niebędące przedmiotem niniejszej analizy				
IMPOWER-130	Definicja	PFS definiowano jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co wystąpiło wcześniej.	OS definiowano jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny	ORR definiowano jako odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź obiektywną.

Badanie		Przeżycie wolne od progresji (PFS)	Przeżycie całkowite (OS)	Objektywna odpowiedź na leczenie (ORR)
	Rodzaj oceny	Ocena przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST w wersji 1.1	Nie dotyczy	Ocena przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST w wersji 1.1
	Rodzaj punktu końcowego	Pierwszorzędowy punkt końcowy dla populacji ITT-WT (EGFRwt i ALKwt)	Pierwszorzędowy punkt końcowy dla populacji ITT-WT (EGFRwt i ALKwt)	Drugorzędowy punkt końcowy
IMPOWER-150	Definicja	PFS definiowano jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia udokumentowanej progresji choroby lub zgonu, w zależności od tego, które zdarzenie nastąpiło wcześniej	OS definiowano jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny	ORR definiowano jako częściową lub całkowitą odpowiedź
	Rodzaj oceny	Ocena przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST w wersji 1.1	Nie dotyczy	Ocena przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST w wersji 1.1 dla populacji WT
	Rodzaj punktu końcowego	Pierwszorzędowy punkt końcowy dla populacji ITT-WT (EGFRwt i ALKwt)	Pierwszorzędowy punkt końcowy dla populacji ITT-WT (EGFRwt i ALKwt)	Drugorzędowy punkt końcowy
RATIONALE-304	Definicja	PFS definiowano jako czas od randomizacji do pierwszej obiektywnie udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, które zdarzenie nastąpiło wcześniej	OS definiowano jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny	ORR definiowano jako sumę odpowiedzi całkowitej i częściowej
	Rodzaj oceny	Ocena przez IRC oraz badacza, oparta na kryteriach RECIST w wersji 1.1	Nie dotyczy	Ocena przez IRC oparta na kryteriach RECIST w wersji 1.1
	Rodzaj punktu końcowego	PFS assessed by IRC was a primary endpoint and investigators assessed as a secondary endpoint	Drugorzędowy punkt końcowy	Drugorzędowy punkt końcowy
RATIONALE-307	Definicja	PFS definiowano jako czas od randomizacji do pierwszej obiektywnie udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, które zdarzenie nastąpiło wcześniej	OS definiowano jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny	ORR definiowano jako sumę odpowiedzi całkowitej i częściowej

Badanie		Przeżycie wolne od progresji (PFS)	Przeżycie całkowite (OS)	Objektywna odpowiedź na leczenie (ORR)
	Rodzaj oceny	Ocena przez IRC oraz badacza, oparta na kryteriach RECIST w wersji 1.1	Nie dotyczy	Ocena przez IRC oparta na kryteriach RECIST w wersji 1.1
	Rodzaj punktu końcowego	PFS oceniany przez IRC) był pierwszorzędowym punktem końcowym, natomiast oceniany przez badacza – drugorzędowym punktem końcowym	Drugorzędowy punkt końcowy	Drugorzędowy punkt końcowy
AVAIL	Definicja	PFS definiowano jako czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu, w zależności od tego, które zdarzenie nastąpiło wcześniej	OS definiowano jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny	Nie raportowano
	Rodzaj oceny	Zgodnie z kryteriami RECIST	Nie dotyczy	Zgodnie z kryteriami RECIST
	Rodzaj punktu końcowego	Pierwszorzędowy punkt końcowy	Drugorzędowy punkt końcowy	Drugorzędowy punkt końcowy
BEYOND	Definicja	PFS definiowano jako czas od randomizacji do udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, które zdarzenie nastąpiło wcześniej	OS definiowano jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny	ORR definiowano jako wystąpienie potwierdzonej całkowitej lub częściowej najlepszej całkowitej odpowiedzi.
	Rodzaj oceny	Ocena przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST w wersji 1.1	Nie dotyczy	Ocena przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST w wersji 1.1
	Rodzaj punktu końcowego	Pierwszorzędowy punkt końcowy. Analiza eksploracyjna dla populacji typu dzikiego (WT)	Drugorzędowy punkt końcowy. Analiza eksploracyjna dla populacji typu dzikiego (WT)	Drugorzędowy punkt końcowy
ECOG 4599	Definicja	PFS definiowano jako czas od randomizacji do udokumentowanej progresji choroby lub zgonu	OS definiowano jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny	Nie raportowano
	Rodzaj oceny	Zgodnie z kryteriami RECIST	Nie dotyczy	Odpowiedzi oceniano zgodnie z kryteriami RECIST i wymagały potwierdzenia co najmniej 4 tygodnie po ich pierwotnym udokumentowaniu

Badanie		Przeżycie wolne od progresji (PFS)	Przeżycie całkowite (OS)	Objektywna odpowiedź na leczenie (ORR)
	Rodzaj punktu końcowego	Drugorzędowy punkt końcowy	Pierwszorzędowy punkt końcowy	Drugorzędowy punkt końcowy
ERACLE	Definicja	PFS definiowano jako czas od randomizacji do progresji choroby lub zgonu (w zależności od tego, które zdarzenie nastąpiło pierwsze) albo do daty ostatniej wizyty kontrolnej dla pacjentów żyjących bez progresji	OS definiowano jako czas od randomizacji do zgonu lub do daty ostatniej wizyty kontrolnej dla pacjentów żyjących	Nie raportowano
	Rodzaj oceny	Zgodnie z kryteriami RECIST w wersji 1.0	Nie dotyczy	godnie z kryteriami RECIST w wersji 1.0
	Rodzaj punktu końcowego	Drugorzędowy punkt końcowy	Drugorzędowy punkt końcowy	Drugorzędowy punkt końcowy
PRONOUNCE	Definicja	Nie raportowano	Nie raportowano	Nie raportowano
	Rodzaj oceny	Nie raportowano	Nie raportowano	Nie raportowano
	Rodzaj punktu końcowego	Drugorzędowy punkt końcowy	Drugorzędowy punkt końcowy	Drugorzędowy punkt końcowy

RECIST: Kryteria odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych (ang. *response evaluation criteria in solid tumors*) WT: populacja typu dzikiego (ang. *wild-type*)

Tabela 87. Definicje punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa w uwzględnionych badaniach

Study	Definicja oraz stopień nasilenia AEs
Badania dla interwencji oraz komparatorów uwzględnione w NMA	
GEMSTONE-302	Zdarzenia niepożądane stopniowano zgodnie z NCI-CTCAE wersja 4.03.
KEYNOTE-024	Zdarzenia niepożądane monitorowano w trakcie całego badania i stopniowano ich nasilenie zgodnie z NCI-CTCAE wersja 4.0.
KEYNOTE-042	Zdarzenia niepożądane stopniowano zgodnie z NCI-CTCAE wersja 4.0.
KEYNOTE-189	Monitorowanie zdarzeń niepożądanych obejmowało ocenę ich nasilenia zgodnie z NCI-CTCAE wersji 4.0.
KEYNOTE-407	Zdarzenia niepożądane oraz nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych stopniowano zgodnie z NCI-CTCAE wersja 4.03.
Checkmate 9LA	Punkty końcowe z zakresu bezpieczeństwa stopniowano zgodnie z NCI-CTCAE wersja 4.0.

Study	Definicja oraz stopień nasilenia AEs
NIPPON	Zdarzenia niepożądane oceniano i rejestrowano przez badaczy zgodnie z NCI-CTCAE wersja 5.0.
IMPOWER-110	Zdarzenia niepożądane raportowano zgodnie z NCI-CTCAE wersja 4.0 i kodowano zgodnie ze słownikiem MedDRA (ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>) w wersji 22.1.
EMPOWER Lung 1	Zdarzenia niepożądane stopniowano zgodnie z NCI-CTCAE wersja 4.03.
EMPOWER Lung 3	Wszystkie zdarzenia niepożądane oraz nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych stopniowano zgodnie z NCI-CTCAE wersja 4.03.
POSEIDON	Zdarzenia niepożądane rejestrowano w trakcie całego badania i stopniowano zgodnie z NCI-CTCAE wersja 4.03.
Badania włączone do NMA uwzględniające komparatory niebędące przedmiotem niniejszej analizy	
IMPOWER-130	Zdarzenia niepożądane oceniano i rejestrowano przez badaczy zgodnie z NCI-CTCAE wersja 4.0.
IMPOWER-150	Do oceny nasilenia zdarzeń niepożądanych zastosowano skalę NCI-CTCAE wersja 4.0.
RATIONALE-304	Zdarzenia niepożądane stopniowano zgodnie z NCI-CTCAE wersja 5.0.
RATIONALE-307	Zdarzenia niepożądane stopniowano zgodnie z NCI-CTCAE wersja 5.0.
AVAIL	Zdarzenia niepożądane stopniowano zgodnie z NCI-CTCAE wersja 3.0.
ECOG 4599	Ocenę toksyczności przeprowadzano zgodnie z klasyfikacją NCI CTC w wersji 2.0.
ERACLE	Toksyczność stopniowano zgodnie z NCI-CTCAE wersja 3.0.
BEYOND	Toksyczność stopniowano zgodnie z NCI-CTCAE wersja 4.0.
PRONOUNCE	Toksyczność stopniowano zgodnie z NCI-CTCAE wersja 3.0.

13.5. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim

Skuteczność kliniczna

Tabela 88. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim – PFS dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$

Badanie	Porównywane interwencje	HR (95% CI)	Mediana FU*	Data cut-off^
Badania dla interwencji oraz komparatorów uwzględnione w NMA				
GEMSTONE-302 (Zhou 2025)	SUGE + ChT vs ChT	0,41 (0,28; 0,60)	43,5 (IQR: 41,2; 46,9) dla SUGE + ChT; 43,0 (IQR: 40,7; 44,8) dla ChT	15 maj 2023
KEYNOTE-024 (Reck 2021)	PEMB vs ChT	0,50 (0,39; 0,65)	59,9 (zakres: 55,1; 68,4)	1 czerwiec 2020
KEYNOTE-042 (de Castro 2023)	PEMB vs ChT	0,86 (0,72; 1,02)	61,1 (zakres: 50,0; 76,3)	28 kwiecień 2021
EMPOWER Lung 1 (Kilickap 2024)	CEMI vs ChT	0,50 (0,41; 0,61)	57,3 (zakres: 46,5; 78,4)	NR
IMPOWER-110 (Jassem 2021)	ATEZ vs ChT	0,62 (0,48; 0,81)^	NR**	4 luty 2020
Badania włączone do NMA uwzględniające komparatory niebędące przedmiotem niniejszej analizy				
EMPOWER Lung 3 (Makharadze 2023)	CEMI + ChT vs ChT	0,48 (0,32; 0,72)	28,3 (IQR: 25,9; 31,1) dla CEMI + ChT; 28,7 IQR: 26,2–31,0) dla ChT	14 czerwiec 2022
CheckMate 9LA (Carbone 2025)	NIVO + IPI + ChT vs ChT	0,64 (0,46; 0,91)	75,8	22 listopad 2024
NIPPON (Shiraishi 2024)	PEMB + ChT vs NIVO + IPI + ChT	1,34 (0,65; 2,74)	15,3 (IQR: 7,1; 20,0)	25 maj 2023
POSEIDON (Johnson 2023)	DURV + TREM + ChT vs ChT	0,56 (0,40; 0,78)	10,3 (zakres: 0,0–23,1)	24 lipiec 2019

*Mediana okresu obserwacji (follow-up; FU); ^Data odciążenia danych; **Po 17 miesiącach dodatkowej obserwacji od czasu analizy okresowej (ang. interim analysis); IQR: rozstęp międzykwartyłowy; NR: nie raportowano; ^^W badaniu IMpower110 przeprowadzono ocenę PFS w podgrupach pacjentów kwalifikujących się do oceny biomarkerów, z typem dzikim (WT) genów *EGFR* i *ALK*, zdefiniowanych na podstawie ekspresji PD-L1 przy użyciu testów immunohistochemicznych SP263 oraz 22C3. Analizy te wykonano odpowiednio w populacjach SP263 BEP-WT i 22C3 BEP-WT. Dodatkowo PFS oceniano również z wykorzystaniem testu SP142. Do metaanalizy sieciowej (NMA) uwzględniono populację SP263 BEP-WT, natomiast pozostałe warianty przedstawiono w analizach wrażliwości zawartych w dokumencie otrzymanym od Zleceniodawcy. Otrzymane wyniki są spójne z wynikami uzyskanymi w ramach analizy podstawowej [7]

Tabela 89. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim – OS dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$

Badanie	Porównywane interwencje	HR (95% CI)	Mediana FU*	Data cut-off^
Badania dla interwencji oraz komparatorów uwzględnione w NMA				
GEMSTONE-302 (Zhou 2025)	SUGE + ChT vs ChT	0,58 (0,38; 0,89)	43,5 (IQR: 41,2; 46,9) dla SUGE + ChT; 43,0 (IQR: 40,7; 44,8) dla ChT	15 maj 2023

Badanie	Porównywane interwencje	HR (95% CI)	Mediana FU*	Data cut-off^
KEYNOTE-024 (Reck 2021)	PEMB vs ChT	0,62 (0,48; 0,81)	59,9 (zakres: 55,1; 68,4)	1 czerwiec 2020
KEYNOTE-042 (de Castro 2023)	PEMB vs ChT	0,68 (0,57; 0,81)	61,1 (zakres: 50,0; 76,3)	28 kwiecień 2021
EMPOWER Lung 1 (Kilickap 2024)	CEMI vs ChT	0,585 (0,48; 0,72)	57,3 (zakres: 46,5; 78,4)	NR
IMPOWER-110 (Jassem 2021)	ATEZ vs ChT	0,76 (0,54; 1,09)^	NR**	4 luty 2020
Badania włączone do NMA uwzględniające komparatory niebędące przedmiotem niniejszej analizy				
EMPOWER Lung 3 (Makharadze 2023)	CEMI + ChT vs ChT	0,6 (0,36; 0,86)	28,3 (IQR: 25,9; 31,1) dla CEMI + ChT; 28,7 IQR: 26,2–31,0 dla ChT	14 czerwiec 2022
CheckMate 9LA (Carbone 2026)	NIVO + IPI + ChT vs ChT	0,76 (0,55; 1,05)	75,8	22 listopad 2024
NIPPON (Shiraishi 2024)	PEMB + ChT vs NIVO + IPI + ChT	0,93 (0,28; 3,06)	15,3 (IQR: 7,1; 20,0)	25 maj 2023
POSEIDON (Peters 2024)	DURV + TREM + ChT vs ChT	0,62 (0,45; 0,84)	63,4	24 sierpień 2023

*Mediana okresu obserwacji (follow-up; FU); ^Data odcięcia danych; **Po 17 miesiącach dodatkowej obserwacji od czasu analizy okresowej (ang. interim analysis); IQR: rozstęp międzykwartylowy; NR: nie raportowano; ^^W badaniu IMpower-110 OS oceniano pierwotnie przy użyciu testu immunohistochemicznego SP142 u pacjentów z NDRP bez mutacji w genie EGFR i rearanżacji ALK (WT). Analizy eksploracyjne obejmowały ocenę OS w uprzednio określonych podgrupach według ekspresji PD-L1 oznaczanej testami SP263 oraz 22C3. Ponadto przeprowadzono ocenę OS z wykorzystaniem testu SP142, korygując wyniki o zastosowanie immunoterapii poza protokołem (NPT) w ramieniu kontrolnym z użyciem metody rank-preserving structural failure time (RPSFT). Do analizy sieciowej (NMA) w analizie bazowej przyjęto wyniki uzyskane przy użyciu testu SP142. Pozostałe warianty przedstawiono w analizach wrażliwości w dokumencie Zleceniodawcy. Otrzymane wyniki są spójne z wynikami uzyskanymi w ramach analizy podstawowej [7]

Tabela 90. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim – PFS dla populacji pacjentów z PD-L1 w zakresie 1-49%

Badanie	Porównywane interwencje	HR (95% CI)	Mediana FU*	Data cut-off^
Badania dla interwencji oraz komparatorów uwzględnione w NMA				
GEMSTONE-302 (Zhou 2025)	SUGE + ChT vs ChT	0,52 (0,36; 0,75)	43,5 (IQR: 41,2; 46,9) dla SUGE + ChT; 43,0 (IQR: 40,7; 44,8) dla ChT	15 maj 2023
CheckMate 9LA (Carbone 2026)	NIVO + IPI + ChT vs ChT	0,73 (0,55; 0,98)	75,8	22 listopad 2024
NIPPON (Shiraishi 2024)	PEMB + ChT vs NIVO + IPI + ChT	0,75 (0,47; 1,20)	15,3 (IQR: 7,1; 20,0)	25 maj 2023
Badania włączone do NMA uwzględniające komparatory niebędące przedmiotem niniejszej analizy				
EMPOWER Lung 3 (Makharadze 2023)	CEMI + ChT vs ChT	0,48 (0,34; 0,68)	28,3 (IQR: 25,9; 31,1) dla CEMI + ChT; 28,7 IQR: 26,2; 31,0 dla ChT	14 czerwiec 2022

*Mediana okresu obserwacji (follow-up; FU); ^Data odcięcia danych; IQR: rozstęp międzykwartylowy

Tabela 91. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim – OS dla populacji pacjentów z PD-L1 w zakresie 1-49%

Badanie	Porównywane interwencje	HR (95% CI)	Mediana FU*	Data cut-off^
Badania dla interwencji oraz komparatorów uwzględnione w NMA				
GEMSTONE-302 (Zhou 2025)	SUGE + ChT vs ChT	0,68 (0,45; 1,04)	43,5 (IQR: 41,2; 46,9) dla SUGE + ChT, 43,0 (IQR: 40,7; 44,8) dla ChT	15 maj 2023
CheckMate 9LA (Carbone 2025)	NIVO + IPI + ChT vs ChT	0,71 (0,54; 0,94)	75,8	22 listopad 2024
NIPPON (Shiraishi 2024)	PEMB + ChT vs NIVO + IPI + ChT	0,58 (0,3; 1,10)	15,3 (IQR: 7,1; 20, 0)	25 maj 2023
POSEIDON (Peters 2024)	DURV+TREM+ChT vs ChT	0,81 (0,61; 1,08)	63,4	24 sierpień 2023
Badania włączone do NMA uwzględniające komparatory niebędące przedmiotem niniejszej analizy				
EMPOWER Lung 3 (Makharadze 2023)	CEMI + ChT vs ChT	0,50 (0,34; 0,74)	28,3 (IQR: 25,9; 31,1) dla CEMI + ChT; 28,7 IQR: 26,2; 31,0) dla ChT	14 czerwiec 2022

*Mediana okresu obserwacji (follow-up; FU); ^Data odcięcia danych; IQR: rozstęp międzykwartyłowy

Tabela 92. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim – PFS dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%

Badanie	Porównywane interwencje	HR (95% CI)	Mediana FU*	Data cut-off^
Badania dla interwencji oraz komparatorów uwzględnione w NMA				
GEMSTONE-302 (Zhou 2025)	SUGE + ChT vs ChT	0,58 (0,42; 0,80)	43,5 (IQR: 41,2; 46,9) dla SUGE + ChT, 43,0 (IQR: 40,7; 44,8) dla ChT	15 maj 2023
CheckMate 9LA (Carbone 2025)	NIVO + IPI + ChT vs ChT	0,70 (0,53; 0,92)	75,8	22 listopad 2024
NIPPON (Shiraishi 2024)	PEMB + ChT vs NIVO + IPI + ChT	0,96 (0,62; 1,47)	15,3 (IQR: 7,1; 20,0)	25 maj 2023
POSEIDON (Johnson 2023)	DURV + TREM + ChT vs ChT	0,78 (0,59; 1,03)	10,3 (zakres: 0,0; 23,1)	24 lipiec 2019

*Mediana okresu obserwacji (follow-up; FU); ^Data odcięcia danych; IQR: rozstęp międzykwartyłowy

Tabela 93. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim – OS dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%

Badanie	Porównywane interwencje	HR (95% CI)	Mediana FU*	Data cut-off^
Badania dla interwencji oraz komparatorów uwzględnione w NMA				
GEMSTONE-302 (Zhou 2025)	SUGE + ChT vs ChT	0,75 (0,53; 1,08)	43,5 (IQR: 41,2; 46,9) dla SUGE + ChT, 43,0 (IQR: 40,7; 44,8) dla ChT	15 maj 2023

Badanie	Porównywane interwencje	HR (95% CI)	Mediana FU*	Data cut-off^
CheckMate 9LA (Carbone 2025)	NIVO + IPI + ChT vs ChT	0,64 (0,49; 0,84)	75,8	22 listopad 2024
NIPPON (Shiraishi 2024)	PEMB + ChT vs NIVO + IPI + ChT	1,44 (0,82; 2,50)	15,3 (IQR: 7,1; 20, 0)	25 maj 2023
POSEIDON (Peters 2024)	DURV+TREM+ChT vs ChT	0,81 (0,62; 1,05)	63,4	24 sierpień 2023

*Mediana okresu obserwacji (follow-up; FU); ^Data odcięcia danych; IQR: rozstęp międzykwartylowy

Tabela 94. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim – ORR dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%

Badanie	Porównywane interwencje	N	n (%)	Mediana FU*	Data cut-off^
Badania dla interwencji oraz komparatorów uwzględnione w NMA					
GEMSTONE-302 (Zhou 2023)	SUGE + ChT	124	64 (51,6)	25,4 (IQR: 23,0; 28,6)	22 listopad 2021
	ChT	64	25 (39,1)	24,9 (IQR: 22,4; 28,1)	
CheckMate 9LA (Carbone 2025)	NIVO + IPI + ChT	135	42 (31)	75,8	22 listopad 2024
	ChT	129	26 (20)		
POSEIDON (Garon 2024)	DURV + TREM + ChT	125	46 (36,8)	10,3 (zakres: 0,0; 23,1)	24 lipiec 2019
	ChT	129	25 (19,4)		

*Mediana okresu obserwacji (follow-up; FU); ^Data odcięcia danych; IQR: rozstęp międzykwartylowy

Tabela 95. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim – PFS dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥1%

Badanie	Porównywane interwencje	HR (95% CI)	Mediana FU*	Data cut-off^
Badania dla interwencji oraz komparatorów uwzględnione w NMA				
GEMSTONE-302 (Zhou 2025)	SUGE + ChT vs ChT	0,46 (0,35; 0,60)	43,5 (IQR: 41,2; 46,9) dla SUGE + ChT, 43,0 (IQR: 40,7; 44,8) dla ChT	15 maj 2023
EMPOWER Lung 3 (Baramidze 2024)	CEMI + ChT vs ChT	0,48 (0,37; 0,62)	28	14 czerwiec 2022
Badania włączone do NMA uwzględniające komparatory niebędące przedmiotem niniejszej analizy				
CheckMate 9LA (Carbone 2025)	NIVO + IPI + ChT vs ChT	0,69 (0,56; 0,86)	75,8	22 listopad 2024
POSEIDON (Johnson 2023)	DURV + TREM + ChT vs ChT	0,68 (0,54; 0,85)	10,3 (zakres: 0,0; 23,1)	24 lipiec 2019

*Mediana okresu obserwacji (follow-up; FU); ^Data odcięcia danych; IQR: rozstęp międzykwartylowy

Tabela 96. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim – OS dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$

Badanie	Porównywane interwencje	HR (95% CI)	Mediana FU*	Data cut-off^
Badania dla interwencji oraz komparatorów uwzględnione w NMA				
GEMSTONE-302 (Zhou 2025)	SUGE + ChT vs ChT	0,63 (0,47; 0,85)	43,5 (IQR: 41,2; 46,9) dla SUGE + ChT, 43,0 (IQR: 40,7; 44,8) dla ChT	15 maj 2023
EMPOWER Lung 3 (Baramidze 2024)	CEMI + ChT vs ChT	0,51 (0,38; 0,69)	28	14 czerwiec 2022
Badania włączone do NMA uwzględniające komparatory niebędące przedmiotem niniejszej analizy				
CheckMate 9LA (Carbone 2025)	NIVO + IPI + ChT vs ChT	0,75 (0,61; 0,92)	75,8	22 listopad 2024
POSEIDON (Peters 2024)	DURV + TREM + ChT vs ChT	0,71 (0,58; 0,88)	63,4	24 sierpień 2023

*Mediana okresu obserwacji (follow-up; FU); ^Data odcięcia danych; IQR: rozstęp międzykwartylowy

Tabela 97. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim – ORR dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$

Badanie	Porównywane interwencje	N	n (%)	Mediana FU*	Data cut-off^
Badania dla interwencji oraz komparatorów uwzględnione w NMA					
GEMSTONE-302 (Zhou 2023)	SUGE + ChT	196	139 (70,9)	25,4 (IQR: 23,0; 28,6)	22 listopad 2021
	ChT	95	39 (41)	24,9 (IQR: 22,4; 28,1)	
EMPOWER Lung 3 (Baramidze 2024)	CEMI + ChT	217	104 (47,9)	28	14 czerwiec 2022
	ChT	110	25 (22,7)		
Badania włączone do NMA uwzględniające komparatory niebędące przedmiotem niniejszej analizy					
CheckMate 9LA (Carbone 2025)	NIVO + IPI + ChT	204	87 (43)	75,8	22 listopad 2024
	ChT	204	56 (28)		
POSEIDON (Garon 2024)	DURV + TREM + ChT	210	84 (40)	10,3 (zakres: 0,0; 23,1)	24 lipiec 2019
	ChT	203	56 (27,6)		

*Mediana okresu obserwacji (follow-up; FU); ^Data odcięcia danych; IQR: rozstęp międzykwartylowy

Bezpieczeństwo

Tabela 98. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim: zdarzenia niepożądane ogółem (AEs)

Badanie	Porównywane interwencje	N	n (%)	Mediana FU*	Data cut-off^
Badania dla interwencji oraz komparatorów uwzględnione w NMA					

Badanie	Porównywane interwencje	N	n (%)	Mediana FU*	Data cut-off^
GEMSTONE-302 (Zhou 2025)	SUGE + ChT	320	319 (99,7)	43,5 (IQR: 41,2; 46,9)	15 maj 2023
	ChT	159	157 (98,7)	43,0 (IQR: 40,7; 44,8)	
KEYNOTE-189 (Garassino 2023)	PEMB + ChT	405	404 (99,8)	64,6 (zakres: 60,1; 72,4)	8 marzec 2022
	ChT	202	200 (99,0)		
KEYNOTE-407 (Novello 2023)	PEMB + ChT	278	274 (98,6)	56,9 (zakres: 49,9; 66,2)	23 luty 2022
	ChT	280	275 (98,2)		
EMPOWER Lung 1 (Özgüroğlu 2023)	CEMI	356	330 (93)	34,9 (IQR: 31,6; 39,9)	4 marzec 2022
	ChT	343	329 (96)	35,0 (31,9; 39,7)	
EMPOWER Lung 3 (Baramidze 2024)	CEMI + ChT	217	209 (96,3)	28,0 (IQR: 25,5; 30,8)	14 czerwiec 2022
	ChT	109	101 (92,7)		
POSEIDON (Johnson 2023)	DURV + TREM + ChT	330	321 (97,3)	10,3 (zakres: 0,0; 23,1)	12 marzec 2021
	ChT	333	320 (96,1)		
CheckMate 9LA (Carbone 2025)	NIVO + IPI + ChT	358	356 (99)	75,8	22 listopad 2024
	ChT	349	342 (98)		
Badania włączone do NMA uwzględniające komparatory niebędące przedmiotem niniejszej analizy					
RATIONALE-307 (Wang 2024)**	TISL + ChT (PC)	120	120 (100)	16,7	30 wrzesień 2020
	ChT	117	117 (100)		
RATIONALE-307 (Wang 2024)	TISL + ChT (nPC)	118	117 (99,2)	16,7	30 wrzesień 2020
	ChT	117	117 (100)		
IMPOWER-130 (West 2019)	ATEZ + ChT	473	471 (99,6)	18,5 (IQR: 15,2; 23,6)	15 marzec 2018
	ChT	232	230 (99,1)	19,2 (IQR: 15,4; 23,0)	
IMPOWER-150 (Socinski 2021)	ATEZ + ChT	400	391 (97,8)	38,8	13 wrzesień 2019
	BEVA + ChT	394	390 (99)	40,0	
IMPOWER-150 (Socinski 2021)	ATEZ + BEVA + ChT	393	386 (98,2)	39,8	13 wrzesień 2019
	BEVA + ChT	394	390 (99)	40,0	

*Mediana okresu obserwacji (follow-up; FU); ^Data odcięcia danych; **Badanie RATIONALE-307 (TISL + ChT [PC] vs ChT), w którym w obu ramionach odnotowano 100% zdarzeń, zostało wykluczone z analizy sieciowej, gdyż w takiej sytuacji nie jest możliwe określenie kierunku ani wielkości ilorazu szans; IQR: rozstęp międzykwartylowy

Tabela 99. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim: zdarzenia niepożądane (AEs) 3-5 stopnia

Badanie	Porównywane interwencje	N	n (%)	Mediana FU*	Data cut-off^
Badania dla interwencji oraz komparatorów uwzględnione w NMA					
GEMSTONE-302 (Zhou 2025)	SUGE + ChT	320	215 (67,2)	43,5 (IQR: 41,2; 46,9)	15 maj 2023
	ChT	159	99 (62,3)	43,0 (IQR: 40,7; 44,8)	
NIPPON (Shiraishi 2024)	PEMB + ChT	144	59 (41)	15,3 (IQR: 7,1; 20,0)	25 maj 2023
	NIVO + IPI + ChT	146	87 (60)		
KEYNOTE-189 (Garassino 2023)	PEMB + ChT	405	295 (72,8)	64,6 (zakres: 60,1; 72,4)	8 marzec 2022
	ChT	202	136 (67,3)		
KEYNOTE-407 (Novello 2023)	PEMB + ChT	278	208 (74,8)	56,9 (zakres: 49,9; 66,2)	23 luty 2022
	ChT	280	196 (70)		
EMPOWER Lung 1 (Kilickap 2024)	CEMI	284	130 (45,8)	57,3 (zakres: 46,5; 78,4)	NR
	ChT	281	145 (51,6)		
EMPOWER Lung 3 (Baramidze 2024)	CEMI + ChT	217	105 (48,4)	28,0 (IQR: 25,5; 30,8)	14 czerwiec 2022
	ChT	109	30 (27,5)		
Badania włączone do NMA uwzględniające komparatory niebędące przedmiotem niniejszej analizy					
RATIONALE-307 (Wang 2024)*	TISL + ChT (PC)	120	107 (89,2)	16,7	30 wrzesień 2020
	ChT	117	99 (84,6)		
RATIONALE-307 (Wang 2024)	TISL + ChT (nPC)	118	103 (87,3)	16,7	30 wrzesień 2020
	ChT	117	99 (84,6)		
BEYOND (Zhou 2015)	BEVA + ChT	140	94 (67)	28,1	30 kwiecień 2014
	ChT	134	83 (62)	26,9	
AVAIL (Reck 2009)	BEVA + ChT	329	265	Do 32**	30 listopad 2007
	ChT	327	246		

*Mediana okresu obserwacji (follow-up; FU); ^Data odcięcia danych; **Mediana $\geq 12,5$; NR: nie raportowano; IQR: rozstęp międzykwartylowy

Tabela 100. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim: ciężkie zdarzenia niepożądane

Badanie	Porównywane interwencje	N	n (%)	Mediana FU*	Data cut-off^
Badania dla interwencji oraz komparatorów uwzględnione w NMA					
	SUGE + ChT	320	123 (38,4)	43,5 (IQR: 41,2; 46,9)	15 maj 2023

Badanie	Porównywane interwencje	N	n (%)	Mediana FU*	Data cut-off^
GEMSTONE-302 (Zhou 2025)	ChT	159	49 (30,8)	43,0 (IQR: 40,7; 44,8)	
EMPOWER Lung 1 (Sezer 2021)	CEMI	355	100 (28)	13,1 (IQR: 8,6; 20,2)	1 marzec 2020
	ChT	342	94 (27)	13,1 (IQR: 8,7; 20,1)	
POSEIDON (Peters 2024)	DURV + TREM + ChT	330	151 (45,8)	63,4	24 sierpień 2023
	ChT	333	117 (35,1)		
CheckMate 9LA (Carbone 2025)	NIVO + IPI + ChT	358	224 (63)	75,8	22 listopad 2024
	ChT	349	154 (44)		
Badania włączone do NMA uwzględniające komparatory niebędące przedmiotem niniejszej analizy					
RATIONALE-307 (Wang 2024)	TISL + ChT (PC)	120	52 (43,3)	16,7	30 wrzesień 2020
	ChT	117	29 (24,8)		
RATIONALE-307 (Wang 2024)	TISL + ChT (nPC)	118	50 (42,4)	16,7	30 wrzesień 2020
	ChT	117	29 (24,8)		
IMPOWER-130 (West 2019)	ATEZ + ChT	473	240 (51)	18,5 (IQR: 15,2; 23,6)	15 marzec 2018
	ChT	232	88 (38)	19,2 (IQR: 15,4; 23,0)	
IMPOWER-150 (Socinski 2021)	ATEZ + ChT	400	169 (42,3)	38,8	13 wrzesień 2019
	BEVA + ChT	394	142 (36)	40,0	
IMPOWER-150 (Socinski 2021)	ATEZ + BEVA + ChT	393	187 (47,6)	39,8	13 wrzesień 2019
	BEVA + ChT	394	142 (36)	40,0	
BEYOND (Zhou 2015)	BEVA + ChT	140	19 (14)	28,1	30 kwiecień 2014
	ChT	134	16 (12)	26,9	
AVAIL (Reck 2009)	BEVA + ChT	329	145 (44,1)	Do 32**	30 listopad 2007
	ChT	327	114 (34,9)		

*Mediana okresu obserwacji (follow-up; FU); ^Data odcięcia danych; **Mediana ≥12,5; IQR: rozstęp międzykwartylowy

Tabela 101. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs)

Badanie	Porównywane interwencje	N	n (%)	Mediana FU*	Data cut-off^
Badania dla interwencji oraz komparatorów uwzględnione w NMA					
	SUGE + ChT	320	317 (99,1)	43,5 (IQR: 41,2; 46,9)	15 maj 2023

Badanie	Porównywane interwencje	N	n (%)	Mediana FU*	Data cut-off^
GEMSTONE-302 (Zhou 2025)	ChT	159	153 (96,2)	43,0 (IQR: 40,7; 44,8)	
CheckMate 9LA (Carbone 2025)	NIVO + IPI + ChT	358	328 (92)	75,8	22 listopad 2024
	ChT	349	306 (88)		
KEYNOTE-024 (Reck 2021)	PEMB	154	118 (76,7)	59,9 (zakres: 55,1; 68,4)	1 czerwiec 2020
	ChT	150	135 (90)		
KEYNOTE-189 (Garassino 2023)	PEMB + ChT	405	377 (93,1)	64,6 (zakres: 60,1; 72,4)	8 marzec 2022
	ChT	202	183 (90,6)		
KEYNOTE-407 (Novello 2023)	PEMB + ChT	278	266 (95,7)	56,9 (zakres: 49,9; 66,2)	23 luty 2022
	ChT	280	252 (90)		
EMPOWER Lung 1 (Özgüroğlu 2023)	CEMI	356	223 (63)	34,9 (IQR: 31,6; 39,9)	4 marzec 2022
	ChT	343	310 (90)	35,0 (31,9; 39,7)	
EMPOWER Lung 3 (Baramidze 2024)	CEMI + ChT	217	195 (89,9)	28,0 (IQR: 25,5; 30,8)	14 czerwiec 2022
	ChT	109	90 (82,6)		
POSEIDON (Johnson 2023)	DURV + TREM +ChT	330	306 (92,7)	10,3 (zakres: 0,0; 23,1)	12 marzec 2021
	ChT	333	298 (89,5)		
Badania włączone do NMA uwzględniające komparatory niebędące przedmiotem niniejszej analizy					
RATIONALE-307 (Wang 2024)	TISL + ChT (PC)	120	119 (99,2)	16,7	30 wrzesień 2020
	ChT	117	117 (100)		
RATIONALE-307 (Wang 2024)	TISL + ChT (nPC)	118	117 (99,2)	16,7	30 wrzesień 2020
	ChT	117	117 (100)		
IMPOWER-130 (West 2019)	ATEZ + ChT	473	455 (96,2)	18,5 (IQR: 15,2; 23,6)	15 marzec 2018
	ChT	232	215 (92,7)	19,2 (IQR: 15,4; 23,0)	
IMPOWER-150 (Socinski 2021)	ATEZ + ChT	400	377 (94,3)	38,8	13 wrzesień 2019
	BEVA + ChT	394	378 (95,9)	40,0	
IMPOWER-150 (Socinski 2021)	ATEZ + BEVA + ChT	393	370 (94,1)	39,8	13 wrzesień 2019
	BEVA + ChT	394	378 (95,9)	40,0	

*Mediana okresu obserwacji (follow-up; FU); ^Data odcięcia danych; NR: nie raportowano; IQR: rozstęp międzykwartylowy

Tabela 102. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim: zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

