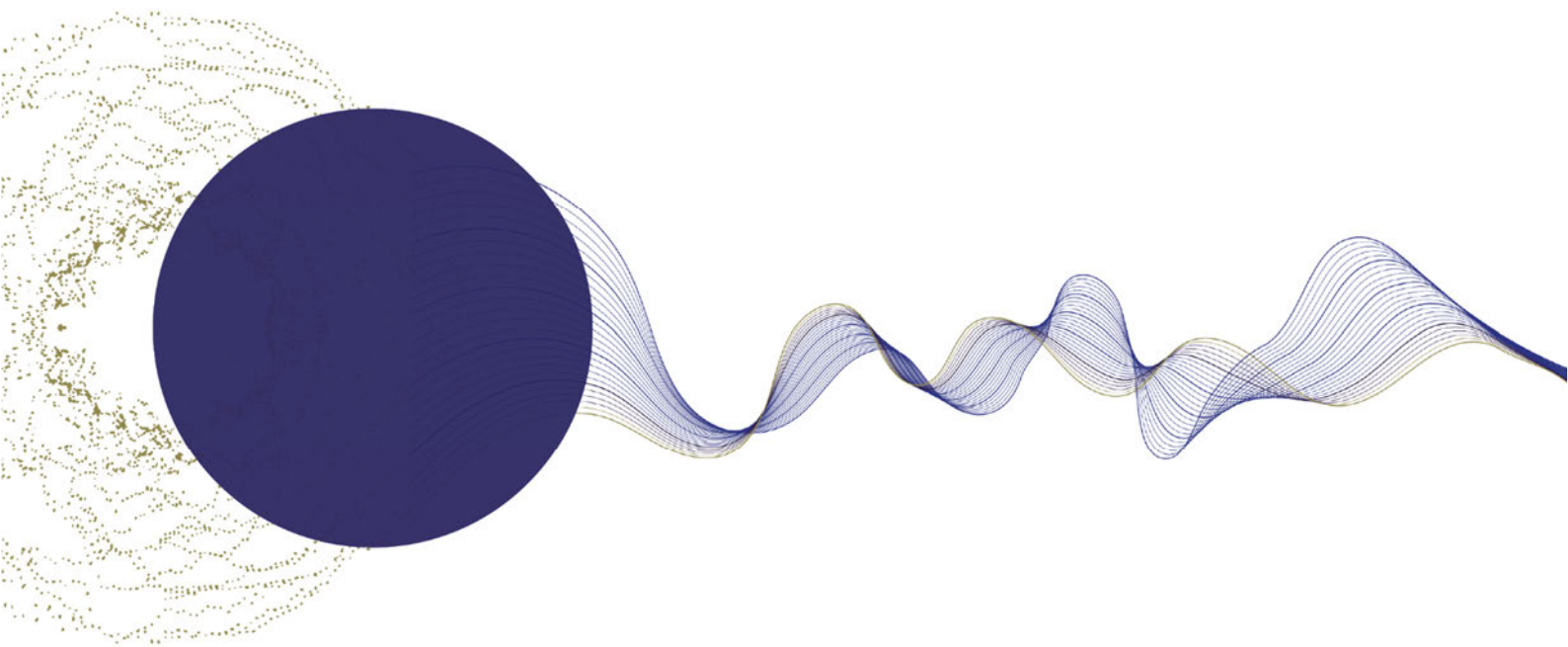




ANALIZA KLINICZNA

Tislelizumab (Tevimbra®) w I linii leczenia raka jamy nosowo- gardłowej

WERSJA 2.0,
KRAKÓW 2026



HTA Consulting

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

www.hta.pl

Projekt zakończono: 5 marca 2026 r.

Dokument podlegał aktualizacji w zakresie przeszukania źródeł informacji medycznej oraz poszerzonej analizy bezpieczeństwa w dniu 26 marca 2026 r. Dodatkowo dokument został zaktualizowany 21 sierpnia 2026 r. w zakresie przeszukania źródeł informacji medycznej w celu spełnienia minimalnych wymagań dotyczących aktualności przeszukań na dzień złożenia wniosku.

Niniejsza analiza, stanowiąca część raportu HTA, została przygotowana w odpowiedzi na zaproszenie Ministerstwa Zdrowia do złożenia wniosku refundacyjnego w zakresie leczenia nowotworu jamy nosowo-gardłowej.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola ekstrakcji i obliczeń: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

BeOne Medicines Poland Sp. z o. o.

ul. T. Czackiego 15/17
00-043 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

[REDACTED]

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	7
1. Wstęp	9
1.1. Cel analizy klinicznej	9
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	9
2. Problem zdrowotny	10
3. Metodyka analizy klinicznej	11
3.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej	11
3.2. Kryteria włączenia i wyłączenia	11
3.3. Wyszukiwanie badań	12
3.3.1. Strategia wyszukiwania	12
3.3.2. Przeszukane źródła informacji medycznej	13
3.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji	14
3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań	14
3.5. Ekstrakcja danych	15
3.6. Analiza statystyczna	15
4. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych	17
5. Charakterystyka badań	19
5.1. Badanie randomizowane	19
5.2. Badanie z rzeczywistej praktyki klinicznej	21
6. Wyniki analizy klinicznej dla interwencji	23
6.1. Wyniki badania randomizowanego	23
6.1.1. Przeżycie wolne od progresji (PFS)	23
6.1.2. Przeżycie wolne od progresji po kolejnej linii leczenia (PFS2)	25
6.1.3. Odpowiedź na leczenie	27
6.1.4. Przeżycie całkowite (OS)	28
6.1.5. Jakość życia	30
6.1.6. Bezpieczeństwo	32
6.2. Wyniki badania z rzeczywistej praktyki klinicznej	35
7. Opracowania wtórne	36
8. Poszerzona analiza bezpieczeństwa	39
8.1. Alerty bezpieczeństwa	39
8.2. Raportowane działania niepożądane	39
9. Ograniczenia	41
10. Dyskusja	42
11. Wnioski	45
12. Bibliografia	46

13.	Spis tabel i rysunków.....	48
Aneks A.	Dodatkowe informacje	50
A.1.	Strategia wyszukiwania badań	50
A.2.	Charakterystyka badań.....	51
A.3.	Ocena wiarygodności badań	58
A.3.1.	Ocena wiarygodności badań randomizowanych.....	58
A.3.2.	Ocena wiarygodności badań nierandomizowanych	62
A.3.3.	Ocena wiarygodności opracowań wtórnych.....	63
A.4.	Definicje punktów końcowych.....	65
A.5.	Badania wykluczone.....	66
A.6.	Formularze wykorzystane w analizie klinicznej.....	69
A.6.1.	Formularz oceny wiarygodności badań klinicznych z randomizacją	69
A.6.2.	Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych	72
A.6.3.	Formularz oceny wiarygodności opracowań wtórnych wg AMSTAR II	72
A.6.4.	Formularze do ekstrakcji danych z badań.....	76

Indeks skrótów

AE	Zdarzenie niepożądane <i>Adverse event</i>
ALT	Aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
AST	Aminotransferaza asparaginianowa
BOR	Najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie <i>Best overall response</i>
CBR	Wskaźnik korzyści klinicznej <i>Clinical benefit rate</i>
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności <i>Confidence interval</i>
CIS	Cisplatyna <i>Cisplatinum</i>
CR	Całkowita odpowiedź <i>Complete Response</i>
CTH	Chemioterapia <i>Chemotherapy</i>
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
DCR	Wskaźnik kontroli choroby <i>Disease control rate</i>
DOR	Czas trwania odpowiedzi <i>Duration of response</i>
ECOG	Skala sprawności wg ECOG <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Europejska Agencja Leków <i>European Medicines Agency</i>
ESMO	<i>European Society of Medical Oncology</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków <i>Food and Drug Administration</i>
GEM	Gemcytabina <i>Gemcitabine</i>
HR	Hazard względny <i>Hazard ratio</i>
HRQoL	Jakość życia związana ze zdrowiem <i>Health-related quality of life</i>
ICTH	Immunochemioterapia
INV	Badacz <i>Investigator</i>
IRC	Niezależny komitet oceniający <i>Independent Review Committee</i>
IRT	Technologia interaktywnej odpowiedzi <i>Interactive Response Technology</i>
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia <i>Intention-to-treat</i>
LSM	Średnia najmniejszych kwadratów <i>Least square mean</i>

NCI CTCAE	Kryteria klasyfikacji zdarzeń niepożądanych wg <i>National Cancer Institute National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
NNH	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie <i>Number needed to harm</i>
NNT	Liczba pacjentów, których w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego <i>Number needed to treat</i>
NPC	Rak jamy nosowo-gardłowej <i>Nasopharyngeal carcinoma</i>
OB	Okres obserwacji
ORR	Odsetek obiektywnych odpowiedzi <i>Objective response rate</i>
OS	Przeżycie całkowite <i>Overall survival</i>
PD	Progresja choroby <i>Progressive Disease</i>
PD-1	Receptor programowanej śmierci 1 <i>Programmed death receptor 1</i>
PD-L1	Ligand receptora programowanej śmierci 1 <i>Programmed death ligand 1</i>
PFS	Przeżycie wolne od progresji <i>Progression-free survival</i>
PFS2	Przeżycie wolne od progresji po kolejnej linii leczenia <i>Progression-free survival 2</i>
PICO	Populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe
PLC	Placebo
PR	Częściowa odpowiedź <i>Partial Response</i>
PRISMA	Diagram selekcji badań przeglądów systematycznych i meta-analiz <i>Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
RCT	Randomizowane kontrolowane badania kliniczne <i>Randomized controlled trial</i>
RoB	Ryzyko błędu systematycznego <i>Risk of bias</i>
RR	Ryzyko względne <i>Relative risk</i>
RWD	Badanie z rzeczywistej praktyki klinicznej <i>Real-world data</i>
SD	Choroba stabilna <i>Stable Disease</i>
TEAE	Zdarzenie niepożądane wynikające z leczenia <i>Treatment-emergent adverse event</i>
TIS	Tislelizumab
TRAE	Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem <i>Treatment-emergent adverse event</i>

Streszczenie

CEL

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa tislelizumabu (TIS, Tevimbra®) w skojarzeniu z chemioterapią (CTH) opartą na gemcytabinie (GEM) i cisplatynie (CIS) w porównaniu do standardowej CTH, zdefiniowanej jako schemat GEM+CIS, w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z nawrotowym (niekwalifikującym się do zabiegu chirurgicznego w celu wyleczenia ani radioterapii) lub przerzutowym rakiem jamy nosowo-gardłowej (NPC, *nasopharyngeal carcinoma*).

METODYKA

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. W ramach niniejszej analizy przeprowadzono systematyczne przeszukanie kluczowych baz informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library) oraz innych źródeł.

WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono jedno wieloośrodkowe, podwójne zaślepione, randomizowane badanie kliniczne fazy III porównujące skuteczność i bezpieczeństwo TIS w skojarzeniu z CTH opartą na GEM+CIS w porównaniu do placebo (PLC) w skojarzeniu z CTH, zdefiniowaną jako schemat GEM+CIS – RATIONALE-309.

Oprócz powyższego, do analizy klinicznej włączono 1 badanie z rzeczywistej praktyki klinicznej (He 2024) oraz 5 przeglądów systematycznych.

WYNIKI ANALIZY SKUTECZNOŚCI

Leczenie TIS+CTH w porównaniu do PLC+CTH w badaniu RATIONALE-309 wiązało się z istotnym statystycznie:

- wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji (PFS) wg oceny niezależnego komitetu: HR [95% CI] = 0,53 [0,39; 0,71] (**wynik istotny klinicznie**),
- wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji po kolejnej linii leczenia (PFS2) wg oceny badacza: HR [95% CI] = 0,51 [0,34; 0,75],
- zwiększeniem odsetka pacjentów uzyskujących obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR) wg oceny niezależnego komitetu: OR [95% CI] = 1,78 [1,08; 2,96], NNT [95% CI] = 8 [4; 57],
- zwiększeniem odsetka pacjentów uzyskujących korzyść kliniczną (CBR) wg oceny niezależnego komitetu: RR [95% CI] = 1,17 [1,003; 1,36], NNT [95% CI] = 9 [5; 274],
- poprawą jakości życia wg kwestionariusza EORTC QLQ-H&N35 w zakresie bólu, w 8. cyklu leczenia: MD [95% CI] = -2,37 [-4,21; -0,53], $p = 0,01$.

Wynik porównania TIS+CTH względem PLC+CTH w zakresie przeżycia całkowitego (OS), nie osiągnął istotności statystycznej (HR [95%] = 0,73 [0,51; 1,05]). Mając jednak na uwadze metodykę badania tj. zastosowanie mechanizmu *cross-over*, eksperci EMA uznali, że **efekt uzyskany w grupie TIS+CTH w zakresie OS ma istotne**

kliniczne znaczenie. Korzyści z zastosowania TIS+CTH w tym zakresie potwierdzają także niektóre analizy wrażliwości (uwzględniające efekt *cross-over*), w których wykazano istotną statystycznie przewagę ocenianej interwencji nad komparatorem (HR [95%] = 0,62 [0,40; 0,97]).

Dodatkowo, w badaniu z zakresu rzeczywistej praktyki klinicznej (He 2024), obejmującym pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym NPC leczonych schematem TIS+CTH, mediana PFS wyniosła 15,4 mies., a odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR) osiągnął 77%. Wyniki te sugerują, że skuteczność terapii TIS+CTH w praktyce klinicznej może być nawet wyższa niż obserwowana w badaniu RATIONALE-309.

WYNIKI ANALIZY BEZPIECZEŃSTWA

Leczenie TIS w skojarzeniu z CTH charakteryzuje się zbliżonym profilem bezpieczeństwa do samej CTH, w zakresie ogólnego profilu bezpieczeństwa opisywanego przez: TEAE ogółem, TEAE ≥ 3 . stopnia, ciężkie TEAE, TEAE prowadzące do zgonu, TEAE prowadzące do zaprzestania leczenia, TEAE prowadzące do modyfikacji dawki, TEAE związane z układem odpornościowym ≥ 3 . stopnia, reakcji związanych z infuzją oraz reakcji związanych z infuzją ≥ 3 . stopnia oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Stosowanie TIS w skojarzeniu z CTH, związane było z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem TEAE związanych z układem odpornościowym dowolnego stopnia (RR [95% CI] = 1,42 [10,8; 1,86], NHH [95% CI] = 6 [3; 26]) w porównaniu do chemioterapii.

Szczegółowy profil bezpieczeństwa TIS w skojarzeniu z CTH był zbliżony do profilu bezpieczeństwa w grupie CTH, w zakresie większości analizowanych punktów końcowych, w tym dla szczegółowych TEAE ≥ 3 . stopnia. Niemniej, u pacjentów leczonych TIS+CTH rzadziej występowały nudności (RR [95% CI] = 0,81 [0,68; 0,97], NNT = 8 [4; 44]), natomiast częściej obserwowano niedoczynność tarczycy (RR [95% CI] = 2,00 [1,24; 3,23], NNH = 7 [4; 19]), gorączkę (RR [95% CI] = 2,63 [1,46; 4,74], NNH = 6 [3; 13]), kaszel (RR [95% CI] = 2,18 [1,19; 4,00], NNH = 8 [4; 32]) i kaszel produktywny (RR [95% CI] = 2,15 [10,6; 4,36], NNH = 11 [6; 95]).

WNIOSKI

Tislelizumab w skojarzeniu z CTH, stosowany w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z nawrotowym (niekwalifikującym się do leczenia chirurgicznego o założeniu radykalnym ani radioterapii) lub przerzutowym NPC, stanowi skuteczną i klinicznie istotną opcję terapeutyczną. Terapia ta przyczynia się do wydłużenia mediany PFS oraz OS, a także do zwiększenia odsetka odpowiedzi na leczenie (ORR i CR), oraz odsetka pacjentów osiągających korzyść kliniczną w porównaniu z CTH stanowiącą obecny standard leczenia w populacji docelowej. Jednocześnie TIS+CTH cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, a jego zastosowanie nie prowadzi do pogorszenia jakości życia.

Refundacja tislelizumabu zapewni pacjentom w Polsce dostęp do nowoczesnej, innowacyjnej terapii o udokumentowanej skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Włączenie tislelizumabu do finansowania publicznego umożliwi dostosowanie krajowej praktyki klinicznej do aktualnych międzynarodowych standardów leczenia onkologicznego oraz przyczyni się do podniesienia jakości i standardu opieki nad pacjentami z NPC w Polsce.

1. Wstęp

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa tislelizumabu (TIS, Tevimbra®) w skojarzeniu z chemioterapią (CTH) opartą na gemcytabinie (GEM) i cisplatynie (CIS), w porównaniu do CTH standardowej, zdefiniowanej jako schemat GEM+CIS w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z nawrotowym (niekwalifikującym się do zabiegu chirurgicznego ani radioterapii) lub przerzutowym rakiem jamy nosowo-gardłowej (NPC, *nasopharyngeal carcinoma*).

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań [1, 2].

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe). Szczegółowe informacje dotyczące schematu prowadzonej analizy przedstawia poniższa tabela (Tabela 1).

Tabela 1.
Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Obszar	Definicja
Populacja	Dorośli pacjenci z nawrotowym (niekwalifikującym się do zabiegu chirurgicznego w celu wyleczenia ani radioterapii) lub przerzutowym NPC, zakwalifikowani do leczenia pierwszego rzutu.
Interwencja	Tislelizumab (Tevimbra®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na gemcytabinie i cisplatynie, w dawkowaniu zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego i/lub praktyką kliniczną
Komparatory	Chemioterapia standardowa, zdefiniowana jako terapia skojarzona oparta na gemcytabinie i cisplatynie w dawkowaniu zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) i/lub praktyką kliniczną.
Punkty końcowe	Punkty końcowe związane z: • przeżyciem wolnym od progresji (PFS, <i>progression-free survival</i>), • przeżyciem całkowitym (OS, <i>overall survival</i>), • odpowiedzią na leczenie, w tym: ◦ odsetkiem obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR, <i>objective response rate</i>), ◦ czasem odpowiedzi na leczenie (DOR, <i>duration of response</i>), ◦ najlepszą ogólną odpowiedzią na leczenie (BOR, <i>best overall response</i>), ◦ wskaźnikiem kontroli choroby (DCR, <i>disease control rate</i>), ◦ wskaźnikiem korzyści klinicznej (CBR, <i>clinical benefit rate</i>), • przeżyciem wolnym od progresji po kolejnej linii leczenia (PFS2, <i>progression-free survival after next line of treatment</i>), • jakością życia (HRQoL, <i>health-related quality of life</i>), • bezpieczeństwem.

2. Problem zdrowotny

Opis problemu zdrowotnego wraz z przeglądem wskaźników epidemiologicznych dostępnych w literaturze przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD), będącej częścią wniosku o finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Tevimbra® [3].

3. Metodyka analizy klinicznej

3.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych odnalezionych w wyniku przeprowadzenia przeglądu systematycznego, wykonanego według poniższego schematu:

- określenie kryteriów wyszukania badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie,
- selekcja badań klinicznych w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia,
- opracowanie wyników badań klinicznych,
- ocena istotności statystycznej wyników,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji.

3.2. Kryteria włączenia i wyłączenia

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego dokonano przeszukania źródeł informacji medycznej ukierunkowanego na identyfikację dowodów naukowych dla ocenianej interwencji w populacji docelowej, w tym badań randomizowanych, badań obserwacyjnych opisujących efektywność rzeczywistą tislelizumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na gemcytabinie i cisplatynie oraz przeglądów systematycznych.

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

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej

Obszar	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci z nawrotowym (niekwalifikującym się do zabiegu chirurgicznego w celu wyleczenia ani radioterapii) lub przerzutowym NPC, zakwalifikowani do leczenia pierwszego rzutu.	Inna niż zdefiniowana
Interwencja	Tislelizumab (Tevimbra®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na gemcytabinie i cisplatynie, w dawkowaniu zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego i/lub praktyką kliniczną	Inna niż zdefiniowana
Komparator	Chemioterapia standardowa, zdefiniowana jako terapia skojarzona oparta na gemcytabinie i cisplatynie w dawkowaniu zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego i/lub praktyką kliniczną	Inna niż zdefiniowana

Obszar	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	Punkty końcowe związane z: • przeżyciem wolnym od progresji, • przeżyciem całkowitym, • odpowiedzią na leczenie, w tym: ○ odsetkiem obiektywnych odpowiedzi na leczenie, ○ czasem odpowiedzi na leczenie, ○ najlepszą ogólną odpowiedzią na leczenie, ○ wskaźnikiem kontroli choroby, ○ wskaźnikiem korzyści klinicznej, • przeżyciem wolnym od progresji po kolejnej linii leczenia, • jakością życia, • bezpieczeństwem	Inne niż zdefiniowane lub brak opublikowanych wyników
Metodyka	• Badania randomizowane • Badania nierandomizowane • Badania obserwacyjne pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej • Przeglądy systematyczne • Badania opublikowane w języku polskim lub angielskim	• Opracowania wtórne inne niż przeglądy systematyczne (np. prace pogładowe, komentarze i wywiady) • Przeglądy systematyczne opublikowane w postaci abstraktu • Przeglądy systematyczne, w których wyniki i wnioski odnosiły się do grupy leków anti-PD1, bez podziału na rodzaje • Opisy pojedynczych przypadków

3.3. Wyszukiwanie badań

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

3.3.1. Strategia wyszukiwania

Przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających analizowanej populacji i interwencji. Odpowiednie słowa kluczowe, połączone operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, wykorzystaną do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. Strategia wyszukiwania obejmowała wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania (brak ograniczeń dotyczących daty publikacji).

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa.

Przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię zostało przeprowadzone przez jednego analityka (■■■■). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została następnie zweryfikowana przez drugiego

analityka (■■■■). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach dla poszczególnych przeszukań przedstawiono w Aneksie (A.1).

3.3.2. Przeszukane źródła informacji medycznej

W celu odnalezienia doniesień naukowych, które mogły spełniać kryteria włączenia do przeglądu systematycznego korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- rejestrów badań klinicznych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- stron agencji regulatorowych.

W przeszukaniu uwzględniono następujące źródła informacji medycznej dla odnalezienia badań klinicznych pierwotnych, obserwacyjnych oraz wtórnych (przeglądy systematyczne i opracowania oparte o przegląd systematyczny literatury, np. meta-analizy):

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- The Cochrane Library, w tym:
 - CENTRAL (*The Cochrane Central Register of Controlled Trials*),
 - CDSR (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*),
- Rejestry badań klinicznych:
 - Clinicaltrials.gov,
 - Clinicaltrialsregister.eu,
- Strony internetowe towarzystw naukowych:
 - *European Society of Medical Oncology* (ESMO),
 - *American Society of Clinical Oncology* (ASCO),
- Strony internetowe wybranych agencji rządowych (dotyczy ocenianej interwencji):
 - *European Medicines Agency* (EMA),
 - *Food and Drug Administration* (FDA).