Badanie	Porównywane interwencje	N	n (%)	Mediana FU*	Data cut-off^
Badania dla interwencji oraz komparatorów uwzględnione w NMA					
GEMSTONE-302 (Zhou 2025)	SUGE + ChT	320	69 (21,6)	43,5 (IQR: 41,2; 46,9)	15 maj 2023
	ChT	159	17 (10,7)	43,0 (IQR: 40,7; 44,8)	
CheckMate 9LA (Carbone 2025)	NIVO + IPI + ChT	358	116 (32)	75,8	22 listopad 2024
	ChT	349	65 (19)		
KEYNOTE-189 (Garassino 2023)	PEMB + ChT	405	145 (35,8)	64,6 (zakres: 60,1; 72,4)	8 marzec 2022
	ChT	202	35 (17,3)		
KEYNOTE-407 (Novello 2023)	PEMB + ChT	278	80 (28,8)	56,9 (zakres: 49,9; 66,2)	23 luty 2022
	ChT	280	37 (13,2)		
EMPOWER Lung 3 (Baramidze 2024)	CEMI + ChT	217	14 (6,5)	28,0 (IQR: 25,5; 30,8)	14 czerwiec 2022
	ChT	109	4 (3,7)		
POSEIDON (Johnson 2023)	DURV + TREM + ChT	330	73 (22,1)	10,3 (zakres: 0,0; 23,1)	12 marzec 2021
	ChT	333	51 (15,3)		
Badania włączone do NMA uwzględniające komparatory niebędące przedmiotem niniejszej analizy					
RATIONALE-307 (Wang 2024)	TISL + ChT (PC)	120	21 (17,5)	16,7	30 wrzesień 2020
	ChT	117	18 (15,4)		
RATIONALE-307 (Wang 2024)	TISL + ChT (nPC)	118	38 (32,2)	16,7	30 wrzesień 2020
	ChT	117	18 (15,4)		
IMPOWER-130 (West 2019)	ATEZ + ChT	473	125 (26,4)	18,5 (IQR: 15,2; 23,6)	15 marzec 2018
	ChT	232	51 (22)	19,2 (IQR: 15,4; 23,0)	
IMPOWER-150 (Socinski 2021)	ATEZ + ChT	400	58 (14,5)	38,8	13 wrzesień 2019
	BEVA + ChT	394	104 (26,4)	40,0	
IMPOWER-150 (Socinski 2021)	ATEZ + BEVA + ChT	393	162 (41,2)	39,8	13 wrzesień 2019
	BEVA + ChT	394	104 (26,4)	40,0	
BEYOND (Zhou 2015)	BEVA + ChT	140	27 (19)	28,1	30 kwiecień 2014
	ChT	134	20 (15)	26,9	

Badanie	Porównywane interwencje	N	n (%)	Mediana FU*	Data cut-off^
AVAIL (Reck 2009)	BEVA + ChT	329	99 (30,1)	Do 32**	30 listopad 2007
	ChT	327	75 (22,9)		

*Mediana okresu obserwacji (follow-up; FU); ^Data odcięcia danych; **Mediana $\geq 12,5$; IQR: rozstęp międzykwartylowy

Tabela 103. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim: zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu

Badanie	Porównywane interwencje	N	n (%)	Mediana FU*	Data cut-off^
Badania dla interwencji oraz komparatorów uwzględnione w NMA					
GEMSTONE-302 (Zhou 2025)	SUGE + ChT	320	20 (6,3)	43,5 (IQR: 41,2; 46,9)	15 maj 2023
	ChT	159	9 (5,7)	43,0 (IQR: 40,7; 44,8)	
KEYNOTE-189 (Garassino 2023)	PEMB + ChT	405	29 (7,2)	64,6 (zakres: 60,1; 72,4)	8 marzec 2022
	ChT	202	14 (6,9)		
KEYNOTE-407 (Novello 2023)	PEMB + ChT	278	32 (11,5)	56,9 (zakres: 49,9; 66,2)	23 luty 2022
	ChT	280	20 (7,1)		
EMPOWER Lung 1 (Özgüroğlu 2023)	CEMI	356	36 (10)	34,9 (IQR: 31,6; 39,9)	4 marzec 2022
	ChT	343	33 (10)	35,0 (31,9; 39,7)	
EMPOWER Lung 3 (Baramidze 2024)	CEMI + ChT	217	14 (6,5)	28,0 (IQR: 25,5; 30,8)	14 czerwiec 2022
	ChT	109	8 (7,3)		
POSEIDON (Johnson 2023)	DURV + TREM + ChT	330	43 (13)	10,3 (zakres: 0,0; 23,1)	12 marzec 2021
	ChT	333	30 (9)		
Badania włączone do NMA uwzględniające komparatory niebędące przedmiotem niniejszej analizy					
RATIONALE-307 (Wang 2024)	TISL + ChT (PC)	120	4 (3,3)	16,7	30 wrzesień 2020
	ChT	117	5 (4,3)		
RATIONALE-307 (Wang 2024)	TISL + ChT (nPC)	118	7 (5,9)	16,7	30 wrzesień 2020
	ChT	117	5 (4,3)		
IMPOWER-130 (West 2019)	ATEZ + ChT	473	25 (5)	18,5 (IQR: 15,2; 23,6)	15 marzec 2018
	ChT	232	13 (6)	19,2 (IQR: 15,4; 23,0)	
IMPOWER-150 (Socinski 2021)	ATEZ + ChT	400	11 (2,8)	38,8	13 wrzesień 2019
	BEVA + ChT	394	22 (5,6)	40,0	
IMPOWER-150	ATEZ + BEVA + ChT	393	26 (6,6)	39,8	

Badanie	Porównywane interwencje	N	n (%)	Mediana FU*	Data cut-off^
(Socinski 2021)	BEVA + ChT	394	22 (5,6)	40,0	13 wrzesień 2019
BEYOND (Zhou 2015)	BEVA + ChT	140	3 (2)	28,1	30 kwiecień 2014
	ChT	134	1 (1)	26,9	
AVAIL (Reck 2009)	BEVA + ChT	329	16 (4,9)	Do 32**	30 listopad 2007
	ChT	327	13 (4)		

*Mediana okresu obserwacji (follow-up; FU); ^Data odcięcia danych; **Mediana $\geq 12,5$; IQR: rozstęp międzykwartylowy

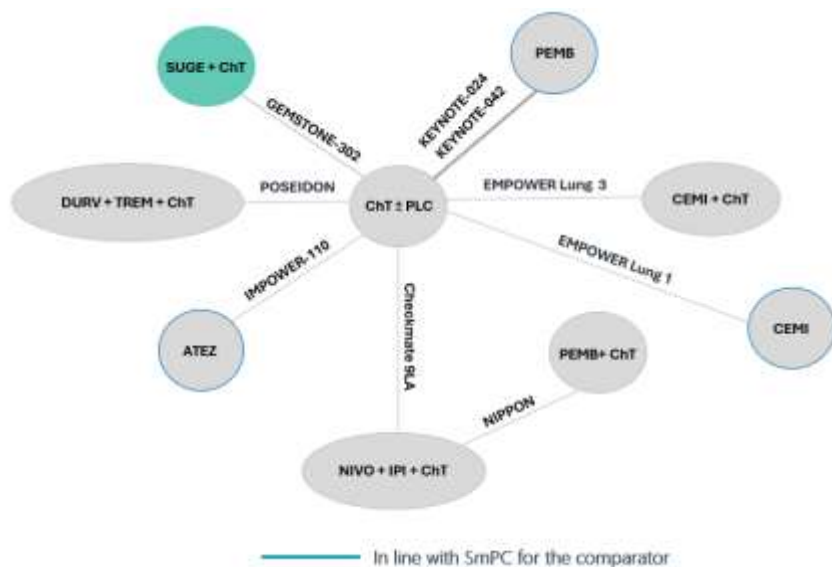
Tabela 104. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim zdarzenia niepożądane związane z układem odpornościowym

Badanie	Porównywane interwencje	N	n (%)	Mediana FU*	Data cut-off^
Badania dla interwencji oraz komparatorów uwzględnione w NMA					
GEMSTONE-302 (Zhou 2025)	SUGE + ChT	320	81 (25,3)	43,5 (IQR: 41,2; 46,9)	15 maj 2023
	ChT	159	10 (6,3)	43,0 (IQR: 40,7; 44,8)	
KEYNOTE-024 (Reck 2021)	PEMB	154	53 (34,4)	59,9 (zakres: 55,1; 68,4)	1 czerwiec 2020
	ChT	150	8 (5,3)		
KEYNOTE-189 (Garassino 2023)	PEMB + ChT	405	113 (27,9)	64,6 (zakres: 60,1; 72,4)	8 marzec 2022
	ChT	202	27 (13,4)		
KEYNOTE-407 (Novello 2023)	PEMB + ChT	278	99 (35,6)	56,9 (zakres: 49,9; 66,2)	23 luty 2022
	ChT	280	26 (9,3)		
POSEIDON (Johnson 2023)	DURV + TREM + ChT	330	111 (33,6)	10,3 (zakres: 0,0; 23,1)	12 marzec 2021
	ChT	333	17 (5,1)		
Badania włączone do NMA uwzględniające komparatory niebędące przedmiotem niniejszej analizy					
RATIONALE-307 (Wang 2024)	TISL + ChT (PC)	120	53 (44,2)	16,7	30 wrzesień 2020
	ChT	117	9 (7,7)		
RATIONALE-307 (Wang 2024)	TISL + ChT (nPC)	118	60 (50,8)	16,7	30 wrzesień 2020
	ChT	117	9 (7,7)		

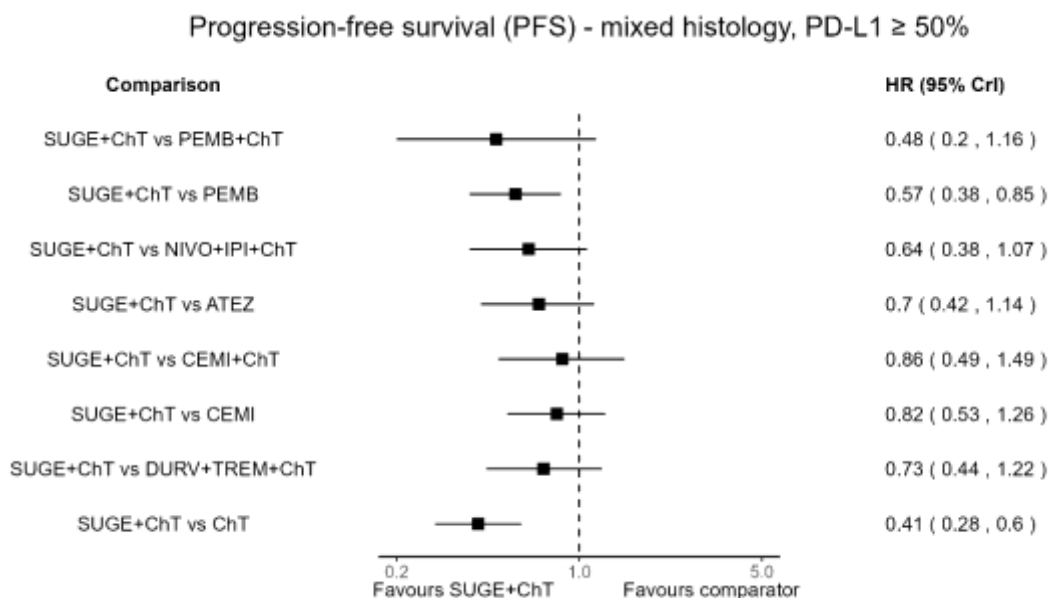
*Mediana okresu obserwacji (follow-up; FU); ^Data odcięcia danych; IQR: rozstęp międzykwartylowy

13.6. Wyniki analizy pośredniej (forma graficzna, sieci zależności oraz SUCRA): skuteczność kliniczna

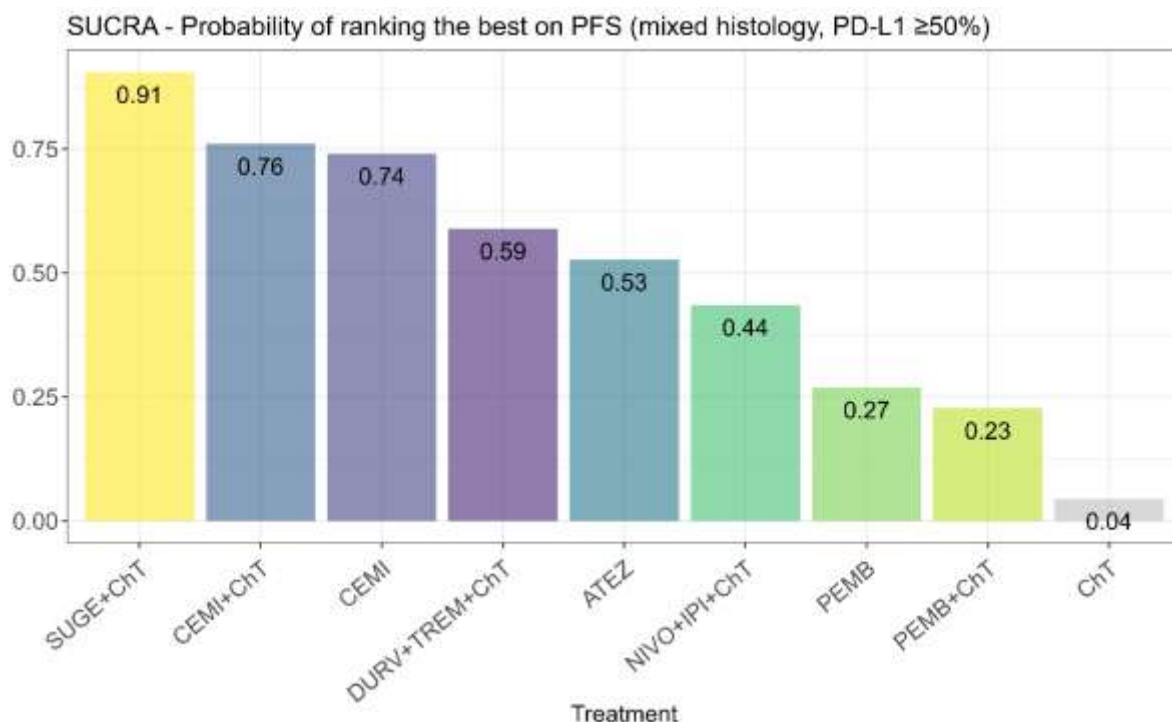
Rysunek 3. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w metaanalizie sieciowej dla PFS dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$



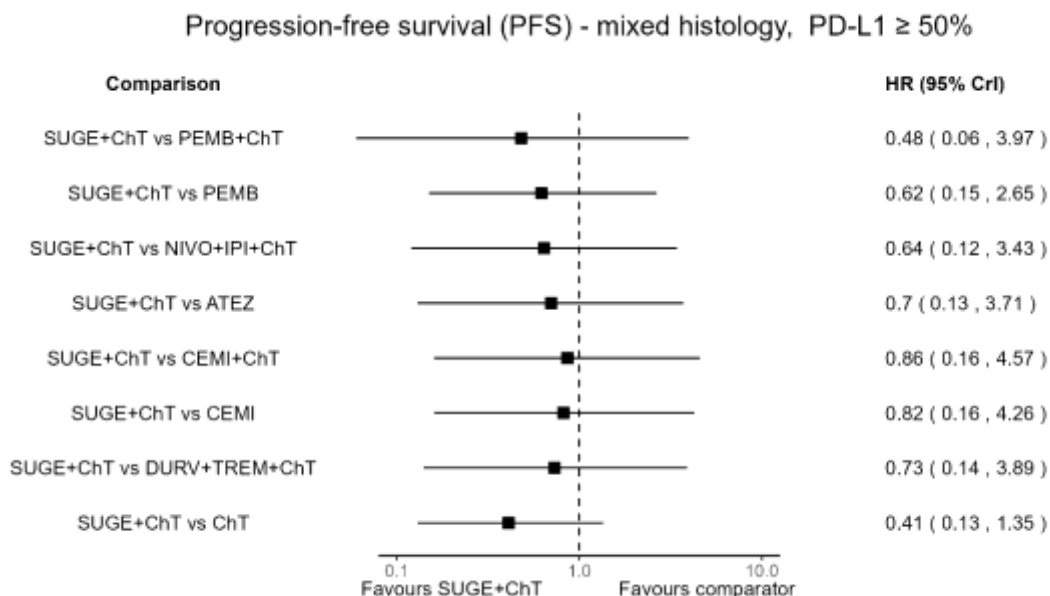
Wykres 5. PFS –metaanaliza sieciowa dla porównania SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$



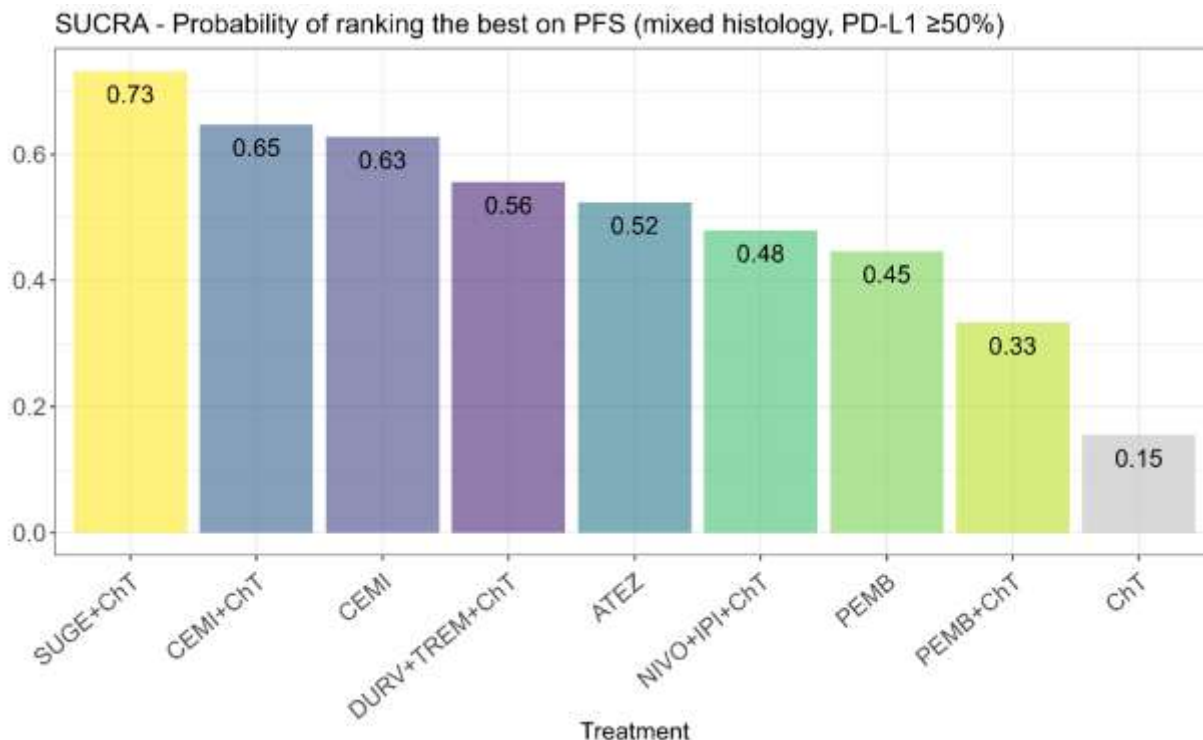
Wykres 6. Wyniki rankogramu SUCRA dla PFS; SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$



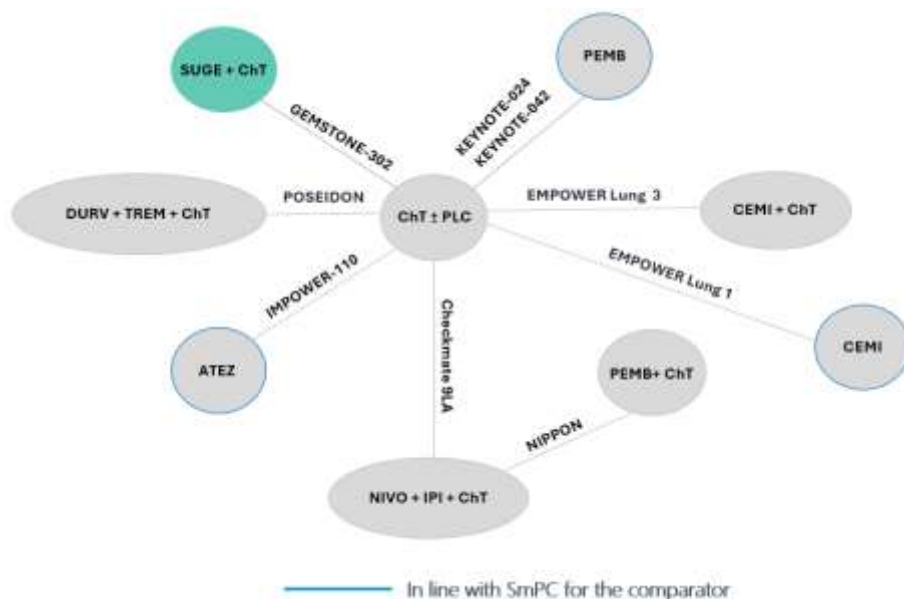
Wykres 7. PFS –metaanaliza sieciowa dla porównania SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model random) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$



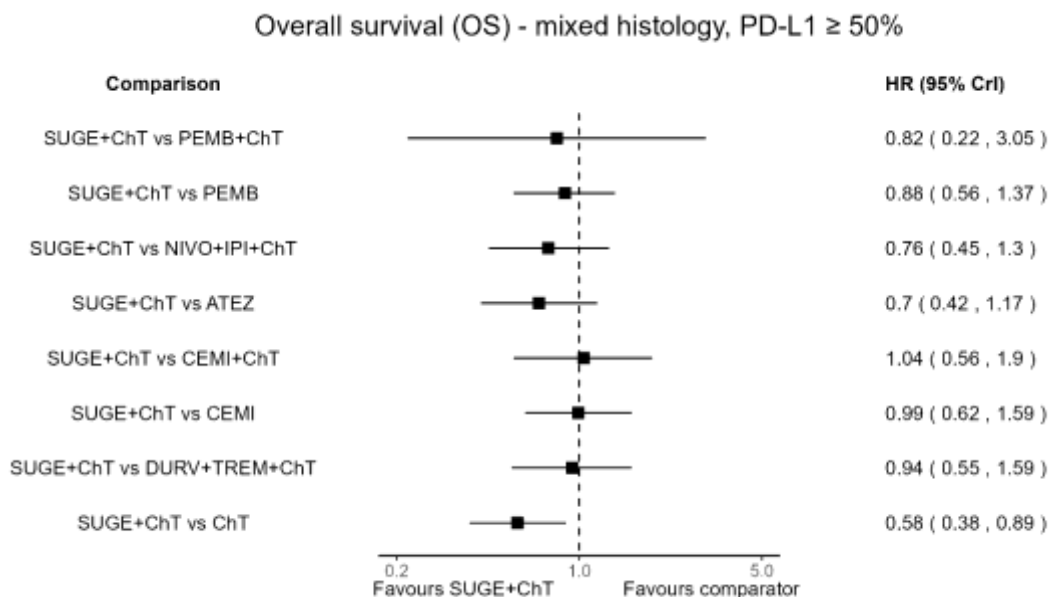
Wykres 8. Wyniki rankogramu SUCRA dla PFS; SUG + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceńodawcy (model random) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$



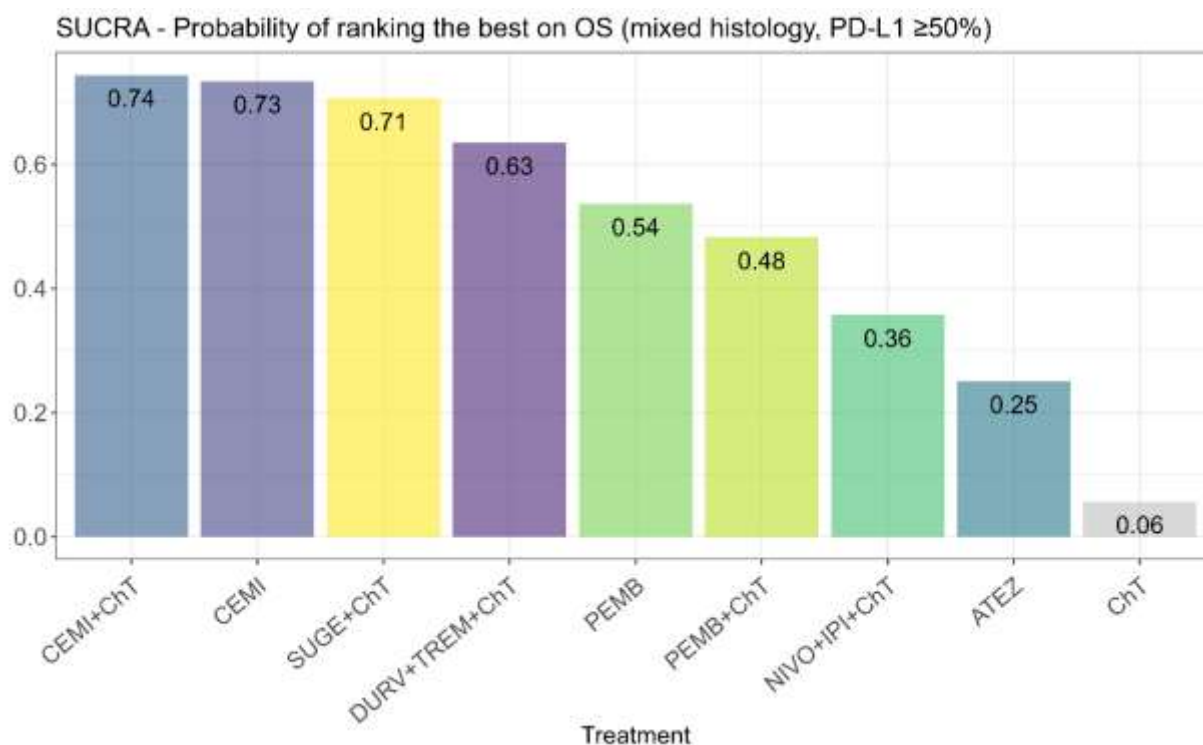
Rysunek 4. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w metaanalizie sieciowej dla OS dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$



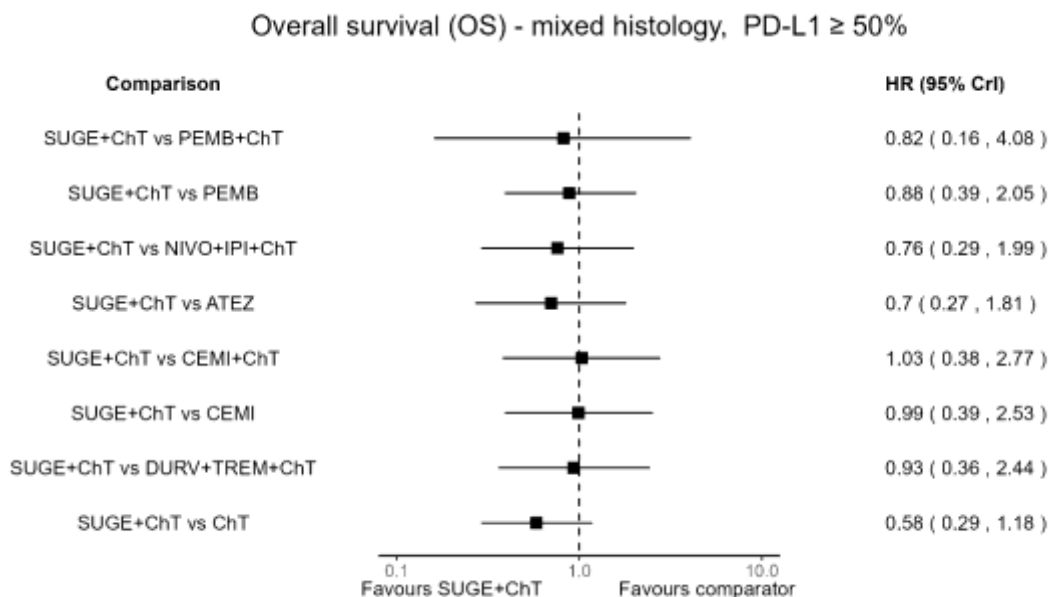
Wykres 9. OS – metaanaliza sieciowa dla porównania SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceńodawcy (model fixed) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$



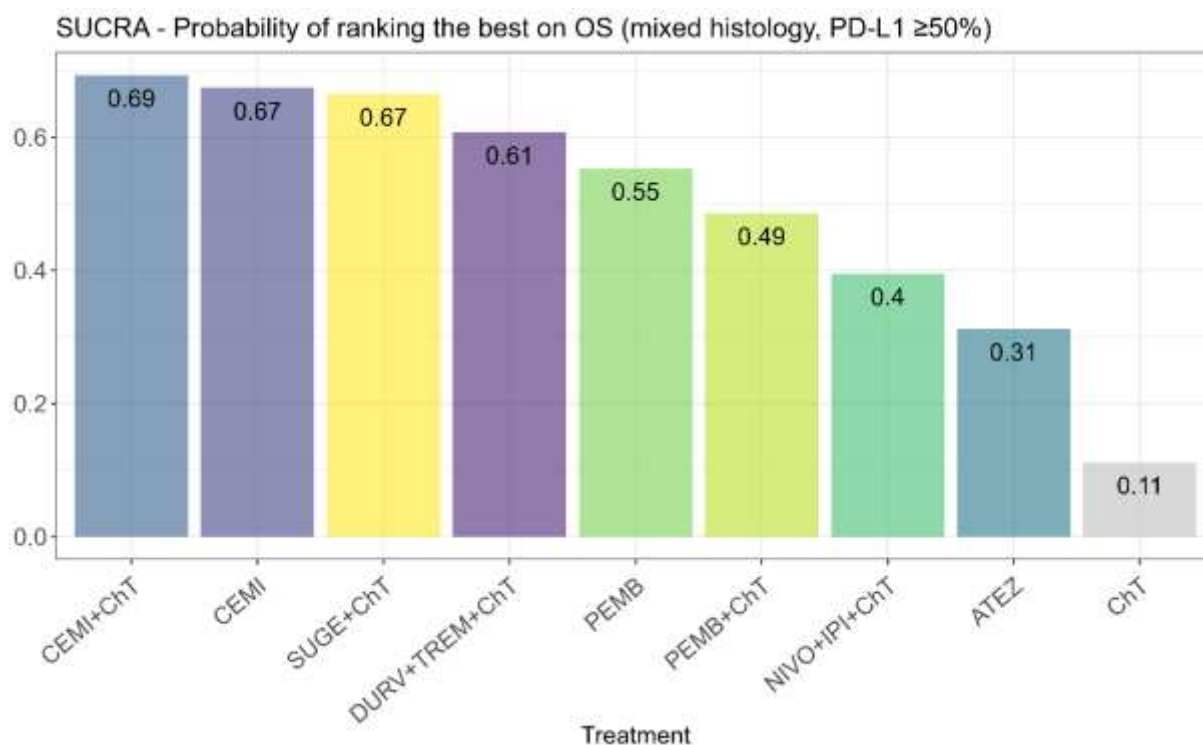
Wykres 10. Wyniki rankogramu SUCRA dla PFS; SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceńodawcy (model fixed) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$



Wykres 11. OS –metaanaliza sieciowa dla porównania SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceńodawcy (model random) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$



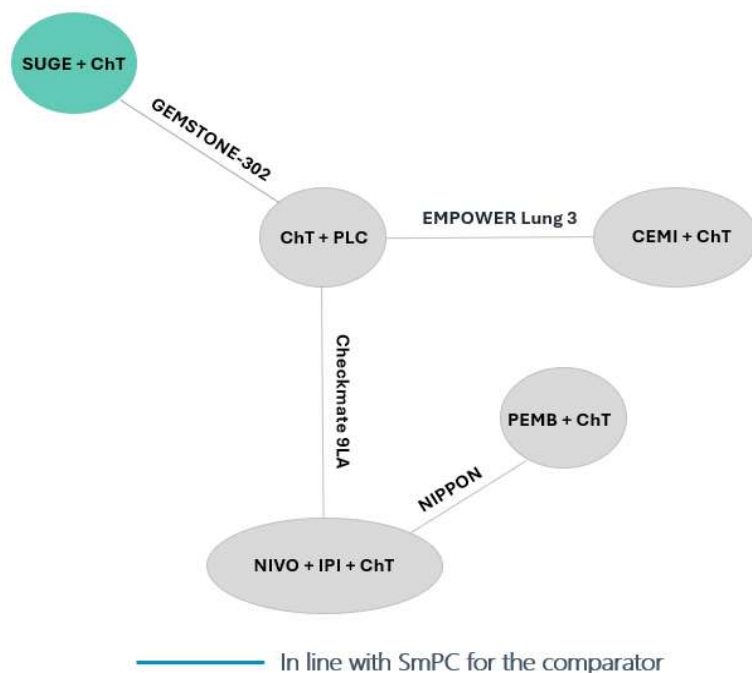
Wykres 12. Wyniki rankogramu SUCRA dla PFS; SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceńodawcy (model random) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$



13.6.1. Populacja pacjentów z ekspresją PD-L1 w zakresie 1-49%

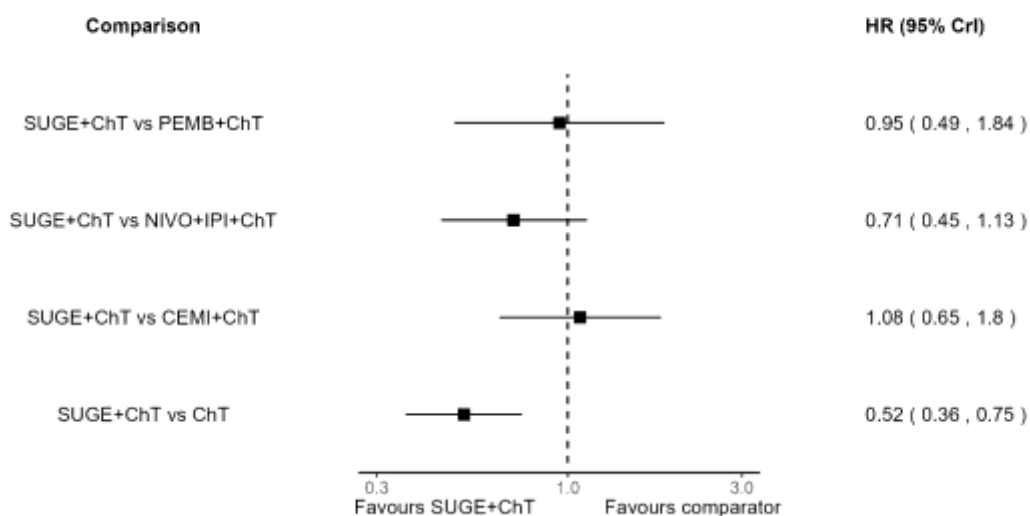
13.6.1.1. Populacja pacjentów z ekspresją PD-L1 w zakresie 1-49%

Rysunek 5. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w metaanalizie sieciowej dla PFS dla populacji pacjentów z PD-L1 w zakresie 1-49%

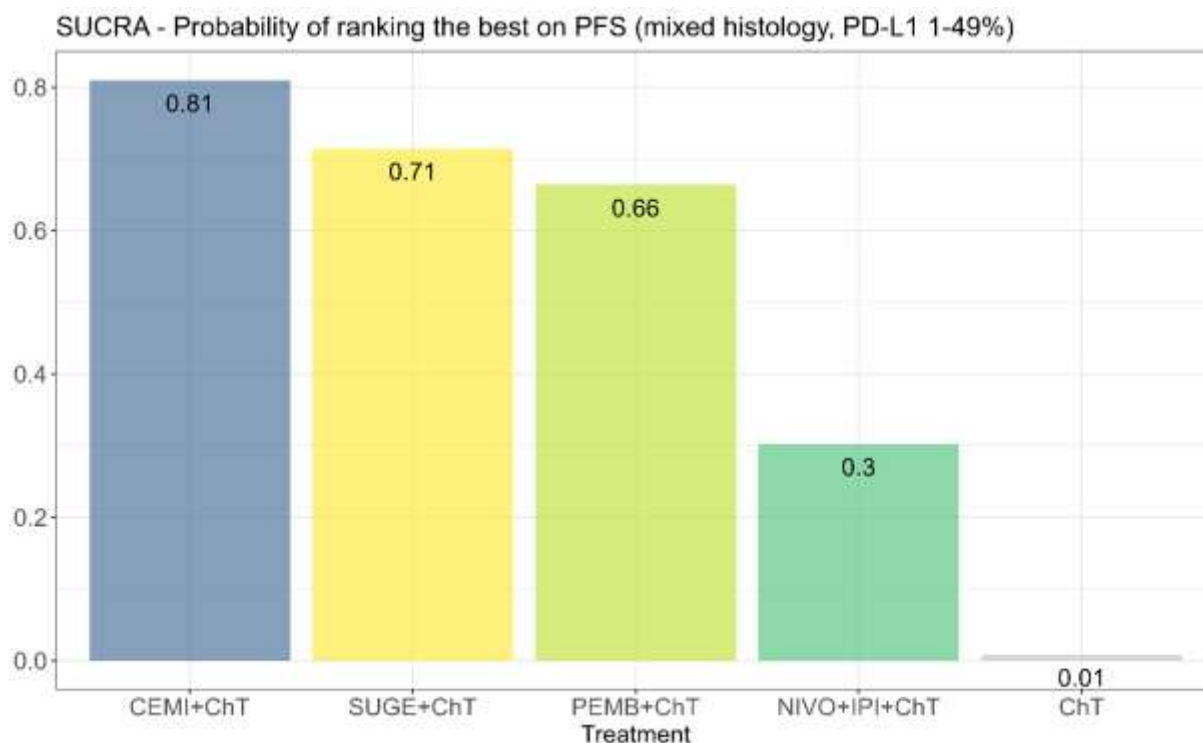


Wykres 13. PFS –metaanaliza sieciowa dla porównania SUG + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed) dla populacji pacjentów z PD-L1 w zakresie 1-49%

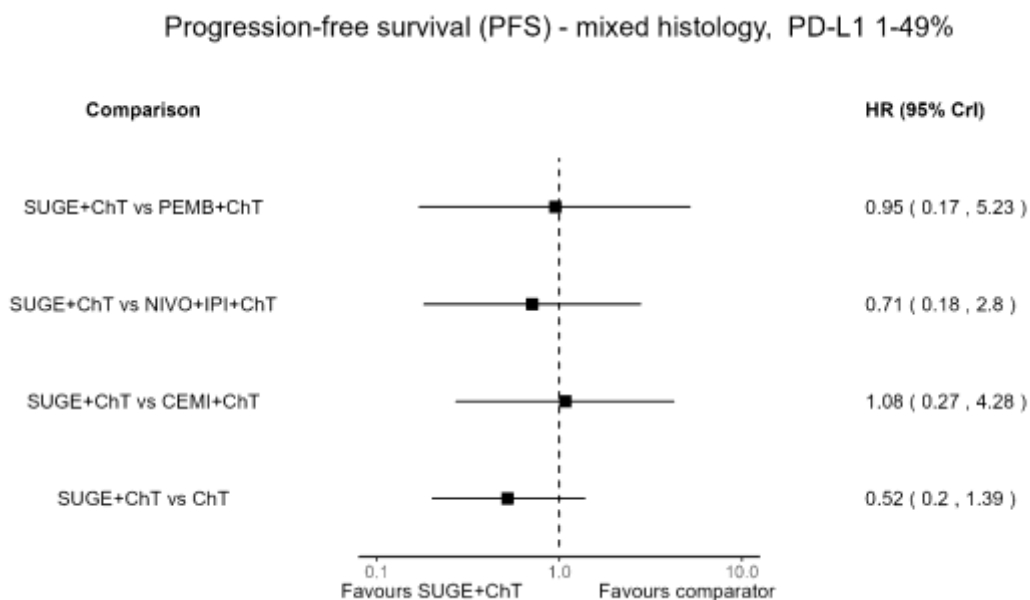
Progression-free survival (PFS) - mixed histology, PD-L1 1-49%



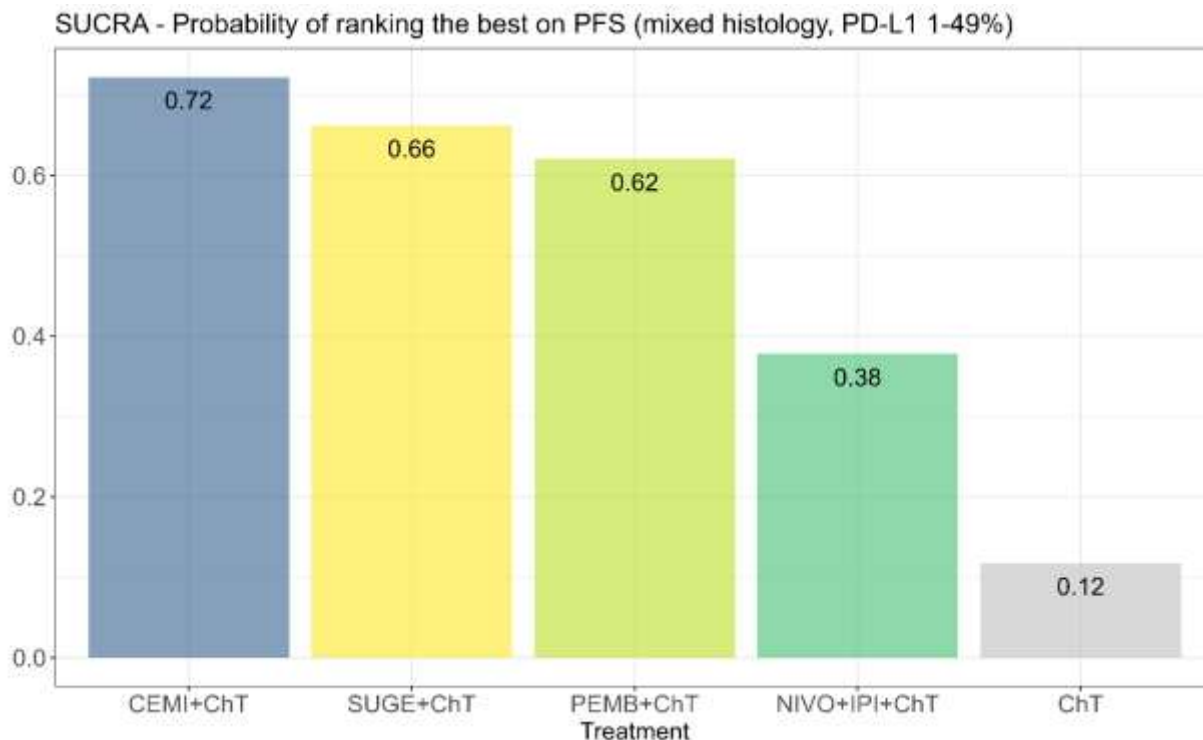
Wykres 14. Wyniki rankogramu SUCRA dla PFS; SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed) dla populacji pacjentów z PD-L1 w zakresie 1-49%



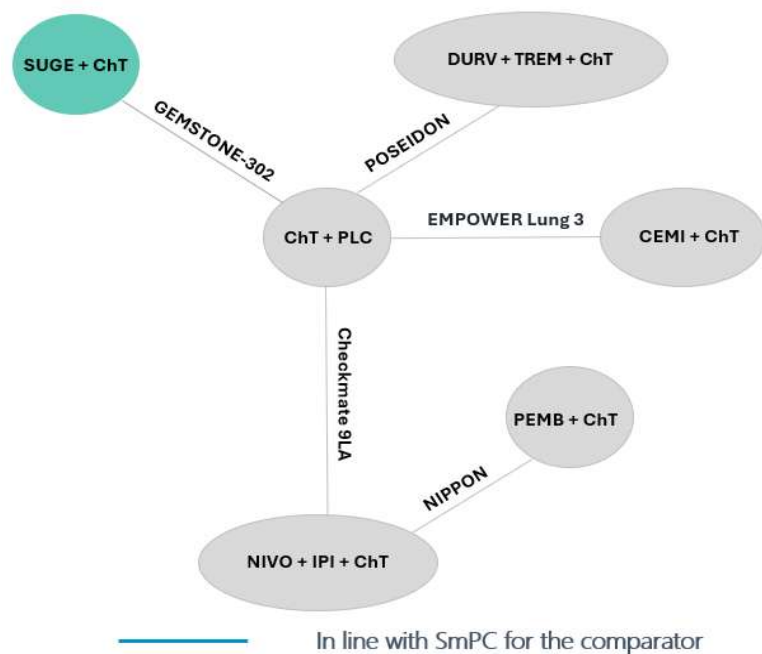
Wykres 15. PFS –metaanaliza sieciowa dla porównania SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model random) dla populacji pacjentów z PD-L1 w zakresie 1-49%



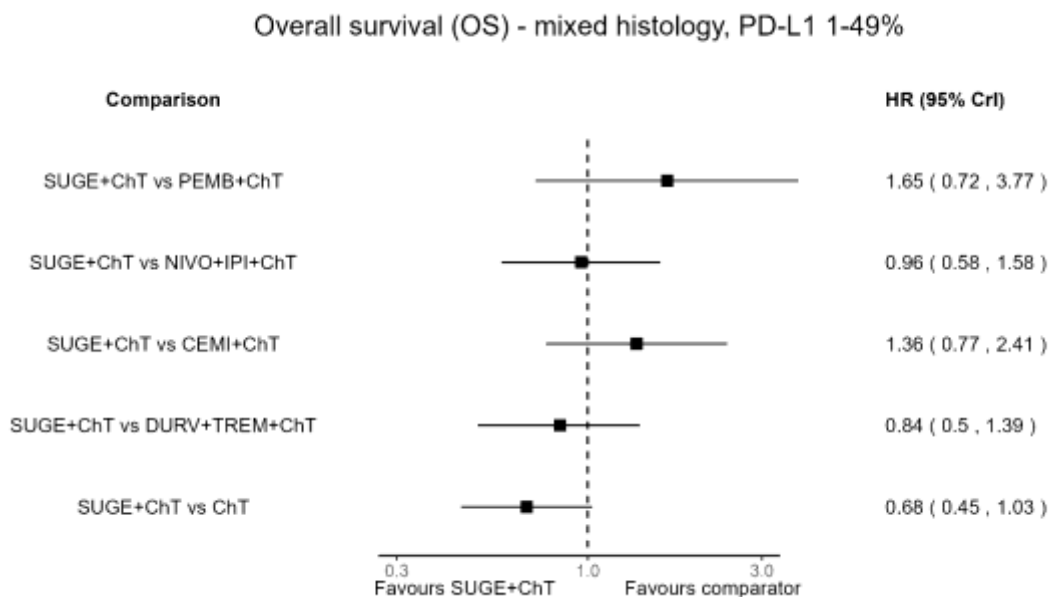
Wykres 16. Wyniki rankogramu SUCRA dla PFS; SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceńodawcy (model random) dla populacji pacjentów z PD-L1 w zakresie 1-49%



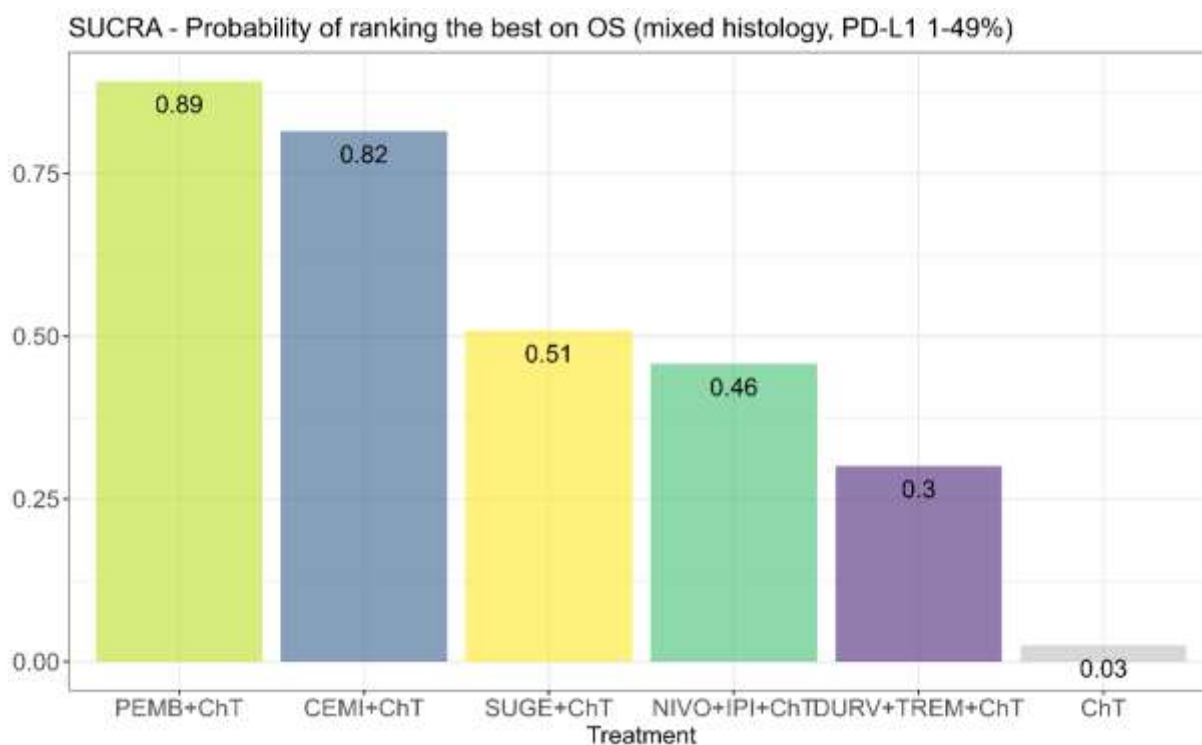
Rysunek 6. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w metaanalizie sieciowej dla OS dla populacji pacjentów z PD-L1 w zakresie 1-49%



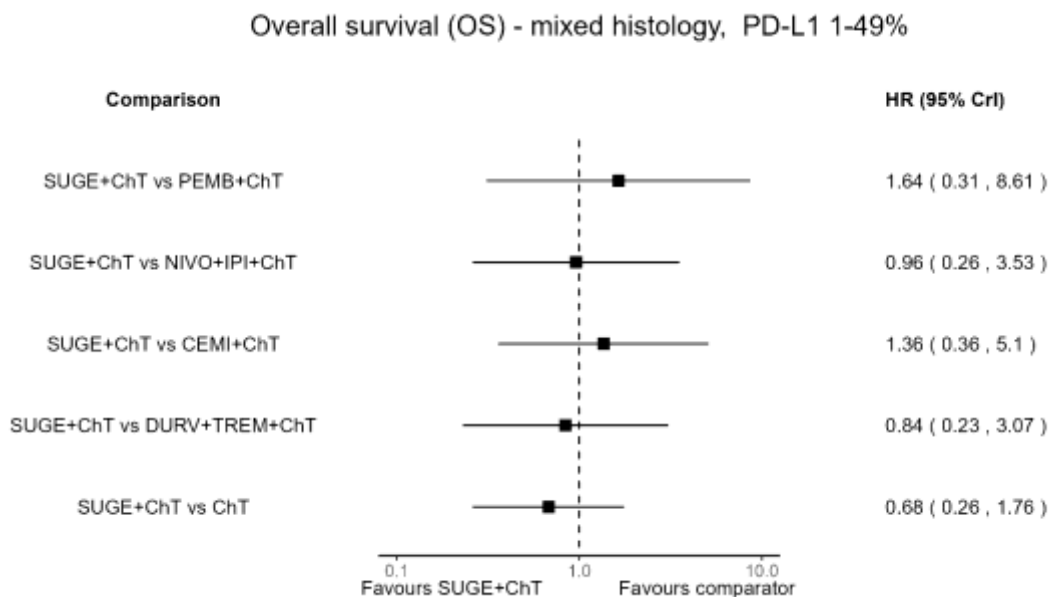
Wykres 17. OS – metaanaliza sieciowa dla porównania SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceńodawcy (model fixed) dla populacji pacjentów z PD-L1 w zakresie 1-49%



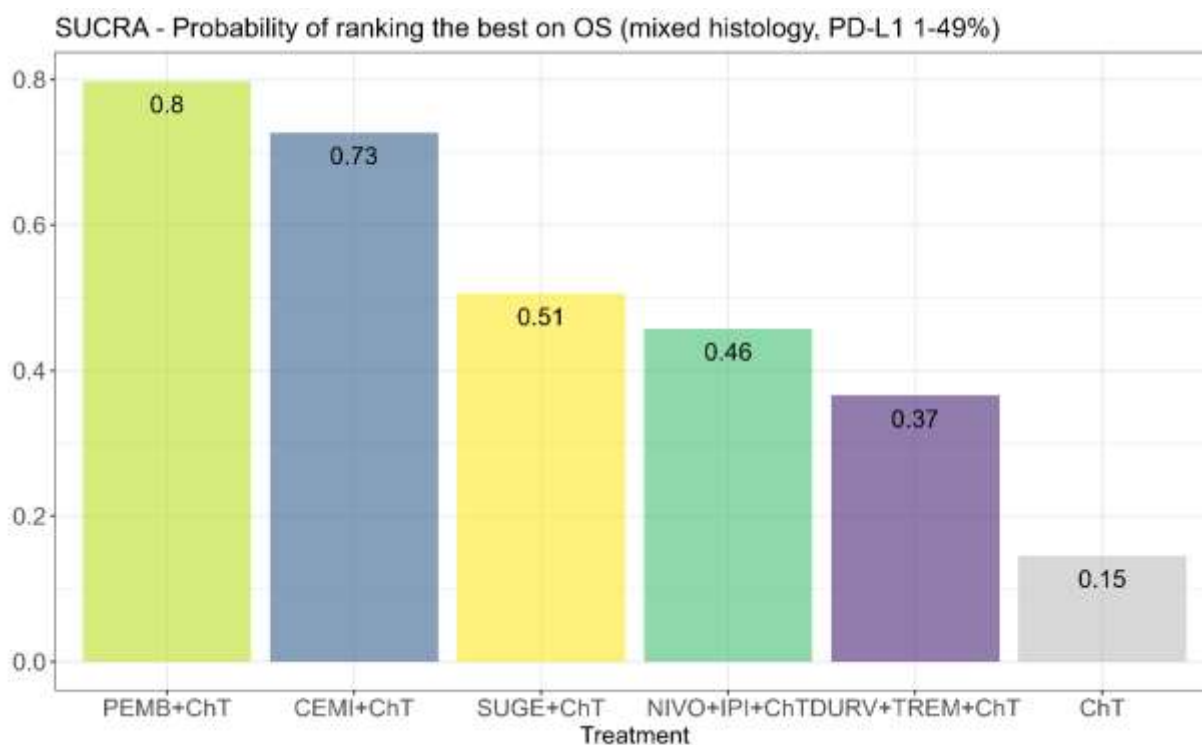
Wykres 18. Wyniki rankogramu SUCRA dla PFS; SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceńodawcy (model fixed) dla populacji pacjentów z PD-L1 w zakresie 1-49%



Wykres 19. OS –metaanaliza sieciowa dla porównania SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceńodawcy (model random) dla populacji pacjentów z PD-L1 w zakresie 1-49%

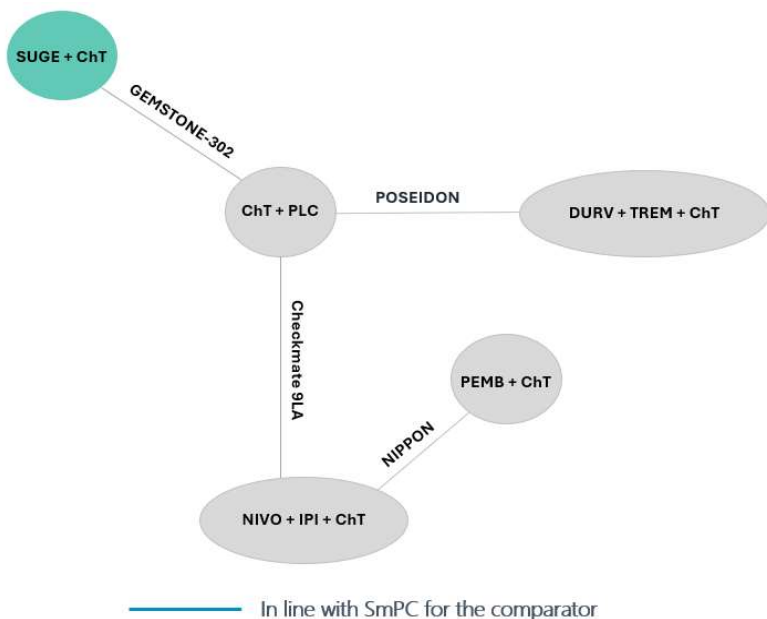


Wykres 20. Wyniki rankogramu SUCRA dla PFS; SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceńodawcy (model random) dla populacji pacjentów z PD-L1 w zakresie 1-49%

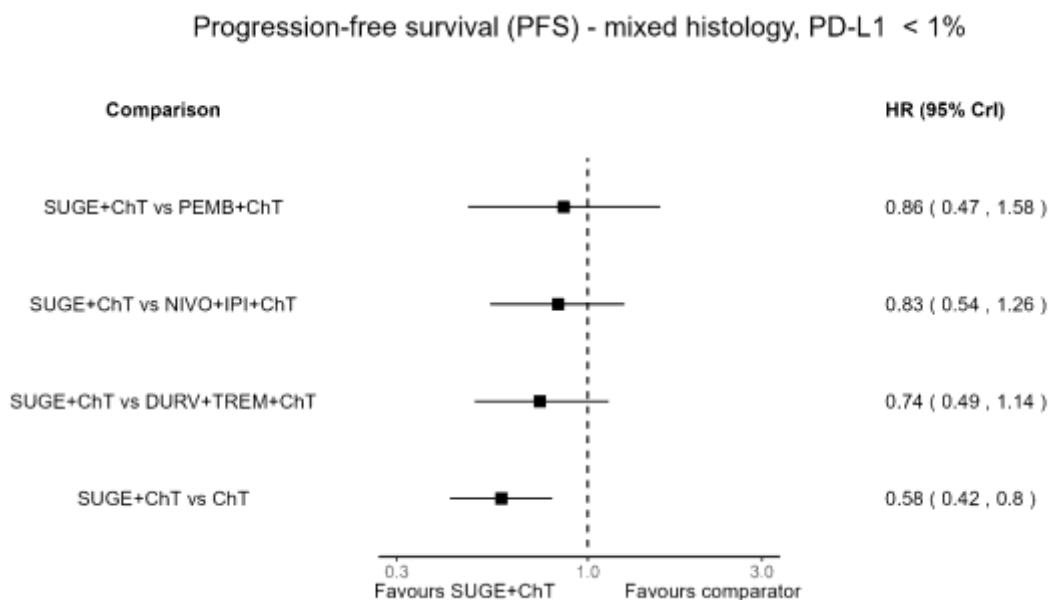


13.6.1.2. Populacja pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%

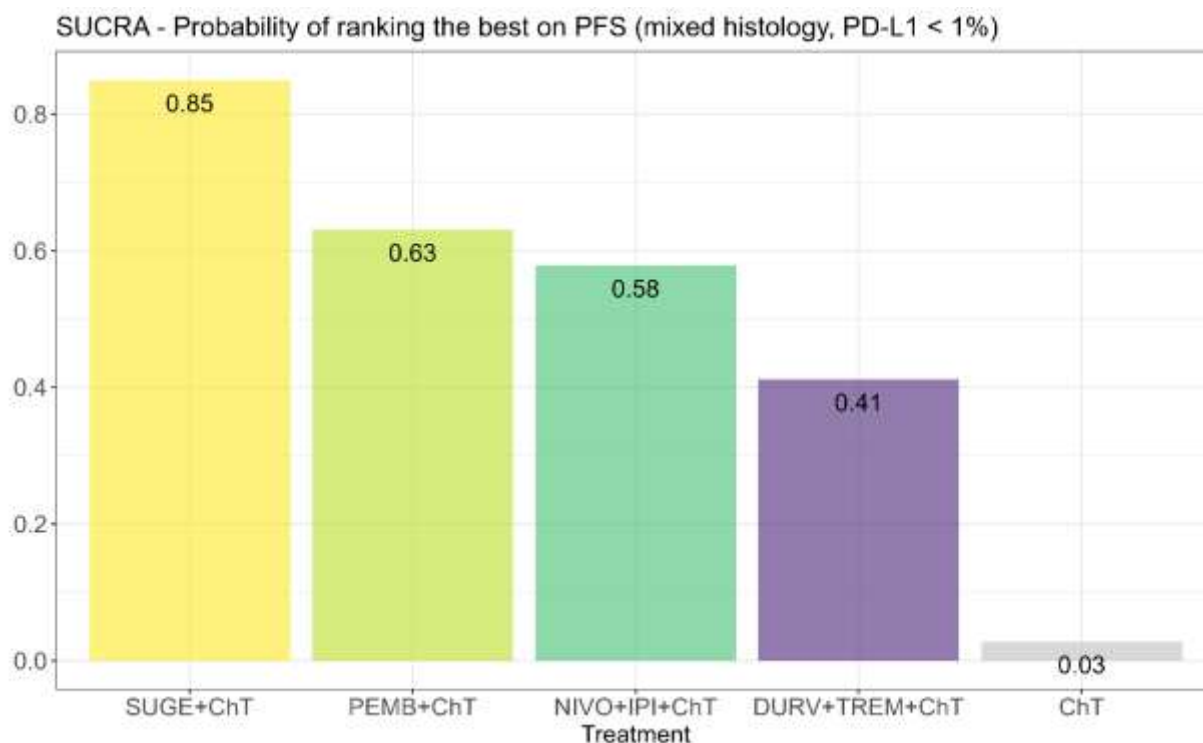
Rysunek 7. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w metaanalizie sieciowej dla PFS dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%



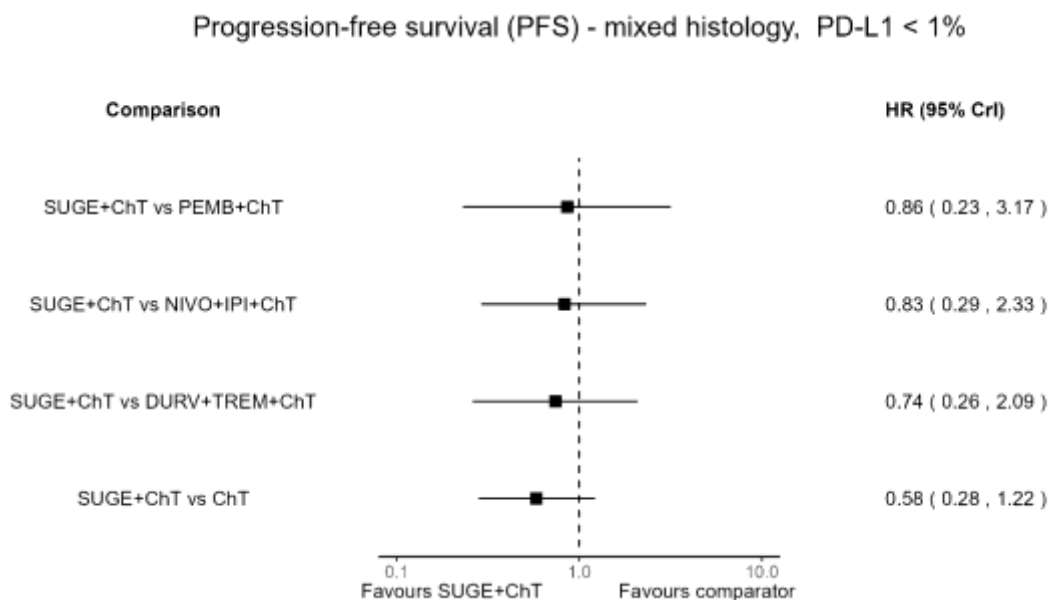
Wykres 21. PFS –metaanaliza sieciowa dla porównania SUG + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%



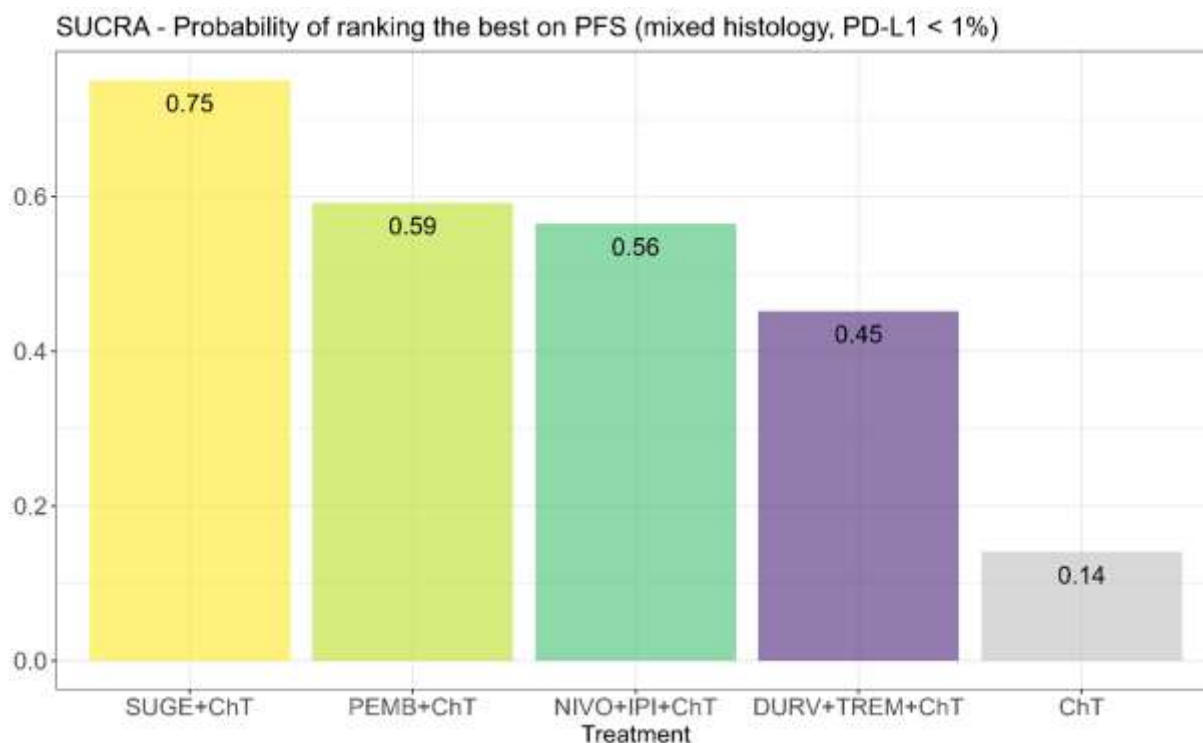
Wykres 22. Wyniki rankogramu SUCRA dla PFS; SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceńodawcy (model fixed) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%



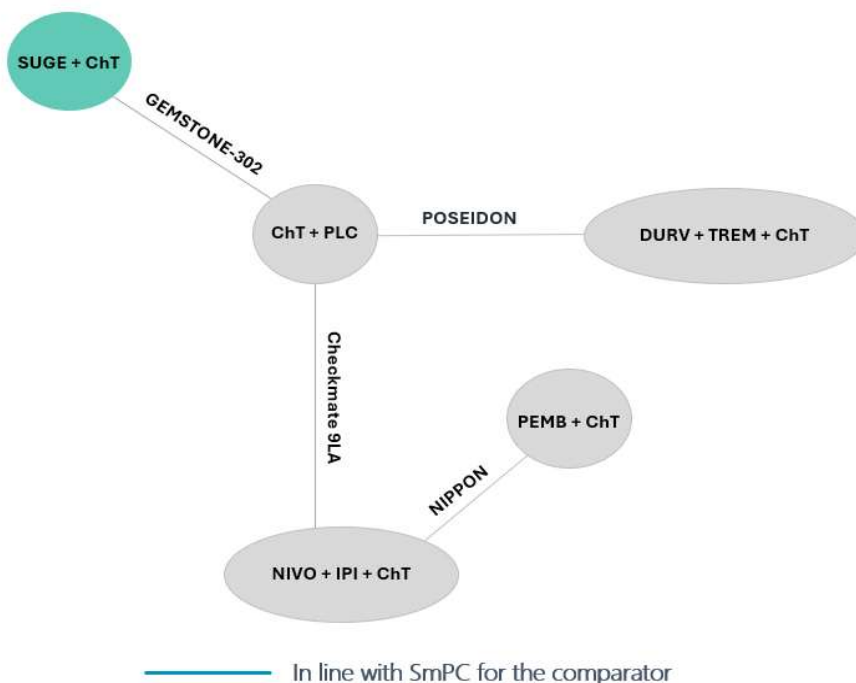
Wykres 23. PFS –metaanaliza sieciowa dla porównania SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceńodawcy (model random) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%



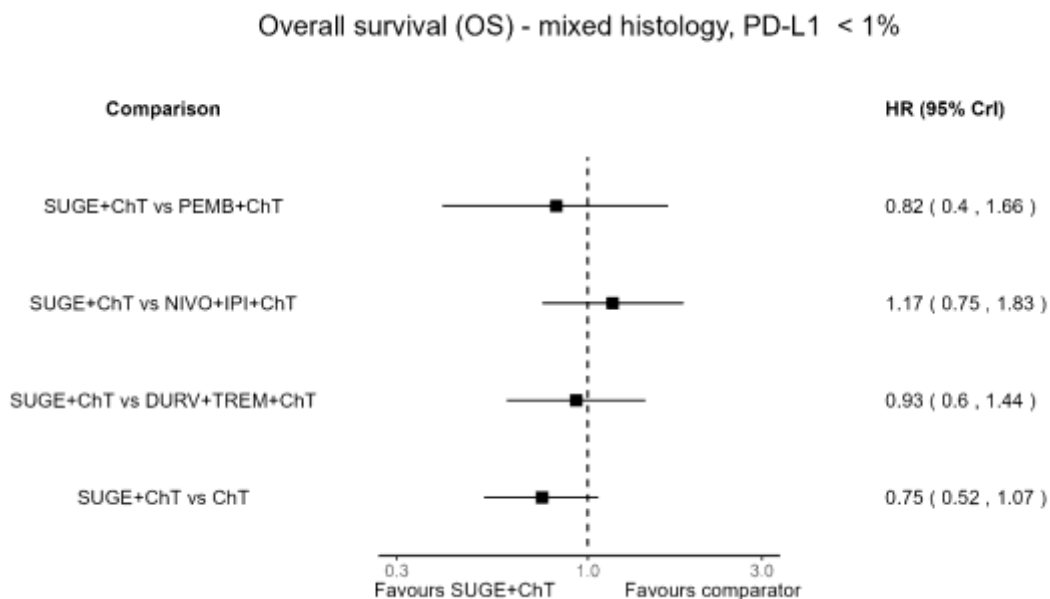
Wykres 24. Wyniki rankogramu SUCRA dla PFS; SUG + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model random) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%



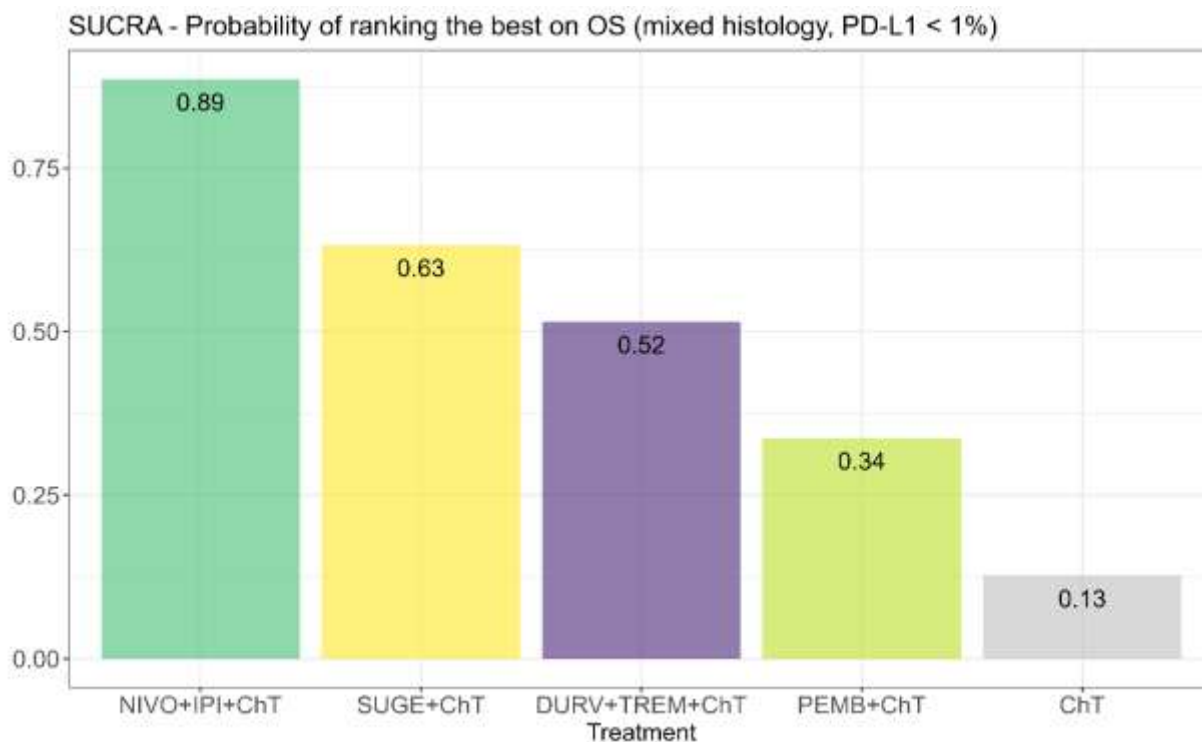
Rysunek 8. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w metaanalizie sieciowej dla OS dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%