Ostatnie przeszukanie głównych źródeł informacji medycznej miało miejsce 26.03.2026 r. Ponadto, 21.08.2026 r. przeprowadzono aktualizację przeszukania głównych źródeł informacji medycznej, z ograniczeniem czasowym do dnia złożenia wniosku, tj. 31.03.2026 r. Wyniki wyszukiwania w poszczególnych źródłach informacji medycznej przedstawiono w Aneksie (A.1).

3.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków (■■■■). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań, w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego analityka (■■■■). Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie II wynosił 100%.

3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

Ocenę wiarygodności badań randomizowanych przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, *Risk of Bias*) zaproponowaną w najnowszym opracowaniu *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (ver. 6.0) [4]. Pozwala ona określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność i obejmuje kilka kluczowych parametrów, które zgrupowano w 5 domenach:

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

Ryzyko błędu systematycznego w każdym z obszarów oceniane jest za pomocą zdefiniowanych pytań kontrolnych w oparciu o informacje przedstawione w publikacjach (i innych źródłach), ze szczególnym uwzględnieniem specyfiki ocenianego problemu zdrowotnego. Ryzyko błędu systematycznego przyjmuje jedną z trzech wartości: niskie, wysokie lub niejasne (pewne zastrzeżenia). Ostateczna ocena wiarygodności metodologicznej całego badania uzależniona jest od wyników uzyskanych w poszczególnych domenach, przy czym najslabiej oceniona domena determinuje ocenę całościową.

Wiarygodność badań jednoramiennych została oceniona przy użyciu formularza służącego do oceny serii przypadków, zaproponowanego przez brytyjską agencję HTA (NICE, ang. *The National Institute for Health and Care Excellence*). Na podstawie domen uwzględnionych w formularzu współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości całkowite w granicach od 0 do 8 pkt. Najwyższą punktację w zakresie poprawności zaprojektowania próby klinicznej przyznaje się wieloośrodkowym prospektywnym badaniom, z konsekutywną rekrutacją pacjentów, w których jasno określone zostały: cel badania, kryteria włączenia i wykluczenia oraz definicje punktów końcowych. Ocenie podlega również sposób przedstawienia najważniejszych wyników badania. Punktację w tej ostatniej kategorii

przyznaje się za analizę wyników umożliwiającą jasne wnioskowanie oraz za przeprowadzenie w ramach badania analizy w warstwach.

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (m.in. liczebność, wiek, płeć, rodzaj wcześniejszej terapii, stan sprawności),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia i obserwacji, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych (dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa),
- metodyki (rodzaj badania, typ i podtyp badania).

Wiarygodność zakwalifikowanych do analizy opracowań wtórnych oceniono wg skali AMSTAR II [5].

Oceny wiarygodności poszczególnych prac dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■■■■■■■), a w przypadku niezgodności ostateczną ocenę uzgadniano dążąc do konsensusu.

3.5. Ekstrakcja danych

Ekstrakcję danych z badań włączonych do analizy przeprowadził jeden analityk (■■■■■■■■■■) według opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie (A.6). Poprawność ekstrakcji została sprawdzona przez drugiego analityka (■■■■■■■■■■).

W pierwszej kolejności ekstrahowano dane pochodzące z publikacji pełnotekstowych, które uzupełniano dodatkowymi danymi pochodzącymi z raportów oraz innych źródeł (abstrakty, postery). W przypadku dostępności kilku źródeł (np. publikacji pełnotekstowych) dotyczących tego samego badania i/lub okresu obserwacji, dane ekstrahowano z publikacji najbardziej aktualnej i/lub najbardziej kompletnej pod względem raportowanych punktów końcowych. W tabelach z wynikami każdorazowo podawano źródło danych.

3.6. Analiza statystyczna

Wyniki porównań bezpośrednich dla zmiennych dychotomicznych zaprezentowano w postaci parametrów względnych – ryzyka względnego (RR, *relative risk*), ilorazu szans (OR, *odds ratio*) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (*number needed to treat*) lub NNH (*number needed to harm*) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie, w przeciwnym wypadku podawano wartość parametru RD (bezwzględna różnica ryzyka, *risk difference*). Wyniki dla punktów końcowych zależnych od czasu (m.in. OS, PFS) prezentowano w postaci hazardów względnych (HR, *hazard ratio*). Wyniki dla punktów końcowych

ciągłych (np. jakość życia) prezentowano w postaci różnicy średnich (MD, *mean difference*). Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p, o ile były one dostępne. We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95 - procentowymi przedziałami ufności (CI, *confidence intervals*). Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ($p \leq 0,05$). W przypadku analizy punktów końcowych odnoszących się do bezpieczeństwa podawano kryteria, wg których dokonywano klasyfikacji i oceny nasilenia zdarzeń niepożądanych, o ile były one dostępne. Parametry RR, RD, NNT, NNH zostały oszacowane na potrzeby niniejszej analizy klinicznej, chyba że w opisie wskazano inaczej.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 365,
- Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting).

4. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 415 pozycji bibliograficznych, z których po usunięciu duplikatów pozostało 378 publikacji. Wstępnej selekcji prac dokonano na podstawie tytułów oraz abstraktów, w wyniku której do analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 40 pozycji.

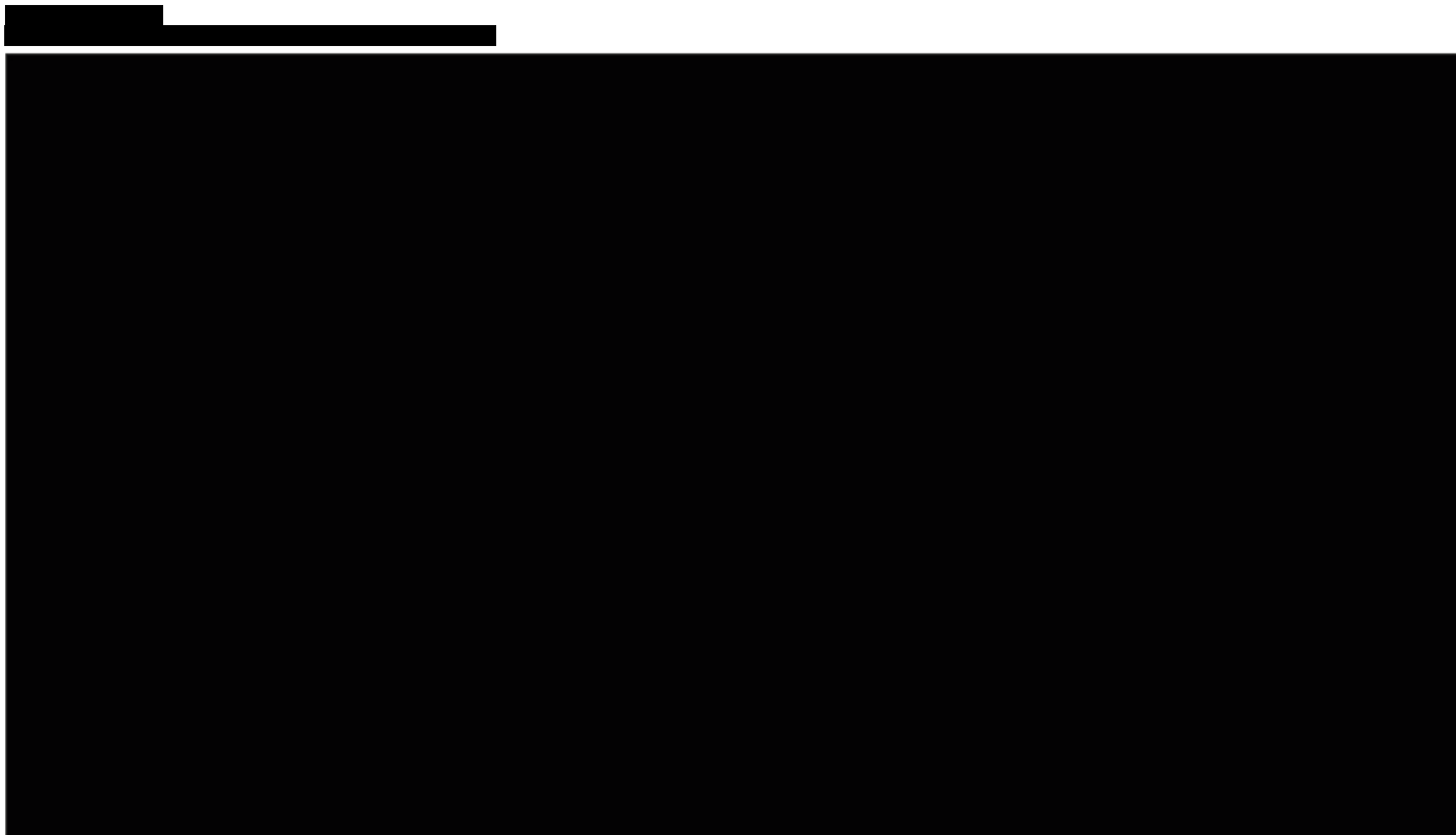
Kryteria włączenia spełniło łącznie 7 badań (17 publikacji):

- 1 badanie randomizowane (RATIONALE-309) opisane w 11 publikacjach,
- 1 badanie z rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD) opisane w 1 publikacji,
- 5 przeglądów systematycznych opisane w 5 publikacjach.

Poniżej zamieszczono tabelę z zestawieniem badań włączonych do niniejszej analizy klinicznej (Tabela 3) oraz diagram PRISMA obrazujący proces selekcji publikacji (Rysunek 1). Badania wykluczone wraz z przyczynami wykluczenia przedstawiono w Aneksie (Rozdz. A.5).

Tabela 3.
Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Publikacja	Opis	Ref.
Badania eksperymentalne			
RATIONALE-309	EMA 2025	Raport EMA dla tislelizumabu	[6]
	Fang 2024	Abstrakt do badania RATIONALE-309	[7]
	Haddad 2022	Materiał konferencyjny - prezentacja	[8]
	NCT03924986 2019	Raport ze strony clinicaltrials.gov	[9]
	Yang 2021	Abstrakt do badania RATIONALE-309	[10]
	Yang 2022	Abstrakt do badania RATIONALE-309	[11]
	Yang 2023	Publikacja główna do badania RATIONALE-309	[12]
	Yang 2023	Publikacja do badania RATIONALE-309	[13]
	Yang 2026	Publikacja do badania RATIONALE-309	[14]
	Zhang 2022	Materiał konferencyjny - prezentacja	[15]
		Materiał konferencyjny - abstrakt do badania RATIONALE-309	[16]
Badania nierandomizowane			
He 2024	Badanie z rzeczywistej praktyki klinicznej uwzględniające tislelizumab w skojarzeniu z chemioterapią		[17]
Opracowania wtórne			
Przeglądy systematyczne	Cai 2025	Przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową obejmujący populację badania RATIONALE-309	[18]
	Han 2023	Przegląd systematyczny z meta-analizą obejmujący populację badania RATIONALE-309	[19]
	Manoharan 2026	Przegląd systematyczny obejmujący populację badania RATIONALE-309	[20]
	Qiu 2025	Przegląd systematyczny z meta-analizą obejmujący populację badania RATIONALE-309	[21]
	Sun 2024	Przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową obejmujący populację badania RATIONALE-309	[22]



5. Charakterystyka badań

5.1. Badanie randomizowane

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano jedno wieloośrodkowe, podwójnie zaślepię randomizowane badanie kliniczne fazy III (podtyp IIA) – RATIONALE-309, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa TIS+CTH w porównaniu do PLC+CTH w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z nawrotowym (niekwalifikującym się do zabiegu chirurgicznego w celu wyleczenia ani radioterapii) lub przerzutowym NPC.

Randomizację metodą permutowanych bloków ze stratyfikacją według płci oraz występowania przerzutów do wątroby (tak vs nie) przeprowadzono za pośrednictwem technologii interaktywnej odpowiedzi (IRT, *Interactive Response Technology*), która zapewnia utajnienie kodu randomizacji, aż do zakończenia procesu przydziału uczestników do grup. Badanie zostało przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (zastosowano PLC odpowiadające TIS). Testowano hipotezę wyższej skuteczności (*superiority*) terapii TIS+CTH w porównaniu do PLC+CTH.

Pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie niezależnego komitetu (IRC, *Independent Review Committee*), u wszystkich zrandomizowanych pacjentów. Drugorzędowo analizowano odpowiedź na leczenie (ORR) i czas trwania odpowiedzi (DoR) w ocenie IRC, przeżycie całkowite (OS), PFS i przeżycie wolne od progresji po kolejnej linii leczenia (PFS2) w ocenie badacza, a także jakość życia i bezpieczeństwo. Do eksploracyjnych punktów końcowych należały: ORR, DoR i stopień kontroli choroby (DCR), czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza, a także analiza biomarkerów, farmakokinetyka oraz immunogenność TIS. Skuteczność terapii analizowano w populacji zgodnej z intencją leczenia (ITT, *intention-to-treat*), natomiast bezpieczeństwo u wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę któregośkolwiek badanego leku. Sponsorem badania była firma BeiGene (obecnie BeOne).

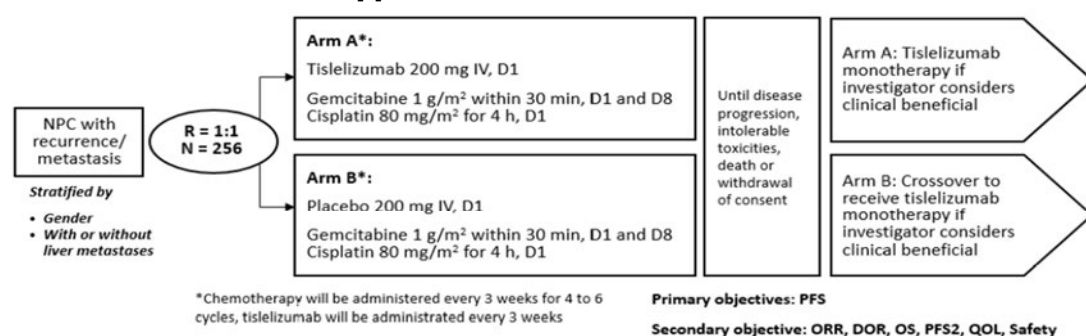
W badaniu wzięło udział 263 pacjentów, z czego 131 osób przydzielono do grupy badanej (TIS+CTH), a 132 do grupy kontrolnej (PLC+CTH). Populacja azjatycka stanowiła 100% badanych. Mediana wieku pacjentów w obu grupach wynosiła 50 lat, a wśród badanych dominowali mężczyźni, stanowiąc blisko 80% uczestników. U większości pacjentów (94–96%) występowało przerzutowe stadium NPC, z przerzutami do węzłów chłonnych (52–63%), kości (44–45%), płuc (47–45%), wątroby (43%) oraz mózgu (2%). Pozostali pacjenci (4–6%) zdiagnozowani byli z nawrotowym NPC. Pomimo, iż u większości pacjentów stwierdzono obecność przerzutów, charakteryzowali się oni bardzo dobrym lub dobrym stanem sprawności ogólnej wg ECOG tj. 0 (35–39%) lub 1 (61–65%). Większość pacjentów (72–80%) miało wyjściowo DNA EBV w osoczu na poziomie ≥ 500 IU/ml. Ponadto, pacjenci byli wcześniej leczeni przeciwnowotworową terapią adjuwantową, neoadjuwantową lub skojarzoną

z radioterapią (63–67%), radioterapią (64–69%) lub przeszli leczenie operacyjne (3–5%). Charakterystyki wyjściowe pacjentów były dobrze zbalansowane pomiędzy grupami.

Pomimo przeprowadzenia badania w całości na populacji azjatyckiej, przeprowadzony przez podmiot odpowiedzialny na potrzeby rejestracji w UE ukierunkowany przegląd literatury wskazał, że cechy wyjściowe i charakterystyka choroby pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym NPC są zasadniczo porównywalne w populacji europejskiej. Wyjątkiem był wyższy odsetek choroby w stopniu I/II/III (52% populacja europejska vs 5% RATIONALE-309) w porównaniu ze stopniem IV (45% populacja europejska vs 95% RATIONALE-309), wyższy odsetek rogowaciejącego NPC (11% populacja europejska vs 6,5% RATIONALE-309) oraz niższy odsetek pacjentów EBV-dodatnich (36,5% populacja europejska vs 76% RATIONALE-309) [6]. Należy jednak podkreślić, iż mimo wskazanych różnic, EMA zatwierdziła rejestrację leku Tevimbra® w Europie we wnioskowanej populacji bez dodatkowych ograniczeń, w oparciu o wyniki badania RATIONALE-309 [6, 23].

Grupa badana otrzymywała TIS podawany dożylnie w dawce 200 mg w 1. dniu cyklu 3 tyg. oraz CTH: dożylnie GEM 1 g/m² w 1. i 8. dniu cyklu oraz CIS w dawce 80 mg/m² w 1. dniu cyklu 3-tyg. Grupa kontrolna otrzymywała PLC podawane dożylnie w 1. dniu cyklu co 3 tyg. oraz schemat CTH w dawkowaniu zgodnym ze stosowanym w grupie badanej (Rysunek 2). W zależności co nastąpiło pierwsze, schemat CTH w obu ramionach badania podawano przez 4–6 cykli lub do progresji choroby, zgonu lub nieakceptowalnej toksyczności, natomiast TIS/PLC stosowano do progresji, zgonu lub nieakceptowalnej toksyczności. Protokół badania dopuszczał zamianę leczenia pomiędzy grupami (*cross-over*) – pacjenci z ramienia PLC+CTH po progresji choroby potwierdzonej przez IRC mogli otrzymać monoterapię TIS, jeśli badacz uznał to za klinicznie korzystne (ostatecznie 52,3% pacjentów z grupy PLC+CTH przeszło *cross-over*).

Rysunek 2.
Schemat badania RATIONALE-309 [9]



Abbreviations: D, Day; DOR, duration of response; h, hour; IV, intravenously; min, minutes; N, number of patients; NPC, nasopharyngeal cancer; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; PFS2, progression-free survival after next line of treatment; QOL, quality of life; R, randomization ratio.

Badanie RATIONALE-309 zostało zakończone, a w jego ramach przeprowadzono łącznie trzy analizy danych, dla których szczegółowe informacje przedstawiono poniżej (Tabela 4).

Tabela 4.
Mediana okresu obserwacji i leczenia w badaniu RATIONALE-309

Analiza danych	Data odcięcia danych	mOB/mDoT	TIS+CTH	PLC+CTH	Ref.
Analiza pośrednia I (zaplanowana w protokole)	26.03.2021	mOB	10,0 mies.		[12]
		mDoT	TIS: 35,9 tyg. / CTH: 18,0 tyg.	PLC: 32,1 tyg. / CTH: 18 tyg.	
Analiza pośrednia II	30.09.2021	mOB	15,5 mies.		[12]
		mDoT	bd	bd	
Analiza finalna	8.12.2023	mOB	27,5 mies.		[6, 14]
		mDoT	TIS: 10,51 mies. / CTH: 4,14 mies.	PLC: bd / CTH: 4,14 mies.	

mOB – mediana okresu obserwacji; mDoT – mediana czasu trwania leczenia

W ramach oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2) stwierdzono niskie ogólne ryzyko błędu badania. Szczegółową charakterystykę badania wraz z oceną wiarygodności przedstawiono w Aneksie (Rozdz. A.2, A.3.1)

5.2. Badanie z rzeczywistej praktyki klinicznej

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego, zidentyfikowano 1 retrospektywne badanie z rzeczywistej praktyki klinicznej (He 2024), którego celem było opracowanie modelu prognostycznego opartego na dostępnych danych klinicznych, w celu przewidywania PFS u pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym NPC, którzy stosowali immunochemioterapię (ICTH), w tym TIS w skojarzeniu z CTH w I linii leczenia. Badanie zostało przeprowadzone jednośrodkowo w Chinach i uwzględniało pacjentów leczonych w okresie od 10.06.2018 r. do 22.05.2022 r. Wiarygodność badania He 2024 oceniono na 5 pkt. w 8. pkt. skali NICE.

W badaniu He 2024 uczestniczyło 186 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 3 cykle leczenia ICTH. Wśród nich 44 osoby otrzymywały TIS w dawce 200 mg, natomiast pozostali pacjenci leczeni byli innymi inhibitorami PD-1 (kamrelizumab, toripalimab, niwolumab, pembrolizumab, sintilimab). W ramach CTH pacjenci otrzymywali terapię opartą na związkach platyny, w tym: platynę z gemcytabiną, platynę z 5-fluorouracylem, platynę z taksanem lub platynę z taksanem i 5-fluorouracylem. W badaniu He 2024 nie podano jednak szczegółowych informacji nt. rodzaju schematu CTH stosowanego z poszczególnymi inhibitorami. Niemniej, biorąc pod uwagę obowiązujące wskazanie rejestracyjne TIS, dopuszczające jego stosowanie wyłącznie w skojarzeniu z GEM + CIS, przyjęto, że właśnie taki schemat był stosowany u pacjentów otrzymujących TIS w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Mediana okresu obserwacji wyniosła 17,9 mies. dla wszystkich schematów, a dla skojarzenia TIS+CTH – 23 mies.

W badaniu nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki pacjentów stosujących TIS+CTH. Z charakterystyki całej populacji badania wiadomo, że stan sprawności pacjentów według skali ECOG wynosił ≤ 2 . Nie podano mediany wieku pacjentów, jednak wiadomo, że 46% z nich miało ≥ 45 lat. U chorych z przerzutowym stopniem zaawansowania choroby odnotowano przerzuty do kości (33%),

wątroby (27%), płuc (31%) oraz węzłów chłonnych (23%). U większości pacjentów (64%) poziom DNA EBV wynosił ≤ 4000 kopii/ml.

W badaniu oceniano PFS oraz odpowiedź na leczenie, w tym ORR oraz DCR. Dostępne wyniki dla TIS+CTH zaprezentowano w ramach niniejszej analizy.

6. Wyniki analizy klinicznej dla interwencji

6.1. Wyniki badania randomizowanego

6.1.1. Przeżycie wolne od progresji (PFS)

W badaniu RATIONALE-309 wykazano istotne statystycznie wydłużenie mediany PFS, u pacjentów poddanych terapii TIS+CTH w porównaniu do otrzymujących PLC+CTH, zarówno w ocenie IRC jak i w ocenie INV (Tabela 5, Rysunek 3). Również odsetki PFS w kolejnych punktach czasowych były numerycznie wyższe w grupie TIS+CTH niż w grupie PLC+CTH (Tabela 6).

Przeprowadzona analiza w podgrupach potwierdziła, że analizowane przez autorów badania czynniki demograficzne i kliniczne zasadniczo nie miały wpływu na skuteczność TIS+CTH w zakresie PFS (Rysunek 4). Wartości p dla interakcji wskazują na brak istotnych różnic między podgrupami, z wyjątkiem grupy wiekowej <65 i ≥65 lat (p = 0,008). Należy jednak zaznaczyć, że w tej podgrupie, liczba pacjentów ≤65 r.ż. w obu ramionach była niewielka, co znacząco ogranicza możliwość wyciągania wiarygodnych wniosków w tej subpopulacji.

Tabela 5.
Przeżycie wolne od progresji w populacji ogólnej (ITT) w badaniu RATIONALE-309

Data odcięcia danych	TIS + CTH		PLC + CTH		Porównanie	p ^a	Ref.
	N	Mediana [95% CI], mies.	N	Mediana [95% CI], mies.	HR [95% CI]		
PFS w ocenie IRC – I-rzędowy punkt końcowy							
26.03.2021 r.	131	9,2 [7,6; 10,1]	132	7,4 [5,6; 7,5]	0,52 [0,38; 0,73] ^b	<0,0001	[12]
30.09.2021 r.	131	9,6 [7,6; 11,7]	132	7,4 [5,7; 7,6]	0,50 [0,37; 0,68] ^b	<0,0001	[12, 15]
8.12.2023 r.	131	9,6 [7,6; 11,6]	132	7,4 [5,6; 7,6]	0,53 [0,39; 0,71] ^b	bd	[6, 14]
					0,55 [0,41; 0,73] ^c	bd	[6]
PFS w ocenie INV							
26.03.2021 r.	131	9,8 [7,8; 11,9]	132	7,6 [6,6; 7,8]	0,54 [0,38; 0,76] ^c	bd	[12]
					0,54 [0,38; 0,76] ^b	0,0002	[6]
					0,53 [0,38; 0,75] ^c	0,0001	

IRC – niezależny komitet oceniający; INV – badacz

a) Raportowane przez autorów badania

b) Ze stratyfikacją ze względu na płeć (mężczyzna vs kobieta) oraz status przerzutów do wątroby (tak vs nie)

c) Bez stratyfikacji

Tabela 6.

Odsetek przeżyć wolnych od progresji w populacji ogólnej (ITT) w badaniu RATIONALE-309

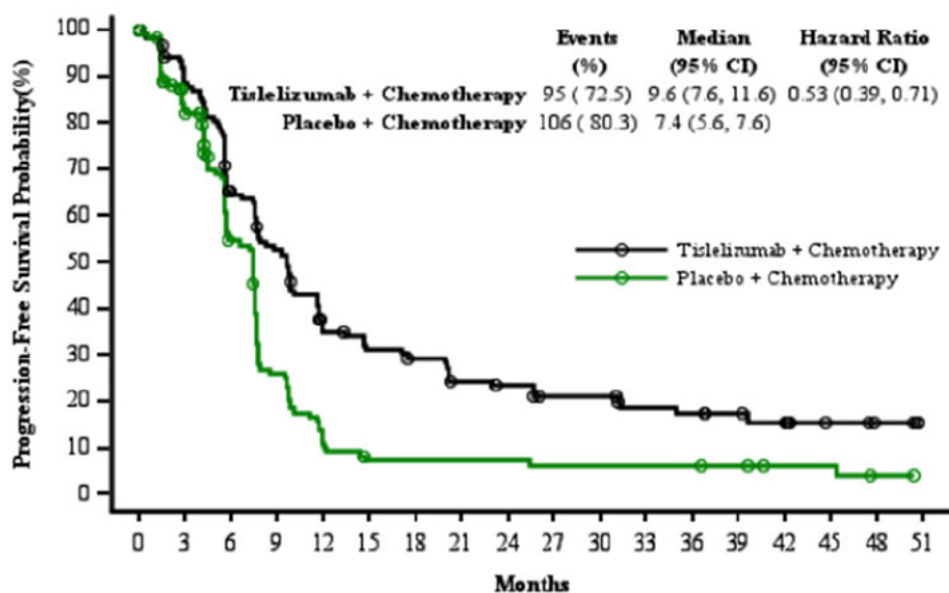
Data odcięcia danych	OB [mies.]	TIS + CTH	PLC + CTH	p ^a	Ref.
		% [95% CI]	% [95% CI]		
PFS w ocenie IRC					
08.12.2023 r.	6	64,7 [55,5; 72,5]	54,8 [45,3; 63,3]	bd	[6]
	12	35,1 [26,6; 43,8]	10,2 [5,4; 16,8]	bd	[6, 14]
	24	23,5 [16,1; 31,7]	7,3 [3,4; 13,3]	bd	[6, 14]
PFS w ocenie INV					
26.03.2021 r.	6	71,8 [62,9; 79,0]	61,2 [51,7; 69,5]	bd	[6]
	12	38,1 [26,5; 49,6]	12,7 [5,7; 22,7]	bd	[6]

IRC – niezależny komitet oceniający; INV – badacz

a) Raportowane przez autorów badania

Rysunek 3.

Przeżycie wolne od progresji w ocenie niezależnego komitetu w populacji ogólnej (ITT) badania RATIONALE-309 [6]

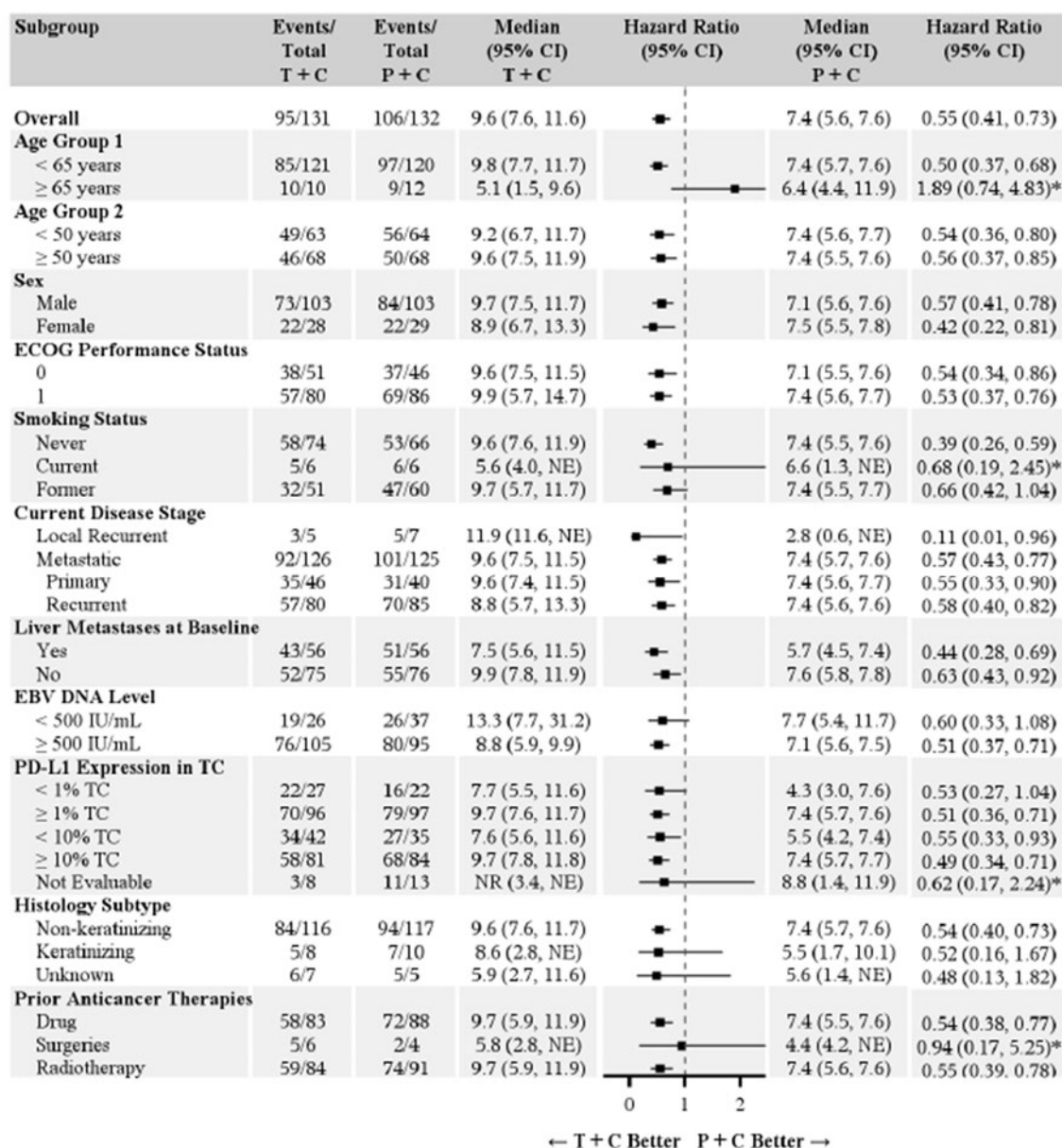
**Number At Risk:**

Tislelizumab + Chemotherapy	131	108	76	61	38	33	30	24	22	18	18	14	13	11	9	5	3	0
Placebo + Chemotherapy	132	99	60	28	11	7	7	7	7	6	6	6	6	5	3	3	1	0

Data odcięcia danych: 08.12.2023 r.

Rysunek 4.

Przeżycie wolne od progresji w ocenie niezależnego komitetu, w podgrupach, w badaniu RATIONALE-309 [6]



Data odcięcia danych: 08.12.2023 r.

Wyniki p dla testu interakcji (obliczenia własne): wiek gr. 1 (<65, ≥65) – 0,008; wiek gr. 2 (<50, ≥50) – 0,901; płeć – 0,411; status sprawności wg ECOG – 0,950; status palenia tytoniu – 0,219; stopień zaawansowania choroby – 0,527; przerzuty do wątroby – 0,232; poziom DNA EBV – 0,637; ekspresja PD-L1 (<1%, ≥1%, niemożliwa do oszacowania) – 0,957; ekspresja PD-L1 (<10%, ≤10%, niemożliwa do oszacowania) – 0,901; typ histologiczny – 0,984; uprzednia terapia przeciwnowotworowa – 0,826

P+C – placebo w skojarzeniu z chemioterapią, T+C – tislelizumab w skojarzeniu z chemioterapią

6.1.2. Przeżycie wolne od progresji po kolejnej linii leczenia (PFS2)

W badaniu RATIONALE-309 wykazano istotną statystycznie przewagę terapii TIS+CTH nad PLC+CTH w zakresie PFS2, który definiowano jako czas od randomizacji do kolejnej progresji lub zgonu z dowolnej przyczyny po zastosowaniu kolejnej linii leczenia (Tabela 7, Rysunek 5). Odsetki PFS2 w kolejnych punktach czasowych były również numerycznie wyższe w grupie TIS+CTH niż w grupie PLC+CTH (Tabela 8).

Tabela 7.

Przeżycie wolne od progresji po kolejnej linii leczenia w ocenie badacza w populacji ogólnej (ITT) w badaniu RATIONALE-309

Punkt końcowy	Data odcięcia danych	TIS + CTH		PLC + CTH		Porównanie HR [95% CI]	p ^a	Ref.
		N	Mediana [95% CI], mies.	N	Mediana [95% CI], mies.			
PFS2	8.12.2023 r.	131	45,3 [31,5; NE]	132	20,5 [13,9; 27,2]	0,51 [0,34; 0,75] ^b	bd	[6, 14]

a) Raportowane przez autorów badania

b) Bez stratyfikacji

Tabela 8.

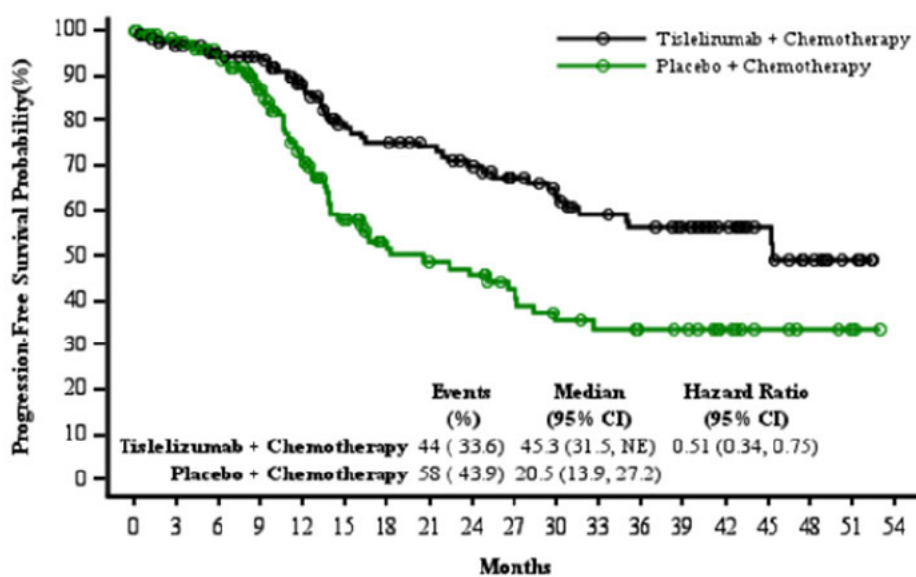
Odsetek przeżyć wolnych od progresji po kolejnej linii leczenia w ocenie badacza w populacji ogólnej (ITT) w badaniu RATIONALE-309 [6]

Punkt końcowy	Data odcięcia danych	OB [mies.]	TIS + CTH	PLC + CTH	p ^a	Ref.
			% [95% CI]	% [95% CI]		
PFS2	08.12.2023 r.	6	95,3 [89,8; 97,9]	95,2 [89,5; 97,8]	bd	[6]
		12	87,2 [79,7; 92,1]	70,9 [61,2; 78,7]	bd	[6]
		24	69,8 [59,9; 77,7]	45,9 [35,0; 56,0]	bd	[6]
		48	49,3 [35,9; 61,4]	33,8 [23,1; 44,8]	bd	[6]

a) Raportowane przez autorów badania

Rysunek 5.

Przeżycie wolne od progresji po kolejnej linii leczenia w ocenie badacza w populacji ogólnej (ITT) badania RATIONALE-309 [6]



Number At Risk:

Tislelizumab + Chemotherapy	131	122	114	109	92	77	73	68	62	53	47	41	38	34	24	16	10	5	0
Placebo + Chemotherapy	132	123	111	90	68	49	36	33	31	25	20	18	16	15	10	6	4	2	0

Data odcięcia danych: 08.12.2023 r.

6.1.3. Odpowiedź na leczenie

W grupie leczonej TIS+CTH w porównaniu z PLC+CTH odnotowano istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów z obiektywną oraz całkowitą odpowiedzią na leczenie, a także istotnie wyższy wskaźnik korzyści klinicznej (CBR) (Tabela 9).

Mediana czasu trwania odpowiedzi w grupie TIS+CTH była numerycznie dłuższa o 2,4 mies. wg oceny IRC oraz o 4,4 mies. wg oceny badacza, w porównaniu do grupy leczonej PLC+CTH (Tabela 10).

Tabela 9.
Odpowiedź na leczenie w populacji ogólnej (ITT) w badaniu RATIONALE-309

Punkt końcowy	Data odcięcia danych	TIS + CTH	PLC + CTH	Porównanie		p ^a	Ref.
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NN(T)(H) [95% CI]		
Odpowiedź na leczenie w ocenie IRC							
ORR	08.12.2023 r.	90/131 (69)	73/132 (55)	1,24 [1,03; 1,51] OR=1,78 [1,08; 2,96] ^a	NNT =8 [4; 57]	bd	[6]
CR		28/131 (21)	10/132 (8)	2,82 [1,43; 5,57]	NNT = 8 [5; 19]	bd	[6]
PR		62/131 (47)	63/132 (48)	0,99 [0,77; 1,28]	-0,004 [-0,12; 0,12]	bd	[6]
SD		19/131 (15)	33/132 (25)	0,58 [0,35; 0,97]	NNH = 9 [4; 104]	bd	[6]
Brak CR/PD ^b		8/131 (6)	7/132 (5)	1,15 [0,43; 3,08]	0,01 [-0,05; 0,06]	bd	[6]
PD		4/131 (3)	13/132 (10)	0,31 [0,10; 0,93]	NNT = 15 [8; 109]	bd	[6]
NO		10/131 (8)	6/132 (5)	1,68 [0,63; 4,49]	0,03 [-0,03; 0,09]	bd	[6]
DCR		117/131 (89)	113/132 (86)	1,04 [0,95; 1,14]	0,04 [-0,04; 0,12]	bd	[6]
CBR		101/131 (77)	87/132 (66)	1,17 [1,003; 1,36]	NNT = 9 [5; 274]	bd	[6]
Odpowiedź na leczenie w ocenie INV							
ORR	26.03.2021 r.	102/131 (78)	89/132 (67)	1,15 [0,99; 1,34] OR=1,73 [0,99; 3,03] ^a	0,10 [-0,003; 0,21]	bd	[12]
CR		7/131 (5)	5/132 (4)	1,41 [0,46; 4,33]	0,02 [-0,03; 0,07]	bd	[12]
PR		95/131 (73)	84/132 (64)	1,14 [0,96; 1,35]	0,09 [-0,02; 0,20]	bd	[12]
SD		16/131 (12)	34/132 (26)	0,47 [0,28; 0,82]	NNH = 7 [4; 23]	bd	[12]
PD		4/131 (3)	3/132 (2)	1,34 [0,31; 5,89]	0,01 [-0,03; 0,05]	bd	[12]
NO		9/131 (7)	6/132 (5)	1,51 [0,55; 4,13]	0,02 [-0,03; 0,08]	bd	[12]
DCR		118/131 (90)	123/132 (93)	0,97 [0,90; 1,04]	-0,03 [-0,10; 0,04]	bd	[12]
CBR			110/131 (84)	99/132 (75)	1,12 [0,99; 1,27]	0,09 [-0,01; 0,19]	bd

IRC – niezależny komitet oceniający; INV – badacz; ORR – odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie; BOR – najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie; CR – całkowita odpowiedź na leczenie; PR – częściowa odpowiedź na leczenie; SD – stabilizacja choroby; PD – progresja choroby; NO – nieokreślona; DCR – wskaźnik kontroli choroby; CBR – wskaźnik korzyści klinicznej

a) Raportowane przez autorów badania;

b) Brak CR/brak PD wynikał z braku mierzalnej zmiany docelowej wg IRC

Tabela 10.

Czas trwania odpowiedzi w populacji ogólnej (ITT) w badaniu RATIONALE-309

Data odcięcia danych	TIS + CTH		PLC + CTH		Porównanie	p ^a	Ref.
	N	Mediana [95% CI], mies.	N	Mediana [95% CI], mies.	HR [95% CI]		
DoR w ocenie IRC							
26.03.2021 r.	131	8,5 [6,5; NE]	132	6,1 [4,7; 6,2]	bd	bd	[12]
DoR w ocenie INV							
26.03.2021 r.	131	10,6 [6,9; NE]	132	6,2 [6,0; 6,7]	bd	bd	[12]

IRC – niezależny komitet oceniający; INV – badacz; NE – niemożliwe do oceny

a) Raportowane przez autorów badania

6.1.4. Przeżycie całkowite (OS)

Mediana OS była numerycznie dłuższa w grupie TIS+CTH niż w grupie PLC+CTH, jednak różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej (Tabela 11). Warto jednak zaznaczyć, że w badaniu RATIONALE-309 dopuszczano możliwość zastosowania monoterapii TIS w ramieniu PLC+CTH, w przypadku wystąpienia potwierdzonej progresji (*cross-over*). Z możliwości tej skorzystało 52% pacjentów. **Oznacza to, że uzyskane wyniki dotyczące OS mogą być zaburzone przez efekt *cross-over*, który mógł przyczynić się do wydłużenia OS w ramieniu PLC+CTH.** W konsekwencji rzeczywista różnica pomiędzy TIS+CTH a PLC+CTH mogła zostać osłabiona, co utrudnia jednoznaczną interpretację wpływu leczenia na OS. Jednocześnie warto podkreślić, iż wpływ terapii TIS+CTH na OS był szczegółowo analizowany przez EMA [6], a eksperci zaangażowani w ocenę wskazali, że pomimo braku wykazania istotności statystycznej w tym zakresie, uzyskane wyniki należy uznać za klinicznie istotne. Co również istotne, korzyści z zastosowania TIS+CTH w zakresie OS potwierdziły również niektóre analizy wrażliwości (uwzględniające *cross-over*), w których wykazywano istotną statystycznie przewagę TIS+CTH nad CTH.

Dodatkowo, analizy przeprowadzone w podgrupach wykazały, że czynniki demograficzne i kliniczne analizowane przez autorów badania nie wpływały na skuteczność TIS+CTH. Wprawdzie w niektórych podgrupach (np. PD-L1 $\geq$ 1%) obserwowano istotną statystycznie przewagę TIS+CTH nad PLC+CTH, niemniej nie stwierdzono istotnej statystycznie interakcji dla żadnej z analizowanych podgrup (Rysunek 7).

Tabela 11.

Przeżycie całkowite w ocenie badacza w populacji ogólnej (ITT) w badaniu RATIONALE-309

Punkt końcowy	Data odcięcia danych	TIS + CTH		PLC + CTH		Porównanie	p ^a	Ref.
		N	Mediana [95% CI], mies.	N	Mediana [95% CI], mies.	HR [95% CI]		
OS	8.12.2023 r.	131	45,3 [33,4; NE]	132	31,8 [25,0; NE]	0,73 [0,51; 1,05] ^b	bd	[6, 14]
						0,74 [0,52; 1,06] ^c		[6]
		131	45,3 [33,4; NE]	132	23,0 [18,1; 31,6]	0,56 [0,27; 1,19] ^d	bd	[14]
		131	45,3 [33,4; NE]	132	27,0 [20,0; 36,8]	0,62 [0,40; 0,97]^e		

NE – niemożliwe do oceny

a) Raportowane przez autorów badania

b) Ze stratyfikacją ze względu na płeć (mężczyzna vs kobieta) oraz status przerzutów do wątroby (tak vs nie)

c) Bez stratyfikacji

d) Po dostosowaniu do cross-over metodą *rank-preserving structural failure time* (RPSFTM), ze stratyfikacją

e) Po dostosowaniu do cross-over metodą dwustopniową, ze stratyfikacją

Tabela 12.

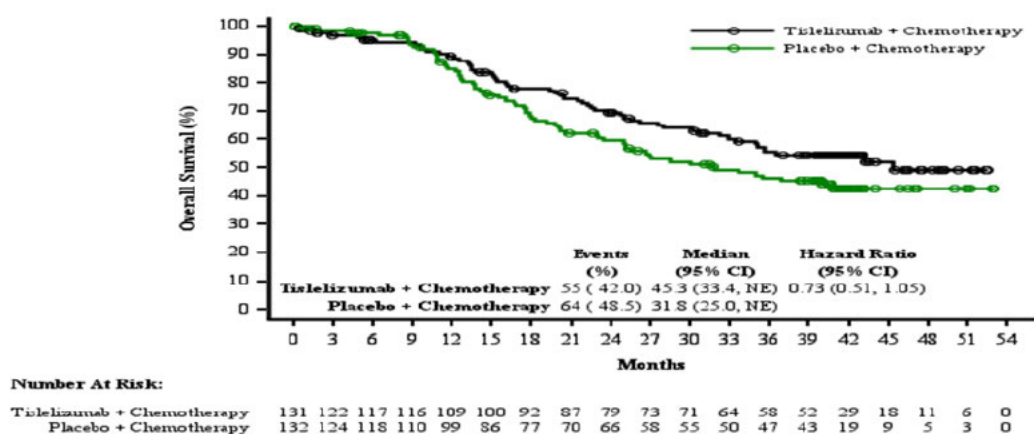
Odsetek przeżyć całkowitych w ocenie badacza w populacji ogólnej (ITT) w badaniu RATIONALE-309

Punkt końcowy	Data odcięcia danych	OB [mies.]	TIS + CTH	PLC + CTH	p ^a	Ref.
			% [95% CI]	% [95% CI]		
OS	08.12.2023 r.	6	95,3 [89,9; 97,9]	97,6 [92,9; 99,2]	bd	[6]
		12	89,6 [82,8; 93,8]	84,9 [77,1; 90,2]	bd	[6, 14]
		24	69,4 [60,4; 76,8]	59,6 [50,1; 67,9]	bd	[6, 14]
		36	55,6 [46,0; 64,1]	46,4 [36,9; 55,3]	bd	[14]
		48	49,2 [38,0; 59,5]	42,7 [33,2; 51,9]	bd	[6]

a) Raportowane przez autorów badania

Rysunek 6.