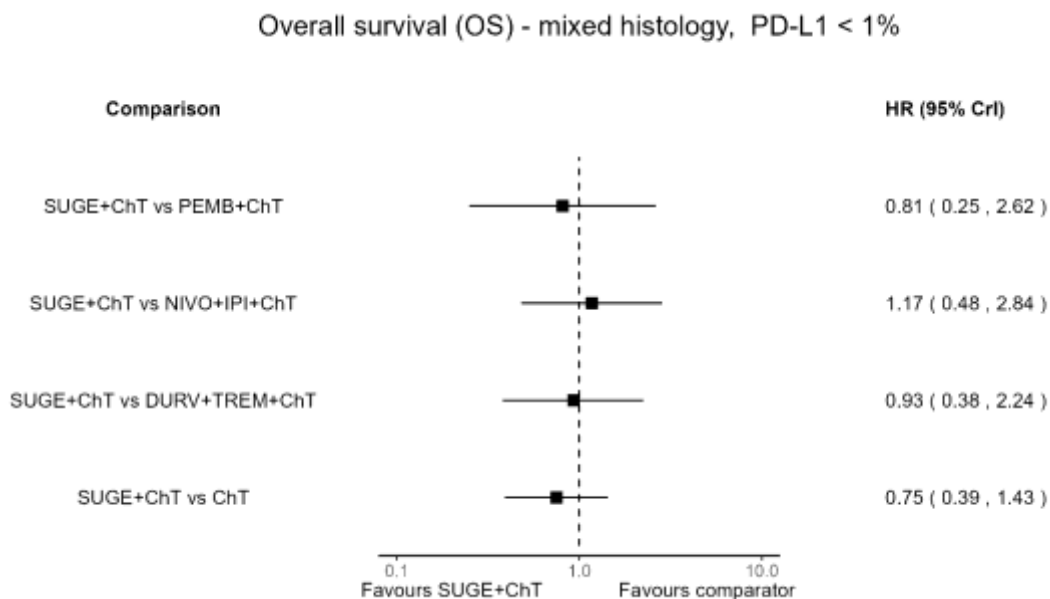
Wykres 25. OS –metaanaliza sieciowa dla porównania SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%



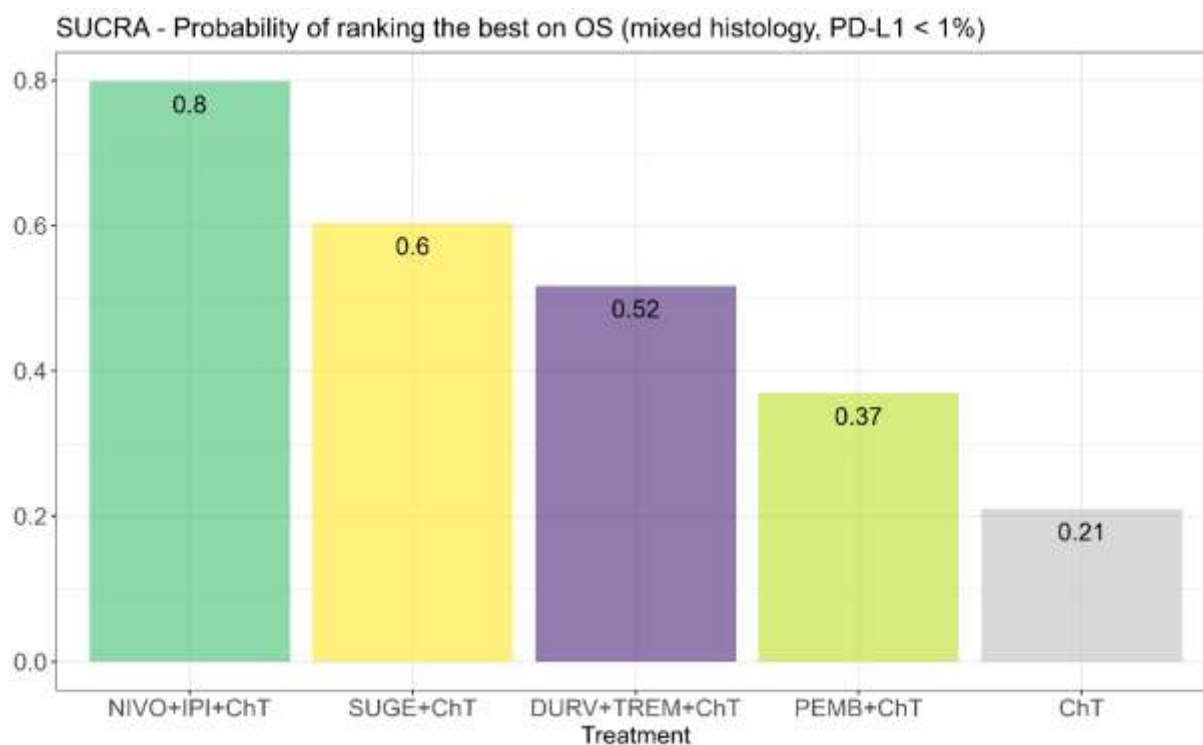
Wykres 26. Wyniki rankogramu SUCRA dla OS; SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%



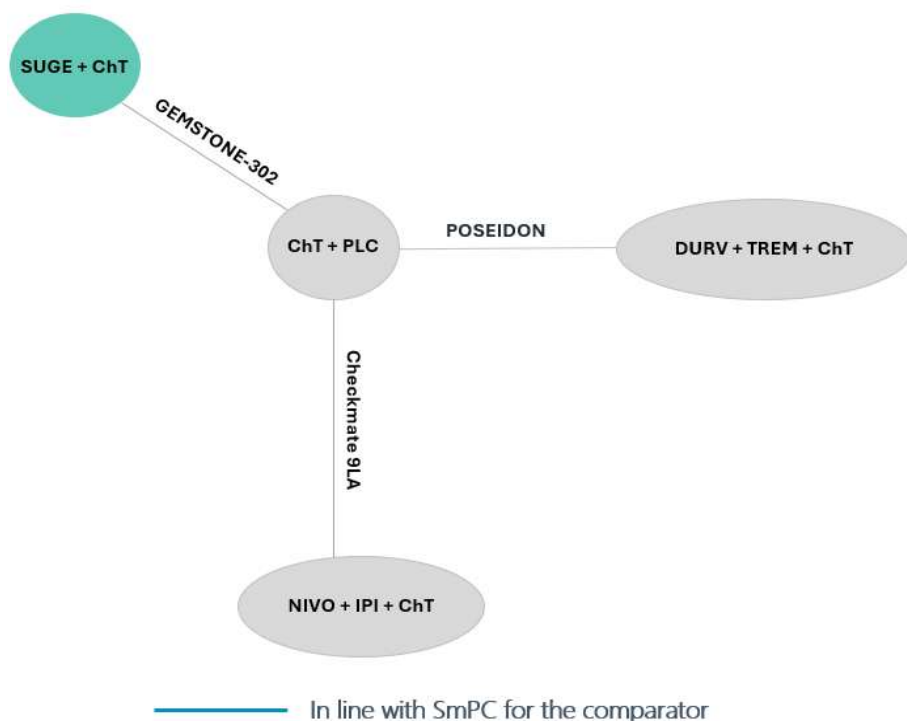
Wykres 27. OS – metaanaliza sieciowa dla porównania SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zlecniodawcy (model random) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%



Wykres 28. Wyniki rankogramu SUCRA dla OS; SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zlecniodawcy (model random) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%

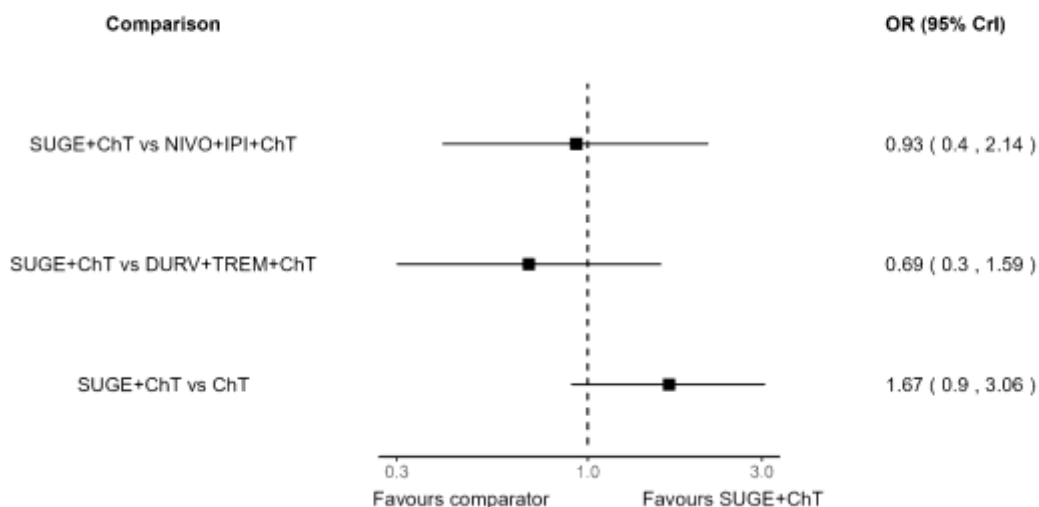


Rysunek 9. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w metaanalizie sieciowej dla ORR dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%

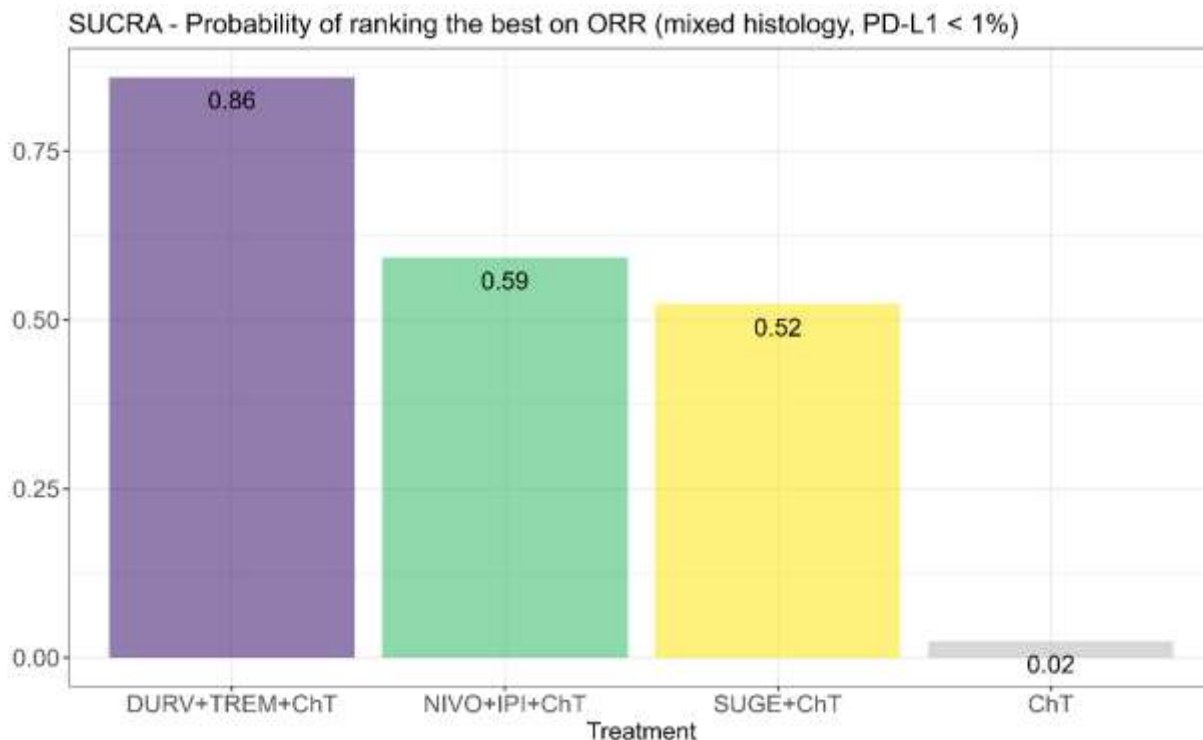


Wykres 29. ORR –metaanaliza sieciowa dla porównania SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%

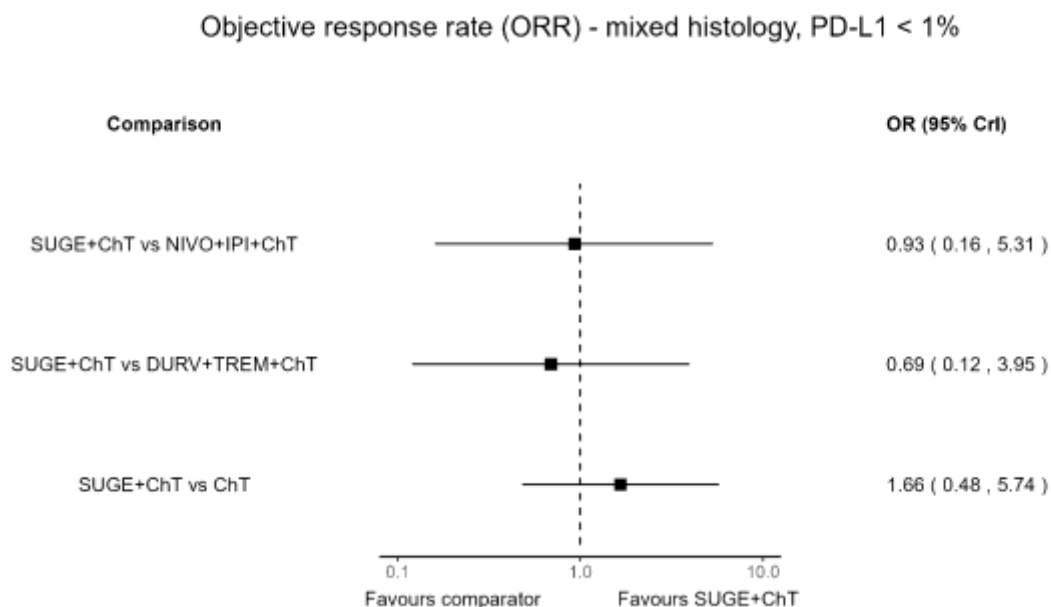
Objective response rate (ORR) - mixed histology, PD-L1 < 1%



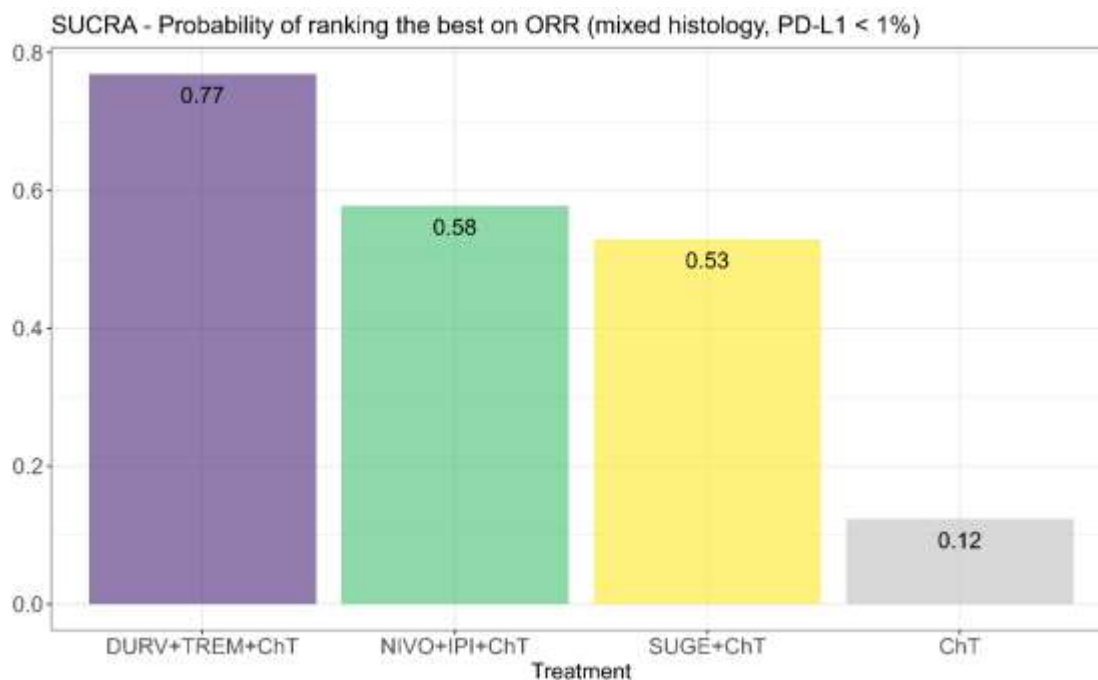
Wykres 30. Wyniki rankogramu SUCRA dla ORR; SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%



Wykres 31. ORR –metaanaliza sieciowa dla porównania SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model random) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%

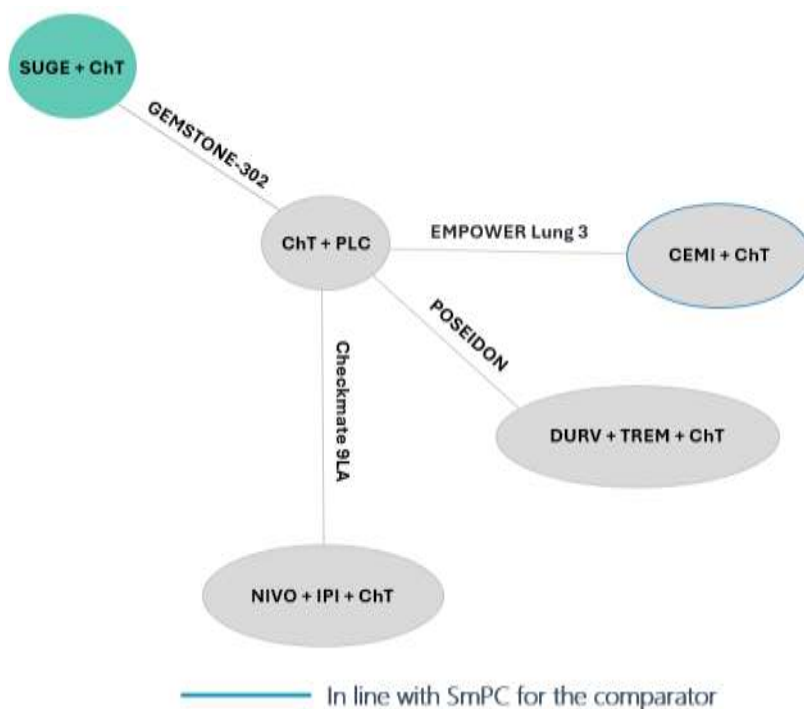


Wykres 32. Wyniki rankogramu SUCRA dla ORR; SUGÉ + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceńodawcy (model random) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%

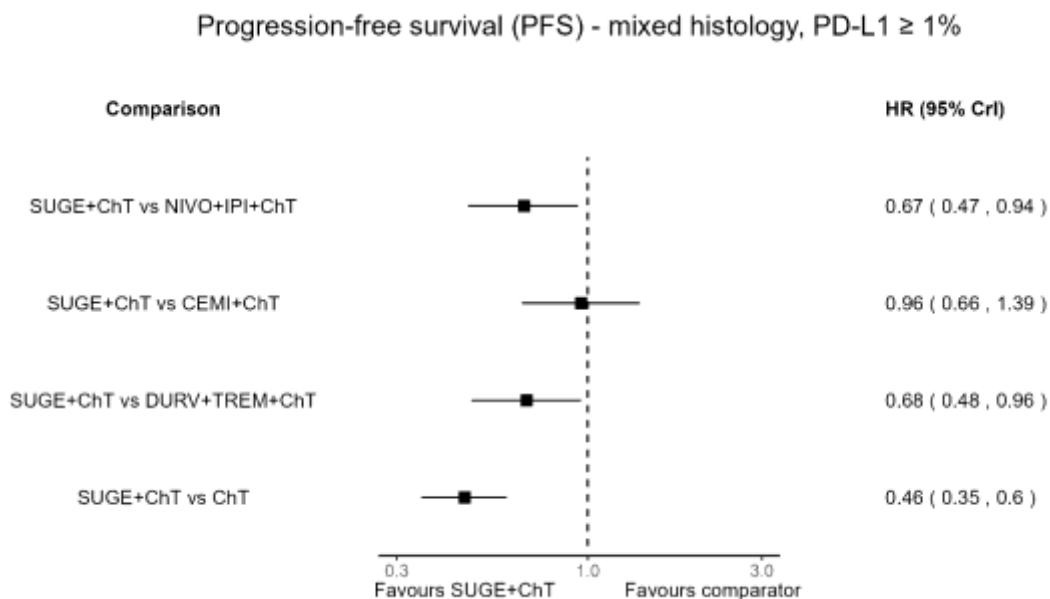


13.6.2. Populacja pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥1%

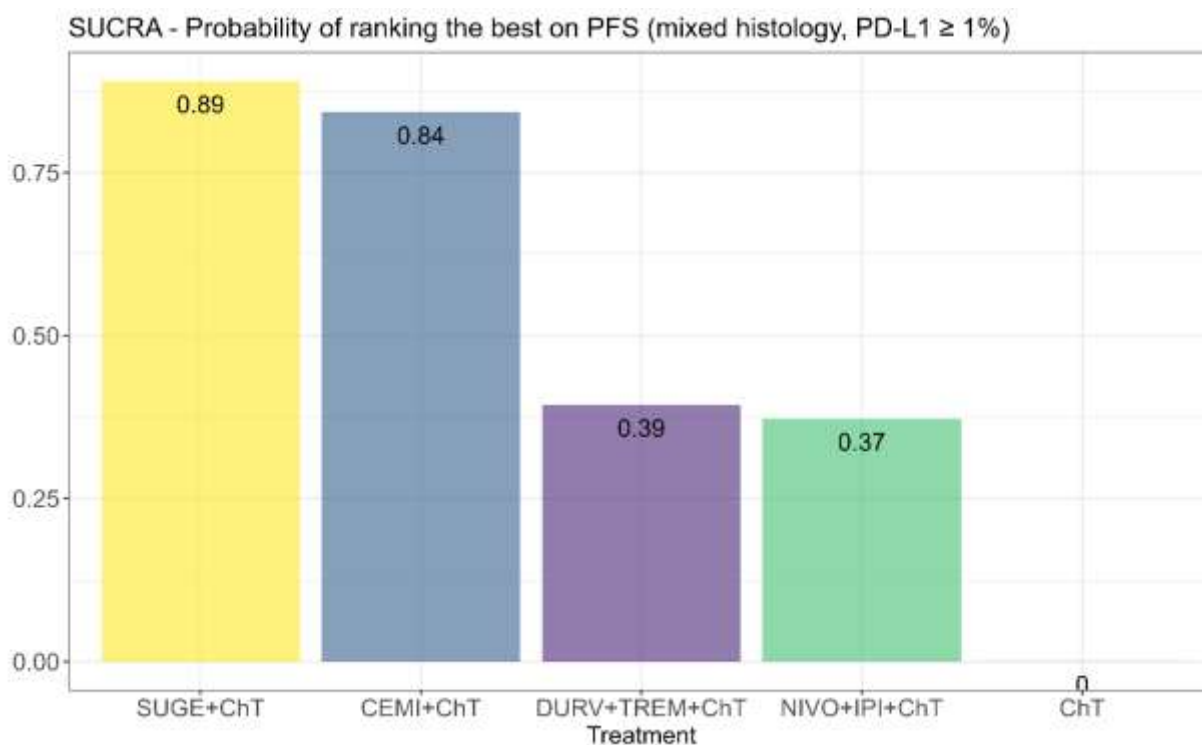
Rysunek 10. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w metaanalizie sieciowej dla PFS dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥1%



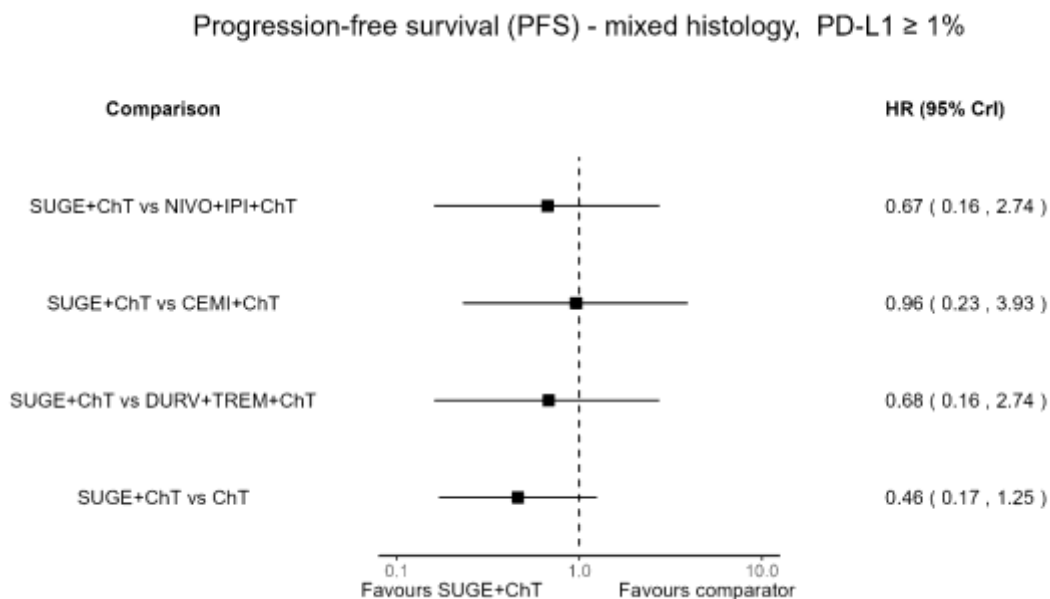
Wykres 33. PFS –metaanaliza sieciowa dla porównania SUGe + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceńodawcy (model fixed) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$



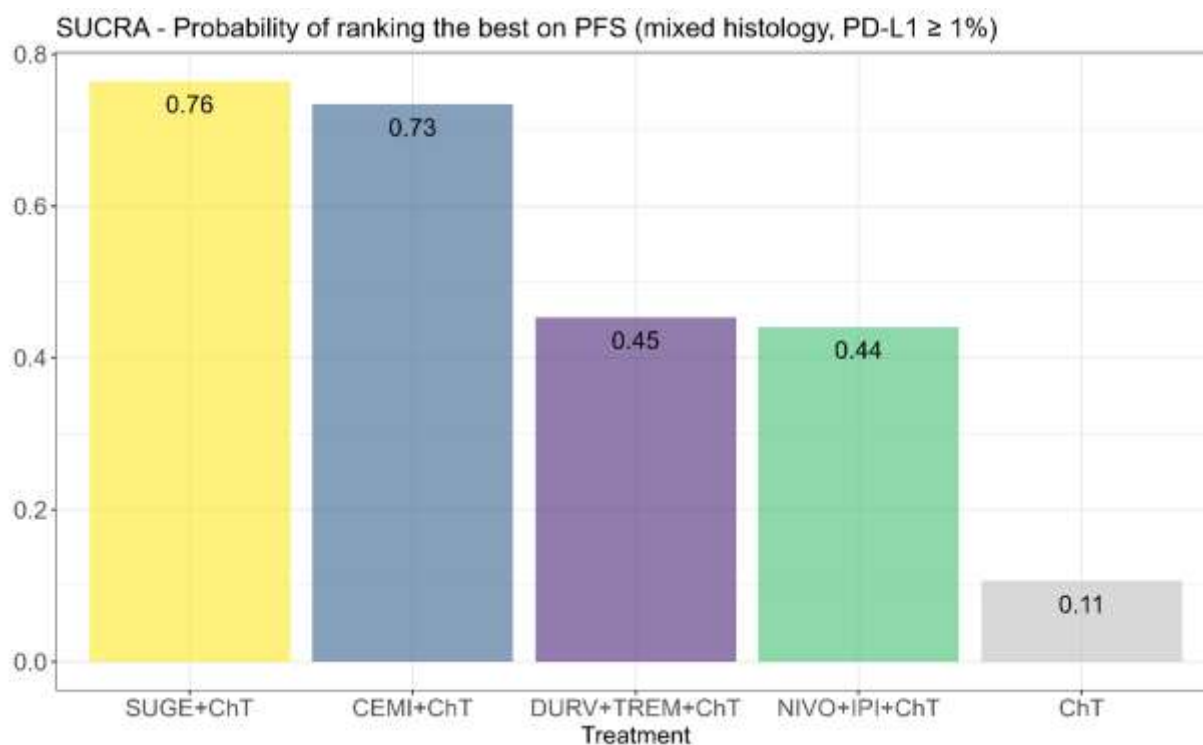
Wykres 34. Wyniki rankogramu SUCRA dla PFS; SUGe + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceńodawcy (model fixed) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$



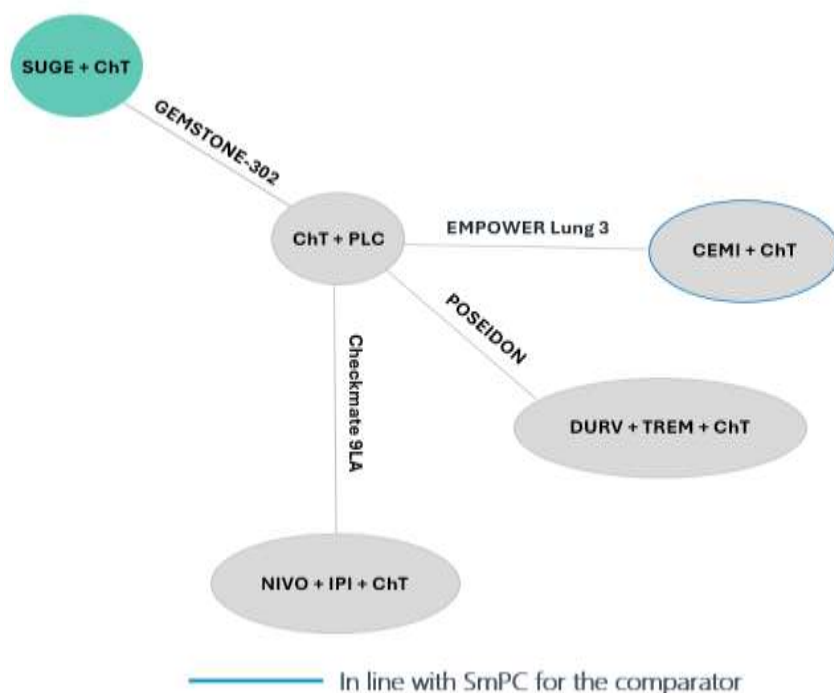
Wykres 35. PFS –metaanaliza sieciowa dla porównania SUGe + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceńodawcy (model random) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$



Wykres 36. Wyniki rankogramu SUCRA dla PFS; SUGe + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceńodawcy (model random) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$

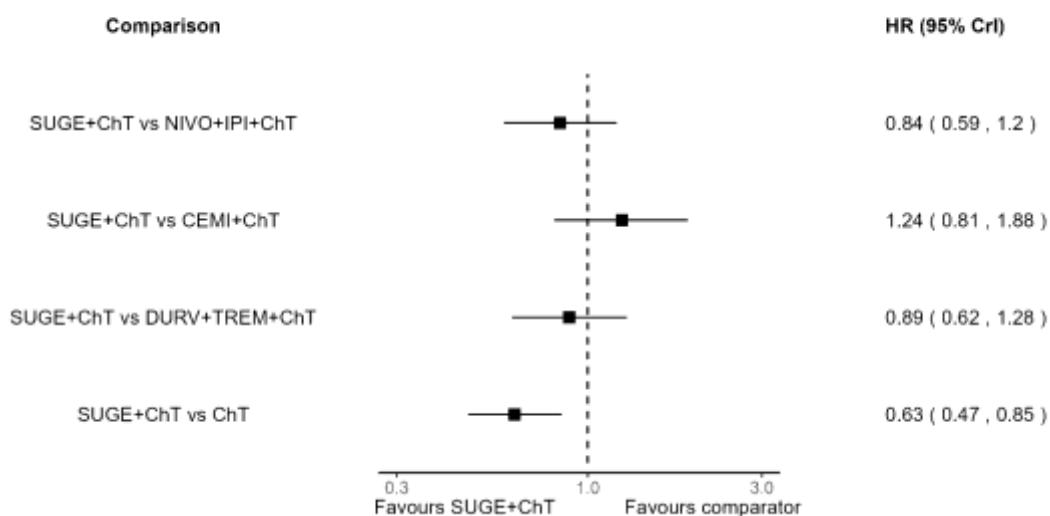


Rysunek 11. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w metaanalizie sieciowej dla OS dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$

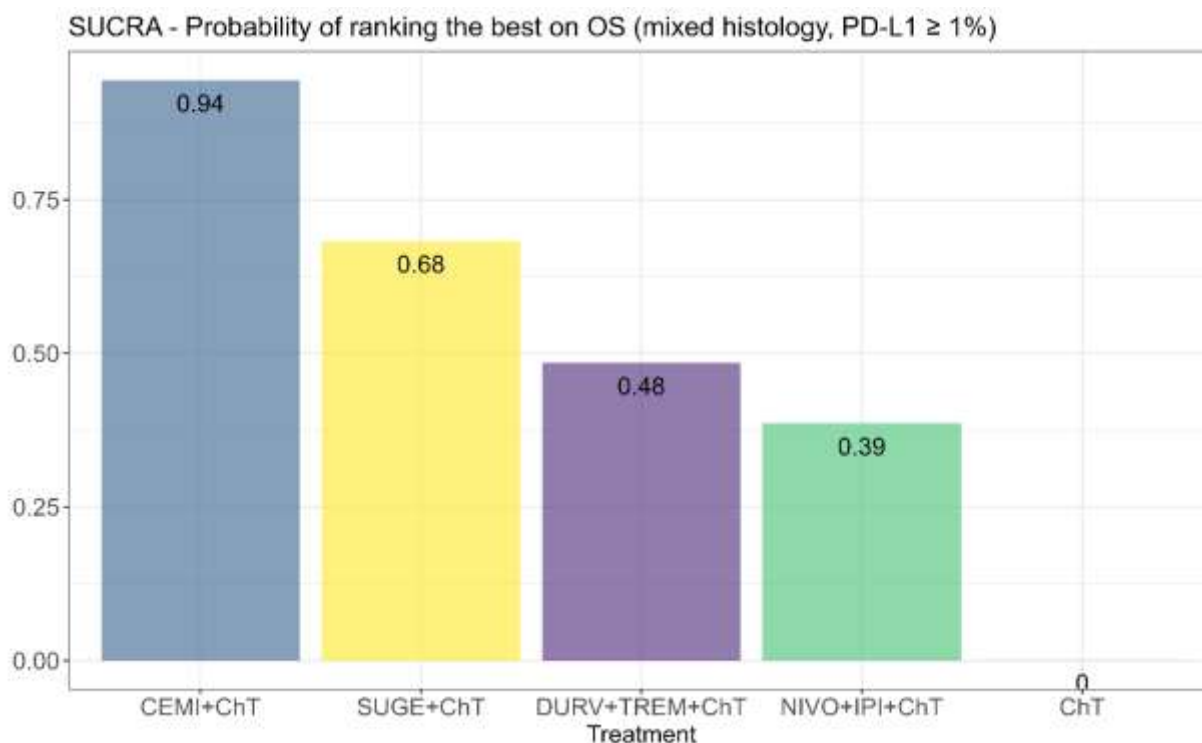


Wykres 37. OS –metaanaliza sieciowa dla porównania SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$

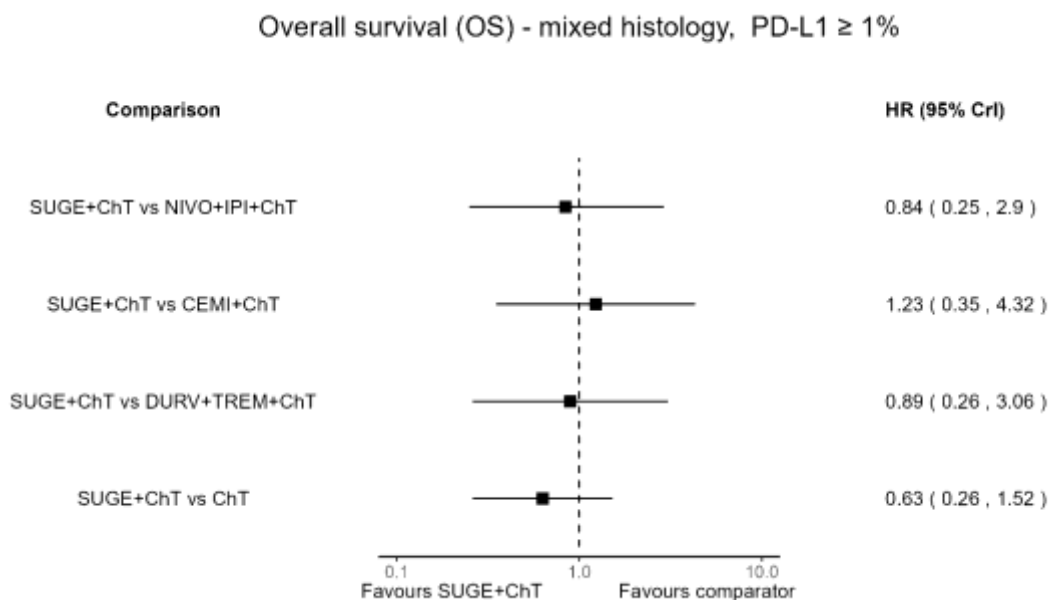
Overall survival (OS) - mixed histology, PD-L1 $\geq 1\%$



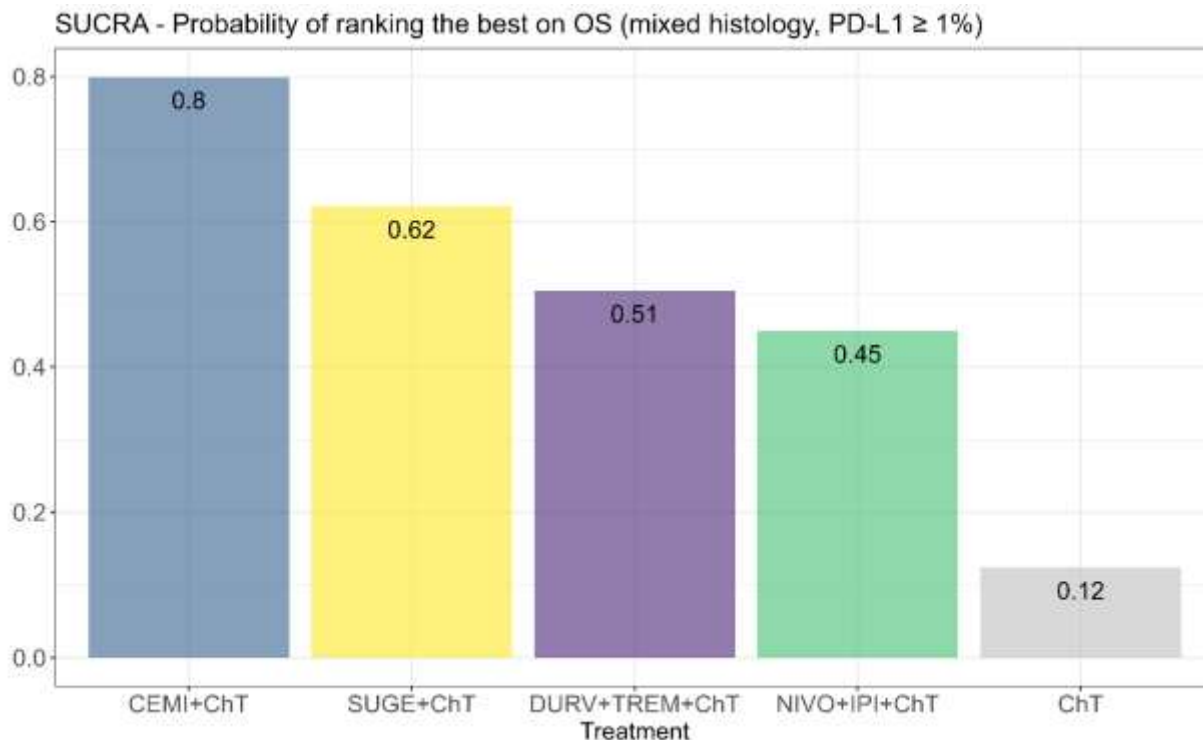
Wykres 38. Wyniki rankogramu SUCRA dla PFS; SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceńiodawcy (model fixed) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$



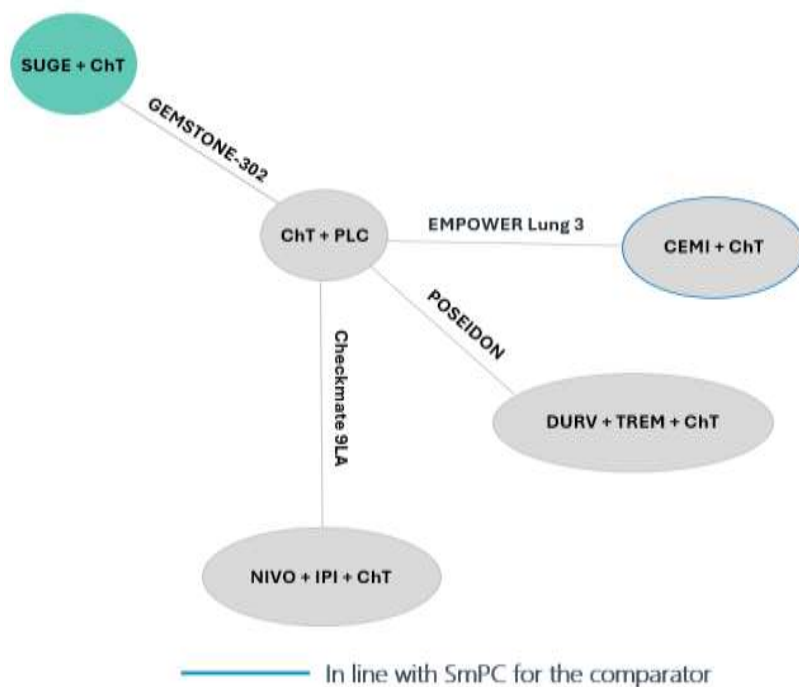
Wykres 39. OS –metaanaliza sieciowa dla porównania SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceńiodawcy (model random) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$



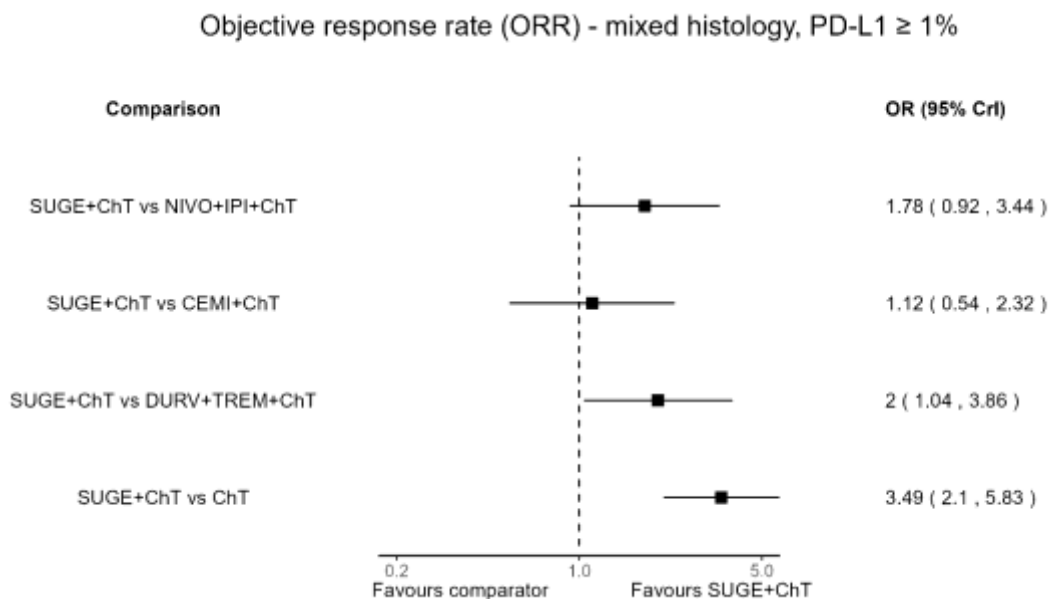
Wykres 40. Wyniki rankogramu SUCRA dla OS; SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model random) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$



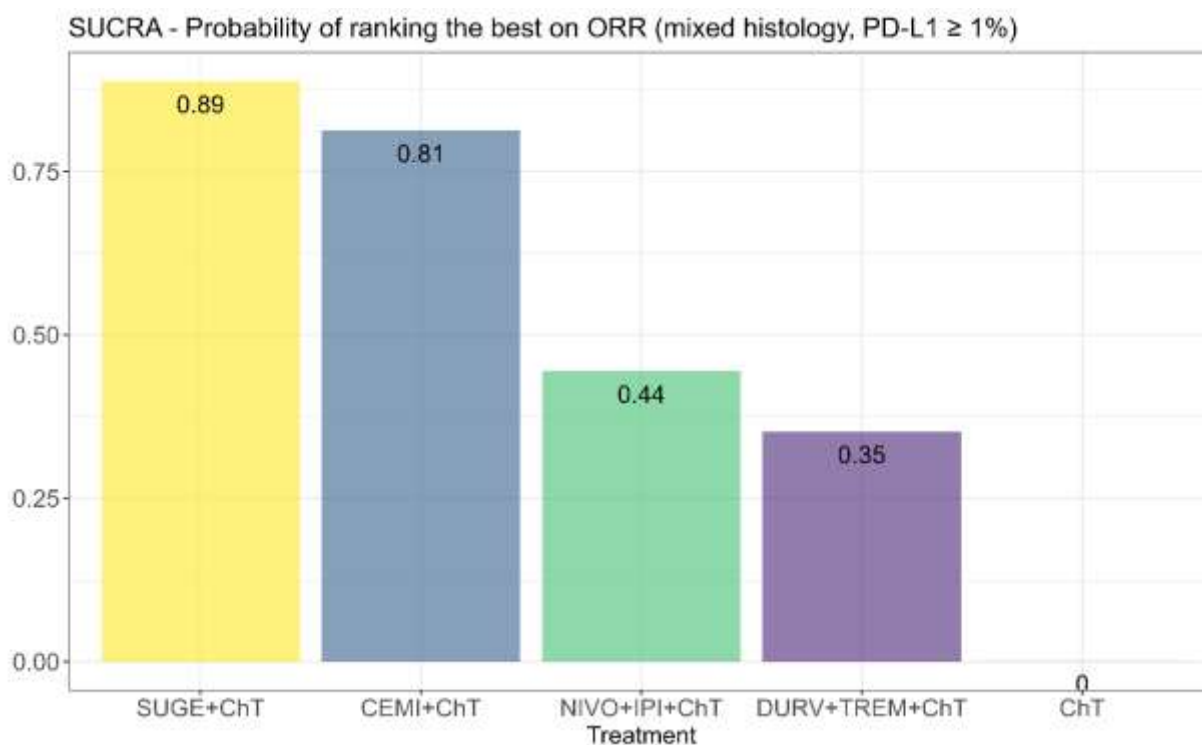
Rysunek 12. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w metaanalizie sieciowej dla ORR dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$



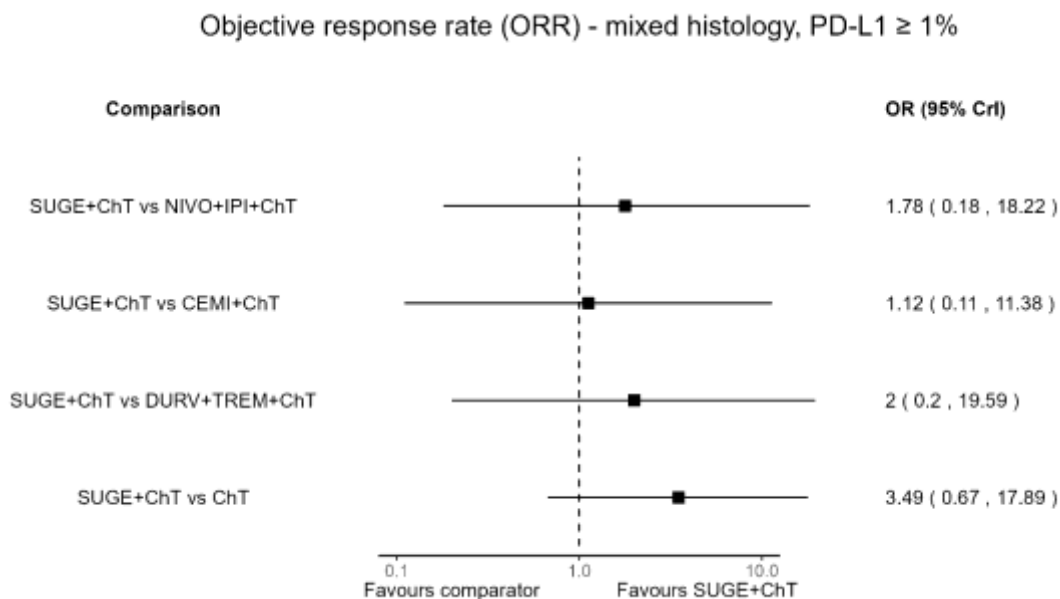
Wykres 41. ORR – metaanaliza sieciowa dla porównania SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceńodawcy (model fixed) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$



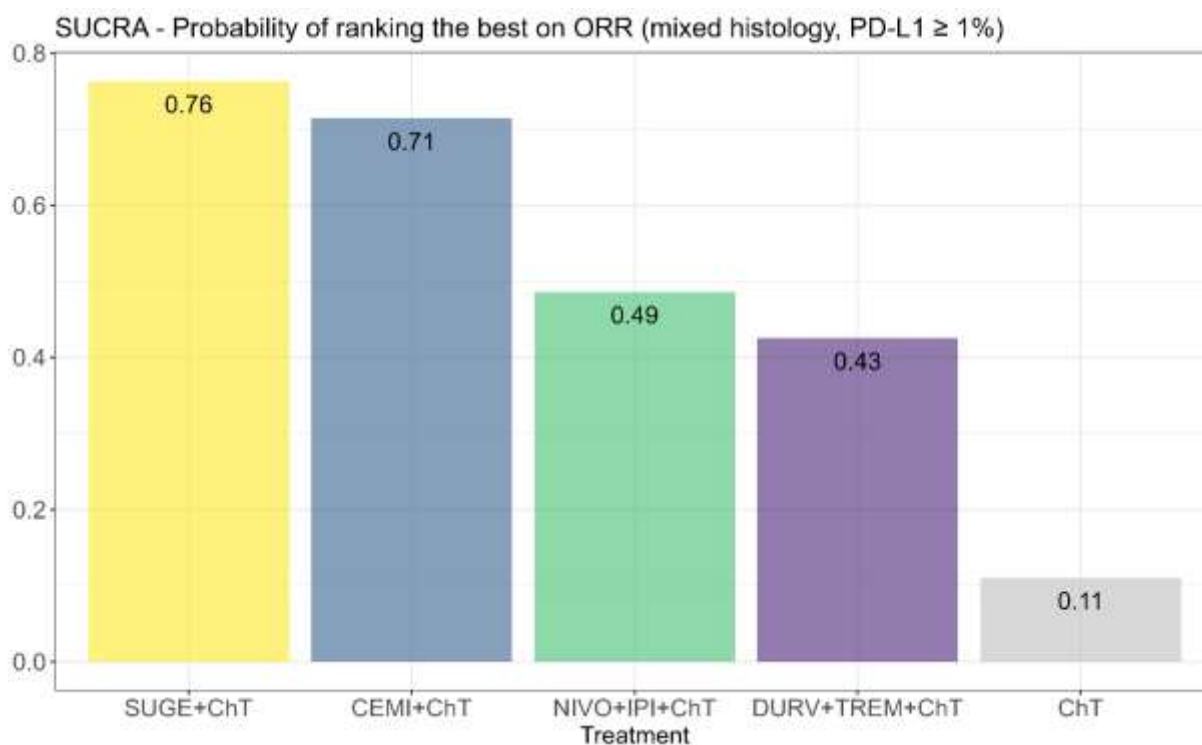
Wykres 42. Wyniki rankogramu SUCRA dla ORR; SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceńodawcy (model fixed) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$



Wykres 43. ORR –metaanaliza sieciowa dla porównania SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceńodawcy (model random) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$

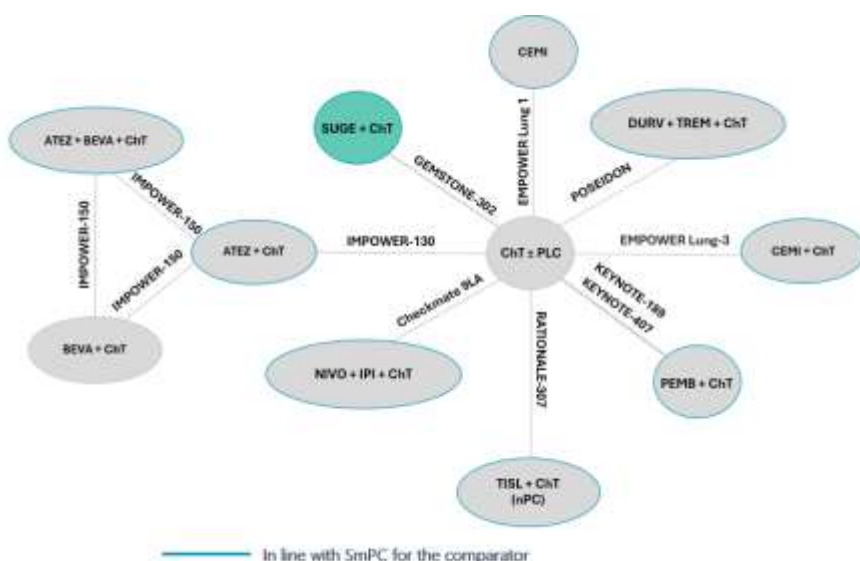


Wykres 44. Wyniki rankogramu SUCRA dla ORR; SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceńodawcy (model random) dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$

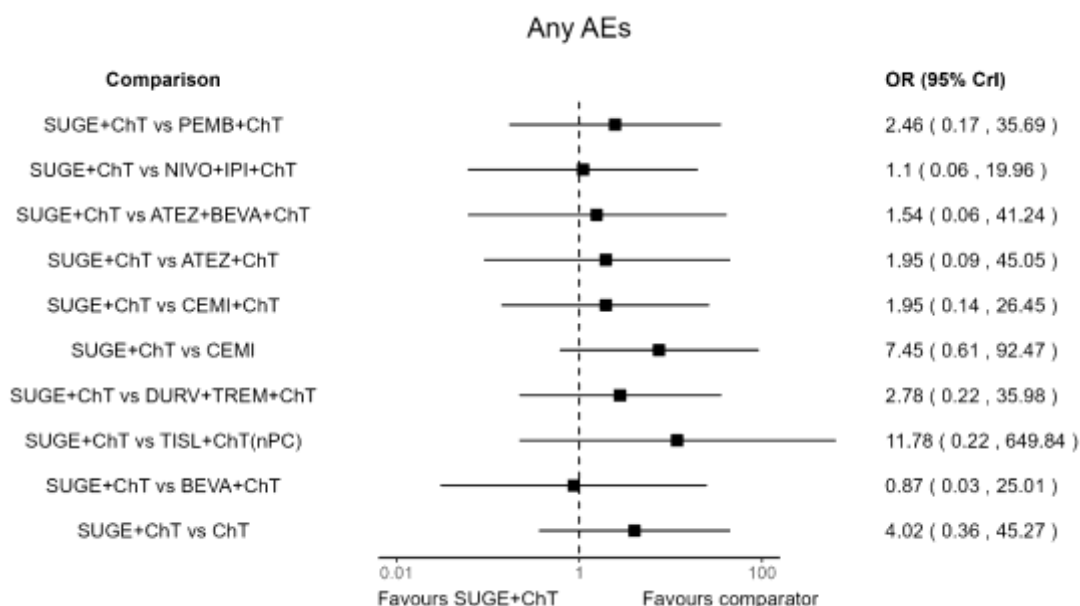


13.7. Wyniki analizy pośredniej (forma graficzna, sieci zależności oraz SUCRA): bezpieczeństwo

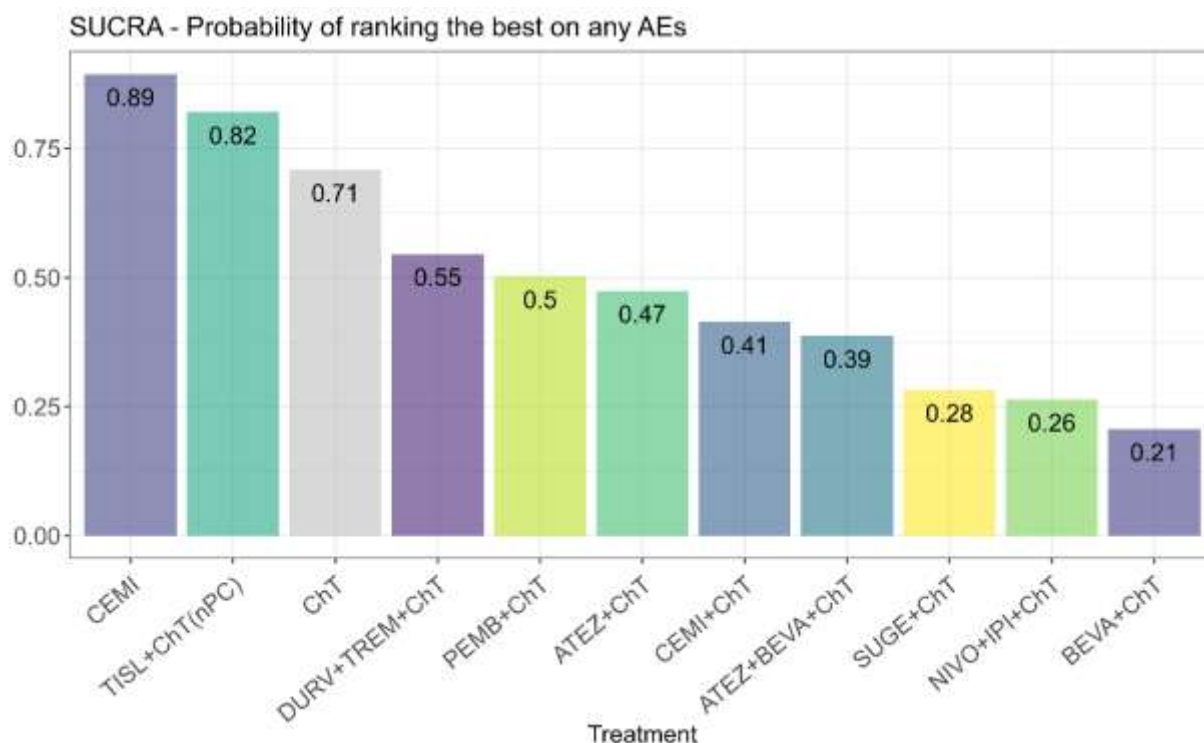
Rysunek 13. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w metaanalizie sieciowej dla AEs



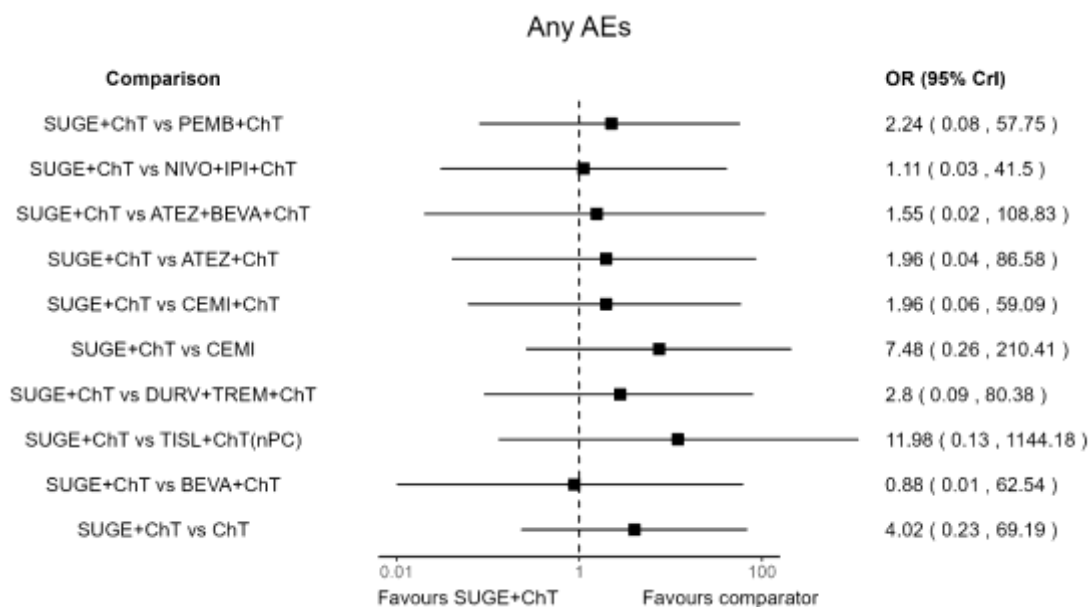
Wykres 45. AEs –metaanaliza sieciowa dla porównania SUG + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed)



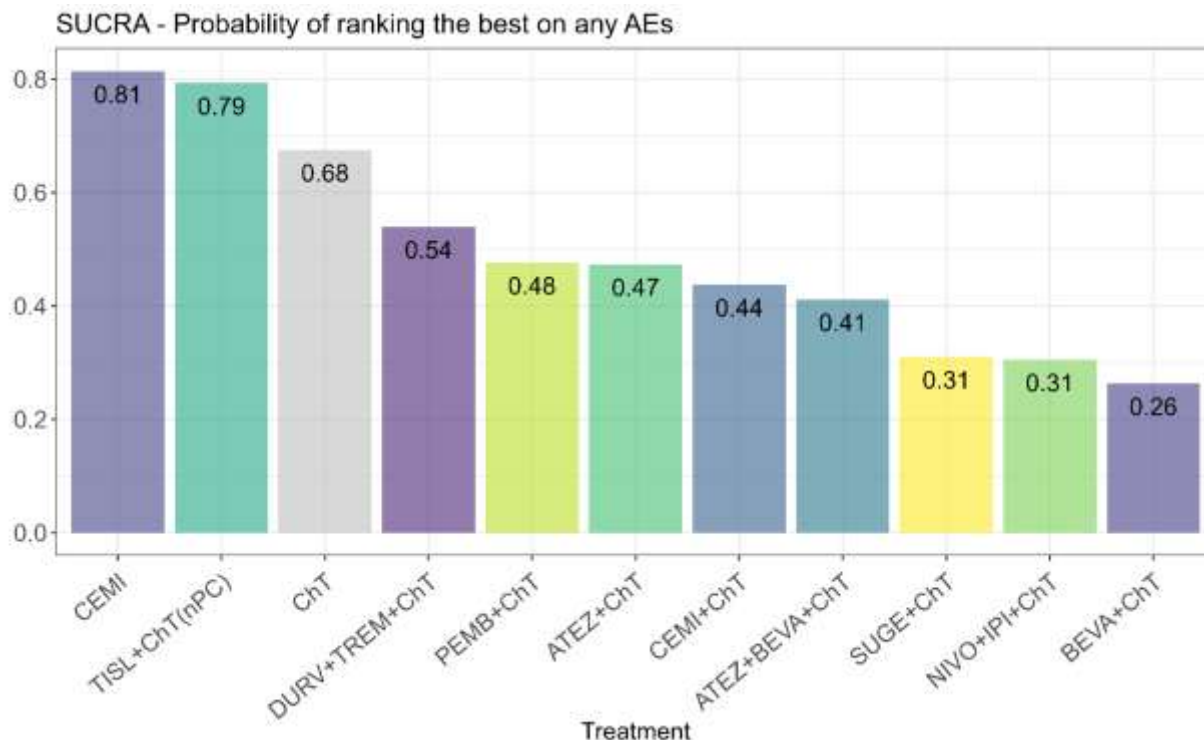
Wykres 46. Wyniki rankogramu SUCRA dla ORR; SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceńodawcy (model fixed)



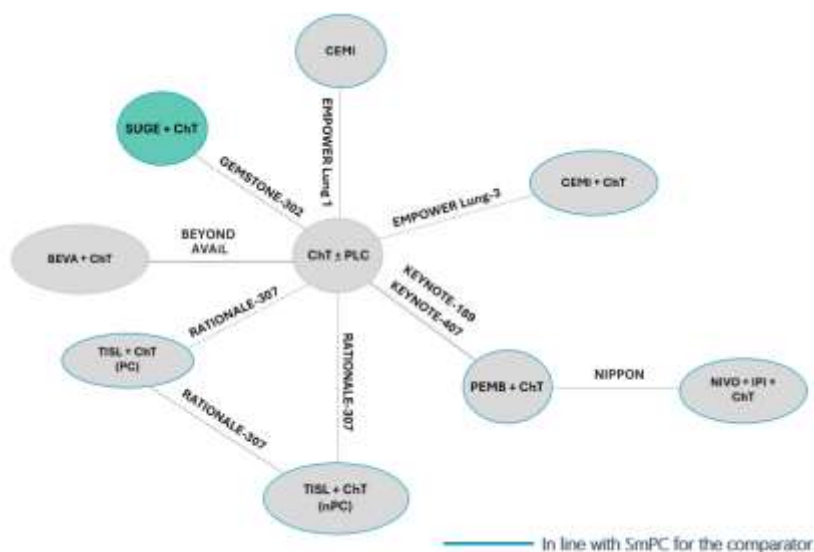
Wykres 47. AEs –metaanaliza sieciowa dla porównania SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceńodawcy (model random)



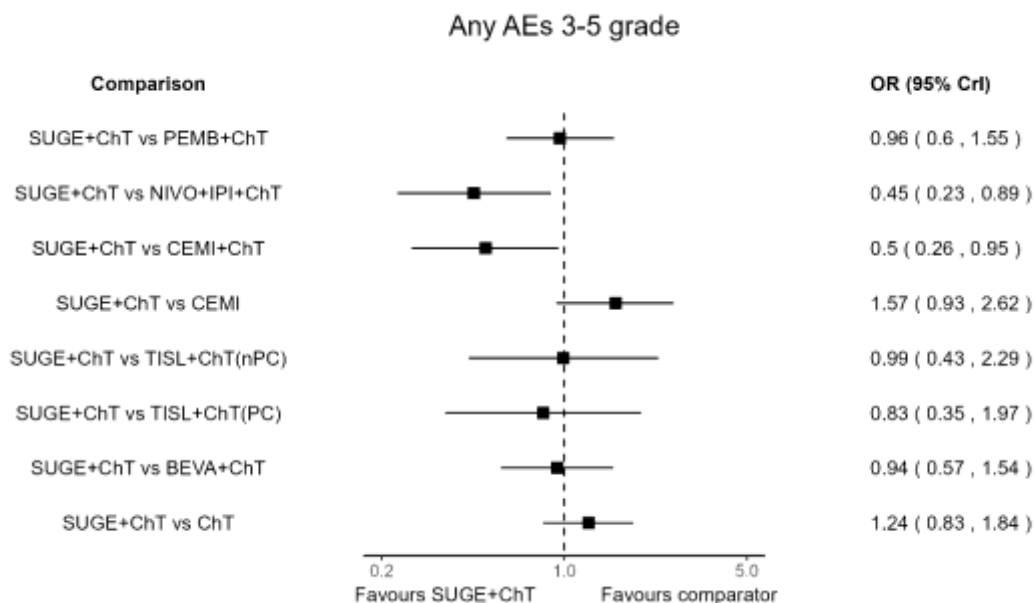
Wykres 48. Wyniki rankogramu SUCRA dla AEs; SUGe + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceńodawcy (model random)



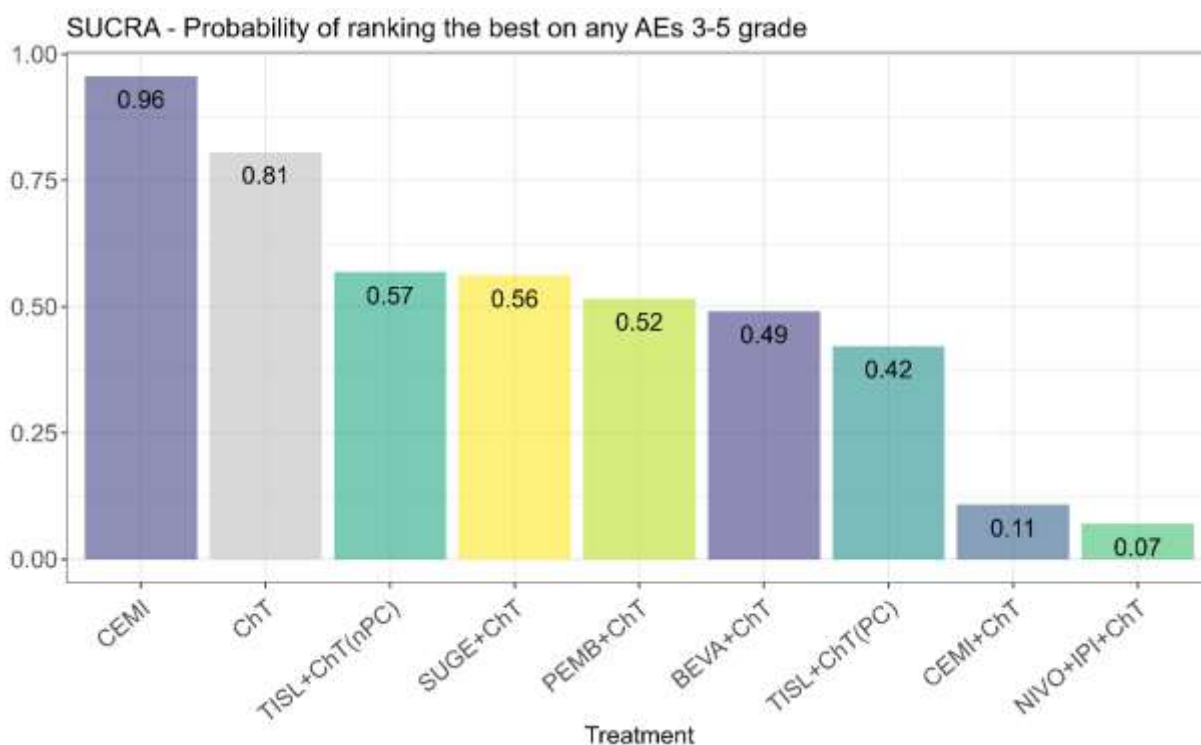
Rysunek 14. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w metaanalizie sieciowej dla AEs 3-5 stopnia



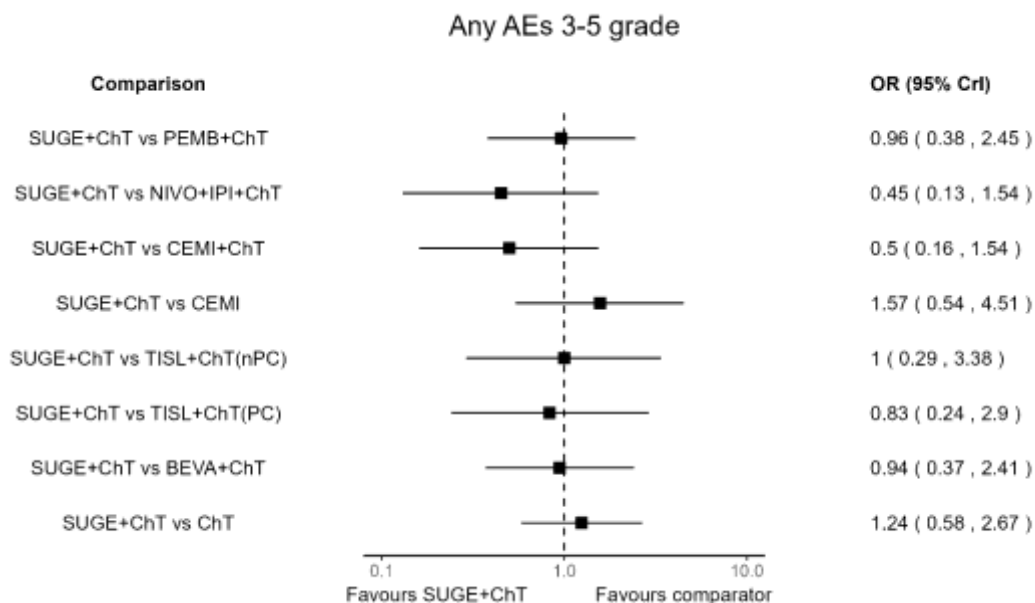
Wykres 49. AEs 3-5 stopnia –metaanaliza sieciowa dla porównania SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed)



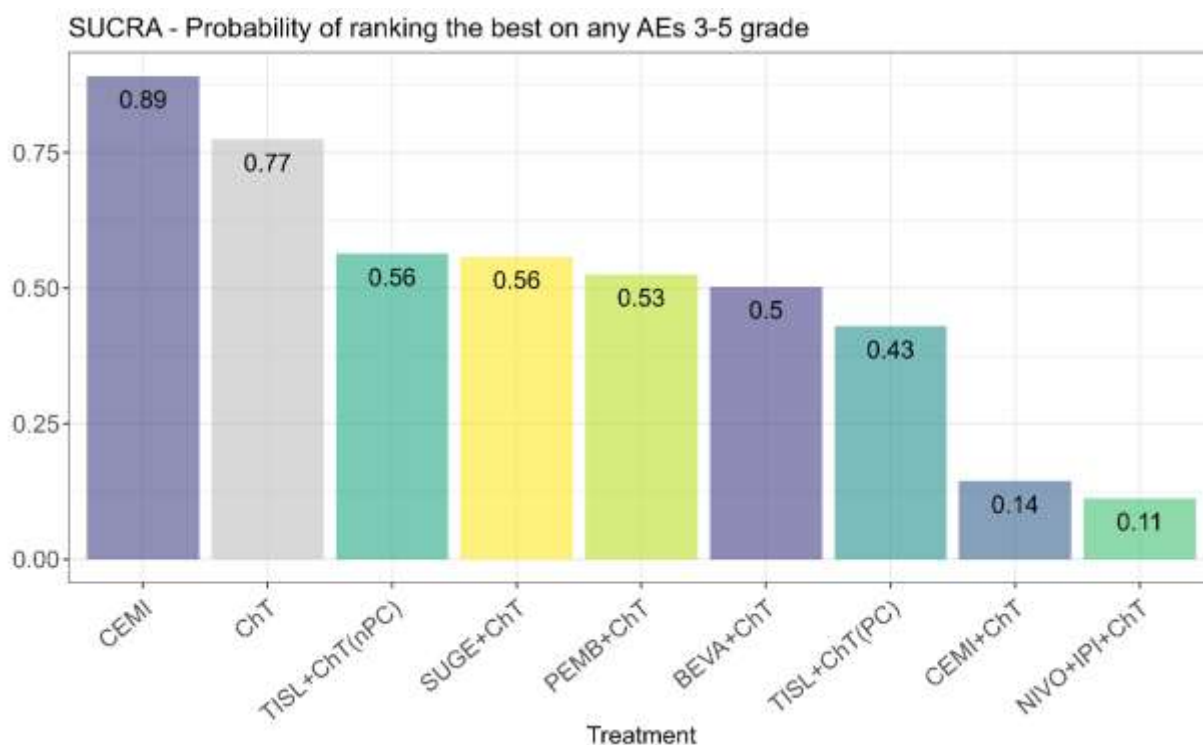
Wykres 50. Wyniki rankogramu SUCRA dla AEs 3-5 stopnia; SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed)