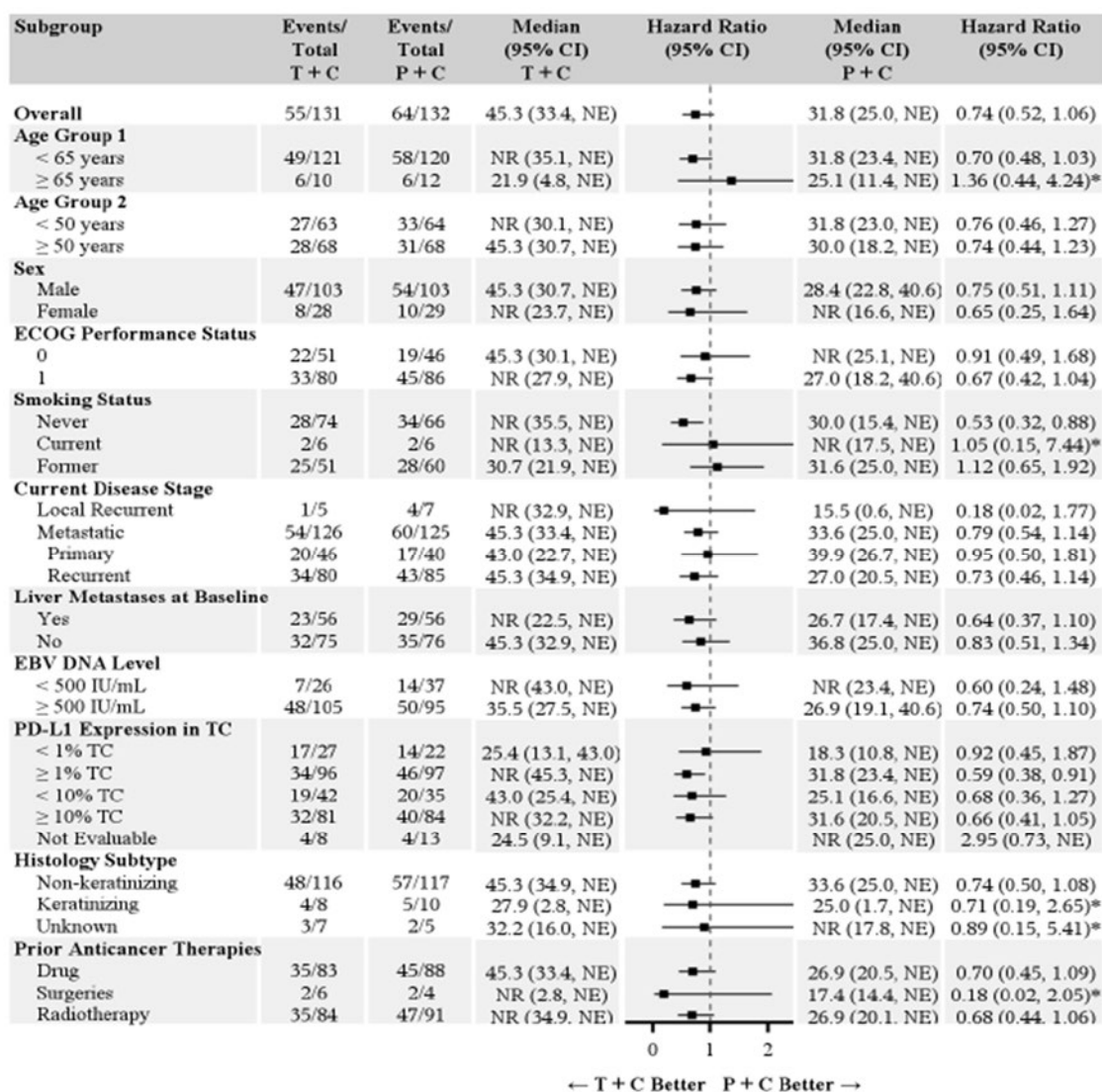
Przeżycie całkowite w ocenie badacza w populacji ogólnej (ITT) w badaniu RATIONALE-309 [6]



Data odcięcia danych: 08.12.2023 r.

Rysunek 7.

Przeżycie całkowite w ocenie badacza w podgrupach w badaniu RATIONALE-309 [6]



Wyniki p dla testu interakcji (obliczenia własne): wiek grupa 1 (<65, ≥65) – 0,278; wiek grupa 2 (<50, ≥50) – 0,942; płeć – 0,780; status sprawności wg ECOG – 0,426; status palenia tytoniu – 0,133; stopień zaawansowania choroby – 0,566; przerzuty do wątroby – 0,481; poziom DNA EBV – 0,677; ekspresja PD-L1 – bd; typ histologiczny – 0,979; uprzednia terapia przeciwnowotworowa – 0,560

Data odciążenia danych: 08.12.2023 r.

P+C – placebo w skojarzeniu z chemioterapią, T+C – tislelizumab w skojarzeniu z chemioterapią

6.1.5. Jakość życia

Pacjenci biorący udział w badaniu RATIONALE-309 oceniali jakość życia za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-H&N35 oraz EORTC QLQ-C30. Uzyskane wyniki wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy TIS+CTH a PLC+CTH, w zakresie jakości życia, co oznacza, że dodanie TIS do CTH nie wiązało się z pogorszeniem analizowanych obszarów. Wyjątek pod tym względem stanowi ocena bólu w 8. cyklu leczenia, w przypadku której wykazano istotną statystycznie przewagę TIS+CTH nad PLC+CTH (Tabela 13). Nie stwierdzono również istotnych statystycznie różnic pomiędzy TIS+CTH a PLC+CTH w zakresie czasu do pogorszenia objawów (Tabela 14).

Tabela 13.

Zmiana jakości życia względem wartości wyjściowych w populacji ogólnej (ITT) w badaniu RATIONALE-309

Domena	Cykl leczenia	Data odcięcia danych	TIS + CTH		PLC + CTH		Porównanie	p ^a	Ref.
			N	LSM [95%CI]	N	LSM [95%CI]	MD [95% CI] ^a		
Zmiana jakości życia względem wartości wyjściowych mierzona kwestionariuszem EORTC QLQ-H&N35									
Objawy	4	26.03.2021 r.	131	-0,90 [-1,91; 0,11]	132	-1,25 [-2,25; -0,25]	0,35 [-0,95, 1,65]	0,60	[13]
	8	26.03.2021 r.	131	-1,70 [-2,85; -0,56]	132	-1,42 [-2,59; -0,25]	-0,28 [-1,81, 1,24]	0,71	[13]
		08.12.2023 r.	131	-1,66 [-2,80; -0,52]	132	-1,43 [-2,60; -0,26]	-0,23 [-1,86, 1,40] ^b	bd	[6]
Ból	4	26.03.2021 r.	131	-0,79 [-2,25; 0,66]	132	-0,81 [-2,23; 0,62]	0,01 [-1,87; 1,90]	0,99	[13]
	8	26.03.2021 r.	131	-2,82 [-4,21; -1,43]	132	-0,45 [-1,88; 0,98]	-2,37 [-4,21; -0,53] ^a	0,01	[13]
		08.12.2023 r.	131	-2,78 [-4,16; -1,40]	132	-0,38 [-1,81; 1,05]	-2,40 [-4,39; -0,41] ^b	bd	[6]
Zaburzenia związane ze zmysłami	4	26.03.2021 r.	131	-0,60 [-2,85; 1,65]	132	1,00 [-1,21; 3,20]	-1,60 [-4,51; 1,32]	0,28	[13]
	8	26.03.2021 r.	131	-2,86 [-5,09; -0,63]	132	-0,01 [-2,31; 2,28]	-2,84 [-5,82; 0,13]	0,06	[13]
		08.12.2023 r.	131	-2,86 [-5,07; -0,64]	132	-0,11 [-2,40; 2,17]	-2,75 [-5,93; 0,43] ^b	bd	[6]
Zaburzenia mowy	4	26.03.2021 r.	131	-0,98 [-2,47; 0,51]	132	-0,44 [-1,90; 1,02]	-0,54 [-2,49; 1,41]	0,59	[13]
	8	26.03.2021 r.	131	-0,69 [-2,41; 1,02]	132	0,26 [-1,50; 2,02]	-0,96 [-3,30; 1,38]	0,42	[13]
		08.12.2023 r.	131	-0,70 [-2,41; 1,01]	132	0,22 [-1,54; 1,98]	-0,92 [-3,37; 1,53] ^b	bd	[6]
Zmiana jakości życia względem wartości wyjściowych mierzona kwestionariuszem EORTC QLQ-C30									
GHS/QoL	4	26.03.2021 r.	131	-2,46 [-6,13; 1,20]	132	-0,55 [-4,12; 3,02]	-1,92 [-6,70; 2,87]	0,43	[13]
	8	26.03.2021 r.	131	2,55 [-1,16; 6,25]	132	3,03 [-0,79; 6,85]	-0,48 [-5,49; 4,52]	0,85	[13]
		08.12.2023 r.	131	2,72 [-0,98; 6,43]	132	3,03 [-0,80; 6,86]	-0,31 [-5,64; 5,02] ^b	bd	[6]
Funkcjonowanie fizyczne	4	26.03.2021 r.	131	-2,93 [-4,99; -0,86]	132	-2,48 [-4,51; -0,45]	-0,44 [-3,10; 2,21]	0,74	[13]
	8	26.03.2021 r.	131	-2,76 [-4,97; -0,56]	132	-1,33 [-3,58; 0,92]	-1,44 [-4,37; 1,50]	0,34	[13]
		08.12.2023 r.	131	-2,82 [-5,01; -0,62]	132	-1,37 [-3,62; 0,87]	-1,45 [-4,59; 1,69] ^b	bd	[6]
Zmęczenie	4	26.03.2021 r.	131	5,17 [2,16; 8,18]	132	2,93 [-0,05; 5,90]	2,24 [-1,68; 6,16]	0,26	[13]
	8	26.03.2021 r.	131	1,21 [-1,98; 4,39]	132	-1,66 [-4,95; 1,63]	2,87 [-1,42; 7,15]	0,19	[13]

EORTC QLQ-H&N35: wyższe wyniki wskazują na pogorszenie stanu; **EORTC QLQ-C30:** wyższe wyniki w skalach GHS/QoL oraz funkcjonowania wskazują na lepszą jakość życia, natomiast wyższe wyniki w skalach objawów sugerują pogorszenie jakości życia;

LSM, średnia najmniejszych kwadratów; MD – średnia różnica; GHS/QoL – ogólny stan zdrowia/jakość życia

a) Raportowane przez autorów badania

b) Obliczenia własne

Tabela 14.

Czas do pogorszenia jakości życia w populacji ogólnej (ITT) w badaniu RATIONALE-309

Domena	Data odcięcia danych	TIS + CTH		PLC + CTH		Porównanie		p ^a	Ref.
		N	Mediana [95% CI], mies.	N	Mediana [95% CI], mies.	HR [95% CI]			
Zmiana jakości życia mierzona kwestionariuszem EORTC QLQ-H&N35									
Objawy	26.03.2021 r.	125	NR [NE; NE]	128	NR [NE; NE]	1,522 [0,363; 6,387] ^b	0,5633	[13]	
	8.12.2023 r.	125 ^c	NR	130 ^c	NR	bd	bd	[6]	
Ból	26.03.2021 r.	125	NR [NE; NE]	128	NR [NE; NE]	0,993 [0,446; 2,211] ^b	0,9872	[13]	
	08.12.2023 r.	bd	bd	bd	bd	0,94 [0,432; 2,032]	bd	[6]	
	26.03.2021 r.	125	NR [NE; NE]	128	16,4 [NE; NE]	0,965 [0,578; 1,611] ^b	0,8834	[13]	

Domena	Data odcięcia danych	TIS + CTH		PLC + CTH		Porównanie	p ^a	Ref.
		N	Mediana [95% CI], mies.	N	Mediana [95% CI], mies.	HR [95% CI]		
Zaburzenia związane ze zmysłami	08.12.2023 r.	bd	bd	bd	bd	0,99 [0,600; 1,640]	bd	[6]
Zaburzenia mowy	26.03.2021 r.	125	NR [NE; NE]	128	NR [NE; NE]	0,854 [0,287; 2,545] ^b	0,7767	[13]
	08.12.2023 r.	bd	bd	bd	bd	0,74 [0,266; 2,083]	bd	[6]
Zmiana jakości życia mierzona kwestionariuszem EORTC QLQ-C30								
GHS/QoL	26.03.2021 r.	125	NR [NE; NE]	128	NR [NE; NE]	0,784 [0,502; 1,222] ^b	0,2785	[13]
	08.12.2023 r.	125 ^c	NR	128 ^c	NR	0,78 [0,500; 1,206]	bd	[6]
Funkcjonowanie fizyczne	26.03.2021 r.	125	NR [NE; NE]	128	NR [NE; NE]	0,963 [0,595; 1,558] ^b	0,8865	[13]
	08.12.2023 r.	bd	bd	bd	bd	0,97 [0,607; 1,536]	bd	[6]
Zmęczenie	26.03.2021 r.	bd	13,1 [2,1; NE]	bd	10,8 [10,8; NE]	1,368 [0,931; 2,011] ^b	0,1173	[13]

NE – niemożliwe do oszacowania lub oceny; NR – nie osiągnięto wyniku; GHS/QoL - ogólny stan zdrowia/jakość życia

a) Raportowane przez autorów badania

b) Ze stratyfikacją ze względu na płeć (mężczyzna vs kobieta) oraz status przerzutów do wątroby (tak vs nie)

c) Obliczenia własne

6.1.6. Bezpieczeństwo

W badaniu RATIONALE-309 dla większości punktów końcowych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy TIS+CTH a PLC+CTH w zakresie ogólnego profilu bezpieczeństwa, w tym w zakresie zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE) ogółem i ≥ 3 . stopnia, ciężkich TEAE, a także zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE). Stosowanie TIS+CTH wiązało się jednak z wyższym ryzykiem TEAE związanych z układem odpornościowym ogółem, należy jednak zauważyć, że większość zdarzeń miała łagodne lub umiarkowane nasilenie, gdyż nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie TEAE związanych z układem odpornościowym ≥ 3 . stopnia (Tabela 15).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie szczegółowego profilu bezpieczeństwa pomiędzy TIS+CTH a PLC+CTH, w tym dla szczegółowych TEAE ≥ 3 . stopnia występujących u $\geq 5\%$ pacjentów w którymkolwiek ramieniu (Tabela 16). Wyjątek stanowiło ryzyko wystąpienia nudności dowolnego stopnia, które było istotnie niższe w grupie TIS+CTH. Z kolei zwiększone ryzyko w ramieniu TIS+CTH odnotowano wyłącznie w odniesieniu do takich zdarzeń jak gorączka, niedoczynność tarczycy oraz kaszel i kaszel produktywny dowolnego stopnia.

Tabela 15.
Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu RATIONALE-309

Punkt końcowy	TIS + CTH	PLC + CTH	Porównanie		p ^b	Ref.
	n/N ^a (%)	n/N ^a (%)	RR [95% CI]	RD/NN(T)(H) [95% CI]		
TEAE						
TEAE ogółem	133/133 (100)	129/130 (99)	1,01 [0,99; 1,03]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd	[6, 14]
TEAE ≥3. stopnia	113/133 (85)	111/130 (85)	1,00 [0,90; 1,10]	-0,004 [-0,09; 0,08]	bd	[6, 14]
Ciężkie TEAE	47/133 (35)	46/130 (35)	1,00 [0,72; 1,38]	-0,0005 [-0,12; 0,12]	bd	[6, 14]
TEAE prowadzące do zgonu	6/133 (5)	2/130 (2)	2,93 [0,60; 14,26]	0,03 [-0,01; 0,07]	bd	[6, 14]
TEAE prowadzące do zaprzestania leczenia	22/133 (17)	14/130 (11)	1,54 [0,82; 2,87]	0,06 [-0,02; 0,14]	bd	[6, 14]
TEAE prowadzące do modyfikacji dawki	97/133 (73)	93/130 (72)	1,02 [0,88; 1,18]	0,01 [-0,09; 0,12]	bd	[6, 14]
Reakcje związane z infuzją	5/133 (4)	6/130 (5)	0,81 [0,25; 2,60]	-0,01 [-0,06; 0,04]	bd	[14]
	7/133 (5)	9/130 (7)	0,76 [0,29; 1,98]	-0,02 [-0,07; 0,04]	bd	[6]
Reakcje związane z infuzją ≥3. stopnia	0/133 (0)	0/130 (0)	NE	NE	bd	[6]
TEAE związane z układem odpornościowym	71/133 (53)	49/130 (38)	1,42 [1,08; 1,86]	NNH = 6 [3; 26]	bd	[6, 14]
TEAE związane z układem odpornościowym ≥3. stopnia	6/133 (5)	1/130 (1)	5,86 [0,72; 48,04]	0,04 [-0,001; 0,08]	bd	[6, 14]
Ciężkie TEAE związane z układem odpornościowym	5/133 (4)	1/130 (1)	4,89 [0,58; 41,26]	0,03 [-0,01; 0,07]	bd	[14]
TRAE						
TRAE ogółem	133/133 (100)	129/130 (99)	1,01 [0,99; 1,03]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd	[6]
TRAE ≥3. stopnia	102/133 (77)	109/130 (84)	0,91 [0,81; 1,03]	-0,07 [-0,17; 0,02]	bd	[6]
Ciężkie TRAE	31/133 (23)	39/130 (30)	0,78 [0,52; 1,16]	-0,07 [-0,17; 0,04]	bd	[6]
TRAE prowadzące do zgonu ^c	2/133 (2)	2/130 (2)	0,98 [0,14; 6,84]	-0,0003 [-0,03; 0,03]	bd	[6]
TRAE prowadzące do zaprzestania leczenia	17/133 (13)	12/130 (9)	1,38 [0,69; 2,78]	0,04 [-0,04; 0,11]	bd	[6]
TRAE prowadzące do modyfikacji dawki	90/133 (68)	92/130 (71)	0,96 [0,81; 1,12]	-0,03 [-0,14; 0,08]	bd	[6]

Data odciążenia danych: 08.12.2023 r.

NE – niemożliwe do oszacowania lub oceny; TEAE – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia; TRAE – zdarzenie niepożądane związane z leczeniem

a) W analizie bezpieczeństwa do grupy TIS+CTH włączono dwóch pacjentów zrandomizowanych do ramienia PLC+CTH, którym błędnie podano TIS zamiast PLC;

b) Raportowane przez autorów badania;

c) Związane z TIS 1/133 (1) lub PLC 1/130 (1); związane z jakimkolwiek składnikiem schematu chemioterapii: 2/133 (2) w grupie TIS+CTH oraz 2/130 (2) w grupie PLC+CTH

Tabela 16.
Szczegółowe zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu RATIONALE-309

Punkt końcowy	TIS + CTH	PLC + CTH	Porównanie		p ^b	Ref.
	n/N ^a (%)	n/N ^a (%)	RR [95% CI]	RD / NNT(H) [95% CI]		
TEAE ogółem występujące u ≥ 15% pacjentów w którymkolwiek ramieniu						
Anemia	116/133 (87)	118/130 (91)	0,96 [0,88; 1,05]	-0,04 [-0,11; 0,04]	bd	[6, 14]
Zmniejszenie ilości białych krwinek	82/133 (62)	82/130 (63)	0,98 [0,81; 1,18]	-0,01 [-0,13; 0,10]	bd	[6, 14]
Zmniejszenie ilości neutrofili	82/133 (62)	77/130 (59)	1,04 [0,86; 1,27]	0,02 [-0,09; 0,14]	bd	[6, 14]
Nudności	78/133 (59)	94/130 (72)	0,81 [0,68; 0,97]	NNT = 8 [4; 44]	bd	[6, 14]
Zmniejszenie ilości płytek krwi	72/133 (54)	80/130 (62)	0,88 [0,72; 1,08]	-0,07 [-0,19; 0,04]	bd	[6, 14]
Zmniejszenie apetytu	64/133 (48)	65/130 (50)	0,96 [0,75; 1,23]	-0,02 [-0,14; 0,10]	bd	[6, 14]
Wymioty	55/133 (41)	69/130 (53)	0,78 [0,60; 1,01]	-0,12 [-0,24; 0,003]	bd	[6, 14]
Zaparcia	46/133 (35)	60/130 (46)	0,75 [0,56; 1,01]	-0,12 [-0,23; 0,002]	bd	[6, 14]
Neutropenia	47/133 (35)	38/130 (29)	1,21 [0,85; 1,72]	0,06 [-0,05; 0,17]	bd	[6, 14]
Leukopenia	46/133 (35)	45/130 (35)	1,00 [0,72; 1,39]	-0,0003 [-0,12; 0,11]	bd	[14]
Wysypka	34/133 (26)	29/130 (22)	1,15 [0,74; 1,77]	0,03 [-0,07; 0,14]	bd	[6, 14]
Niedoczynność tarczycy	41/133 (31)	20/130 (15)	2,00 [1,24; 3,23]	NNH = 7 [4; 19]	bd	[6, 14]
Zwiększenie ALT	38/133 (29)	27/130 (21)	1,38 [0,89; 2,11]	0,08 [-0,03; 0,18]	bd	[6, 14]
Hiponatremia	41/133 (31)	37/130 (28)	1,08 [0,75; 1,57]	0,02 [-0,09; 0,13]	bd	[6, 14]
Zwiększenie AST	39/133 (29)	31/130 (24)	1,23 [0,82; 1,84]	0,05 [-0,05; 0,16]	bd	[6, 14]
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	32/133 (24)	23/130 (18)	1,36 [0,84; 2,19]	0,06 [-0,03; 0,16]	bd	[6, 14]
Złe samopoczucie	29/133 (22)	31/130 (24)	0,91 [0,59; 1,43]	-0,02 [-0,12; 0,08]	bd	[6, 14]
Gorączka	35/133 (26)	13/130 (10)	2,63 [1,46; 4,74]	NNH = 6 [3; 13]	bd	[6, 14]
Hipokaliemia	30/133 (23)	30/130 (23)	0,98 [0,63; 1,52]	-0,01 [-0,11; 0,10]	bd	[6, 14]
Świąd	29/133 (22)	18/130 (14)	1,57 [0,92; 2,69]	0,08 [-0,01; 0,17]	bd	[6, 14]
Hipokalcemia	25/133 (19)	17/130 (13)	1,44 [0,82; 2,53]	0,06 [-0,03; 0,15]	bd	[6, 14]
Hipomagnezemia	22/133 (17)	16/130 (12)	1,34 [0,74; 2,44]	0,04 [-0,04; 0,13]	bd	[6, 14]
Hipoestezja	20/133 (15)	20/130 (15)	0,98 [0,55; 1,73]	-0,003 [-0,09; 0,08]	bd	[6, 14]
Hipoalbuminemia	22/133 (17)	29/130 (22)	0,74 [0,45; 1,22]	-0,06 [-0,15; 0,04]	bd	[6, 14]
Ból pleców	23/133 (17)	18/130 (13)	1,25 [0,71; 2,20]	0,03 [-0,05; 0,12]	bd	[6, 14]
Zawroty głowy	23/133 (17)	19/130 (15)	1,18 [0,68; 2,07]	0,03 [-0,06; 0,12]	bd	[6, 14]
Hiperurykemia	24/133 (18)	25/130 (19)	0,94 [0,57; 1,56]	-0,01 [-0,11; 0,08]	bd	[6, 14]
Zakażenie górnych dróg oddechowych	22/133 (17)	12/130 (9)	1,79 [0,93; 3,47]	0,07 [-0,01; 0,15]	bd	[6, 14]
Biegunka	21/133 (16)	14/130 (11)	1,47 [0,78; 2,76]	0,05 [-0,03; 0,13]	bd	[6, 14]
Kaszel	29/133 (22)	13/130 (10)	2,18 [1,19; 4,00]	NNH = 8 [4; 32]	bd	[14]
Kaszel produktywny	22/133 (17)	10/130 (8)	2,15 [1,06; 4,36]	NNH = 11 [6; 95]	bd	[14]