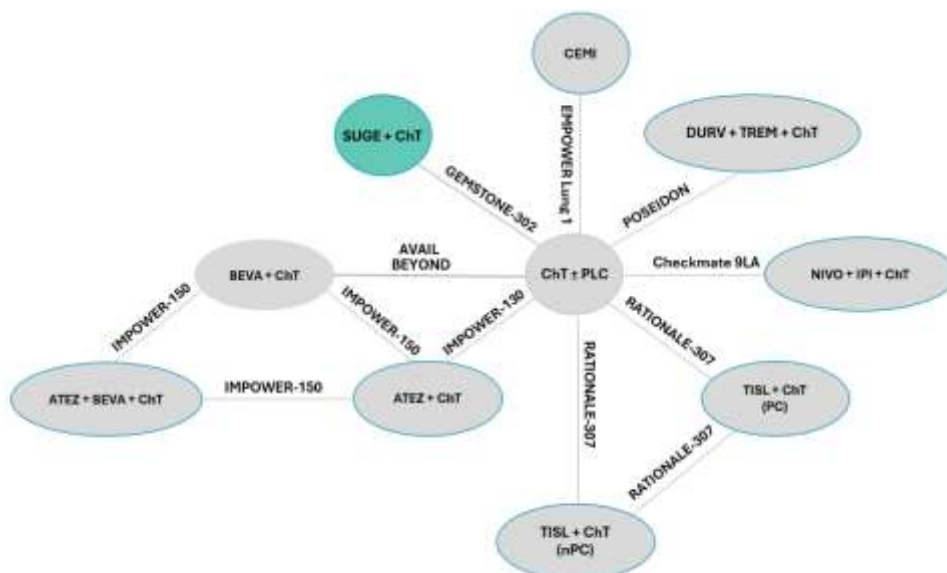
Wykres 51. AEs 3-5 stopnia –metaanaliza sieciowa dla porównania SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model random)



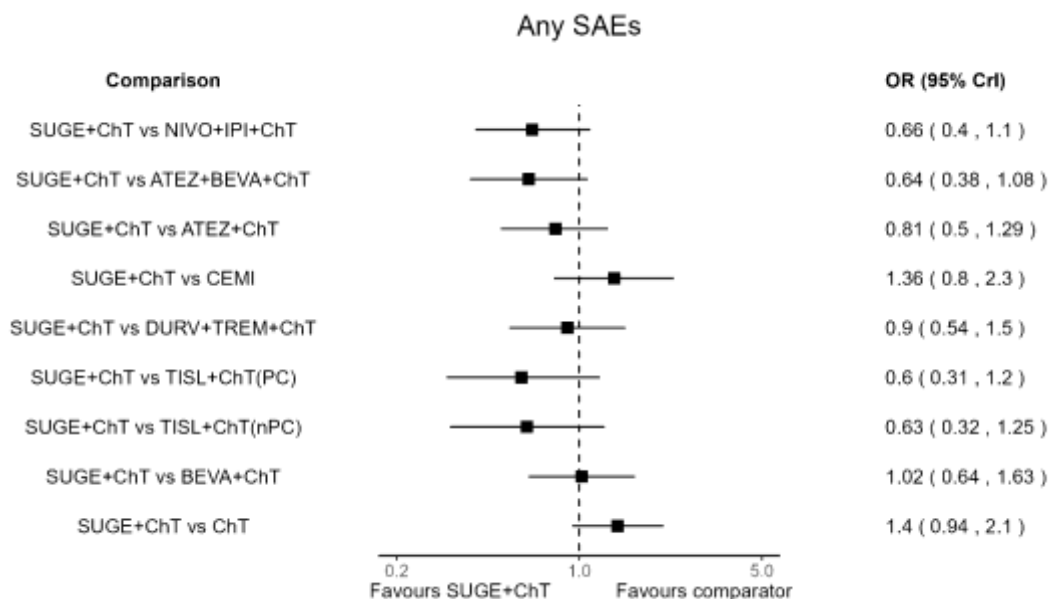
Wykres 52. Wyniki rankogramu SUCRA dla AEs 3-5 stopnia; SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model random)



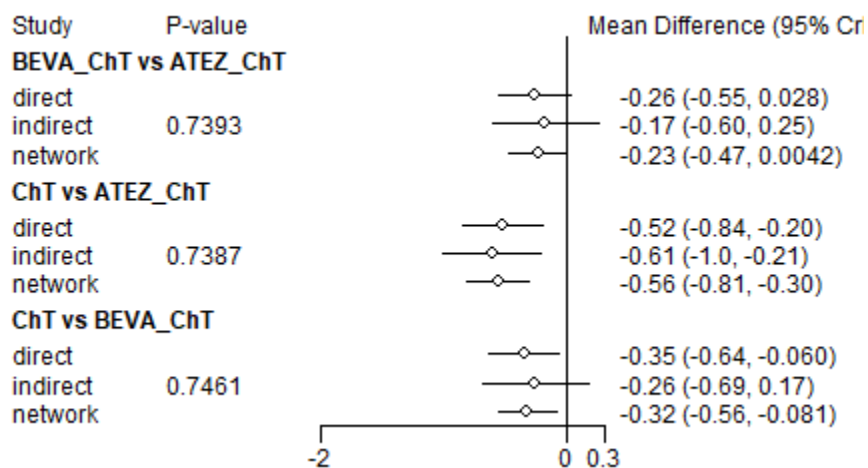
Rysunek 15. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w metaanalizie sieciowej dla ciężkich zdarzeń niepożądanych



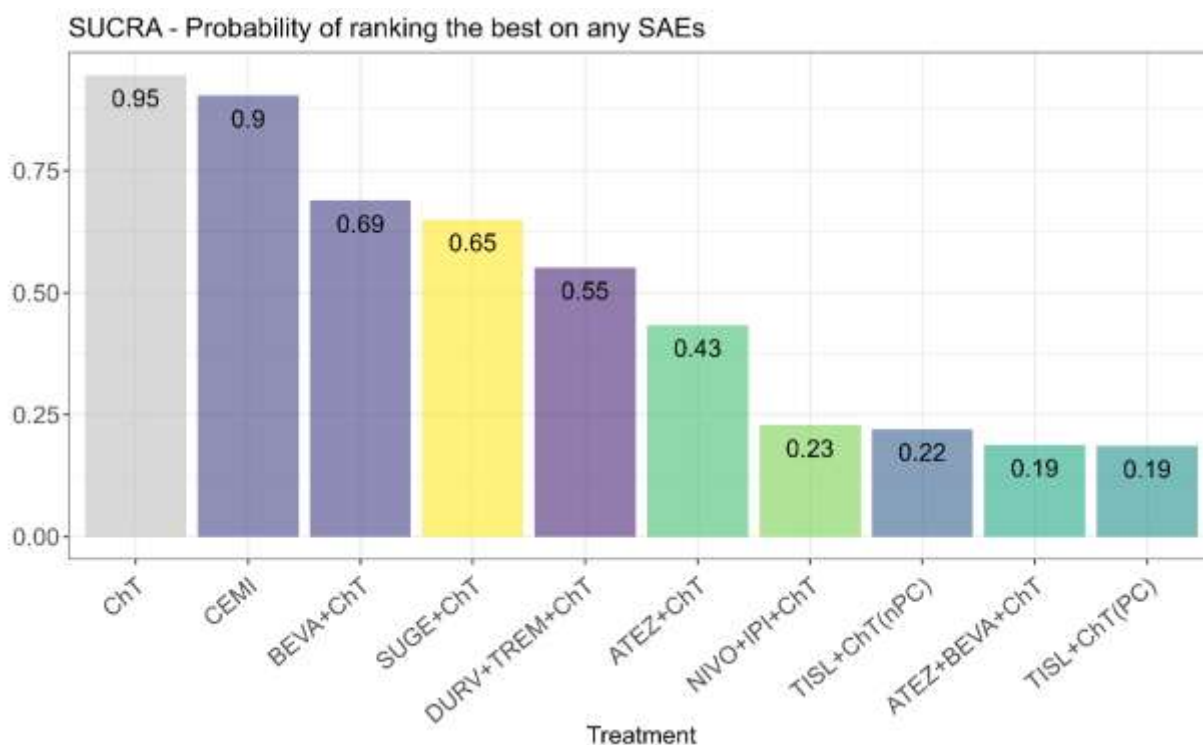
Wykres 53. Ciężkie zdarzenia niepożądane–metaanaliza sieciowa dla porównania SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceńodawcy (model fixed)



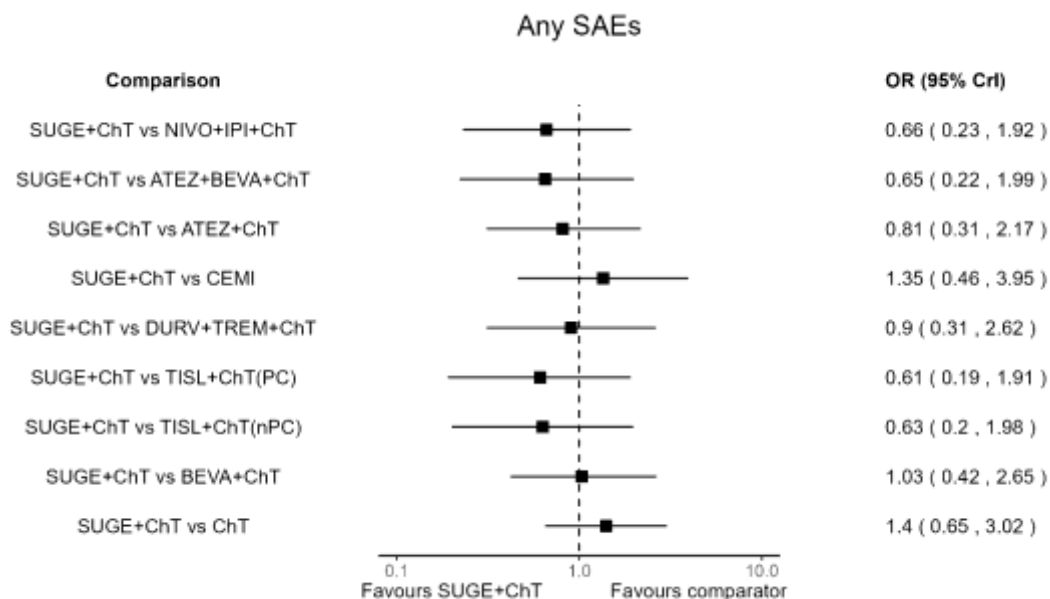
Wykres 54. Analiza node-splitting dla ciężkich zdarzeń niepożądanych, model fixed



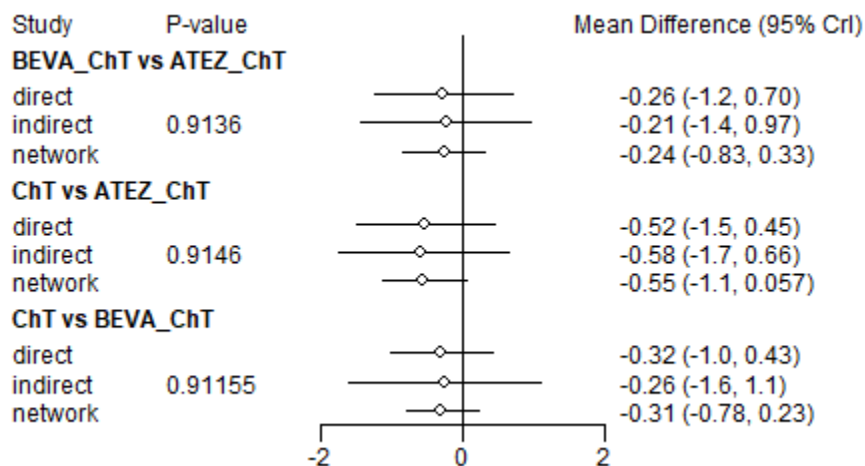
Wykres 55. Wyniki rankogramu SUCRA dla ciężkich zdarzeń niepożądanych; SUG + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed)



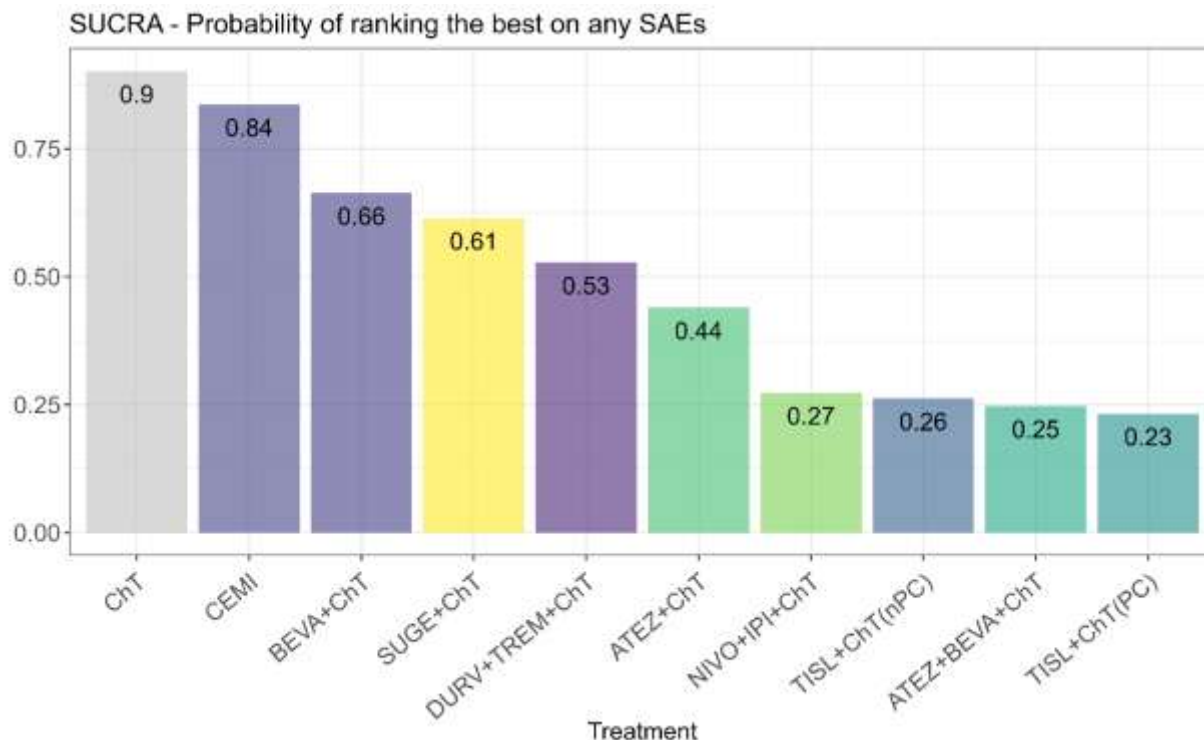
Wykres 56. Ciężkie zdarzenia niepożądane–metaanaliza sieciowa dla porównania SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model random)



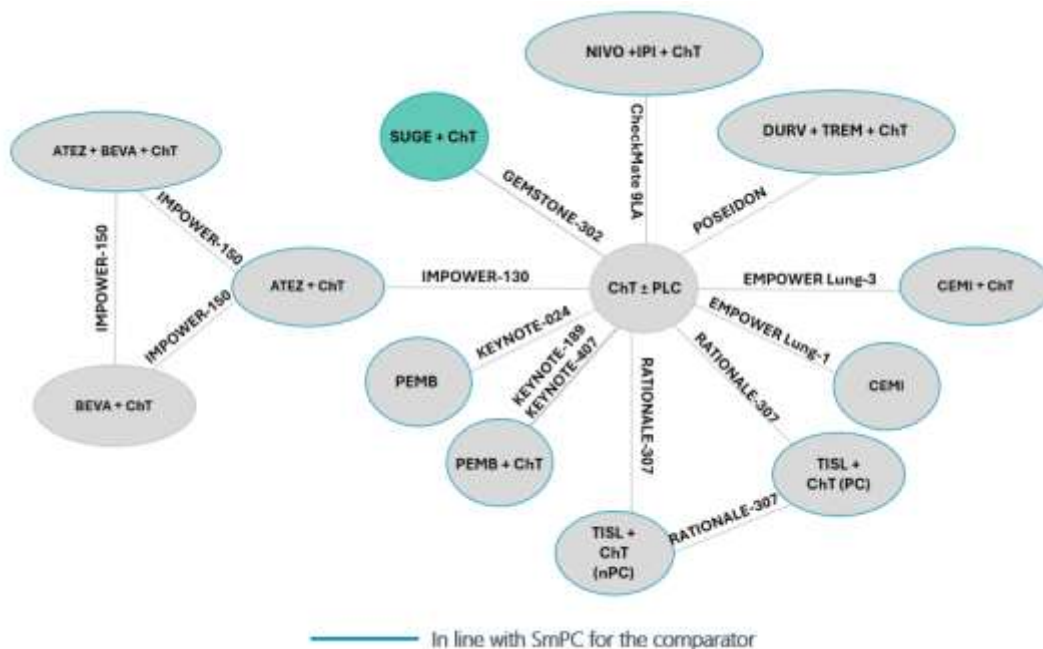
Wykres 57. Analiza node-splitting dla ciężkich zdarzeń niepożądanych, model random



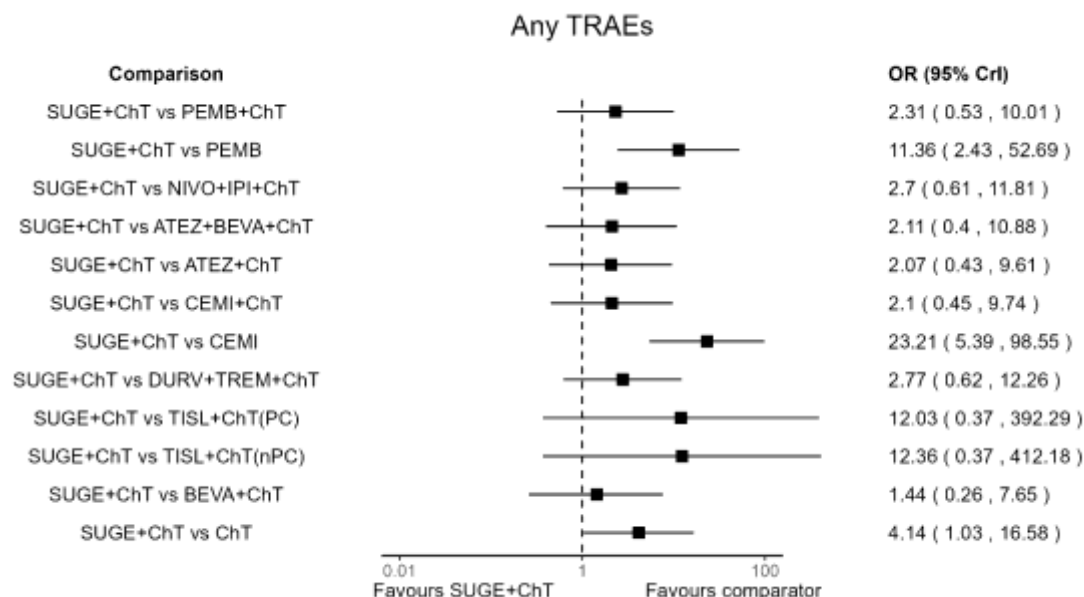
Wykres 58. Wyniki rankogramu SUCRA dla ciężkich zdarzeń niepożądanych; SUG + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model random)



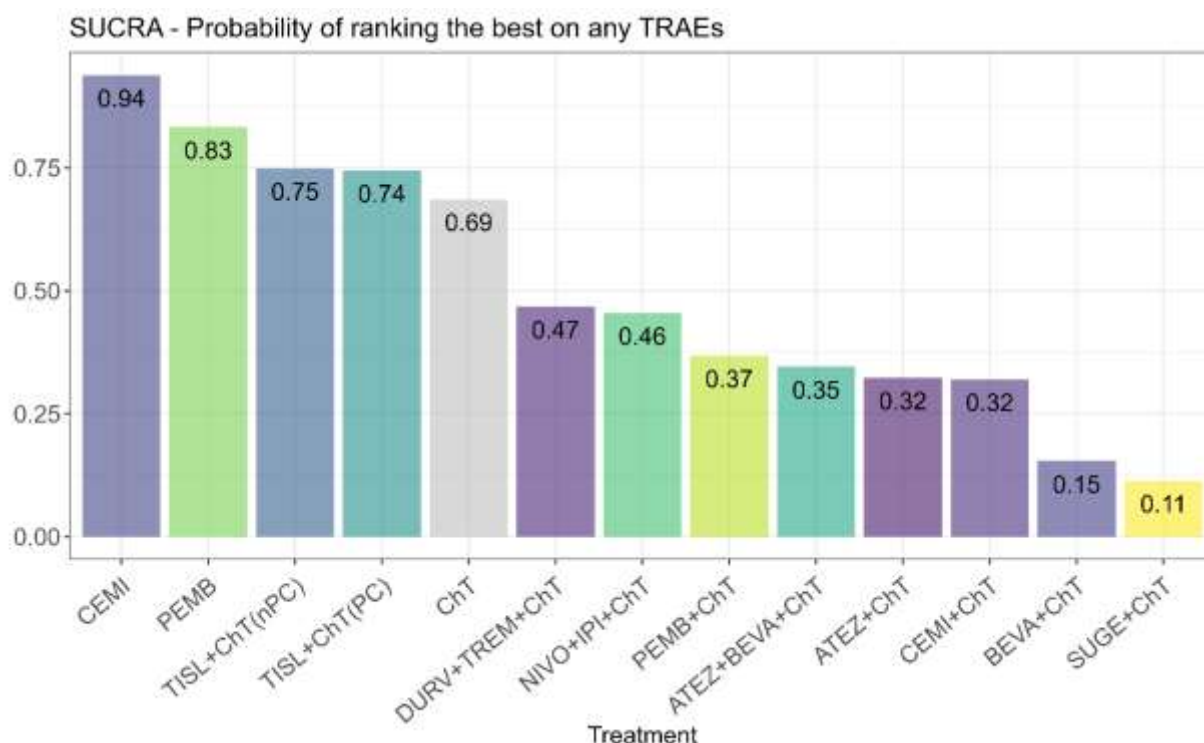
Rysunek 16. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w metaanalizie sieciowej dla zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem



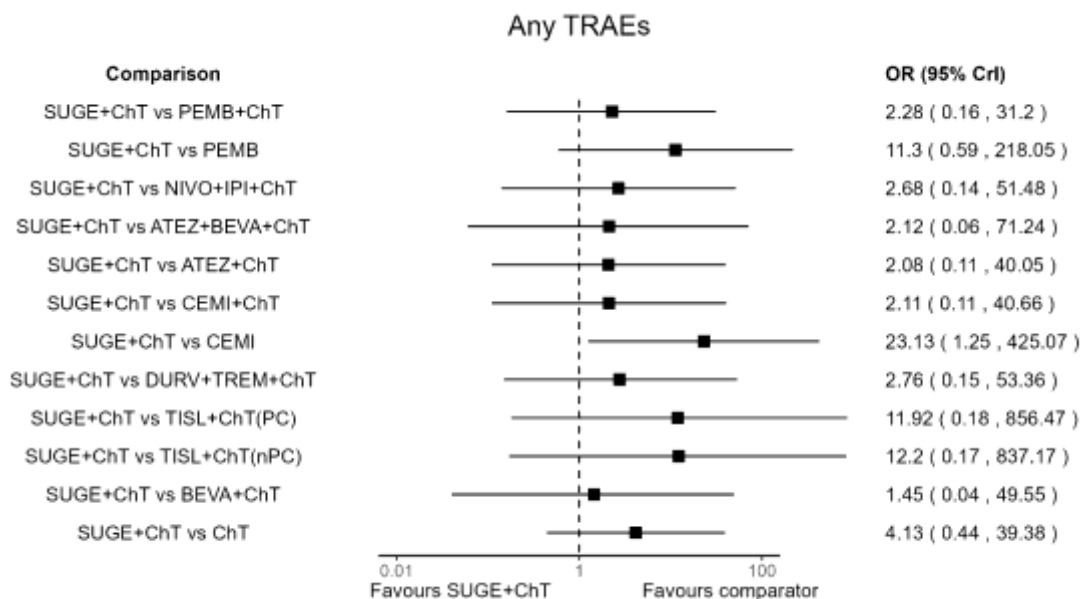
Wykres 59. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem–metaanaliza sieciowa dla porównania SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed)



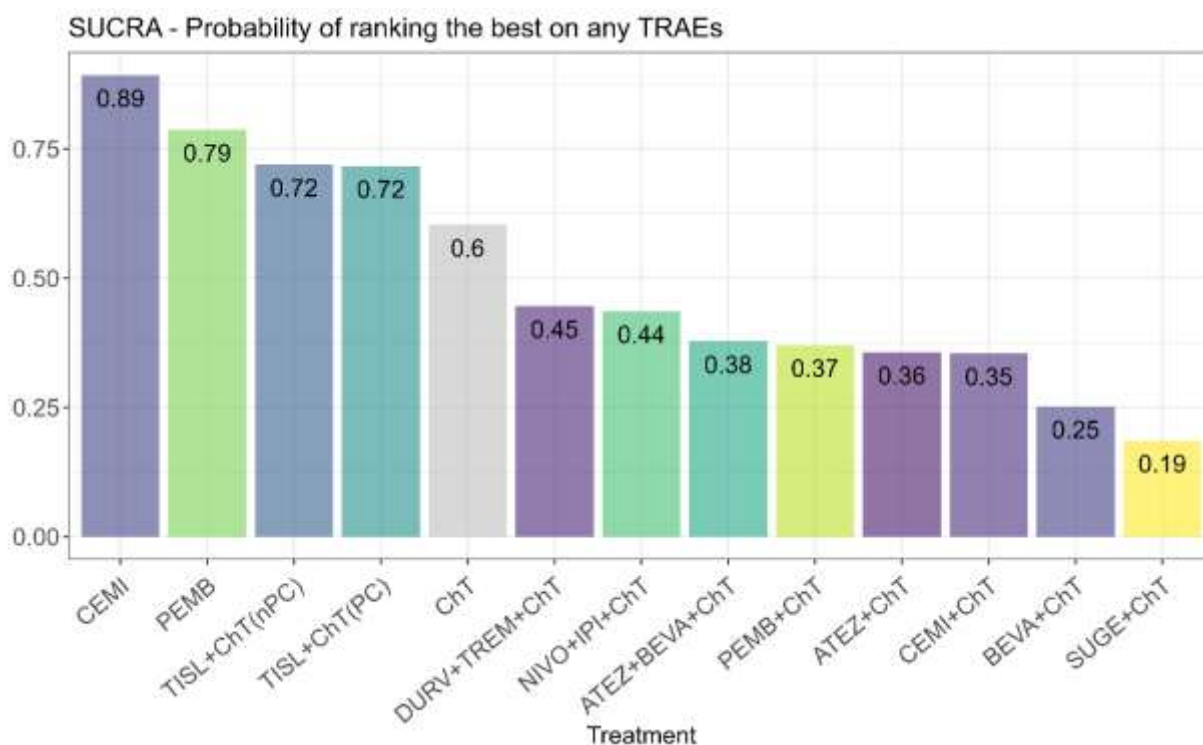
Wykres 60. Wyniki rankogramu SUCRA dla zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem; SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed)



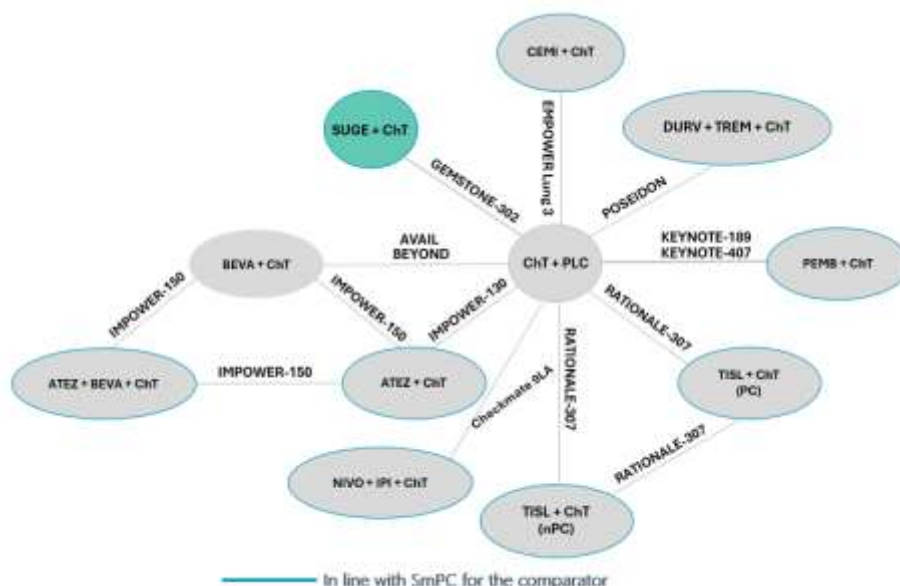
Wykres 61. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem–metaanaliza sieciowa dla porównania SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model random)



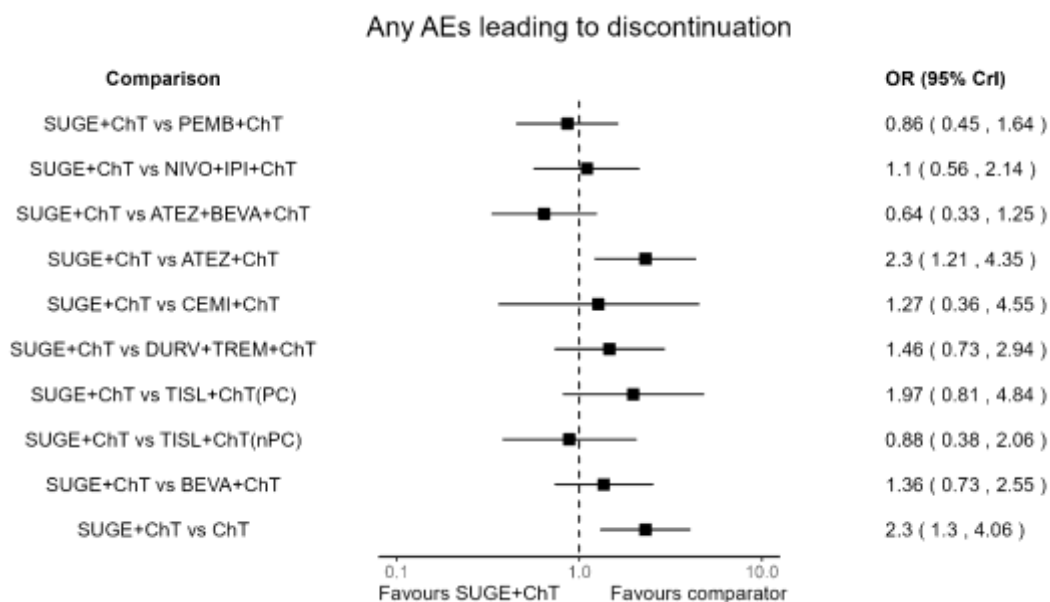
Wykres 62. Wyniki rankogramu SUCRA dla zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem; SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model random)



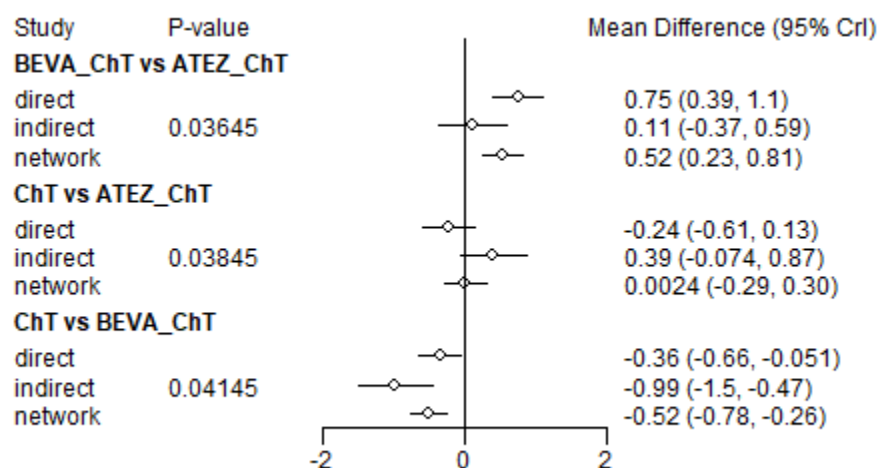
Rysunek 17. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w metaanalizie sieciowej dla zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia



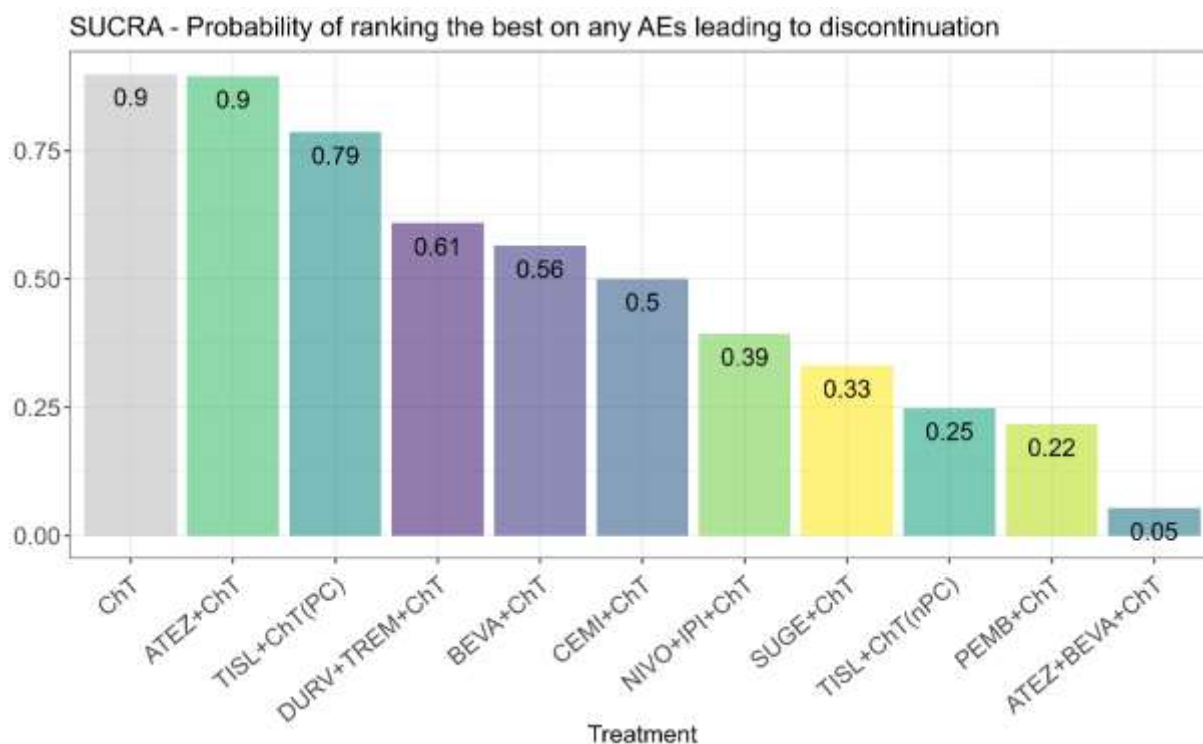
Wykres 63. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – metaanaliza sieciowa dla porównania SUG + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed)



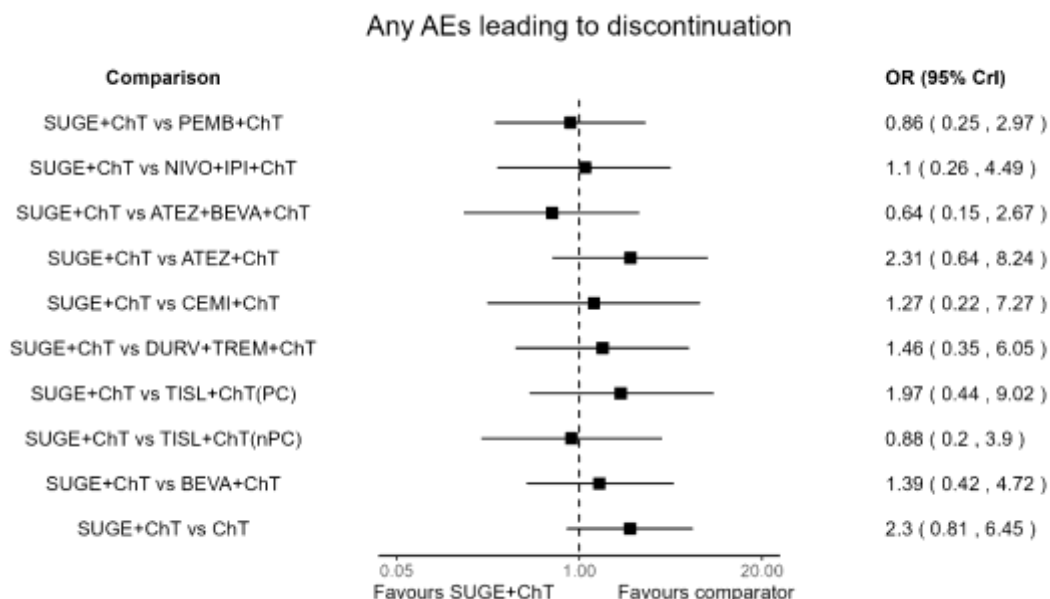
Wykres 64. Analiza node-splitting dla zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, model fixed



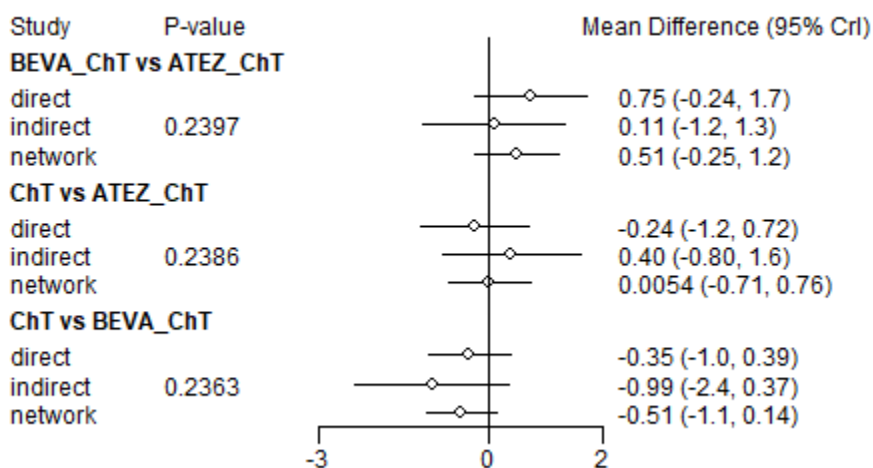
Wykres 65. Wyniki rankogramu SUCRA dla zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia; SUG + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed)



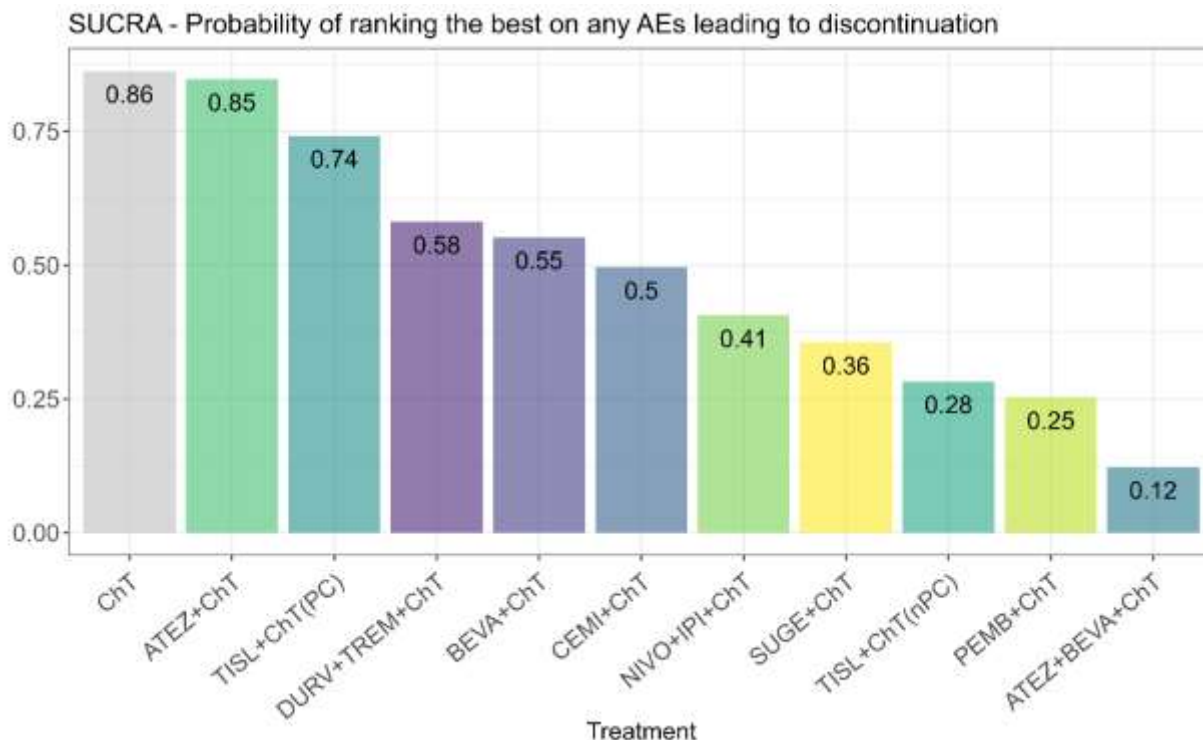
Wykres 66. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia–metaanaliza sieciowa dla porównania SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceńodawcy (model random)



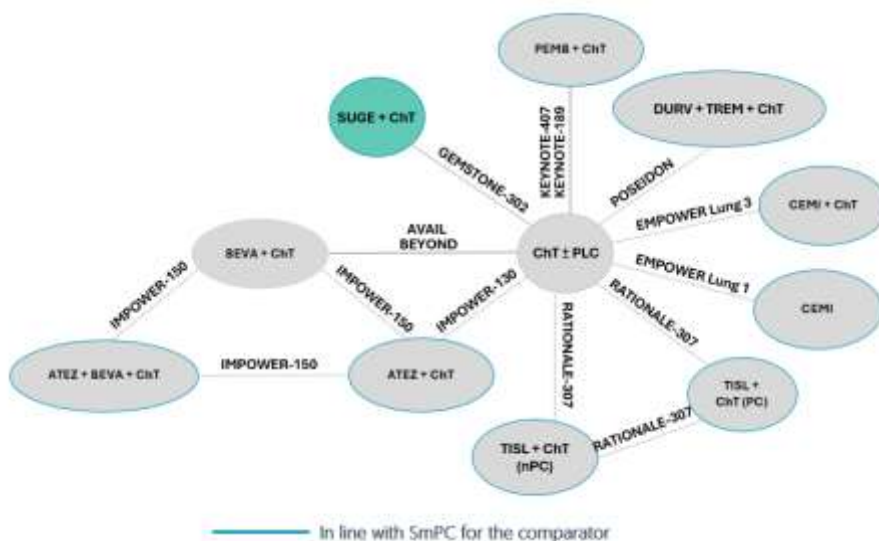
Wykres 67. Analiza node-splitting dla zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, model random



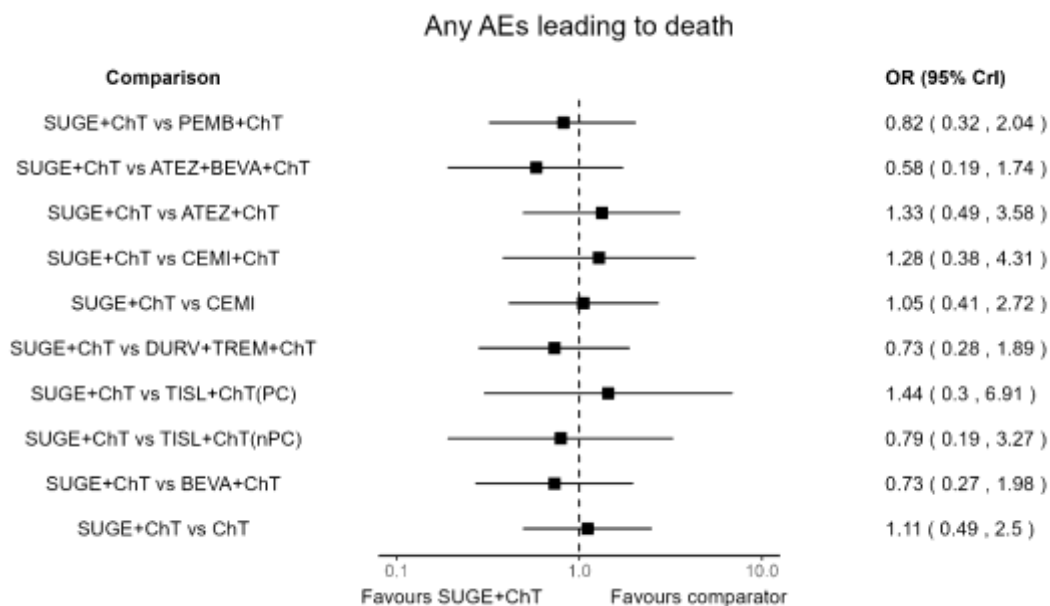
Wykres 68. Wyniki rankogramu SUCRA dla zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia; SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceńodawcy (model random)



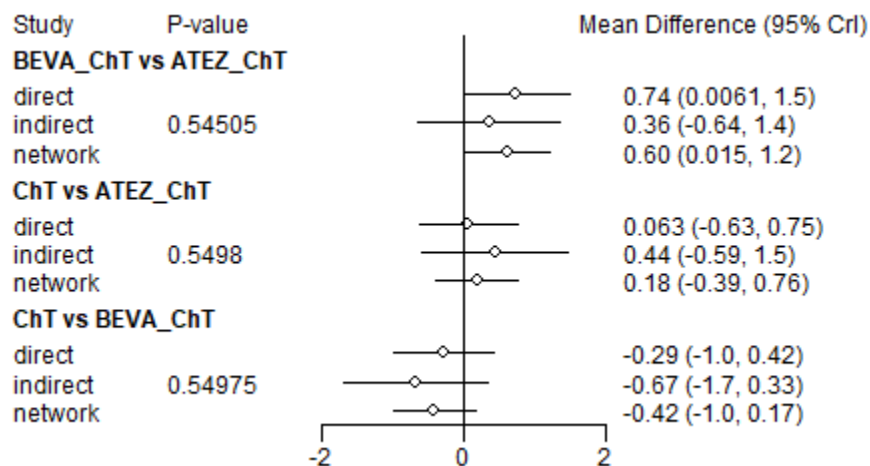
Rysunek 18. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w metaanalizie sieciowej dla zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu



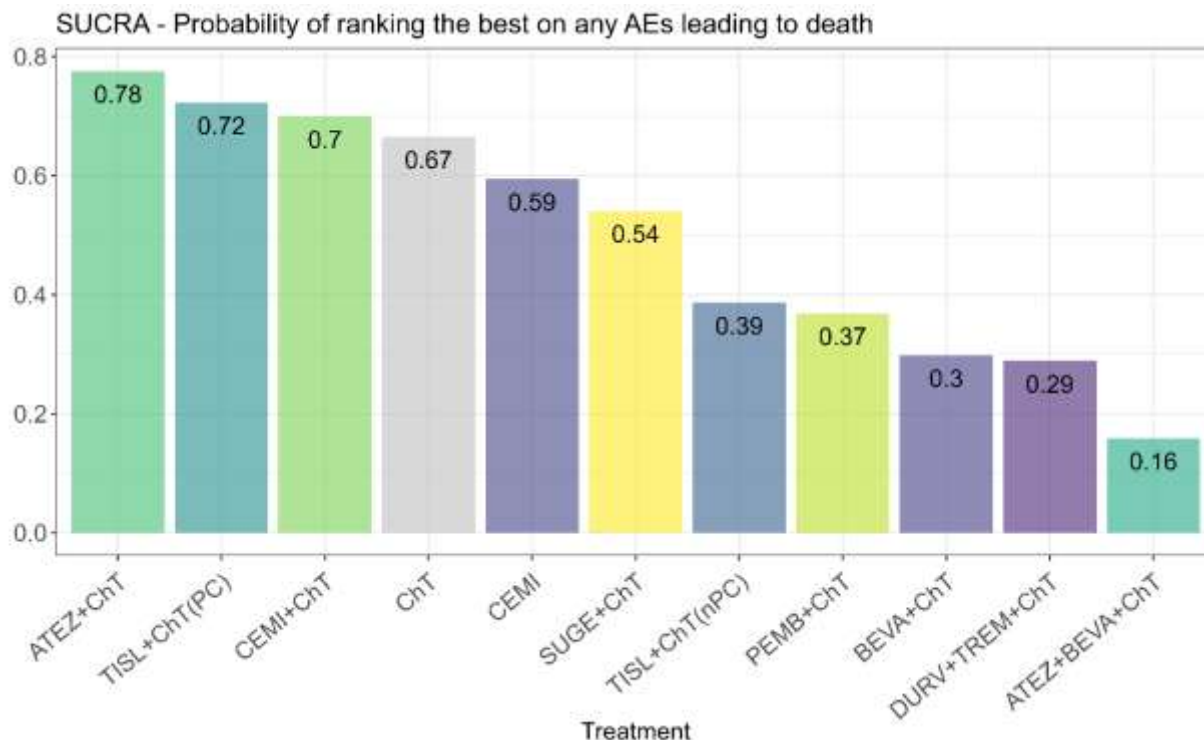
Wykres 69. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu – metaanaliza sieciowa dla porównania SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed)



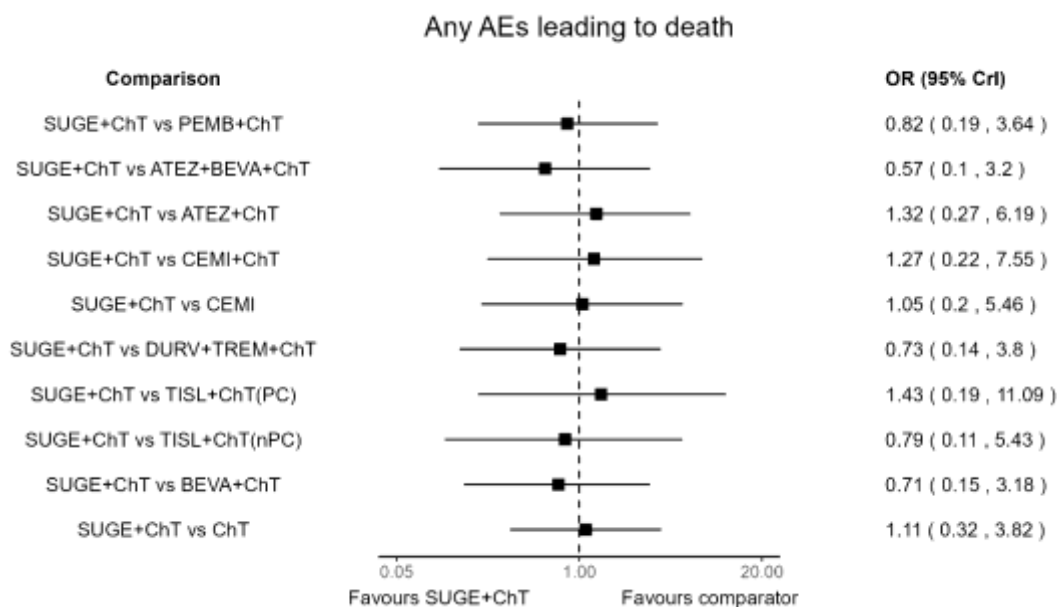
Wykres 70. Analiza node-splitting dla zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu, model fixed



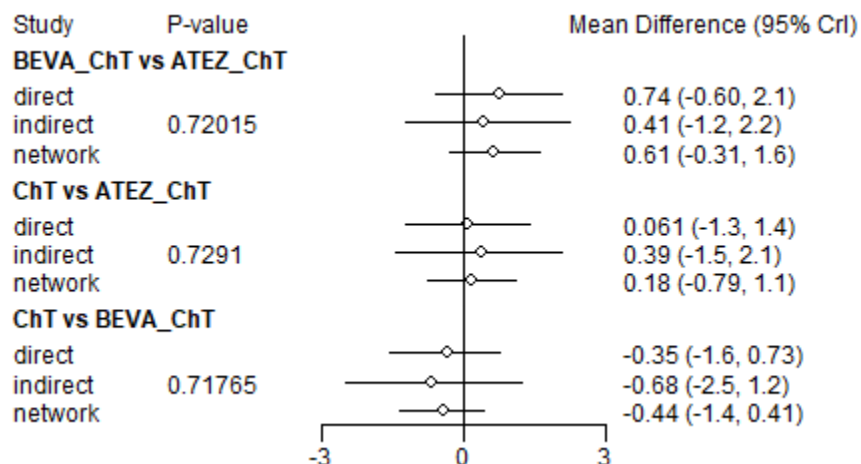
Wykres 71. Wyniki rankogramu SUCRA dla zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu; SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed)



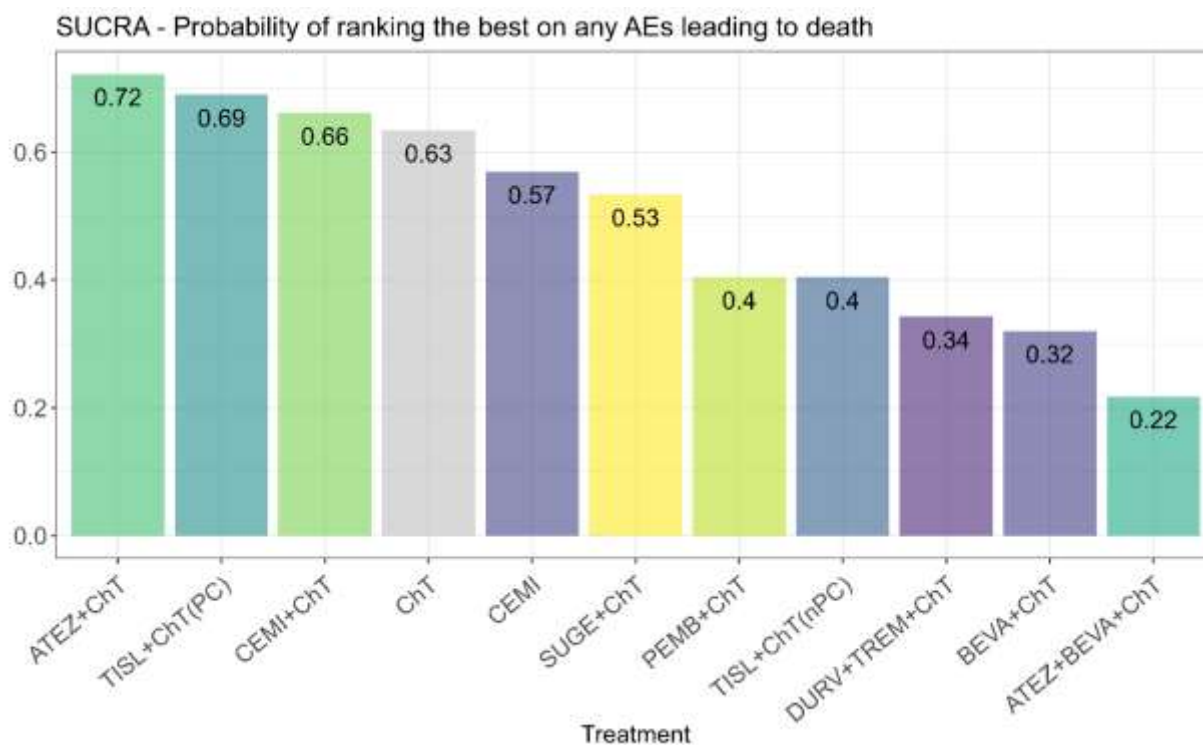
Wykres 72. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu–metaanaliza sieciowa dla porównania SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model random)



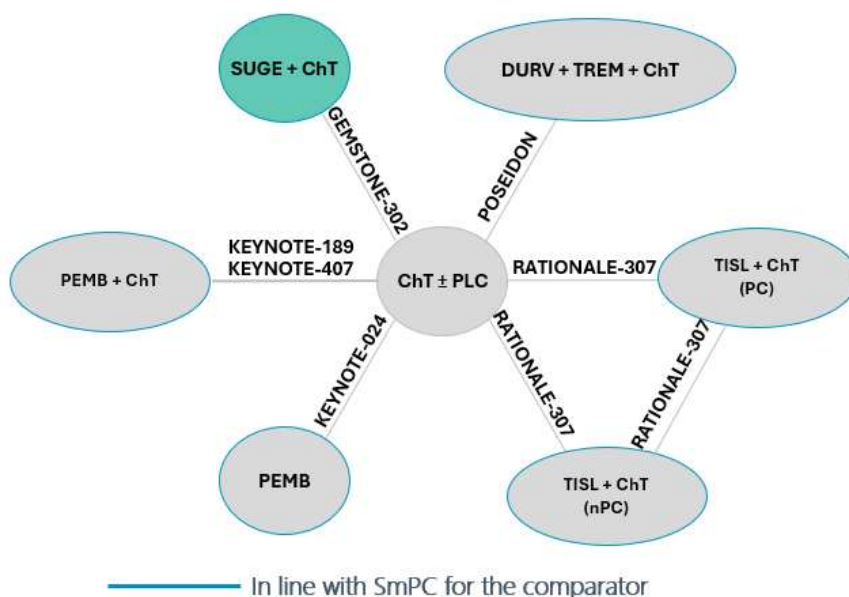
Wykres 73. Analiza node-splitting dla zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu, model random



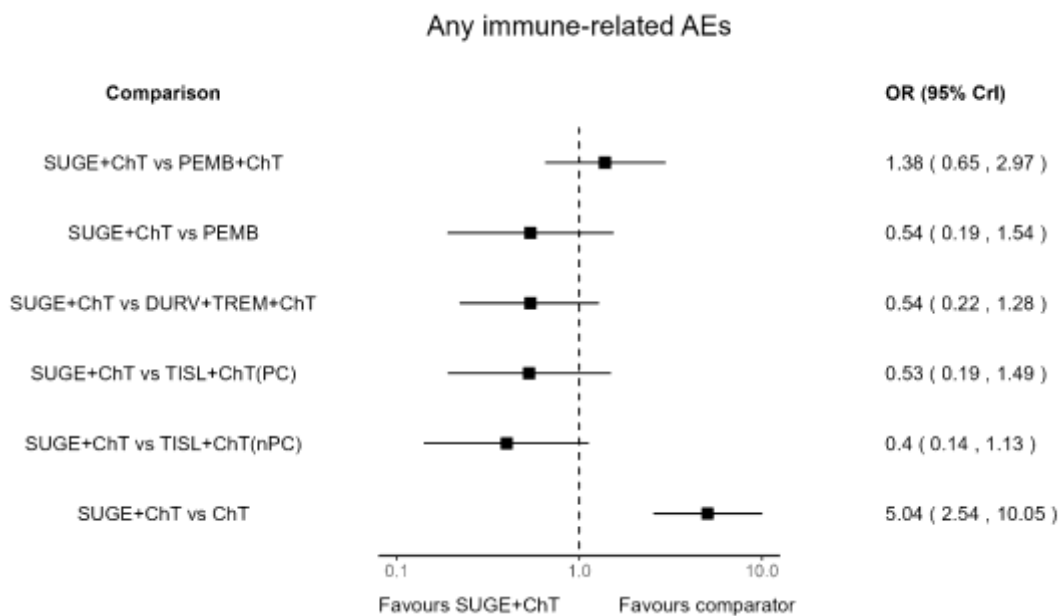
Wykres 74. Wyniki rankogramu SUCRA dla zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu; SUG + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model random)



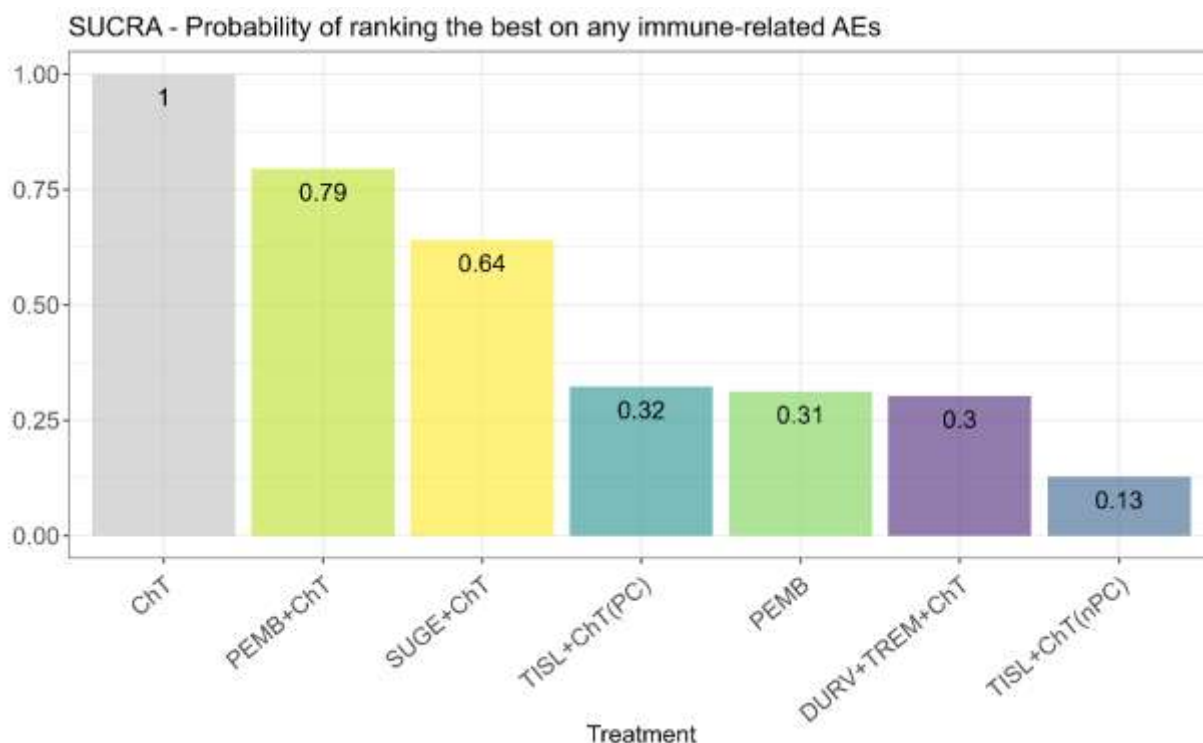
Rysunek 19. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w metaanalizie sieciowej dla zdarzeń niepożądanych związanych z układem odpornościowym



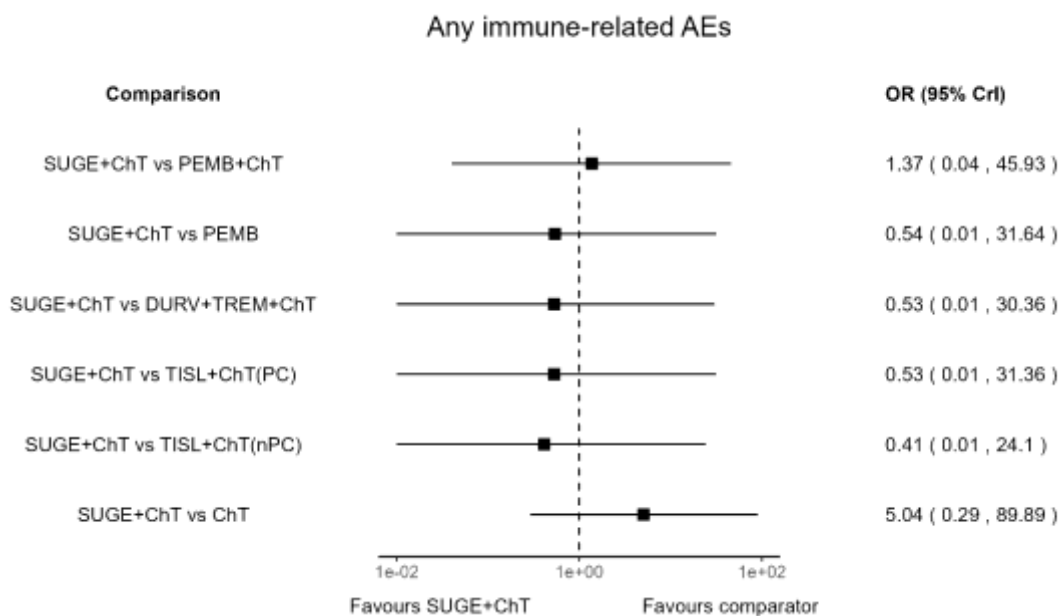
Wykres 75. Zdarzenia niepożądane związane z układem odpornościowym – metaanaliza sieciowa dla porównania SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed)



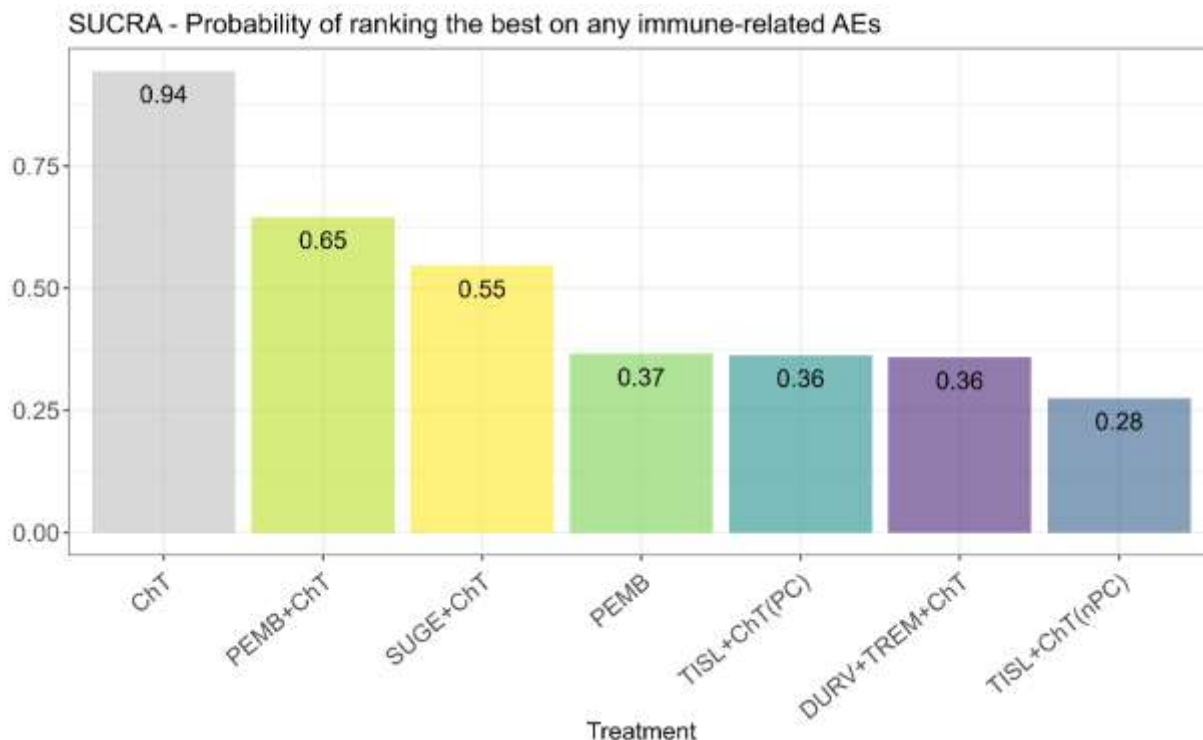
Wykres 76. Wyniki rankogramu SUCRA dla zdarzeń niepożądanych związanych z układem odpornościowym; SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model fixed)



Wykres 77. Zdarzenia niepożądane związane z układem odpornościowym–metaanaliza sieciowa dla porównania SUGE + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model random)



Wykres 78. Wyniki rankogramu SUCRA dla zdarzeń niepożądanych związanych z układem odpornościowym; SUG + ChT vs komparatory uwzględnione w NMA Zleceniodawcy (model random)



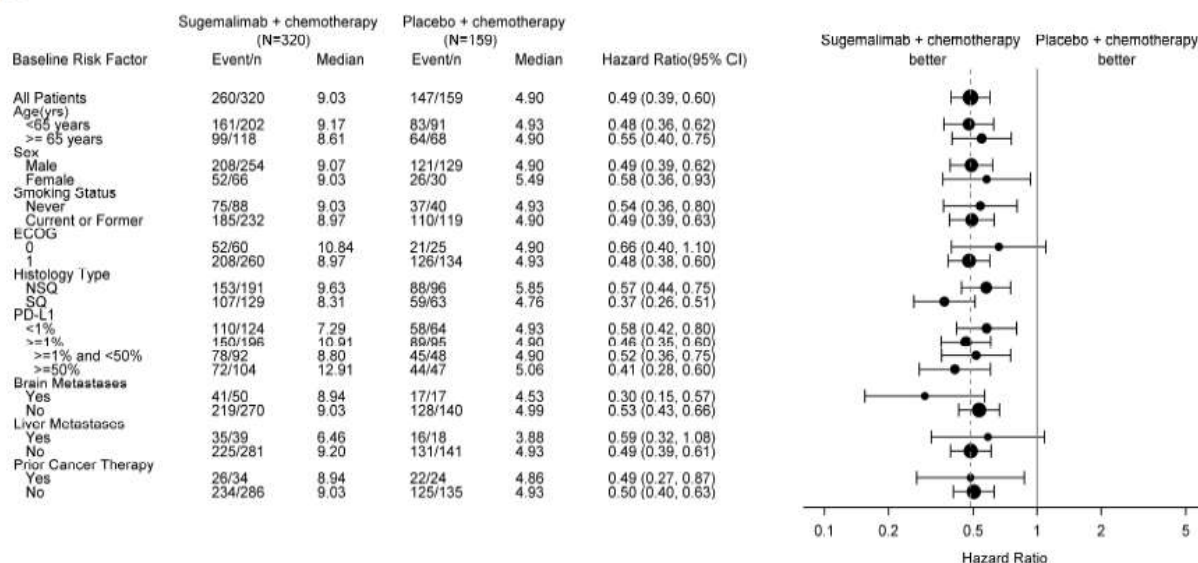
13.8. Dodatkowe dane dla badania GEMSTONE-302

13.8.1. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

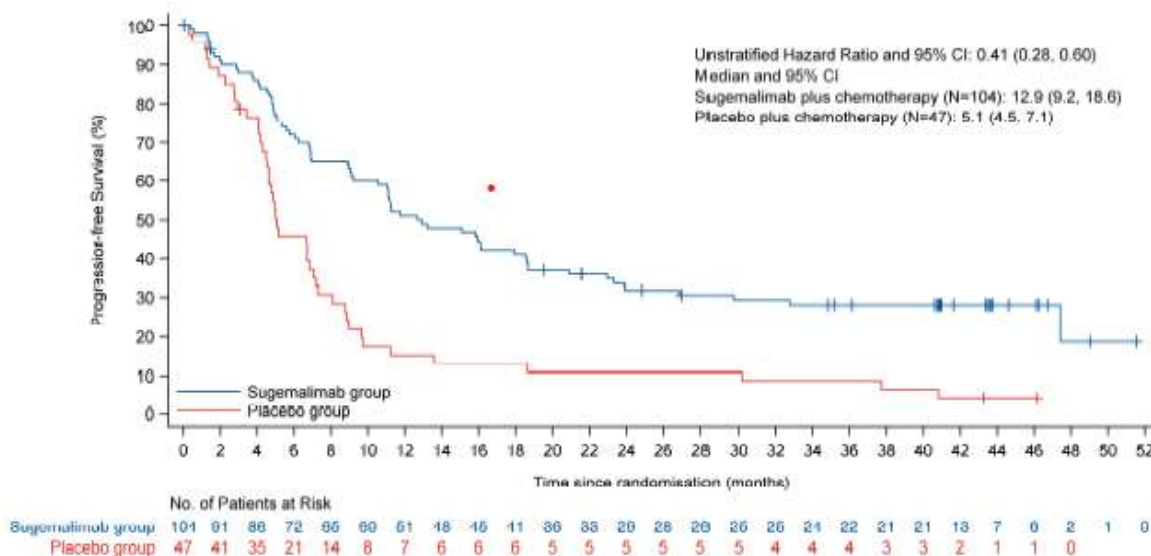
Dane dotyczące analizy w podgrupach dla przeżycia bez progresji choroby (PFS) przedstawiono na poniższych wykresach. Wyniki dotyczą analizy z datą odcięcia danych (DCO): 15 maja 2023 r.