Punkt końcowy	TIS + CTH	PLC + CTH	Porównanie		p ^b	Ref.
	n/N ^a (%)	n/N ^a (%)	RR [95% CI]	RD / NNT(H) [95% CI]		
Zmniejszenie liczby limfocytów	19/133 (14)	24/130 (18)	0,77 [0,45; 1,34]	-0,04 [-0,13; 0,05]	bd	[14]
Hipochloremia	16/133 (12)	22/130 (17)	0,71 [0,39; 1,29]	-0,05 [-0,13; 0,04]	bd	[14]
Ból głowy	15/133 (11)	23/130 (18)	0,64 [0,35; 1,17]	-0,06 [-0,15; 0,02]	bd	[14]
TEAE ≥ 3. stopnia występujące u ≥ 5% pacjentów w którymkolwiek ramieniu						
Anemia	41/133 (31)	43/130 (33)	0,93 [0,65; 1,33]	-0,02 [-0,14; 0,09]	bd	[6, 14]
Zmniejszenie ilości białych krwinek	40/133 (30)	51/130 (39)	0,77 [0,55; 1,07]	-0,09 [-0,21; 0,02]	bd	[6, 14]
Zmniejszenie ilości neutrofilii	39/133 (29)	49/130 (38)	0,78 [0,55; 1,10]	-0,08 [-0,20; 0,03]	bd	[6, 14]
Neutropenia	30/133 (23)	23/130 (18)	1,27 [0,78; 2,07]	0,05 [-0,05; 0,15]	bd	[6, 14]
Leukopenia	29/133 (22)	20/130 (15)	1,42 [0,85; 2,37]	0,06 [-0,03; 0,16]	bd	[6, 14]
Zmniejszenie ilości płytek krwi	27/133 (20)	33/130 (25)	0,80 [0,51; 1,25]	-0,05 [-0,15; 0,05]	bd	[6, 14]
Zmniejszenie ilości leukocytów	14/133 (11)	18/130 (14)	0,76 [0,39; 1,46]	-0,03 [-0,11; 0,05]	bd	[6, 14]
Hipokaliemia	7/133 (5)	8/130 (6)	0,86 [0,32; 2,29]	-0,01 [-0,07; 0,05]	bd	[6, 14]
Trombocytopenia	6/133 (5)	10/130 (8)	0,59 [0,22; 1,57]	-0,03 [-0,09; 0,03]	bd	[6, 14]

Data odcięcia danych: 08.12.2023 r.; ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa

a) W analizie bezpieczeństwa do grupy TIS+CTH włączono dwóch pacjentów zrandomizowanych do ramienia PLC+CTH, którym błędnie podano TIS zamiast PLC;

a) Raportowane przez autorów badania

6.2. Wyniki badania z rzeczywistej praktyki klinicznej

W badaniu He 2024 w którym wzięło udział 44 pacjentów leczonych TIS+CTH, mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 15,4 mies., natomiast odsetek przeżyć wolnych od progresji po 12, 18 i 24 mies. wyniósł odpowiednio 52%, 18% i 9%. Z kolei, odsetek ORR wyniósł 77% (Tabela 17).

Tabela 17.
Wyniki badania He 2024

Punkt końcowy	TIS+CTH			Ref.
PFS	Mediana OB (IQR), mies.	N	Mediana [95% CI], mies.	[17]
	23,0 (21,5; NA)	44	15,4 [12,1; NA]	
	OB, mies.		% [95% CI]	
	12		52 [37; 68]	
	18		18 [8; 33]	
	24		9 [3; 22]	
ORR	% [95% CI]			
	77 [62; 89]			

7. Opracowania wtórne

W wyniku przeprowadzonego przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono 5 przeglądów systematycznych oceniające skuteczność i/lub bezpieczeństwo TIS+CTH, w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z nawrotowym (niekwalifikującym się do zabiegu chirurgicznego ani radioterapii) lub przerzutowym rakiem NPC. Charakterystyki oraz główne wnioski opracowań wtórnych przedstawiono poniżej (Tabela 18). Szczegółowa ocena wiarygodności odnalezionych opracowań wtórnych znajduje się w Aneksie (A.3.2).

Tabela 18.
Charakterystyka i wyniki opracowań wtórnych

Akronim	Cel przeglądu	Metodyka przeglądu	Wyniki przeglądu	AMSTAR II
Han 2023 [19]	Meta-analiza sieciowa i ocena efektywności kosztowej immunochemioterapii stosowanych w I linii leczenia R/M NPC <i>[Z uwagi na zakres niniejszej analizy w opisie uwzględniono jedynie informacje nt. przeglądu systematycznego oraz meta-analizy sieciowej]</i>	Populacja: Pacjenci z R/M NPC w I linii leczenia Oceniane interwencje: TIS+CTH ^a , CAM+CTH ^a , TORI+CTH ^a , PLC+CTH ^a Metodyka: RCT fazy III/IV Przeszukane źródła danych: PubMed, EMBASE, Web of Science, Cochrane Library, clinicalTrials.gov (do 10.01.2023 r.) oraz ASCO, ESMO, AACR (2017-2022) Analiza danych: Ilościowa (przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową) Sponsor: Natural Science Foundation of Sichuan province (Grant No. 2022NSFSC1520)	Liczba uwzględnionych badań (N pacjentów): 3 (815) Główne wnioski: - Immuchochemioterapia w I linii leczenia zapewniła istotną przewagę w zakresie PFS i OS w porównaniu z PLC+CTH u pacjentów z R/M NPC - Wyniki meta-analizy sieciowej wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie OS i PFS pomiędzy analizowanymi immunochemioterapiami	Krytycznie niska
Sun 2024 [22]	Skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów PD-1 w połączeniu z chemioterapią jako leczenia I linii R/M NPC	Populacja: Pacjenci z R/M NPC w I linii leczenia Oceniane interwencje: TIS+CTH ^a , CAM+CTH ^a , TORI+CTH ^a , PLC+CTH Metodyka: RCT fazy II/III Przeszukane źródła danych: PubMed, Web of Science, EMBASE, Cochrane Library (do 02.2023 r.) oraz referencje wyszukanych badań, abstrakty konferencyjne Analiza danych: Ilościowa (przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową)	Liczba uwzględnionych badań (N pacjentów): 3 (815) Główne wnioski: - Inhibitory PD-1 w połączeniu z GP jako leczenie I linii R/M NPC zapewniają korzystniejsze wyniki przeżycia niż PLC+CTH, przy porównywalnej toksyczności - Spośród analizowanych terapii, TIS+CTH zapewnia największe korzyści w porównaniu z PLC+CTH w zakresie skuteczności: PFS, 12-mies. % PFS, ORR, a także bezpieczeństwa: AE	Krytycznie niska

Akronim	Cel przeglądu	Metodyka przeglądu	Wyniki przeglądu	AMSTAR II
		Sponsor: Przegląd niezależny	≥ 3 st., TRAE ≥ 3 st. oraz SAE, w tym związanych z leczeniem Na podstawie wyników meta-analizy, autorzy wnioskują, że TIS+CTH może być najlepszym wyborem terapeutycznym spośród analizowanych immunochemioterapii w leczeniu I linii pacjentów z R/M NPC	
Cai 2025 [18]	Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia I linii R/M NPC	Populacja: Pacjenci z R/M NPC w I linii leczenia Oceniane interwencje: TIS+CTH ^a , CAM+CTH ^a , TORI+CTH ^a , RTH+PF, CTH ^a , BEV+CP, CP, PF Metodyka: RCT fazy II/III Przeszukane źródła danych: PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov oraz ASCO, ESMO, CSCO (do 01.03.2024 r.) Analiza danych: Ilościowa (przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową) Sponsor: National Natural Science Foundation of China (Grant No. 82260784). Qihuang High‐level Talent Team Training Projects of Guangxi University of Chinese Medicine: Traditional Chinese Medicine Zhuang Yao Medicine Anti‐Tumor Pharmacological Mechanism Research and Characteristic Formulation Development Innovation Team. No: 202414. Guangxi International Zhuang Medicine Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine Talent Innovation Team. No: GZCX20231202. Guangxi International Zhuang Medical Hospital Advantageous Discipline Project (No. 2023103)	Liczba uwzględnionych badań (N pacjentów): 7 (1495) Główne wnioski: - Skojarzenie CTH z inhibitorami PD-1 wykazało istotną poprawę w zakresie OS, PFS i ORR w porównaniu z pozostałymi analizowanymi terapiami - TIS+CTH wykazało najlepsze wyniki w zakresie PFS, OS i ORR u pacjentów z R/M NPC - Dodanie inhibitorów PD-1 do standardowej CTH (GEM+CIS) nie spowodowało istotnego zwiększenia toksyczności	Krytycznie niska
Qiu 2025 [21]	Skuteczność, bezpieczeństwo i ocena efektywności kosztowej immunochemioterapii w leczeniu R/M NPC [Z uwagi na zakres niniejszej analizy w opisie uwzględniono jedynie informacje nt. przeglądu systematycznego oraz meta-analizy sieciowej]	Populacja: Pacjenci z R/M NPC w I linii leczenia Oceniane interwencje: TIS+CTH ^a , CAM+CTH ^a , TORI+CTH ^a , PLC+CTH ^a Metodyka: RCT fazy III Przeszukane źródła danych: PubMed, Embase, the Cochrane Library, ClinicalTrials.gov (do 20.06.2025) oraz materiały z corocznych konferencji (AACR) Analiza danych: Ilościowa (przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową) Sponsor: Jiangsu Province Entrepreneurship and Innovation Doctoral Talent Program (No. 2019303073386ER19, to S.Z.) i National Natural Science Foundation of China (No. 82003235, to S.Z.)	Liczba uwzględnionych badań (N pacjentów): 3 (815) Główne wnioski: - Wyniki meta-analizy sieciowej wskazują na brak istotnych różnic pomiędzy porównywanymi immunochemioterapiami, niemniej oszacowane prawdopodobieństwo bycia najlepszą opcją terapeutyczną, obliczone na podstawie pola powierzchni pod krzywą rankingową, sugeruje, że TIS+CTH zajmuje najwyższą pozycję pod względem skuteczności (PFS, OS, ORR) oraz bezpieczeństwa - TIS+CTH oraz TORI+CTH nie zwiększają ryzyka wystąpienia AE w porównaniu z CTH	Krytycznie niska

Akronim	Cel przeglądu	Metodyka przeglądu	Wyniki przeglądu	AMSTAR II
Manoharan 2026 [20]	Skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów punktów kontrolnych w LA i R/M NPC	Populacja: Pacjenci z LA lub R/M NPC Oceniane interwencje: TIS+CTH, CAM+CTH, SIN+CTH; PEM+CTH, TORI+CTH Metodyka: RCT fazy III Przeszukane źródła danych: PubMed/MEDLINE, ScienceDirect, Google Scholar, Google (do 28.04.2025) oraz manuskrypty opublikowane przed recenzją (preprint) i referencje wyszukanych badań Analiza danych: Jakościowa Sponsor: Ministry of Health, Malaysia project grant (Grant no. NMRR-24-01431-SXW)	Liczba uwzględnionych badań (N pacjentów): 7 (2 373) Główne wnioski: - Skojarzenie inhibitorów punktów kontrolnych ze standardową CTH oferuje największy potencjał poprawy PFS u pacjentów z R/M NPC - Spośród włączonych badań jedynie dla TIS+CTH oraz TORI+CTH w R/M NPC odnotowano pozytywne wyniki w zakresie OS - Dane z RATIONALE-309 dla TIS+CTH sugerują korzystny trend w zakresie OS (mediana okresu obserwacji 15 mies.), niemniej dłuższy okres obserwacji pozwoliłby na pełniejszą ocenę tego efektu - Większość badań wykazała, że zdarzenia niepożądane ≥ 3. stopnia można było skutecznie kontrolować	Krytycznie niska

RTH – radioterapia; PF – fluorouracyl z cisplatyną; BEV – bewacyzumab; CP – związki platyny z taksanami; TIS – tiselimuzab; CAM – camrelizumab; TORI – toripalimab; CTH – chemioterapia; RCT – randomizowane badanie kliniczne; PLC – placebo; SIN – sintilimab; PEM – pembrolizumab; AACR - American Association for Cancer Research; ASCO - American Society of Clinical Oncology; ESMO - European Society of Medical Oncology; CSCO - Chinese Society of Clinical Oncology; AE - zdarzenia niepożądane; R/M – nawrotowy lub przerzutowy; NPC - rak jamy nosowo-gardłowej; LA – miejscowo zaawansowany;

a) CTH zdefiniowana jako skojarzenie gemcytabiny z cisplatyną

8. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

8.1. Alerty bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa dokonano przeszukania alertów i komunikatów dotyczących stosowania tislelizumabu, gemcytabiny oraz cisplatyny opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (UPRL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Agencji Rejestracji Leków i Produktów Spożywczych Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA).

Przeszukania alertów i komunikatów dokonano 26.03.2026 r. Nie odnaleziono komunikatów oraz alertów bezpieczeństwa dla ww. substancji czynnych, nieuwzględnionych dotychczas w ChPL.

8.2. Raportowane działania niepożądane

W tabeli poniżej (Tabela 19) przedstawiono zgłoszone do bazy WHO działania niepożądane (ADR, *adverse drug reaction*) związane ze stosowaniem TIS, CIS i GEM. Dotychczas odnotowano łącznie: 623 ADR dla TIS (lata 2017-2026), 156 856 dla CIS (lata 1978-2026) oraz 99 353 dla GEM (lata 1994-2026).

Tabela 19.
Działania niepożądane raportowane w bazie WHO (VigiBase) dla poszczególnych opcji terapeutycznych, stan na dzień 26.03.2026 r.

Kategoria	TIS (2017-2026)	CIS (1978-2026)	GEM (1994-2026)
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	98	58 160	42 801
Zaburzenia sercowe	26	3 888	2 845
Choroby wrodzone, rodzinne i genetyczne	0	242	104
Zaburzenia błędnika i choroby uszu	0	2 321	381
Zaburzenia endokrynologiczne	19	686	178
Choroby oczu	5	1 048	774
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	127	40 179	16 638
Zaburzenia ogólne oraz stany w miejscu podania	90	23 872	19 437
Zaburzenia funkcji wątroby i dróg żółciowych	28	2 359	3 023
Zaburzenia układu odporności	8	1 976	816

Kategoria	TIS (2017-2026)	CIS (1978-2026)	GEM (1994-2026)
Zakażenia i zarażenia	75	8 138	6 143
Urazy, zatrucia, komplikacje proceduralne	21	4 781	3 647
Badania laboratoryjne	86	21 581	13 716
Zaburzenia metabolizmu i żywienia	40	12 647	5 172
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	25	3 295	2 841
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	22	4 560	5 029
Zaburzenia układu nerwowego	29	11 732	6 739
Ciąża, połóg i okołoporodowe	0	113	28
Problemy z produktem	0	119	118
Zaburzenia psychiczne	4	1 952	1 229
Zaburzenia funkcji nerek i dróg moczowych	14	7 207	3 046
Zaburzenia układu rozrodczego i choroby piersi	2	364	246
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	54	9 848	8 715
Choroby skóry i tkanki podskórnej	56	13 118	7 579
Okoliczności społeczne	0	142	101
Procedury chirurgiczne i medyczne	1	737	476
Choroby naczyniowe	17	6 306	4 223

9. Ograniczenia

- 1) Badanie RATIONALE-309 zostało przeprowadzone wyłącznie w populacji azjatyckiej (100% uczestników). Nie stanowi to jednak istotnego ograniczenia dla możliwości ekstrapolacji wyników, ponieważ wykazano porównywalność charakterystyki klinicznej pacjentów azjatyckich i europejskich z NPC w ramach wniosku rejestracyjnego, a EMA w oparciu o wspomniane badanie wydała zgodę na dopuszczenie TIS do obrotu w Europie. Ponadto należy również zauważyć, że dotychczas opublikowanych badaniach nad TIS, obejmujących różne wskazania nowotworowe, nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic w zakresie skuteczności TIS związanych z pochodzeniem etnicznym/rasowym [6].
- 2) Większość pacjentów w badaniu RATIONALE-309 w momencie włączenia do badania znajdowała się w stadium przerzutowym, a jedynie 4-6% pacjentów w stadium nawrotowym, stąd wnioskowanie o skuteczności TIS w tej grupie chorych obarczone jest niepewnością. Należy jednak podkreślić, że dostępne analizy podgrup, przeprowadzone w zależności od statusu zaawansowania choroby, nie wykazały istotnej statystycznie interakcji w podgrupach, co wskazuje na spójność efektu leczenia zarówno u chorych z nawrotem, jak i w stadium przerzutowym.
- 3) W badaniu RATIONALE-309 nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy TIS+CTH a PLC+CTH w zakresie przeżycia całkowitego. Warto jednak zaznaczyć, że w badaniu tym dopuszczano możliwość zastosowania monoterapii TIS w ramieniu PLC+CTH, w przypadku wystąpienia potwierdzonej progresji (*cross-over*), a to **oznacza, że uzyskane wyniki dotyczące OS mogą być zaburzone przez efekt *cross-over***. Jednocześnie eksperci EMA w toku oceny rejestracyjnej wskazali, że **pomimo braku wykazania istotności statystycznej w zakresie OS, uzyskane wyniki dla TIS+CTH należy uznać za istotne klinicznie** [6]. Co istotne, niektóre analizy wrażliwości (uwzględniające efekt *cross-over*) wskazywały na istotną statystycznie przewagę TIS+CTH nad CTH.
- 4) Podczas ekstrakcji danych z badania RATIONALE-309 napotkano niewielkie rozbieżności w raportowanych wynikach pomiędzy różnymi źródłami (w zakresie stratyfikacji wyniku HR dla PFS w ocenie INV), dla których nie udało się zidentyfikować przyczyny. W takiej sytuacji każdorazowo prezentowano oba wyniki wraz z źródłem pochodzenia danych. Wspomniane rozbieżności nie miały jednak wpływu na wnioskowanie.

10. Dyskusja

Celem niniejszej analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa TIS w skojarzeniu z CTH opartą na GEM+CIS względem zdefiniowanego komparatora. Przeprowadzona analiza problemu decyzyjnego wykazała, że odpowiednim komparatorem w populacji docelowej jest CTH standardowa, zdefiniowana jako skojarzenie GEM+CIS [3]. Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o systematyczny przegląd literatury zgodny z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. [1, 2], w ramach którego zidentyfikowano jedno wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie kliniczne fazy III – RATIONALE-309 oceniające skuteczność i bezpieczeństwo TIS+CTH w porównaniu do PLC+CTH, w I linii leczenia nawrotowego (niekwalifikującego się do zabiegu chirurgicznego w celu wyleczenia ani radioterapii) lub przerzutowego NPC. Badanie to zostało ukierunkowane na ocenę PFS w ocenie IRC, jako I-rzędowego punktu końcowego.

Wyniki głównego badania klinicznego - RATIONALE-309 - wskazują na wysoką skuteczność TIS+CTH w zakresie wydłużenia PFS, przy czym uzyskany efekt był istotny zarówno statystycznie, jak i klinicznie. Pacjenci leczeni TIS+CTH częściej osiąkali ORR oraz CR, a czas trwania odpowiedzi był dłuższy o około 2,4 mies. (wg oceny ICR) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi CTH. Ponadto w grupie badanej odnotowano wyższy odsetek DCR, co potwierdza, że terapia z wykorzystaniem tislelizumabu nie tylko częściej prowadzi do regresji nowotworu, ale również zapewnia dłuższe utrzymanie efektu leczenia. Powyższe korzyści kliniczne nie były osiągane kosztem jakości życia. Stosowanie TIS+CTH nie prowadziło do pogorszenia jakości życia względem grupy kontrolnej, a w wybranych obszarach – m.in. w zakresie bólu – obserwowano jego istotną poprawę na korzyść terapii tislelizumabem.

Mediana OS była dłuższa w grupie TIS+CTH niż w grupie kontrolnej, ale różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej. Interpretacja tego wyniku pozostaje jednak ograniczona, ponieważ w badaniu RATIONALE-309 dopuszczano możliwość zastosowania monoterapii TIS w ramieniu CTH, w przypadku wystąpienia potwierdzonej progresji (*cross-over*). Z możliwości tej skorzystało 52% pacjentów. **Oznacza to, że uzyskane wyniki dotyczące OS mogą być zaburzone przez efekt *cross-over*, który mógł przyczynić się do wydłużenia OS w ramieniu CTH.** W konsekwencji rzeczywista różnica pomiędzy TIS+CTH a CTH mogła zostać osłabiona, co utrudnia jednoznaczną interpretację wpływu leczenia na OS. Jednocześnie warto podkreślić, iż wpływ terapii TIS na OS był szczegółowo analizowany przez EMA [6], a eksperci zaangażowani w ocenę wskazali, że **pomimo braku wykazania istotności statystycznej w tym zakresie, uzyskane wyniki należy uznać za klinicznie istotne.** Dodatkowo, w jednej z dwóch przeprowadzonych analizy uzupełniających (uwzględniających efekt *cross-over*) wykazano istotną statystycznie przewagę TIS+CTH względem PLC+CTH w zakresie OS.

TIS+CTH stanowi opcję leczenia o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Wyniki badania RATIONALE-309 wskazują, że dodanie TIS do CTH nie prowadziło do istotnego zwiększenia toksyczności terapii. Nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie TEAE ogółem, TEAE ≥ 3 . stopnia, ciężkich TEAE, TEAE prowadzących do zaprzestania leczenia, TEAE

prowadzących do zgonu ani reakcji związanych z infuzją; porównywalna była również częstość TEAE ogółem związanych z leczeniem. Stosowanie TIS wiązało się jedynie ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym, co jest zgodne z mechanizmem działania przeciwciał anti-PD-1 i stanowi przewidywalny element ich profilu bezpieczeństwa. W toku badania RATIONALE-309 nie odnotowano nowych, wcześniej nieznanymi sygnałów bezpieczeństwa. Również poszerzona analiza bezpieczeństwa nie wykazała istnienia alertów ani komunikatów nieuwzględnionych dotychczas w ChPL dla TIS oraz CTH.

W toku analizy napotkano na pewne ograniczenia związane z badaniem RATIONALE-309. Populację badania stanowili wyłącznie pacjenci pochodzenia azjatyckiego, co odzwierciedla epidemiologię NPC, który występuje częściej w krajach Azji niż w Europie. W celu oceny możliwości przeniesienia wyników badania na warunki europejskie podmiot odpowiedzialny przeprowadził ukierunkowany przegląd literatury oraz analizy statystyczne mające na celu ekstrapolację efektów leczenia TIS na populację europejską [6]. Przegląd ten wykazał, że populacja europejskich pacjentów z NPC jest w wysokim stopniu porównywalna z populacją azjatycką w zakresie kluczowych parametrów klinicznych i demograficznych. Wprawdzie w populacji europejskiej częściej odnotowuje się przypadki w stadium I–III niż IV, większy jest odsetek pacjentów z rogowaciejącym NPC, a udział pacjentów EBV-dodatnich jest niższy w porównaniu z populacją badaną w RATIONALE-309, jednak dostępne dane nie wskazują, aby różnice te miały istotny wpływ na mechanizm działania immunoterapii ani na wielkość uzyskiwanego efektu terapeutycznego. Co więcej, wyniki innych badań klinicznych z zastosowaniem tislelizumabu nie wskazywały na występowanie różnic w zakresie skuteczności pomiędzy pacjentami rasy azjatyckiej a europejskiej, co dodatkowo przemawia za zasadnością ekstrapolacji uzyskanych efektów leczenia w badaniu RATIONALE-309 [24–29]. W konsekwencji EMA wydała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu leku Tevimbra® we wnioskowanym wskazaniu bez ograniczeń dotyczących pochodzenia etnicznego pacjentów, co dodatkowo potwierdza zasadność ekstrapolacji wyników badania na populację europejską [6].

W ramach systematycznego przeglądu literatury zidentyfikowano również jedno badanie prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Wyniki badania He 2024 wskazują, że korzyści ze stosowania TIS+CTH u pacjentów z NPC w zakresie mediany PFS i odsetka ORR mogą być nawet wyższe w praktyce klinicznej niż w badaniu RATIONALE-309 (PFS: 9,6 mies. RATIONALE-309 vs 15,4 mies. He 2024, ORR: 69% RATIONALE-309 vs 77% He 2024) [17].

W odnalezionych przeglądach systematycznych porównywano skuteczność i bezpieczeństwo ICTH w I linii leczenia NPC, potwierdzając wnioski z niniejszej analizy klinicznej. Wyniki przeglądów wskazują, że ICTH w terapii pierwszego rzutu zapewniała lepsze wskaźniki przeżycia w porównaniu z samą CTH, przy porównywalnym profilu toksyczności. Dodatkowo podkreślano, że leczenie z zastosowaniem TIS osiągnęło najlepsze rezultaty w zakresie m.in. PFS, OS oraz ORR u pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym NPC w porównaniu do innych stosowanych przeciwciał w skojarzeniu z CTH, niemniej nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy ICTH [18, 19, 21, 22].

Mając na uwadze powyższe wyniki analizy klinicznej oraz niezaspokojone potrzeby zdrowotne populacji docelowej, finansowanie TIS+CTH ze środków publicznych w Polsce może istotnie przyczynić się do poprawy jakości opieki zdrowotnej w tej grupie pacjentów. Terapia TIS+CTH umożliwia uzyskanie korzystnych efektów zdrowotnych, wyraźnie lepszych niż w przypadku standardowej chemioterapii, przy jednocześnie akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Refundacja TIS+CTH w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z nawrotowym (niekwalifikującym się do zabiegu chirurgicznego ani radioterapii) lub przerzutowym NPC pozwoliłaby nie tylko rozszerzyć spektrum dostępnych opcji terapeutycznych, ale również dostosować praktykę kliniczną w Polsce do aktualnych międzynarodowych standardów leczenia, w których immunochemioterapia stanowi rekomendowaną strategię postępowania w tej populacji. Tym samym wprowadzenie TIS+CTH do finansowania publicznego przyczyni się do podniesienia standardu opieki nad pacjentami dotkniętymi tą poważną chorobą nowotworową oraz do ograniczenia luki terapeutycznej pomiędzy Polską a innymi krajami stosującymi nowoczesne terapie immunoonkologiczne.

11. Wnioski

Wyniki niniejszej analizy wskazują, że TIS w skojarzeniu z CTH (GEM i CIS) stanowi opcję terapeutyczną o istotnych korzyściach klinicznych w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z nawrotowym (niekwalifikującym się do zabiegu chirurgicznego w celu wyleczenia ani radioterapii) lub przerzutowym NPC. W porównaniu do CTH opartej na GEM i CIS, **istotnie klinicznie wydłuża PFS oraz OS**. Dodatkowo, terapia TIS + CTH **zwiększa również odsetek ORR i CR, będąc jednocześnie opcją terapeutyczną o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa**. Co istotne, dodanie TIS do standardowej CTH nie wiąże się ze zwiększeniem ogólnej toksyczności leczenia ani z pogorszeniem jakości życia pacjentów.

Włączenie TIS do systemu refundacyjnego mogłoby istotnie przyczynić się do ograniczenia nierówności w dostępie do nowoczesnych terapii onkologicznych oraz do zbliżenia standardów opieki w Polsce do obowiązujących międzynarodowych wytycznych klinicznych. Refundacja TIS w skojarzeniu z CTH pozwoliłaby na rozszerzenie dostępnych opcji terapeutycznych, oferując pacjentom z NPC realną szansę na poprawę rokowania przy jednoczesnym zachowaniu akceptowalnego profilu bezpieczeństwa leczenia.

12. Bibliografia

1. AOTMiT Wytyczne oceny technologii medycznych. Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf (15.10.2024).
2. (2023) Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20230002345/O/D20232345.pdf> (15.10.2024).
3. [REDACTED]
4. Higgins J, Savovic J, Elbers R. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019). Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial*. 2019.
5. Shea et al. (2017) AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ (Clinical research ed.)* 358:j4008.
6. EMA. (2025) Tevimbra. Assessment report. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tevimbra-h-c-005919-ii-0017-epar-assessment-report-variation_en.pdf (22.12.2025).
7. Fang WF, Pan J, Wang H, Qu S, Chen N, Chen X, Sun Y, He X, Hu C, Lin L, Yen CJ, Wu Y, Yuan S, Chen C, Yang Y, et al. (2024) 403O Tislelizumab (TIS) plus chemotherapy (CT) vs placebo (PBO) plus CT as first-line (1L) treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal cancer (NPC): 3-year follow-up from the RATIONALE-309 study. *Annals of Oncology* 35:S1554–S1555.
8. Haddad R. Discussion of Abstract 384950: RATIONALE-309: Updated progression-free survival (PFS), PFS after next line of treatment, and overall survival from a phase 3 double-blind trial of tislelizumab versus placebo, plus chemotherapy, as first-line treatment for recurrent/metastatic nasopharyngeal cancer. Dostęp: <https://www.asco.org/abstracts-presentations/213695/video> (8.1.2025).
9. Raport z badania NCT03924986. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03924986?id=NCT03924986&rank=1> (31.12.2025).
10. Yang Y, Pan J, Wang H, Qu S, Chen N, Chen X, Sun Y, He X, Hu C, Lin L, Yu Q, Wang S, Wang G, Lei F, Wen J, et al. (2021) 121O RATIONALE 309: A randomized, global, double-blind, phase III trial of tislelizumab (TIS) vs placebo, plus gemcitabine + cisplatin (GP), as first-line treatment for recurrent/metastatic nasopharyngeal cancer (RM-NPC). *Annals of Oncology* 32:S1430.
11. Yang Y, Pan J, Chen N, Wu Y, Leaw S, Bai F, Wang Y, Zhao N, Tang B, Barnes G. (2022) 220O RATIONALE-309: Effects of tislelizumab on health-related quality of life (HRQoL) in patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal cancer (R/M NPC). *Annals of Oncology* 33:S1521.
12. Yang Y, Pan J, Wang H, Zhao Y, Qu S, Chen N, Chen X, Sun Y, He X, Hu C, Lin L, Yu Q, Wang S, Wang G, Lei F, et al. (2023) Tislelizumab plus chemotherapy as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal cancer: A multicenter phase 3 trial (RATIONALE-309). *Cancer Cell* 41(6):1061-1072.e4.
13. Yang Y, Pan J, Chen N, Guo Y, Huang X, Wu Y, Leaw S, Bai F, Wang Y, Zhao N, Tang B, Barnes G. (2024) Effects of tislelizumab on health-related quality of life in patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal cancer. *Head & Neck* 46(9):2301–2314.
14. Yang Y, Yen C-J, Pan J, Wang H, Qu S, Chen N, Chen X, Sun Y, He X, Hu C, Lin L, Wu Y, Yuan S, Chen C, Xu X, et al. (2026) First-Line Tislelizumab Plus Chemotherapy for Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Cancer: Three-Year Follow-Up of the Phase 3 RATIONALE-309 Randomized Clinical Trial. doi: 10.1001/jamaoncol.2026.0020. *JAMA Oncol.*
15. Updates on Abstract 384950: RATIONALE-309: Updated progression-free survival (PFS), PFS after next line of treatment, and overall survival from a phase 3 double-blind trial of tislelizumab versus placebo, plus chemotherapy, as first-line treatment for recurrent/metastatic nasopharyngeal cancer. Dostęp: <https://www.asco.org/abstracts-presentations/213695/video> (31.12.2025).
16. Zhang L, Yang Y, Pan J, Chen X, Sun Y, Wang H, Qu S, Chen N, Lin L, Wang S, Yu Q, Wang G, Lei F, Wen J, Chen C, et al. (2022) RATIONALE-309: Updated progression-free survival (PFS), PFS after next line of treatment, and overall survival from a phase 3 double-blind trial of tislelizumab versus placebo, plus chemotherapy, as first-line treatment for recurrent/metastatic nasopharyngeal cancer. *JCO* 40(36_suppl):384950–384950.

17. He D, Zhang Y, He S, Zhang Y, Dai K, Xu C, Huang Y. (2024) Predictive progression outcomes and risk stratification in patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma who received first-line immunochemotherapy. *Clin Transl Oncol* 26(5):1209–1219.
18. Cai T, Lin C, Li Q, Mo J, Zheng J, Zhou J. (2025) Efficacy and safety of first-line treatments for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Front. Immunol.* 16:1485609.
19. Han J, Zeng N, Tian K, Liu Z, She L, Wang Z, He J, Chen N. (2023) First-line immunotherapy combinations for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: An updated network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Head & Neck* 45(9):2246–2258.
20. Manoharan S, Ying Ying L. (2026) Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors for locoregionally advanced, recurrent and metastatic nasopharyngeal carcinoma: a systematic review of phase III randomised controlled trials. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 399(2):1987–1998.
21. Qiu L, Wei Q, Hu Y, Yuan J, Wu M, Li Y, Xu Y, Guan X, Cao Y, Pu J, Ding Z, Fei Y, Xu W, Zhou S. (2025) Efficacy, safety and cost-effectiveness of chemo-immunotherapy combinations for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: an updated systematic review and cost-effectiveness analysis. *Transl Cancer Res* 14(10):7102–7118.
22. Sun H, Bu F, Li L, Zhang X, Xin X, Yan J, Huang T. (2024) Efficacy and Safety of Immune Checkpoint Inhibitors Combined With Chemotherapy as First-line Treatment for Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: A Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Ann Pharmacother* 58(4):349–359.
23. Charakterystyka Produktu Leczniczego Tevimbra. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/tevimbra-epar-product-information_pl.pdf (13.1.2026).
24. (2025) Analiza Kliniczna. Tislelizumab (Tevimbra®) w I linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku. HTA Consulting Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/096/AW/96_AW_DRe.423.1.3.2025_Tevimbra_B.58_I_linia_BIA.pdf (27.3.2026).
25. (2025) Analiza Kliniczna. Tislelizumab (Tevimbra®) w I linii leczenia raka żołądka i połączenia przełykowo-żołądkowego. HTA Consulting Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/098/AW/98_AW_DRe.423.1.1.2025_Tevimbra_B.58_GC_GEJC_I_linia_AKL.pdf (13.2.2026).
26. (2025) Analiza Kliniczna. Tislelizumab (Tevimbra®) w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny. HTA Consulting Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/097/AW/97_AW_DRe.423.1.2.2025_Tevimbra_A_KL.pdf (13.2.2026).
27. Shen L et al. (2022) Tislelizumab Versus Chemotherapy as Second-Line Treatment for Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma (RATIONALE-302): A Randomized Phase III Study. *JCO* 40(26):3065–3076.
28. Xu J, Kato K, Raymond E, Hubner RA, Shu Y, Pan Y, Park SR, Ping L, Jiang Y, Zhang J, Wu X, Yao Y, Shen L, Kojima T, Gotovkin E, et al. (2023) Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first-line treatment for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (RATIONALE-306): a global, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet Oncology* 24(5):483–495.
29. Qiu M-Z, Oh D-Y, Kato K, Arkenau T, Tabernero J, Correa MC, Zimina AV, Bai Y, Shi J, Lee K-W, Wang J, Poddubskaya E, Pan H, Rha SY, Zhang R, et al. (2024) Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first line treatment for advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: RATIONALE-305 randomised, double blind, phase 3 trial. *BMJ* e078876.

13. Spis tabel i rysunków

SPIS TABEL

Tabela 1.	Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej	9
Tabela 2.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej.....	11
Tabela 3.	Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej	17
Tabela 4.	Mediana okresu obserwacji i leczenia w badaniu RATIONALE-309	21
Tabela 5.	Przeżycie wolne od progresji w populacji ogólnej (ITT) w badaniu RATIONALE-309	23
Tabela 6.	Odsetek przeżyć wolnych od progresji w populacji ogólnej (ITT) w badaniu RATIONALE-309	24
Tabela 7.	Przeżycie wolne od progresji po kolejnej linii leczenia w ocenie badacza w populacji ogólnej (ITT) w badaniu RATIONALE-309.....	26
Tabela 8.	Odsetek przeżyć wolnych od progresji po kolejnej linii leczenia w ocenie badacza w populacji ogólnej (ITT) w badaniu RATIONALE-309 [6].....	26
Tabela 9.	Odpowiedź na leczenie w populacji ogólnej (ITT) w badaniu RATIONALE-309.....	27
Tabela 10.	Czas trwania odpowiedzi w populacji ogólnej (ITT) w badaniu RATIONALE-309	28
Tabela 11.	Przeżycie całkowite w ocenie badacza w populacji ogólnej (ITT) w badaniu RATIONALE-309	28
Tabela 12.	Odsetek przeżyć całkowitych w ocenie badacza w populacji ogólnej (ITT) w badaniu RATIONALE-309.....	29
Tabela 13.	Zmiana jakości życia względem wartości wyjściowych w populacji ogólnej (ITT) w badaniu RATIONALE-309.....	31
Tabela 14.	Czas do pogorszenia jakości życia w populacji ogólnej (ITT) w badaniu RATIONALE-309	31
Tabela 15.	Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu RATIONALE-309	33
Tabela 16.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu RATIONALE-309.....	34
Tabela 17.	Wyniki badania He 2024.....	35
Tabela 21.	Charakterystyka i wyniki opracowań wtórnych	36
Tabela 22.	Działania niepożądane raportowane w bazie WHO (VigiBase) dla poszczególnych opcji terapeutycznych, stan na dzień 23.12.2025 r.....	39
Tabela 23.	Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez Pubmed).....	50
Tabela 24.	Strategia wyszukiwania w bazie EMBASE	50
Tabela 25.	Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library.....	51
Tabela 26.	Wyniki przeszukania innych źródeł informacji medycznej	51
Tabela 27.	Ocena wiarygodności badania RATIONALE-309	58
Tabela 28.	Ocena wiarygodności badań jednoramiennych wg NICE	62
Tabela 29.	Ocena wiarygodności opracowań wtórnych AMSTAR II.....	63
Tabela 30.	Definicje punktów końcowych.....	65
Tabela 31.	Badania wykluczone z analizy klinicznej	66
Tabela 32.	Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration.....	69
Tabela 33.	Ocena wiarygodności badań jednoramiennych wg NICE	72
Tabela 34.	Formularz oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne	72
Tabela 35.	Formularz do charakterystyki badań randomizowanych.....	76
Tabela 36.	Formularz opisu charakterystyki opracowań wtórnych	79
Tabela 37.	Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych	79
Tabela 38.	Formularz do ekstrakcji danych związanych z czasem	79

SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1.	Schemat selekcji badań dla interwencji zgodnie z PRISMA.....	18
Rysunek 2.	Schemat badania RATIONALE-309 [9]	20

Rysunek 3. Przeżycie wolne od progresji w ocenie niezależnego komitetu w populacji ogólnej (ITT) badania RATIONALE-309 [6]	24
Rysunek 4. Przeżycie wolne od progresji w ocenie niezależnego komitetu, w podgrupach, w badaniu RATIONALE-309 [6]	25
Rysunek 5. Przeżycie wolne od progresji po kolejnej linii leczenia w ocenie badacza w populacji ogólnej (ITT) badania RATIONALE-309 [6]	26
Rysunek 6. Przeżycie całkowite w ocenie badacza w populacji ogólnej (ITT) w badaniu RATIONALE-309 [6]	29
Rysunek 7. Przeżycie całkowite w ocenie badacza w podgrupach w badaniu RATIONALE-309 [6]	30
Rysunek 8. Formularz do charakterystyki badań z rzeczywistej praktyki klinicznej	77

Aneks A. Dodatkowe informacje

A.1. Strategia wyszukiwania badań

Tabela 20.
Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed)

Lp.	Słowa kluczowe/zapytanie	Wyniki wyszukiwania (26.03.2026 r.)
#1	[REDACTED]	6 433 280
#2	[REDACTED]	65 868
#3	[REDACTED]	34 302
#4	[REDACTED]	7 879
#5	[REDACTED]	34 302
#6	[REDACTED]	848
#7	[REDACTED]	324
#8	[REDACTED]	853
#9	[REDACTED]	848
#10	[REDACTED]	853
#11	[REDACTED]	28

W dniu 21.08.2026 r. przeprowadzono aktualizację przeszukania głównych źródeł informacji medycznej, z ograniczeniem czasowym do dnia złożenia wniosku, tj. 31.03.2026 r. W wyniku aktualizacji zidentyfikowano jedną publikację, która została wykluczona na etapie tytułu i abstraktu. W związku z powyższym, nie zidentyfikowano nowych publikacji spełniających kryteria włączenia do analizy, a przedstawione wyniki wyszukiwania należy uznać za aktualne na dzień składnia wniosku.

Tabela 21.
Strategia wyszukiwania w bazie EMBASE

Lp.	Słowa kluczowe/zapytanie	Wyniki wyszukiwania (26.03.2026 r.)
#1	[REDACTED]	7 794 516
#2	[REDACTED]	83 928
#3	[REDACTED]	38 493
#4	[REDACTED]	4 508
#5	[REDACTED]	139
#6	[REDACTED]	15
#7	[REDACTED]	4 533
#8	[REDACTED]	142

W dniu 21.08.2026 r. przeprowadzono aktualizację przeszukania głównych źródeł informacji medycznej, z ograniczeniem czasowym do dnia złożenia wniosku, tj. 31.03.2026 r. W wyniku aktualizacji zidentyfikowano jedną publikację, która została wykluczona na etapie tytułu i abstraktu. W związku z powyższym, nie zidentyfikowano nowych publikacji spełniających kryteria włączenia do analizy, a przedstawione wyniki wyszukiwania należy uznać za aktualne na dzień składnia wniosku.

Tabela 22.
Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library

Lp.	Słowa kluczowe/zapytanie	Wyniki wyszukiwania (26.03.2026 r.)
#1	[REDACTED]	319 696
#2	[REDACTED]	8 931
#3	[REDACTED]	3 211
#4	[REDACTED]	540
#5	[REDACTED]	3 211
#6	[REDACTED]	475
#7	[REDACTED]	64
#8	[REDACTED]	1
#9	[REDACTED]	493
#10	[REDACTED]	20

W dniu 21.08.2026 r. przeprowadzono aktualizację przeszukania głównych źródeł informacji medycznej, z ograniczeniem czasowym do dnia złożenia wniosku, tj. 31.03.2026 r. W wyniku aktualizacji zidentyfikowano jedną publikację, która została wykluczona na etapie tytułu i abstraktu. W związku z powyższym, nie zidentyfikowano nowych publikacji spełniających kryteria włączenia do analizy, a przedstawione wyniki wyszukiwania należy uznać za aktualne na dzień składnia wniosku.

Tabela 23.
Wyniki przeszukania innych źródeł informacji medycznej

Nazwa towarzystwa	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wyniki wyszukiwania	Data ostatniego przeszukania
Towarzystwa naukowe			
European Society of Medical Oncology (ESMO) https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources	Tislelizumab AND nasopharyngeal cancer	6 (0)	26.03.2026 r.
American Society of Clinical Oncology (ASCO) https://meetings.asco.org/abstracts-presentations	Tislelizumab + (nasopharyngeal cancer)	200 (3)	26.03.2026 r.
Rejestry i raporty z badań klinicznych			
FDA (https://www.fdagov)	przeszukanie ręczne	nd (0)	26.03.2026 r.
EMA (http://www.ema.europa.eu)	przeszukanie ręczne	nd (1)	26.03.2026 r.
Clinical Trials (https://clinicaltrials.gov)	(tislelizumab OR BGB-A317) NPC OR nasopharyngeal cancer studies with results	1 (0)	26.03.2026 r.
Clinical Trials Register EU (https://www.clinicaltrialsregister.eu)	(tislelizumab OR BGB-A317) AND NPC OR nasopharyngeal cancer studies with results	17 (0)	26.03.2026 r.