Wykres 79. Przeżycie bez progresji choroby w podgrupach pacjentów; SUG + ChT vs ChT (GEMSTONE-302) dla DCO: 15.05.2023 r. [20]

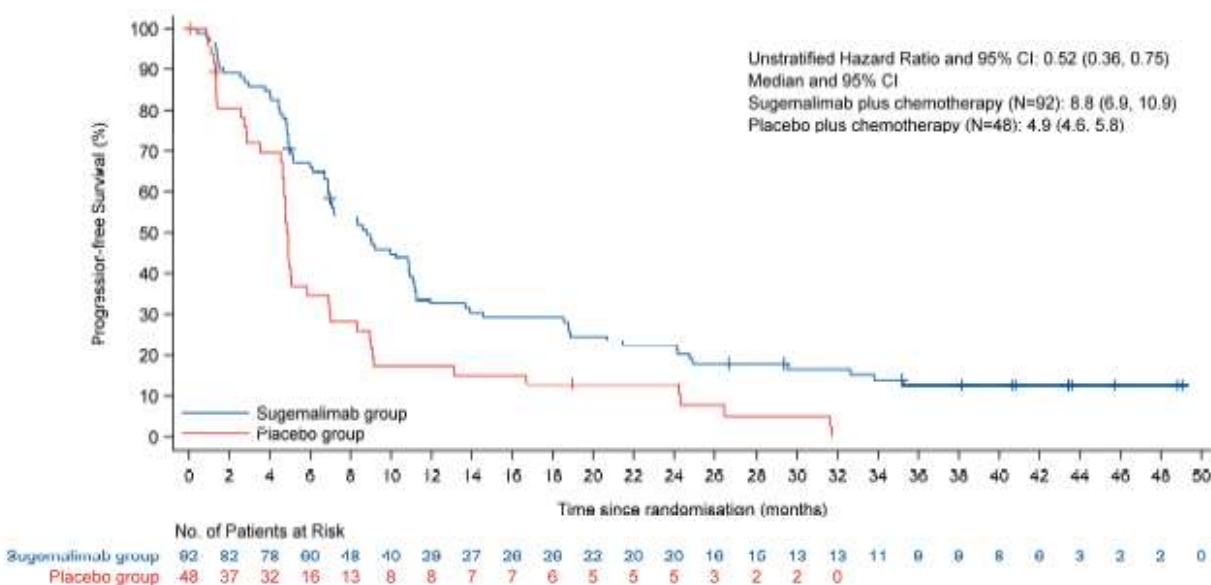
B:



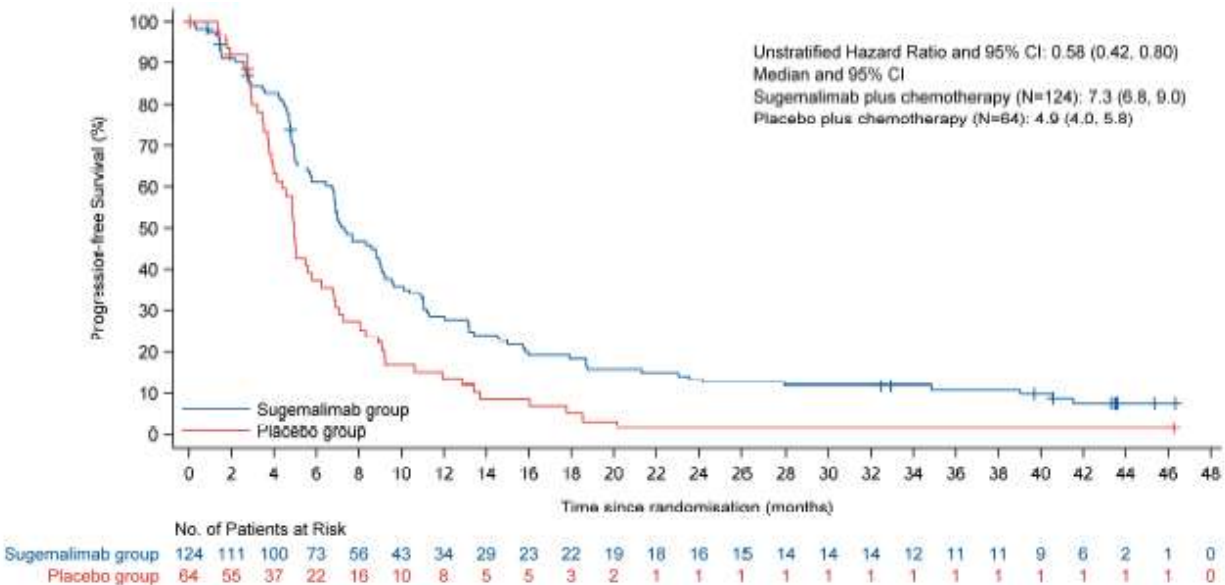
Wykres 80. Przeżycie bez progresji choroby w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥50%; SUG + ChT vs ChT (GEMSTONE-302) dla DCO: 15.05.2023 r. [20]



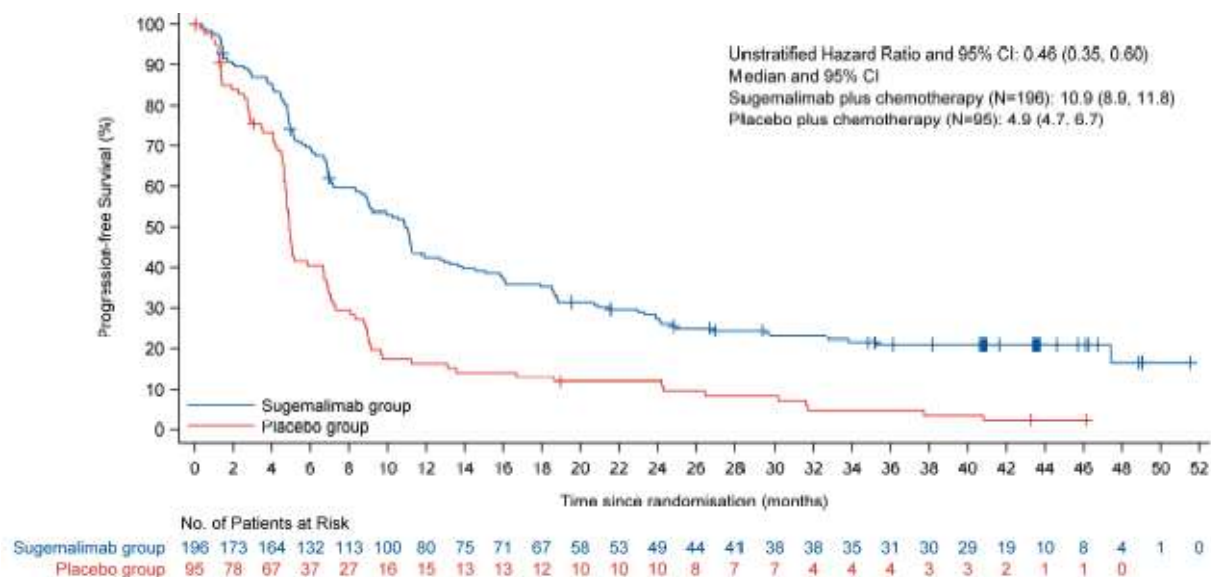
Wykres 81. Przeżycie bez progresji choroby w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 1-49%; SUG + ChT vs ChT (GEMSTONE-302) dla DCO: 15.05.2023 r. [20]



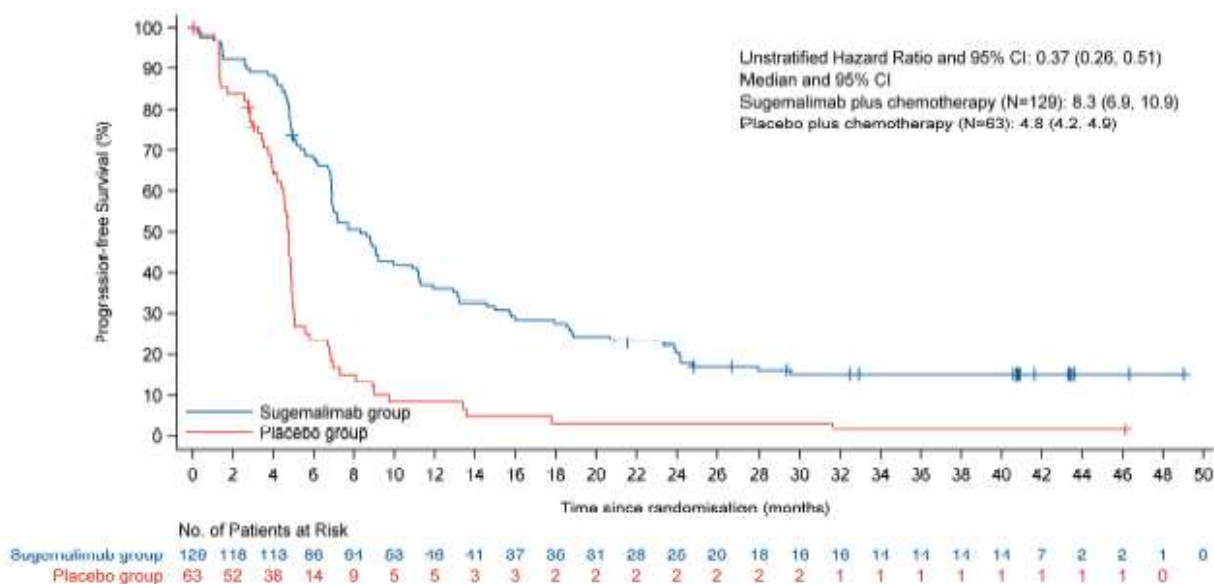
Wykres 82. Przeżycie bez progresji choroby w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%; SUG + ChT vs ChT (GEMSTONE-302) dla DCO: 15.05.2023 r. [20]



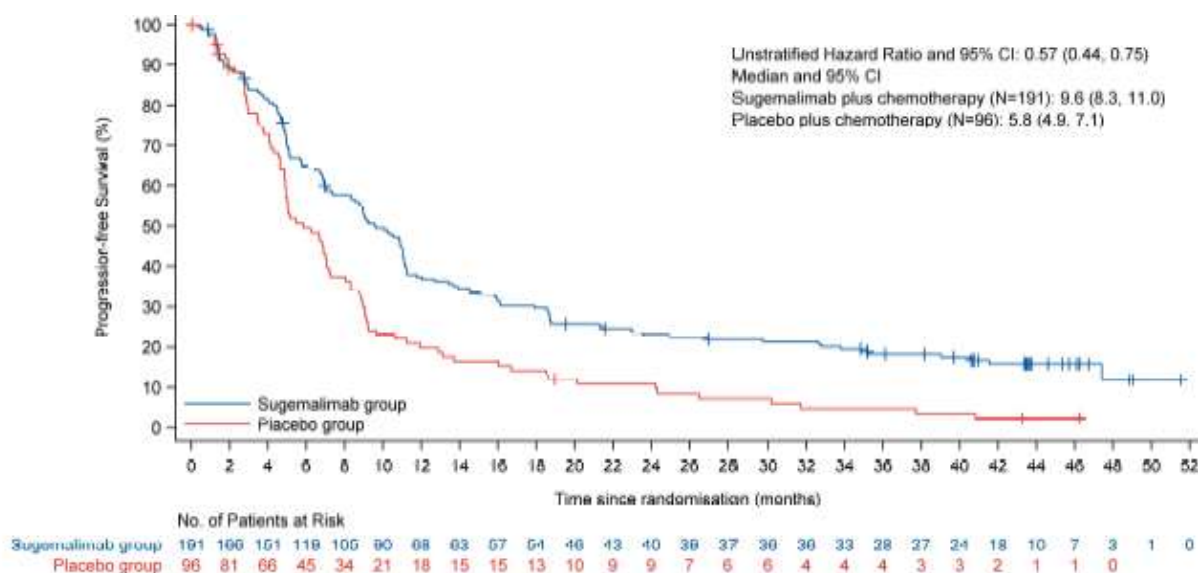
Wykres 83. Przeżycie bez progresji choroby w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$; SUG + ChT vs ChT (GEMSTONE-302) dla DCO: 15.05.2023 r. [20]



Wykres 84. Przeżycie bez progresji choroby w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP; SUG + ChT vs ChT (GEMSTONE-302) dla DCO: 15.05.2023 r. [20]



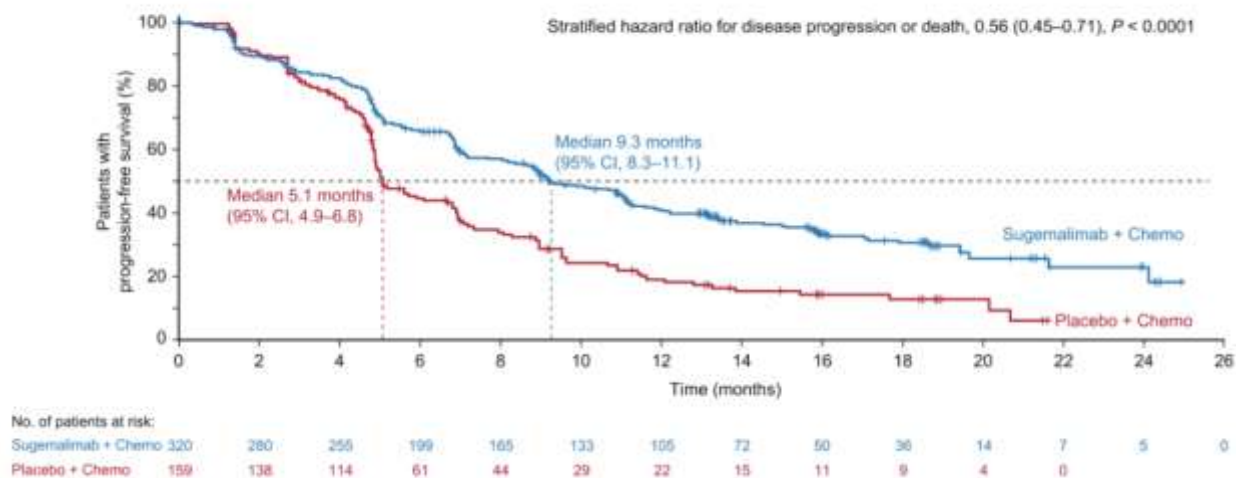
Wykres 85. Przeżycie bez progresji choroby w populacji pacjentów z niepłatkonabłonkowym NDRP; SUGE + ChT vs ChT (GEMSTONE-302) dla DCO: 15.05.2023 r. [20]



Dane dotyczące oceny PFS przez niezależny centralny zespół oceniający bez znajomości przydzielenia do grup terapeutycznych (ang. *Blinded Independent Central Review*, BICR) zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 przedstawiono na poniższym wykresie. Wyniki te opierają się na analizie z datą odcięcia danych 15 marca 2021 r., przedstawionej w publikacji Zhou 2022 [21]

Wykres 86. Przeżycie bez progresji choroby (PFS); SUGE + ChT vs ChT (GEMSTONE-302) dla DCO: 15.03.2021 r. [21]

Progression-free survival assessed by BICR

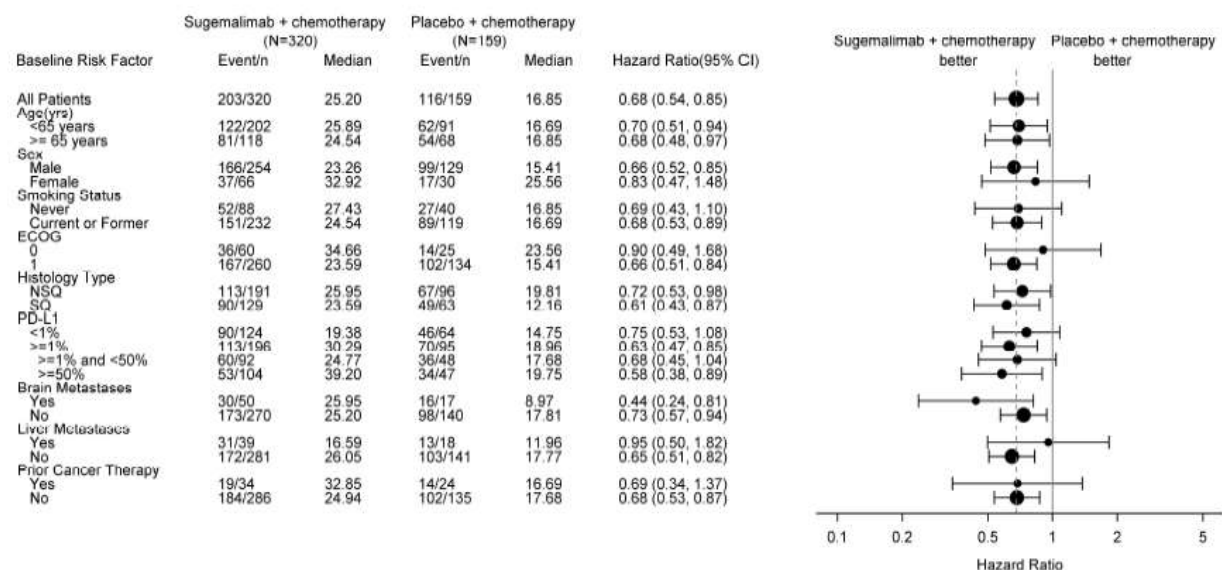


13.8.2. Przeżycie całkowite (OS)

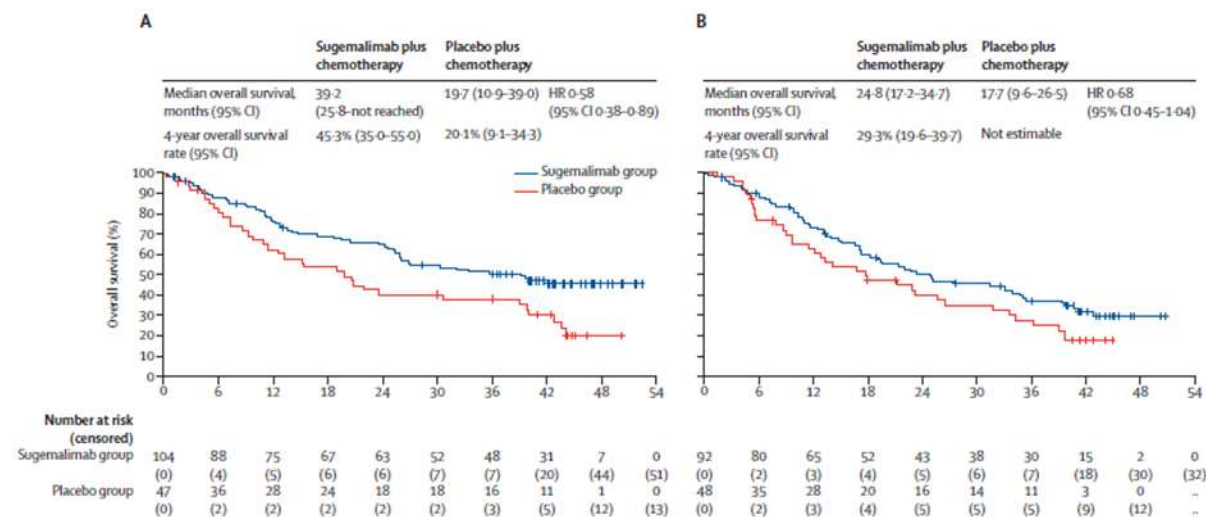
Dane dotyczące analizy w podgrupach dla przeżycia całkowitego (OS) przedstawiono na poniższych wykresach oraz w poniższej tabeli. Wyniki dotyczą analizy z datą odcięcia danych (DCO): 15 maja 2023 r.

Wykres 87. Przeżycie całkowite w podgrupach pacjentów; SUG + ChT vs ChT (GEMSTONE-302) dla DCO: 15.05.2023 r. [20]

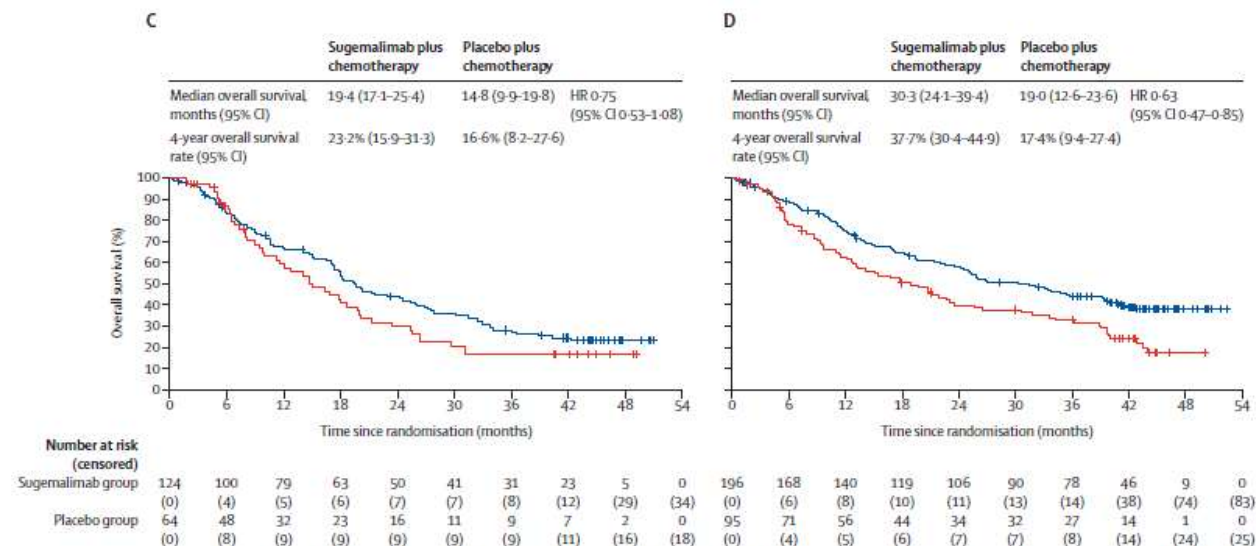
A:



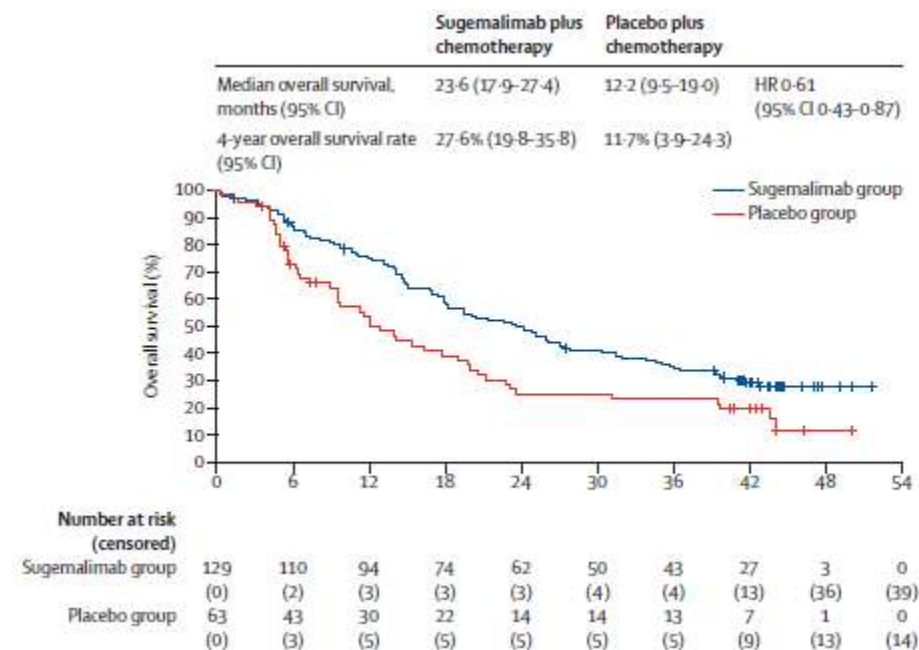
Wykres 88. Przeżycie całkowite w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1≥50% (A) oraz w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 1-49% (B); SUG + ChT vs ChT (GEMSTONE-302) dla DCO: 15.05.2023 r. [20]



Wykres 89. Przeżycie całkowite w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 <1% (C) oraz w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥1% (D); SUG + ChT vs ChT (GEMSTONE-302) dla DCO: 15.05.2023 r. [20]



Wykres 90. Przeżycie całkowite w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP; SUG + ChT vs ChT (GEMSTONE-302) dla DCO: 15.05.2023 r. [20]



Wykres 91. Przeżycie całkowite w podgrupie pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP; SUGE + ChT vs ChT (GEMSTONE-302) dla DCO: 15.05.2023 r. [20]

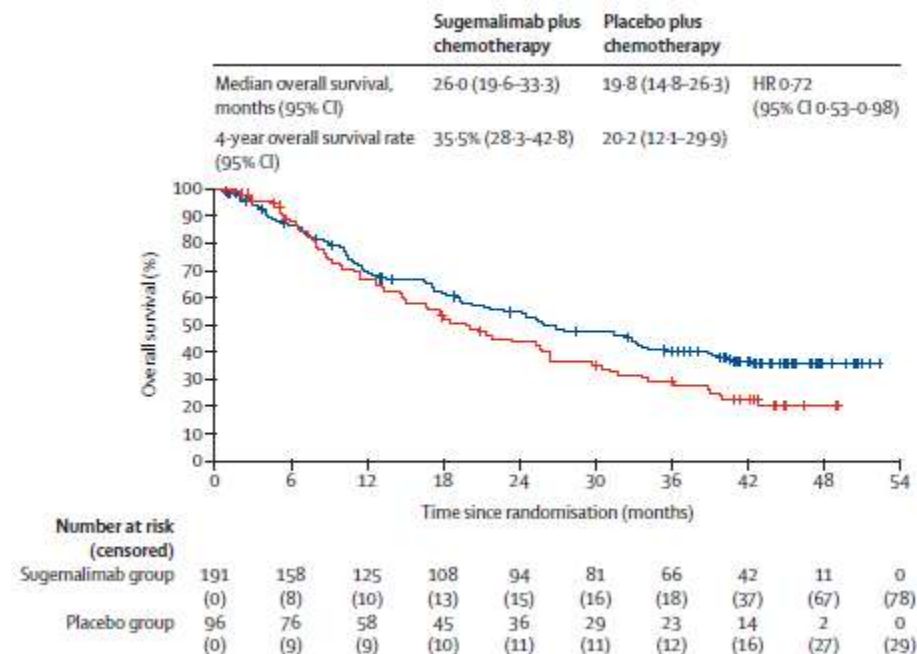


Tabela 105. Analiza przeżycia całkowitego w podgrupach; SUGE + CHT vs CHT (GEMSTONE-302) dla DCO: 15.05.2023 r. [20]

	Squamous	Non-squamous	TPS ≥ 50%	TPS 1-49%	TPS < 1%	TPS ≥ 1%
n	129 vs 63	191 vs 96	104 vs 47	92 vs 48	124 vs 64	196 vs 95
OS rate, (95% CI), %						
1-year	74.9 (66.4–81.5) vs 53.3 (39.9–65.1)	69.4 (62.1–75.5) vs 66.9 (56.0–75.7)	76.0 (66.5–83.2) vs 62.4 (46.7–74.7)	73.3 (62.9–81.2) vs 62.9 (47.2–75.1)	66.8 (57.6–74.4) vs 59.2 (45.1–70.7)	74.7 (67.9–80.3) vs 62.6 (51.8–71.7)
2-year	49.4 (40.4–57.7) vs 24.9 (14.6–36.6)	54.6 (47.0–61.5) vs 43.6 (33.0–53.7)	64.7 (54.4–73.2) vs 40.1 (25.9–52.9)	50.3 (39.4–60.2) vs 39.7 (25.4–53.7)	43.7 (34.6–52.4) vs 29.6 (18.2–41.9)	57.9 (50.5–64.6) vs 39.9 (29.7–49.9)
3-year	34.9 (26.7–43.2) vs 23.1 (13.2–34.6)	39.9 (32.6–47.1) vs 28.8 (19.6–38.7)	50.3 (40.0–59.6) vs 37.8 (23.9–51.6)	37.0 (26.9–47.1) vs 27.3 (15.0–41.1)	27.9 (20.1–36.3) vs 16.6 (8.2–27.6)	44.1 (36.8–51.1) vs 32.7 (23.1–42.6)
4-year	27.6 (19.8–35.8) vs 11.7 (5.9–24.3)	35.5 (28.1–42.8) vs 20.2 (12.1–29.9)	45.3 (35.0–55.0) vs 20.1 (9.1–34.3)	Not estimable (not estimable to not estimable)	23.2 (15.9–31.5) vs 16.6 (8.2–27.8)	37.7 (30.4–44.9) vs 17.4 (9.4–27.4)

Data are presented as sugemalimab plus chemotherapy group vs placebo plus chemotherapy group. TPS, tumour proportion score.

13.8.3. Zastosowanie kolejnej terapii

Tabela 106. Zastosowanie kolejnej terapii; SUG + CHT vs CHT (GEMSTONE-302) dla DCO: 15.05.2023 r. [20]

	Sugemalimab+Chemotherapy N=320	Placebo+Chemotherapy N=159
All patients (non-squamous +squamous NSCLC)	320	159
≥1 new ACT ^a	172 (53·8%)	110 (69·2%)
At Least One Non-study PD-L1/PD-1 Medication or Open Label sugemalimab	65 (20·3%)	71 (44·7%)
Non-study anti-PD-L1/PD-1 ACT ^b	48 (15·0%)	32 (20·1%)
Open Label sugemalimab	19 (5·9%)	46 (28·9%)
Others	163 (50·9%)	94 (59·1%)
Non-Squamous NSCLC	191	96
≥1 new ACT ^a	96 (50·3%)	65 (67·7%)
At Least One Non-study PD-L1/PD-1 Medication or Open Label sugemalimab	35 (18·3%)	42 (43·8%)
Non-study anti-PD-L1/PD-1 ACT ^b	25 (13·1%)	23 (24·0%)
Open Label sugemalimab	11 (5·8%)	25 (26·0%)
Others	92 (48·2%)	56 (58·3%)
Squamous NSCLC	129	63
≥1 new ACT ^a	76 (58·9%)	45 (71·4%)
At Least One Non-study PD-L1/PD-1 Medication or Open Label sugemalimab	30 (23·3%)	29 (46·0%)
Non-study anti-PD-L1/PD-1 ACT ^b	23 (17·8%)	9 (14·3%)
Open Label sugemalimab	8 (6·2%)	21 (33·3%)
Others	71 (55·0%)	38 (60·3%)

13.8.4. Pacjenci, którzy otrzymywali leczenie sugemalimabem przez co najmniej 2 lata

Wśród pacjentów leczonych sugemalimabem w fazie podwójnie zaślepionej (*double-blind*), 18% (58) z 320 pacjentów otrzymywało leczenie sugemalimabem przez ponad 2 lata. W tej populacji 78% (45) pacjentów miało ekspresję PD-L1 ≥1%, a 64% (37) pacjentów chorowało na nieptaskonabłonkowego NDRP. Mediana czasu leczenia wynosiła 40,9 miesiąca (IQR 30,2–43,3) [20].

U pacjentów, którzy otrzymywali leczenie przez co najmniej 2 lata, 3-letni i 4-letni odsetek przeżyć całkowitych (OS) wynosił odpowiednio 98,3% (95% CI: 88,4; 99,8%) i 92,6% (95% CI: 81,5; 97,2%). Odpowiedź obiektywną uzyskano u 93,1% pacjentów, w tym u 1 pacjenta odpowiedź całkowitą oraz u 53 pacjentów odpowiedź częściową. Mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta (95% CI 44,7–nie osiągnięto) [20].

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 107. Odpowiedzi guza wg oceny badacza u pacjentów, którzy otrzymywali co najmniej 2 lata leczenia sugemalimabem w badaniu GEMSTONE-302 [20]

Punkt końcowy	Pacjenci, którzy zakończyli co najmniej 2 lata leczenia sugemalimabem (n=58)
3-letni OS (95% CI), %	98,3 (88,4; 99,8)

Punkt końcowy	Pacjenci, którzy zakończyli co najmniej 2 lata leczenia sugemalimabem (n=58)
4-letni OS (95% CI), %	92,6 (81,5; 97,2)
Najlepsza ogólna odpowiedź, n (%):	
CR	1 (1,7)
PR	53 (91,4)
SD	4 (6,9)
PD	0
Nie oceniano	0
Nie dotyczy*	0
ORR, n (%; 95% CI)	54 (93,1; 83,3; 98,1)
DOR, mediana (95% CI), mies.	Nie osiągnięto (44,7–nie osiągnięto)

*Pacjenci zostali sklasyfikowani jako nie dotyczy, jeśli nie były dostępne oceny odpowiedzi po rozpoczęciu leczenia; CR: całkowita odpowiedź (ang. *complete response*); DoR: czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*); ORR: odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. *objective response rate*); PD: progresja choroby (ang. *progressive disease*); PR: częściowa odpowiedź (ang. *partial response*); SD: choroba stabilna (ang. *stable disease*)

Na dzień odcięcia danych 15 maja 2023 r. 74,1% (43) z 58 pacjentów żyło bez progresji choroby lub nie rozpoczynało leczenia następczego. Nie zaobserwowano nowych sygnałów bezpieczeństwa po dwóch latach leczenia sugemalimabem.

13.8.5. Pacjenci z przerzutami do mózgu

Sugemalimab w połączeniu z chemioterapią wykazał korzyść u pacjentów z przerzutami do mózgu w wyjściowej ocenie choroby (n=50) w porównaniu z chemioterapią (n=17).

Na dzień odcięcia danych 15 maja 2023 r. wykazano korzyść w zakresie całkowitego przeżycia u pacjentów leczonych SUGE + ChT, z redukcją ryzyka zgonu o 56% (HR=0,44; 95% CI: 0,24; 0,8). Mediana OS wynosiła 26,0 miesiąca (95% CI: 12,4–nie osiągnięta) w grupie SUGE + ChT wobec 9,0 miesiąca (95% CI: 5,2; 20,8) w grupie ChT.

Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 3 lata od randomizacji wynosił 39,0% (95% CI: 25,3; 52,6%) w grupie SUGE + ChT vs 11,8% (95% CI: 2,0; 31,2%) w grupie ChT. Natomiast odsetek pacjentów, którzy przeżyli 4 lata od randomizacji wynosił odpowiednio 36,4% (95% CI: 22,9; 50,1%) wobec wartości nieoszacowanej (ale nie większej niż 5,9%) [20].

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 108. Przeżycie całkowite (OS) u pacjentów z przerzutami do mózgu (GEMSTONE-302) dla DCO: 15.05.2023 r. [20]

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	Mediana OS w mies. (95% CI)*	HR (95%CI)*
Przeżycie całkowite (OS)	SUGE + ChT	50	30 (60,0)	26,0 (12,4; nie osiągnięto)	0,44 (0,24; 0,81)
	ChT	17	16 (94,1)	9,0 (5,2; 20,8)	

Punkt końcowy	% (95% CI)^	
	SUGE + ChT	ChT
3-letni OS	39,0 (25,3; 52,6)	11,8 (2,0; 31,2)
4-letni OS	36,4 (22,9; 50,1)	NE

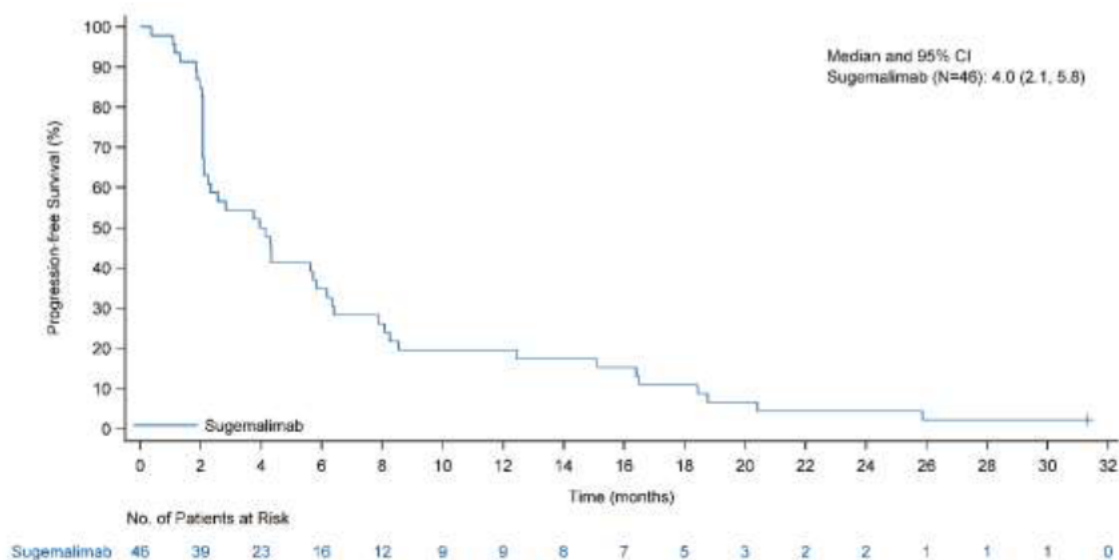
*Wartości raportowane przez autorów badania; NE: nie oszacowano (ang. *not estimable*)

13.8.6. Pacjenci, którzy przeszli na leczenie z zastosowaniem sugemalimabu w monoterapii

W badaniu GEMSTONE-302 wykazano, że u pacjentów, którzy przeszli na monoterapię sugemalimabem (n=46), mediana PFS wynosiła 4,0 miesiąca (95% CI: 2,1; 5,8), natomiast mediana OS wynosiła 15,6 miesiąca (95% CI: 10,3; 21,0), liczonych od momentu rozpoczęcia terapii w ramach *cross-over* [20].

Dokładne dane zamieszczono na poniższych wykresach.

Wykres 92. Wykres Kaplana–Meiera dla PFS ocenianego przez badaczy w fazie *cross-over* badania GEMSTONE-302 [20]



Wykres 93. Wykres Kaplana–Meiera dla OS w fazie *cross-over* badania GEMSTONE-302