A.2. Charakterystyka badań

RATIONALE-309

Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy III oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tislelizumabu w skojarzeniu z chemioterapią tj. gemcytabiną i cisplatyną w porównaniu z placebo w skojarzeniu z chemioterapią, u pacjentów wcześniej nieleczonych z powodu nawrotowego lub przerzutowego raka jamy nosowo-gardłowej (NPC) oraz niekwalifikujących się do zabiegu chirurgicznego lub radioterapii
(Status badania: zakończone)

Kryteria włączenia

1. Wiek 18-75 lat;
2. Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony nawrotowy lub przerzutowy NPC;
3. Świeże lub archiwalne tkanki guza (bloki FFPE lub około 10 [≥ 5] świeżo pociętych, niebarwionych szkiełek FFPE) wraz z powiązaniem raportem patologicznym. W przypadku braku wystarczającej ilości archiwalnych tkanek guza, obowiązkowa jest świeża biopsja zmiany nowotworowej na początku badania;
4. Status sprawności według ECOG ≤ 1;
5. ≥ 1 mierzalna zmiana zgodnie z RECIST v1.1;
6. Pacjenci nieleczeni z powodu nawrotowego lub przerzutowego NPC;
7. Pacjenci, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię neoadiuwantową, adiuwantową, radioterapię lub chemioradioterapię z zamiarem wyleczenia choroby nieprzerzutowej, muszą mieć ≥ 6 mies. przerwę w leczeniu od ostatniej dawki chemioterapii i/lub radioterapii przed randomizacją;
8. Pacjenci, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię neoadiuwantową przez < 4 cykle;
9. Oczekiwana długość życia ≥ 12 tyg.;
10. Prawidłowa funkcja narządów, potwierdzona następującymi wartościami laboratoryjnymi uzyskanymi w ciągu 7 dni przed randomizacją:
 - a. Pacjenci nie mogą wymagać transfuzji krwi ani wsparcia czynnikami wzrostu ≤ 14 dni przed pobraniem próbki w fazie przesiewowej z któregośkolwiek z poniższych powodów:
 - i. Bezwzględna liczba neutrofili $\geq 1,5 \times 10^9/l$
 - ii. Płytki krwi $\geq 100 \times 10^9/l$
 - iii. Hemoglobina $\geq 90 g/l$
 - iv. Międzynarodowy współczynnik znormalizowany lub czas protrombinowy $\leq 1,5 \times GGN$
 - v. Czas aktywowanej częściowej trombotoplastyny lub czas częściowej trombotoplastyny $\leq 1,5 \times GGN$
 - b. Kreatynina w surowicy $\leq 1,5 \times GGN$ lub szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej $\geq 60 ml/min/1,73 m^2$
 - c. Całkowita bilirubina w surowicy $\leq 1,5 \times GGN$ (bilirubina całkowita $< 3 \times GGN$ u pacjentów z zespołem Gilberta)
 - d. AST i ALT $\leq 2,5 \times GGN$ lub AST i ALT $\leq 5 \times GGN$ u pacjentów z przerzutami do wątroby;
11. Pacjenci w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji przez cały czas trwania badania oraz ≥ 120 dni po ostatniej dawce tislelizumabu lub placebo. Wymagany negatywny wynik testu ciążowego (mocz lub surowica) ≤ 7 dni przed randomizacją u kobiet;
12. Wyrażenie pisemnej świadomej zgody oraz rozumienie i zgoda na przestrzeganie wymagań badania i harmonogramu ocen

Kryteria wykluczenia

1. Miejscowa wznowa choroby, kwalifikująca się do leczenia chirurgicznego lub radioterapii;
2. Otrzymanie jakiegokolwiek zatwierdzonej ogólnoustrojowej terapii przeciwnowotworowej, w tym terapii hormonalnej, w ciągu 28 dni przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania (z wyjątkiem paliatywnej radioterapii przerzutów do kości lub zmian w tkankach miękkich, która powinna być zakończona > 7 dni przed obrazowaniem wyjściowym);
3. Otrzymanie jakiegokolwiek immunoterapii (w tym: interferon, interleukina-2, czynnik martwicy nowotworów, tymozyna) lub jakiegokolwiek terapii eksperymentalnej w ciągu 14 dni lub 5 okresów półtrwania (w zależności od tego, który okres jest dłuższy) przed randomizacją;
4. Otrzymanie terapii ukierunkowanej na PD-1 lub PD-L1;
5. Aktywna choroba opon mózgowo-rdzeniowych lub niekontrolowane, nieleczone przerzuty do mózgu;
 - a. Pacjenci uprzednio leczeni oraz z bezobjawowymi przerzutami do OUN w momencie badania przesiewowego kwalifikowani do badania, pod warunkiem spełnienia wszystkich poniższych kryteriów:
 - i. Obrazowanie mózgu w badaniu przesiewowym nie wykazuje progresji od czasu poprzedniego badania;
 - ii. Mierzalna choroba poza OUN;
 - iii. Brak konieczności stosowania kortykosteroidów w leczeniu choroby OUN; dopuszczalne są leki przeciwdrgawkowe w stabilnej dawce
 - iv. Brak radioterapii stereotaktycznej lub radioterapii całego mózgu w ciągu 14 dni przed randomizacją
 - b. Pacjenci z nowymi, bezobjawowymi przerzutami do OUN wykrytymi w badaniu przesiewowym, którzy muszą otrzymać radioterapię i/lub leczenie chirurgiczne przerzutów do OUN (po zakończeniu leczenia pacjenci ci mogą być kwalifikowani, pod warunkiem spełnienia wszystkich pozostałych kryteriów, w tym tych dotyczących pacjentów z wywiadem przerzutów do mózgu);
6. Aktywne choroby autoimmunologiczne lub wywiad chorób autoimmunologicznych, które mogą nawrócić (z wyjątkiem: kontrolowanej cukrzycy typu I, niedoczynności tarczycy pod warunkiem leczenia wyłącznie zastępczą terapią hormonalną, kontrolowanej celiakii, choroby skóry niewymagającej leczenia ogólnoustrojowego (np. bielactwo, łuszczyca, łysienie), jakiegokolwiek innej choroby, której nie oczekuje się nawrotu w przypadku braku zewnętrznych czynników wyzwalających)
7. Jakakolwiek aktywna choroba nowotworowa ≤ 2 lata przed randomizacją, z wyjątkiem nowotworu będącego przedmiotem badania oraz każdej miejscowej wznowy leczonej radykalnie (np. wycięty rak podstawnomórkowy lub kolczystokomórkowy skóry, powierzchowny rak pęcherza, rak *in situ* szyjki macicy lub piersi);
8. Jakikolwiek stan wymagający leczenia ogólnoustrojowego kortykosteroidami (> 10 mg prednizonu lub równoważnika dziennie) lub innym lekiem immunosupresyjnym ≤ 14 dni przed randomizacją, z wyjątkiem:
 - a. Steroidów zastępczych w niewydolności nadnerczy (dawka ≤ 10 mg prednizonu lub równoważnika dziennie);
 - b. Kortykosteroidów stosowanych miejscowo, do oczu, dostawowo, donosowo lub wziewnie o minimalnym wchłanianiu ogólnoustrojowym;
 - c. Krótkotrwałej, profilaktycznej terapii (≤ 7 dni) kortykosteroidami (np. w przypadku alergii na kontrast) lub w leczeniu stanu nieautoimmunologicznego (np. reakcja nadwrażliwości typu późnego spowodowana alergenem kontaktowym);
9. Niekontrolowana cukrzyca lub > stopień 1 nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych dotyczących potasu, sodu lub skorygowanego wapnia pomimo standardowego leczenia lub ≥ stopień 3 hipalbuminemii ≤ 14 dni przed randomizacją;
10. Śródmiąższowa choroba płuc, nieinfekcyjne zapalenie płuc lub niekontrolowane choroby, w tym zwiłknienie płuc, ostre choroby płuc, nadciśnienie;
11. Pacjenci z ciężkimi i przewlekłymi lub aktywnymi zakażeniami (w tym gruźlicą) wymagającymi ogólnoustrojowej antybiotykoterapii, leczenia przeciwgrzybiczego lub przeciwwirusowego w ciągu 14 dni przed randomizacją lub podaniem pierwszej dawki leków badanego leczenia

12. Znana historia zakażenia HIV;
 13. Nielezione przewlekłe zapalenie wątroby typu B lub nosiciele HBV, u których poziom HBV DNA wynosi ≥ 500 IU/ml, lub pacjenci z aktywnym zakażeniem HCV (z wyjątkiem nieuaktywnionych nosicieli HBsAg, leczonych i stabilnych pacjentów z HBV (HBV DNA < 500 IU/ml) oraz pacjentów wyleczonych z HCV);
 14. Jakikolwiek poważny zabieg chirurgiczny wymagający znieczulenia ogólnego ≤ 28 dni przed randomizacją;
 15. Wcześniejszy allogeniczny przeszczep komórek macierzystych lub przeszczep narządu

Populacja		TIS+CTH	PLC+CTH
Liczba pacjentów, N		131	132
Wiek pacjentów w latach, mediana (zakres)		50,0 (26–74)	50,0 (23–73)
Pacjenci <65 lat, n (%)		121 (92)	120 (91)
Płeć męska, n (%)		103 (79)	103 (78)
Rasa, n (%)	Azjatycka	131 (100)	132 (100)
	Chiny	122 (93)	126 (95)
Region, n (%)	Tajlandia	5 (4)	1 (1)
	Tajwan	4 (3)	5 (4)
	0	51 (39)	46 (35)
ECOG PS, n (%)	1	80 (61)	86 (65)
	Nigdy	74 (56)	66 (50)
Historia palenia tytoniu, n (%)	Obecny palacz	6 (5)	6 (5)
	Były palacz	51 (39)	60 (45)
	Niezróżnicowany, nierogowaciejący	97 (74)	95 (72)
Typ histologiczny, n (%)	Zróżnicowany, nierogowaciejący	17 (13)	18 (14)
	Płaskonabłonkowy rogowaciejący	9 (7)	8 (6)
	Niesklasyfikowany	8 (6)	11 (8)
	Kości	59 (45)	58 (44)
Lokalizacja przerzutów, n (%)	Wątroba	56 (43)	57 (43)
	Płuca	59 (45)	62 (47)
	Mózg	3 (2)	3 (2)
	Węzły chłonne	82 (63)	69 (52)
	Inna	14 (11)	14 (11)
	Miejscowo nawrotowy	5 (4)	8 (6)
Stopień zaawansowania choroby, n (%)	Ogółem	126 (96)	124 (94)
	Przerzutowy	46 (35)	40 (30)
	Nawrotowy	80 (61)	84 (64)
Wyjściowy poziom DNA EBV w osoczu, n (%)	<500 IU/ml	26 (20)	37 (28)
	≥ 500 IU/ml	105 (80)	95 (72)
Ekspresja PD-L1 komórek nowotworowych, n (%)	$<10\%$	42 (32)	35 (27)
	$\geq 10\%$	81 (62)	84 (64)
	Nieemożliwa do oceny	8 (6)	13 (10)
Wcześniejsze leczenie przeciwnowotworowe, n (%)	Ogółem	83 (63)	88 (67)
	Adjuwantowe	36 (27)	32 (24)
	Neoadjuwantowe	55 (42)	59 (45)
	Skojarzone z radioterapią	61 (47)	67 (51)
	Inne	6 (5)	4 (3)
	Wcześniejsze leczenie operacyjne, n (%)	6 (5)	4 (3)
Wcześniejsza radioterapia, n (%)		84 (64)	91 (69)
Interwencja			
Schemat leczenia	TIS+CTH	PLC+CTH	

Dawkowanie	• TIS: 200 mg dożylnie w dniu 1. cyklu 3-tyg. • CTH: dożylnie GEM w dawce 1 g/m² w dniu 1., i 8., oraz CIS w dawce 80 mg/m² w dniu 1., cyklu 3-tyg.	• PLC: dożylnie, w dniu 1. cyklu 3-tyg. • CTH: dożylnie GEM w dawce 1 g/m² w dniu 1., i 8., oraz CIS w dawce 80 mg/m² w dniu 1., cyklu 3-tyg.
	• TIS podawano do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności, wycofania pacjenta z badania lub zgonu, • CTH podawano przez 4-6 cykli (wg decyzji badacza), do czasu progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, wycofania pacjenta z badania lub zgonu <i>Zgodnie z protokołem pacjenci, którzy nie tolerowali CTH, mogli mieć zmniejszoną dawkę każdego leku chemioterapeutycznego maksymalnie dwukrotnie przed odstawieniem. Redukcja dawki TIS nie była dozwolona w trakcie badania, dopuszczalne było jednak czasowe przerwanie leczenia w celu ustąpienia działań niepożądanych, przy czym leczenie należało wznowić w ciągu 12 tyg. od ostatniej dawki</i>	
Okres interwencji, mediana (zakres)	• Analiza pośrednia I (data odcięcia danych: 26.03.2021): ○ TIS: 35,9 tyg. (1,1–101,3), ○ GEM: 18,0 tyg. (1,1–27,0), ○ CIS: 18,0 tyg. (1,1–27,0) • Analiza pośrednia II (data odcięcia danych: 30.09.2021): bd • Analiza finalna (data odcięcia danych: 8.12.2023): ○ TIS: 10,51 mies. (0,3–53,1); ○ CTH: 4,14 mies. (0,3–6,2)	• Analiza pośrednia I (data odcięcia danych: 26.03.2021): ○ PLC: 32,1 tyg. (2,4–90,6), ○ GEM: 18,0 tyg. (2,4–25,1), ○ CIS: 18,0 tyg. (2,4–25,1) • Analiza pośrednia II (data odcięcia danych: 30.09.2021): bd • Analiza finalna (data odcięcia danych: 8.12.2023): ○ PLC: bd; ○ CTH: 4,14 mies. (0,6–5,8)
Okres obserwacji, mediana (zakres)	• Analiza pośrednia I: data odcięcia danych 26.03.2021 r.; mOB: 10,0 mies. (0,1–23,3), • Analiza pośrednia II: data odcięcia danych 30.09.2021 r.; mOB: 15,5 mies. (bd) • Analiza finalna: data odcięcia danych 8.12.2023 r.; mOB 27,5 mies. (0,1–53,0)	
Kointerwencje	Większość leków i terapii stosowanych równocześnie, uznanych za konieczne i zgodnych z lokalnymi standardami opieki medycznej, według uznania badacza, w celu zapewnienia opieki wspomagającej oraz w interesie pacjenta, jest dozwolona (np. leki przeciwwymiotne, przeciwbiegunkowe, epoetynę i inne hematopoetyczne czynniki wzrostu, transfuzje krwi i produktów krwiopochodnych, antybiotyki, leki opioidowe i/lub inne odpowiednie leki, w razie potrzeby). Ogólnoustrojowe kortykosteroidy stosowane w celu kontroli AE muszą być stopniowo redukowane i podawane w dawkach nieimmunosupresyjnych (≤ 10 mg/dzień prednizonu lub równoważnika) przed kolejnym podaniem TIS lub PLC. Krótkotrwale stosowanie steroidów jako leczenia profilaktycznego (np. u pacjentów z alergią na kontrast w diagnostycznych barwnikach kontrastowych) jest dozwolone. Bisfosfoniany oraz inhibitory ligandu aktywatora receptora jądrowego czynnika kappa-B są dozwolone w przypadku przerzutów do kości, a także bisfosfoniany stosowane we wskazaniach niemających związku z nowotworem, jeśli były podawane przed włączeniem do badania i są w stabilnej dawce. Radioterapia całego mózgu oraz radiochirurgia stereotaktyczna są dozwolone u pacjentów z progresją choroby ograniczoną do OUN. Radioterapia paliatywna (miejscowa) jest dozwolona, w celu kontroli bólu lub profilaktyki złamania kości w miejscach choroby kostnej obecnej na początku badania, pod warunkiem spełnienia następujących kryteriów: 1) powtórne obrazowanie nie wykazuje nowych ognisk przerzutów do kości; 2) zmiana rozważana do radioterapii paliatywnej nie jest zmianą docelową wg RECIST v1.1; 3) przypadek został omówiony z monitorem medycznym, który potwierdził spełnienie warunków wymaganych do otrzymania radioterapii paliatywnej. Dodatkowo, radioterapia paliatywna lub inne miejscowe terapie ablacyjne w przypadku innych niedocelowych ognisk choroby są dozwolone, jeśli są klinicznie wskazane według uznania badacza i po konsultacji z monitorem medycznym.	
Ocena wiarygodności		
Typ i podtyp badania wg AOTMiT		IIA
Testowana hipoteza	Hipoteza wyższej (<i>superiority</i>) skuteczności terapii ocenianej w grupie eksperymentalnej (TIS+CTH) nad terapią ocenianą w grupie kontrolnej (PLC+CTH)	
Randomizacja	Randomizacja w układzie 1:1 ze stratyfikacją metodą permutowanych bloków ze względu na płeć i występowanie przerzutów do wątroby (tak vs nie)	
Ukrycie kodu alokacji	Ukrycie kodu alokacji z wykorzystaniem technologii interaktywnej odpowiedzi (IRT, <i>Interactive Response Technology</i>)	
Zaslepienie	Badanie podwójnie zaslepione	
Metoda analizy wyników	• Skuteczność: analiza zgodna z intencją leczenia (ITT, <i>intent to treat</i>), tj. u wszystkich pacjentów zrandomizowanych do badania • Bezpieczeństwo: analiza wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy otrzymali ≥1 dawkę któregośkolwiek badanego leku	
Cross-over	Według uznania badacza i za zgodą sponsora, pod warunkiem spełnienia kryteriów określonych w protokole, pacjenci z ramienia TIS+CTH mogli kontynuować monoterapię TIS, a pacjenci z ramienia PLC+CTH mogli przejść na monoterapię TIS po progresji choroby (potwierdzonej przez niezależny komitet oceniający – IRC). Do końca trwania badania 69 pacjentów (52,3%) z ramienia PLC+CTH przeszło na monoterapię TIS	

Utarta z badania, n/N (%)	• 131/131 (100%) pacjentów zaprzestano stosowania terapii z powodu (data odcięcia danych: 08.12.2023): ◦ progresji choroby 74/131 (56), ◦ wycofania się z badania przez pacjenta 26/131 (20), ◦ AE 12/131 (9), ◦ decyzji lekarza 5/131 (4), ◦ zakończenia chemioterapii 1/131 (1), ◦ zakończenia badania przez sponsora 12/131 (9) ◦ inne 1/131 (1)	• 132/132 (100%) pacjentów zaprzestano stosowania terapii z powodu (data odcięcia danych: 08.12.2023): ◦ progresji choroby 91/132 (69), ◦ wycofania się z badania przez pacjenta 23/132 (17), ◦ AE 5/132 (4), ◦ decyzji lekarza 11/132 (8), ◦ ciąży 1/132 (1), ◦ pogorszenia stanu pacjenta związanego z nasileniem objawów choroby 1/132 (1)
	Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	Tak
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	Ogólne ryzyko błędu	Niskie
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• I-rzędowy punkt końcowy: PFS w ocenie IRC; • II-rzędowe punkty końcowe: ORR i DoR w ocenie IRC, OS, PFS i PFS2 w ocenie badacza, HRQoL oraz bezpieczeństwo; • Eksploracyjne punkty końcowe: ORR, DoR, DCR, czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie oceniane przez badacza, a także analiza biomarkerów, farmakokinetyka i immunogenność	
Metody oceny stosowane w badaniu	• PFS, ORR, DoR, DCR- ocenianie według kryteriów RECIST wersji 1.1.; • Jakość życia - oceniana według kwestionariusza EORTC QLQ-Q30 oraz EORTC QLQ-H&N35; • Bezpieczeństwo - oceniane według kryteriów NCI-CTCAE w wersji 5.0	
Lokalizacja badania	Chiny, Tajwan, Tajlandia	
Sponsor badania	BeiGene	

FFPE - zarchiwizowane próbki tkanek utrwalone w formalinie i zatopione w parafinie; GGN – górną granicę normy; OUN – ośrodkowy układ nerwowy; ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa; HCV – wirus zapalenia wątroby typu C; HBV – wirus zapalenia wątroby typu B; HbsAg – antygen wirusa zapalenia wątroby typu B; EBV - wirus Ebsteina-Barr

He 2024

Retrospektywne, jednośrodkowe, badanie kohortowe, którego celem było opracowanie modelu prognostycznego opartego na dostępnych klinicznych danych wyjściowych w celu przewidywania czasu wolnego od progresji (PFS) u pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym rakiem jamy nosowo-gardłowej (NPC) leczonych inhibitorem PD-1, w tym tislelizumabem w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia

[Z uwagi na brak szczegółowych danych dotyczących charakterystyki wyjściowej pacjentów leczonych TIS+CTH w badaniu He 2024 oraz zakres niniejszej analizy klinicznej, charakterystykę wyjściową przedstawiono dla całej populacji badania (inhibitor PD-1 + CTH), a także zaprezentowano dostępne informacje odnoszące się do podgrupy TIS+CTH]

Kryteria włączenia

1. Patologicznie potwierdzony nawrotowy/przerzutowy NPC;
2. Chemioterapia oparta na platynie jako leczenie I linii w połączeniu z inhibitorem PD-1;
3. Co najmniej 3 cykle immunochemioterapii;
4. Stan sprawności według ECOG ≤ 2 ;
5. Mierzalne zmiany oceniane zgodnie z kryteriami RECIST 1.1

Kryteria wykluczenia

1. Aktywna choroba autoimmunologiczna w wywiadzie;
2. Inne współistniejące nowotwory złośliwe w wywiadzie;
3. Stosowanie leków immunosupresyjnych;
4. Niekompletne dane dotyczące obserwacji

Populacja		Inhibitor PD-1+CTH	TIS+CTH
Liczba pacjentów, N		186	44
Wiek pacjentów w latach, mediana (zakres)		bd	bd
Pacjenci ≤ 45 lat, n (%)		86 (46)	bd
Płeć męska, n (%)		145 (78)	bd
Rasa, n (%)	Azjatycka	186 (100) ^a	44 (100) ^a
Region, n (%)	Chiny	186 (100)	44 (100)

	Tajlandia	0 (0)	0 (0)
	Tajwan	0 (0)	0 (0)
	0		
ECOG PS, n (%)	1	186 (100)	44 (100)
	2		
	Nigdy	bd	bd
Historia palenia tytoniu, n (%)	Obecny palacz	bd	bd
	Były palacz	bd	bd
	Niezmierznicowany, nierogowaciejący	bd	bd
Typ histologiczny, n (%)	Zróżnicowany, nierogowaciejący	bd	bd
	Płaskonabłonkowy rogowaciejący	bd	bd
	Niesklasyfikowany	bd	bd
	Kości	61 (33)	bd
	Wątroba	51 (27)	bd
Lokalizacja przerzutów, n (%)	Płuca	57 (31)	bd
	Mózg	bd	bd
	Węzły chłonne	42 (23)	bd
	Inna	bd	bd
	Miejscowo nawrotowy		
Stopień zaawansowania choroby, n (%)	Przerzutowy	Ogółem	186 (100)
		Pierwotny	44 (100)
		Nawrotowy	
Wyjściowy poziom DNA EBV w osoczu, n (%)	≤4000 kopii/ml	119 (64)	bd
	>4000 kopii/ml	67 (36)	bd
	<10%	bd	bd
Ekspresja PD-L1 komórek nowotworowych, n (%)	≥10%	bd	bd
	Nieemożliwa do oceny	bd	bd
	Ogółem	bd	bd
	Adjuwantowe	bd	bd
Wcześniejsze leczenie przeciwnowotworowe, n (%)	Neoadjuwantowe	bd	bd
	Skojarzone z radioterapią	bd	bd
	Inne	bd	bd
	Wcześniejsze leczenie operacyjne, n (%)	bd	bd
	Wcześniejsza radioterapia, n (%)	bd	bd
Interwencja			
Schemat leczenia	Inhibitor PD-1+CTH	TIS+CTH	
Dawkowanie	• Inhibitor PD-1: ○ camrelizumab 200 mg ○ toripalimab 3mg/kg ○ niwolumab 3mg/kg lub 240 mg ○ tislelizumab 200mg ○ pembrolizumab 3mg/kg ○ sintilimab bd • CTH: ○ platyna+5-fluorouracyl ○ taksan+platyna ○ taksan+platyna+5-fluorouracyl ○ gemcytabiną+platyna • TIS: 200 mg • CTH: gemcytabina+cisplatyna^b		
Okres interwencji, mediana (zakres)	10.06.2018-22.05-2022 r. Co najmniej 3 cykle leczenia	10.06.2018-22.05-2022 r. Co najmniej 3 cykle leczenia	
Okres obserwacji, mediana (IQR)	17,9 mies. (13,6-25,0) do 1.06.2023	23,0 (21,5-NA) do 1.06.2023	

Kointerwencje	bd	
Ocena wiarygodności		
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IVB	
Metoda analizy wyników	bd	
Utarta z badania, n/N (%)	0/148 (0%)	0/44 (0%)
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	Nie dotyczy	
Ocena w skali NICE	5/8	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• PFS; • Odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR, SD, DCR)	
Metody oceny stosowane w badaniu	Odpowiedź leczenie oceniono zgodnie z RECIST v1.1	
Lokalizacja badania	Chiny (Sun Yat-sen University Cancer Center)	
Sponsor badania	bd	

EBV - wirus Ebsteina-Barr;

a) na podstawie lokalizacji badania;

b) W badaniu He 2024 nie wyszczególniono w sposób jednoznaczny schematu CTH stosowanego wraz z tislelizumabem w I linii leczenia nawrotowego / przerzutowego NPC. Przyjęto, że tislelizumab był podawany z gemcytabiną i cisplatyną, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym oraz schematem stosowanym w badaniu RATIONALE-309

A.3. Ocena wiarygodności badań

A.3.1. Ocena wiarygodności badań randomizowanych

Tabela 24.
Ocena wiarygodności badania RATIONALE-309

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	RATIONALE-309
Projekt badania	
☒	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
☐	Badanie z randomizacją klastrową w grupach równoległych
☐	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	TIS + CTH
Komparator:	PLC + CTH
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	
I-rzędowy PK: PFS w ocenie IRC	
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik	
HR [95% CI] = 0,52 [0,38; 0,76]	
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
1. Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
☒	Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

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

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T/PT/PN/N/BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja 1:1 ze stratyfikacją metodą permutowanych bloków ze względu na płeć i występowanie przerzutów do wątroby (tak vs nie) z wykorzystaniem technologii interaktywnej odpowiedzi	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Nie zaobserwowano znaczących różnic pomiędzy grupami w charakterystykach wyjściowych pacjentów	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1 Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie podwójne zaślepienie tj. ani badacz, ani pacjent, ani personel medyczny lub pomocniczy, ani zaślepiiony personel sponsora lub jego przedstawiciele nie wiedzieli, który lek jest podawany w połączeniu z chemioterapią. Do analizy wykorzystano niezależny komitet monitorujący dane (iDMC). Po tym, jak iDMC zalecił odślepienie badania na podstawie przekroczenia granicy skuteczności w analizie pośredniej, sponsor został odślepiiony w celu przygotowania bardziej kompleksowego podsumowania danych, jednak ośrodki i pacjenci pozostali zaślepieni względem przypisanego leczenia. Ponadto, I-rzędowy punkt końcowy został oceniony przez zaślepiiony IRC	N
2.2 Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		N
2.3 Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		ND
2.4 Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND
2.5 Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przypisanej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
2.6 Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	• Skuteczność leczenia oceniano zgodnie z intencją leczenia (ITT, <i>intent to treat</i>), tj. u wszystkich pacjentów zrandomizowanych do badania	T
2.7 Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1 Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Dane dla punktu końcowego oceniano u wszystkich pacjentów zrandomizowanych do badania (populacja ITT)	T
3.2 Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1 była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		ND
3.3 Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2 była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		ND
3.4 Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3 była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1 Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	PFS oceniano jako czas od randomizacji do pierwszej obiektywnie udokumentowanej progresji choroby zgodnie z RECIST v1.1 lub zgonu z dowolnej przyczyny – w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.	N
4.2 Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	PFS oceniany w obu grupach jednakowo	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?	Progresja choroby oceniana przez zaślepiiony, niezależny, centralny zespół zgodnie z 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 ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
5.1 Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Ocena zgodna 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?	Ocena zgodna z protokołem z wykorzystaniem standardowych kryteriów odpowiedzi RECIST v1.1, kolejne analizy spójne z zaplanowaną analizą pośrednią	N
5.3 ...wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

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

A.3.2. Ocena wiarygodności badań nierandomizowanych

Tabela 25.
Ocena wiarygodności badań jednoramiennych wg NICE

Pytanie	He 2024 [17]
Czy badanie było wieloośrodkowe?	0
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1
Czy badanie było prospektywne?	0
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	1
SUMA	5/8

TAK = 1 / NIE = 0

A.3.3. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych

Tabela 26.
Ocena wiarygodności opracowań wtórnych AMSTAR II

Domena	Han 2023 [19]	Sun 2024 [22]	Cai 2025 [18]	Qiu 2025 [21]	Manoharan 2026 [20]
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiekolwiek znaczące odchylenia od protokołu?	NIE	TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	NIE
3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?	NIE	TAK	NIE	NIE	TAK
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z obszernej strategii przeszukiwania literatury?	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK
5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	NIE	NIE	TAK	TAK	TAK
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczenia?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?	NIE	TAK	NIE	TAK	Nie przeprowadzono meta-analizy
12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?	TAK	TAK	NIE	TAK	Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK
14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?	NIE	TAK	NIE	TAK	TAK

Domena	Han 2023 [19]	Sun 2024 [22]	Cai 2025 [18]	Qiu 2025 [21]	Manoharan 2026 [20]
15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	NIE	NIE	NIE	NIE	Nie przeprowadzono meta-analizy
16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
DOMENY KRYTYCZNE:	>1XNIE	>1XNIE	>1XNIE	>1XNIE	>1XNIE
DOMENY NIEKRYTYCZNE:	>1XNIE	>1XNIE	>1XNIE	>1XNIE	>1XNIE
JAKOŚĆ PRZEGŁĄDU:	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska

Kolorem wyróżniono domeny krytyczne; Przegląd wysokiej jakości: brak lub jedna słabość/wada w domenie niekrytycznej; przegląd umiarkowanej jakości: >1 słabość/ wada w domenach niekrytycznych; przegląd niskiej jakości: jedna wada/słabość w domenie krytycznej +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych; przegląd krytycznie niskiej jakości: >1 wada/słabość w domenach krytycznych +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych.

A.4. Definicje punktów końcowych

Tabela 27.
Definicje punktów końcowych

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
PFS	RATIONALE-309	Czas od randomizacji do pierwszego obiektywnie udokumentowanego postępu choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny – w zależności od tego, co nastąpi wcześniej
	He 2024	Czas od daty rozpoczęcia leczenia do progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny
ORR	RATIONALE-309	Odsetek pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź (CR) lub częściowa odpowiedź (PR) na leczenie, spośród wszystkich losowo przydzielonych pacjentów z mierzalną chorobą w punkcie wyjściowym
	He 2024	Odsetek pacjentów, u których wystąpiła radiologicznie potwierdzona całkowita (CR) lub częściowa odpowiedź (PR) na leczenie
DoR	RATIONALE-309	Czas od pierwszego wystąpienia udokumentowanej obiektywnej odpowiedzi do momentu progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny – w zależności od tego, co nastąpi wcześniej
OS	RATIONALE-309	Czas od daty randomizacji do daty zgonu z dowolnej przyczyny
PFS2	RATIONALE-309	Czas od randomizacji do drugiej lub kolejnej progresji choroby po rozpoczęciu nowej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu z dowolnej przyczyny – w zależności od tego, co nastąpi wcześniej
DCR	RATIONALE-309	Odsetek pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź (CR), częściowa odpowiedź (PR) lub stabilizacja choroby (SD)
CBR	RATIONALE-309	Odsetek pacjentów, u których wystąpiła najlepsza ogólna odpowiedź, oceniana jako całkowita odpowiedź (CR), częściowa odpowiedź (PR) lub stabilna choroba (SD) utrzymująca się przez ≥ 24 tygodnie
Jakość życia	RATIONALE-309	Jakość życia związana ze zdrowiem oceniana za pomocą kwestionariuszy dotyczących wyników zgłaszanych przez pacjentów (PRO), wykorzystując Europejski Kwestionariusz Jakości Życia w Badaniach nad Rakiem (EORTC QLQ-C30) oraz jego moduł dla nowotworów głowy i szyi (EORTC QLQ-H&N35)
TTD	RATIONALE-309	Czas do pogorszenia jakości życia zdefiniowany jako spadek o ≥ 10 punktów w zakresie ogólnego stanu zdrowia/jakości życia według kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz wzrost o ≥ 10 punktów w indeksie QLQ-H&N35 względem wartości wyjściowej
Bezpieczeństwo	RATIONALE-309	Zdarzenia niepożądane klasyfikowano zgodnie z Kryteriami Terminologicznymi dla Zdarzeń Niepożądanych Narodowego Instytutu Raka (NCI CTCAE), wersja 5.0
TEAE	RATIONALE-309	Zdarzenia niepożądane, których początek lub nasilenie wystąpiło od wartości wyjściowej (przed leczeniem) lub po podaniu pierwszej dawki badanego leku aż do 30 dni po zakończeniu jego stosowania lub rozpoczęciu nowej terapii przeciwnowotworowej – w zależności od tego, co nastąpi wcześniej
AE związane z reakcją immunologiczną	RATIONALE-309	Zdarzenia niepożądane wymagające zastosowania ogólnoustrojowych steroidów, innych leków immunosupresyjnych lub terapii endokrynnej, zgodne z mechanizmem działania zależnym od układu odpornościowego, dla których wykluczono inne możliwe przyczyny, takie jak leki stosowane w skojarzeniu, choroby zakaźne, zaburzenia metaboliczne, toksyny, progresja choroby lub inne nowotworowe przyczyny, na podstawie odpowiednich badań diagnostycznych

AE – zdarzenia niepożądane

A.5. Badania wykluczone

Tabela 28.
Badania wykluczone z analizy klinicznej

Lp.	Akronim	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
1.	Wang 2020	Metodyka	Przegląd systematyczny obejmujący wyłącznie badania w których stosowano inhibitory PD - 1/PD - L1 w monoterapii	The efficacy and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors in patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: A systematic review and meta-analysis	Oral Oncology. 2020;104: 104640
2.	Yeo 2023	Interwencja	Przegląd obejmujący badanie w którym stosowano tislelizumab w monoterapii	Efficacy of Anti-PD1 Blockade in Treating Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis	Oral Oncology. 2023;136: 106242
3.	Chen 2024	Punkty końcowe	Brak wyników dla pacjentów z przerzutowym NPC leczonych tislelizumabem w skojarzeniu z chemioterapią	Evaluating the influence of anti-PD-1 immunotherapy combined with IMRT on thyroid dysfunction in nasopharyngeal carcinoma	Frontiers in Immunology. 2024;15: 1495946
4.	Xu 2024	Metodyka	Ocena ekspresji PD-L1 jako potencjalnego czynnika predykcyjnego skuteczności inhibitorów punktów kontrolnych układu odpornościowego	PD-L1 expression as a potential predictor of immune checkpoint inhibitor efficacy and survival in patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective trials	Frontiers in Oncology. 2024;14: 1386381.
5.	Guyen 2024	Metodyka	Inhibitory punktów kontrolnych analizowane łącznie (brak wniosków dla tislelizumabu w skojarzeniu z chemioterapią)	Immunotherapy in the First-Line Treatment of Advanced Nasopharyngeal Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis	Laryngoscope. 2024;134:7-17
6.	He 2024	Punkty końcowe	Brak wyników dla pacjentów z przerzutowym NPC leczonych tislelizumabem w skojarzeniu z chemioterapią	Establishing M1 subdivision for de novo nasopharyngeal carcinoma patients receiving immuno-chemotherapy: A multicenter, retrospective cohort study	Oral Oncology. 2024;159: 107074
7.	Yan 2025	Metodyka	Meta-analiza poprzedzona kompleksowym przeszukaniem literatury (brak przeglądu systematycznego)	Efficacy and safety of PD-1 inhibitor plus chemotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma: A meta-analysis	Tumori. 2025;111:88-99
8.	Yu 2025	Metodyka	Inhibitory punktów kontrolnych analizowane łącznie (brak wniosków dla tislelizumabu w skojarzeniu z chemioterapią)	Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in the treatment of recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: A systematic review and meta-analysis	Chinese Medical Journal. 2025;138:531-539
9.	Lin 2025	Punkty końcowe	Brak wyników dla pacjentów z NPC leczonych tislelizumabem w skojarzeniu z chemioterapią	Real-world treatment practices and survival outcomes of patients with de novo metastatic nasopharyngeal carcinoma after chemoimmunotherapy	Cancer Immunology, Immunotherapy. 2025;74:299

Lp.	Akronim	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
10.	Xie 2025	Punkty końcowe	Brak wyników dla pacjentów z NPC leczonych tislelizumabem w skojarzeniu z chemioterapią	Effect and safety of immunotherapy among elder patients (age ≥65) with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma	BMC Cancer. 2025;25:691
11.	Tang 2024	Typ publikacji	Komentarz do badania retrospektywnego (brak wyników)	Exploring the potential of gemcitabine, capecitabine, and tislelizumab after anti-PD-1 treatment in nasopharyngeal carcinoma.	Oral Oncol. 2024 Dec;159:107065.
12.	Zheng 2024	Interwencja	Brak tislelizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną	A real-world evaluation of tislelizumab in patients with head and neck cancer	Transl Cancer Res. 2024 Feb 29;13(2):808-818
13.	Jin 2021	Punkty końcowe	Brak wyników dla pacjentów z NPC leczonych tislelizumabem w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną	Anti-PD1 checkpoint inhibitor with or without chemotherapy for patients with recurrent and metastatic nasopharyngeal carcinoma	Translational Oncology. 2021;14:100989
14.	Xiao 2022	Metodyka	Inhibitory PD-L1 w leczeniu NPC w monoterapii vs w skojarzeniu z chemioterapią analizowane łącznie (brak osobnych wniosków dla tislelizumabu w skojarzeniu z chemioterapią)	Efficacy and tolerability of immunotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma with or without chemotherapy: a meta-analysis	Brazilian Journal of Otorhinolaryngology. 2022;88:S70-S81
15.	Guo 2023	Punkty końcowe	Brak wyników dla pacjentów z NPC leczonych tislelizumabem w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną	Integrating Baseline Nutritional and Inflammatory Parameters with Post-Treatment EBV DNA Level to Predict Outcomes of Patients with De Novo Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma Receiving Chemotherapy Combination PD-1 Inhibitor	Nutrients. 2023;15(19):4262
16.	Liu 2023	Punkty końcowe	Brak wyników dla pacjentów z NPC leczonych tislelizumabem w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną	Immunochemotherapy alone or immunochemotherapy plus subsequent locoregional radiotherapy in de novo metastatic nasopharyngeal carcinoma	Oral Oncology. 2023;147:106583
17.	Liu 2023	Punkty końcowe	Brak wyników dla pacjentów z NPC leczonych tislelizumabem w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną	Anatomic prognostic factors and their potential roles in refining M1 classification for de novo metastatic nasopharyngeal carcinoma	Cancer Medicine. 2023;12:22091-22102
18.	Liu 2024	Punkty końcowe	Brak wyników dla pacjentów z NPC leczonych tislelizumabem w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną	PD-1 Inhibitors Combined with Chemotherapy versus Re-irradiation/chemoradiotherapy for Unresectable Locally Recurrent T3-4 Nasopharyngeal Carcinoma: A Retrospective Study	Journal of Cancer. 2024;15:5506-5514
19.	Wu 2024	Populacja	Przegląd systematyczny nieuwzględniający badań dla tislelizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu NPC	Efficacy of immune checkpoint inhibitors differs in various status of carcinoma: a study based on 29 cohorts with 3255 participants	Cancer Immunology, Immunotherapy. 2024;73(5):79
20.	Fang 2025	Punkty końcowe	Brak wyników dla pacjentów z NPC leczonych tislelizumabem w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną	Integrated Early CRP Kinetics and Plasma EBV DNA Clearance as Prognostic Biomarkers in De Novo Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma Treated with First-Line Chemoimmunotherapy	Journal of Inflammation Research . 2025;18:6783-6794
21.	Liu 2025	Punkty końcowe	Brak wyników dla pacjentów z NPC leczonych tislelizumabem w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną	Combining interleukin 6 and EBV DNA levels predicts survival outcomes for patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma receiving chemoimmunotherapy	Frontiers in Immunology. 2025;16:1560897

Lp.	Akronim	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
22.	Wen 2025	Punkty końcowe	Brak wyników dla pacjentów z NPC leczonych tislelizumabem w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną	Locoregional Radiotherapy Candidates in de Novo Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: Real-World Insights in the Immunotherapy Era	JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2025;23(4):e247086
23.	Bao 2025	Punkty końcowe	Brak wyników dla pacjentów z NPC leczonych tislelizumabem w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną	Tumour and adipose tissue uptake on 18F-Fluorodeoxyglucose (18F-FDG) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) predict immunotherapy response in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma	Clinical Radiology. 2025;87:106959

A.6. Formularze wykorzystane w analizie klinicznej

A.6.1. Formularz oceny wiarygodności badań klinicznych z randomizacją

Tabela 29.

Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration

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

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

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

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

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?

3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?

Ocena ryzyka błędu**DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego**

4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?

4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?

4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?

4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?

4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?

Ocena ryzyka błędu**DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku**

5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?

Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...

5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?

5.3 ...wielu możliwych analiz danych?

Ocena ryzyka błędu**OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie**

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak

A.6.2. Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych

Tabela 30.
Ocena wiarygodności badań jednoramiennych wg NICE

Pytanie	Badanie 1	Badanie 2	Badanie 3
Czy badanie było wieloośrodkowe?			
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?			
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?			
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?			
Czy badanie było prospektywne?			
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?			
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?			
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?			
SUMA	/8	/8	/8

A.6.3. Formularz oceny wiarygodności opracowań wtórnych wg AMSTAR II

Tabela 31.
Formularz oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne

Pytanie	Odpowiedź
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO? „Tak” jeśli: ☐ Populacja ☐ Interwencja ☐ Komparator ☐ Punkty końcowe	☐ Tak ☐ Nie
Opcjonalnie (rekomendowane) ☐ Ramy czasowe dla okresu obserwacji (<i>follow-up</i>)	
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu? „Częściowo tak” jeśli: W przeglądzie zawarto oświadczenie autorów o spisanych protokole lub wytycznych, zawierających WSZYSTKIE następujące elementy: ☐ pytanie / pytania badawcze ☐ strategię wyszukiwania ☐ kryteria włączenia/wykluczenia ☐ ocenę ryzyka błędu systematycznego	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie
„Tak” jeśli: Spełniono wszystkie kryteria dla „częściowego tak”, a dodatkowo zarejestrowano protokół przeglądu i zawarto: ☐ plan metaanalizy/syntezy danych (jeśli zasadne) oraz ☐ plan sprawdzający przyczyny występowania heterogeniczności ☐ uzasadnienie jakiegokolwiek odstępstw od protokołu	

Pytanie	Odpowiedź
3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?	
„Tak” jeśli (≥1 z poniższych): ☐ Uzasadnienie włączenia jedynie badań RCT ☐ LUB Uzasadnienie włączenia jedynie badań NRSI ☐ LUB Uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT oraz NRSI	☐ Tak ☐ Nie
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z wyczerpującej strategii przeszukiwania literatury?	
„Częściowo tak” jeśli (wszystkie z poniższych): ☐ Przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego) ☐ Przedstawiono użyte słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania ☐ Przedstawiono uzasadnione ograniczenia odnośnie do publikacji (np. język publikacji)	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie
„Tak”, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych): ☐ Przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań ☐ Przeszukano rejestry badań klinicznych ☐ W przeglądzie uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny ☐ Przeszukano „szarą literaturę” (jeśli zasadne) ☐ Przeprowadzono przeszukiwanie w ciągu 24 mies. przed publikacją przeglądu	
5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?	
„Tak” jeśli (JEDNO z poniższych): ☐ przynajmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu, a ostateczny wynik odnośnie do zakwalifikowanych badań osiągnięto na drodze konsensusu ☐ LUB dwóch analityków kwalifikowało próbkę badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostałą część badań kwalifikował jeden z analityków	☐ Tak ☐ Nie
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	
„Tak” jeśli (≥1 z poniższych): ☐ przynajmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, które dane należy ekstrahować z włączonych badań ☐ LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z próbki włączonych badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostała część badań została wyekstrahowana przez jednego z analityków	☐ Tak ☐ Nie
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczeń?	
„Częściowo tak” jeśli: ☐ przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej i które zostały wykluczone z przeglądu	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie
„Tak” jeśli dodatkowo: ☐ podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu	
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?	
„Częściowo tak” jeśli (WSZYSTKIE poniższe): ☐ opisano populację ☐ opisano interwencję ☐ opisano komparatory ☐ opisano punkty końcowe ☐ opisano sposób w jaki zaprojektowano badanie	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie
„Tak”, jeśli dodatkowo (WSZYSTKIE poniższe): ☐ szczegółowo opisano populację ☐ szczegółowo opisano interwencje (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) ☐ szczegółowo opisano komparator (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) ☐ opisano warunki/lokalizację danego badania ☐ określono ramy czasowe okresu obserwacji (<i>follow-up</i>)	
9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	
RCT Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie: ☐ braku ukrycia kodu alokacji oraz ☐ braku zaślepienia pacjentów i osób oceniających wyniki (zbędne dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak śmiertelność z dowolnej przyczyny)	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie ☐ Zawiera jedynie NRSI
Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie: ☐ sekwencji alokacji, która nie była w pełni losowa ☐ selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego	

Pytanie	Odpowiedź
NSRI Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie: ☐ czynników zakłócających oraz ☐ selektywnego doboru badań	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie ☐ Zawiera jedynie RCT
Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie ☐ metod użytych w celu ustalenia pewności ekspozycji na uzyskane wyniki oraz ☐ selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego	
10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	
„Tak” jeśli: ☐ W przeglądzie zamieszczono informację o źródłach finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu. Komentarz: Jeśli w przeglądzie zaznaczono, że jego autorzy poszukiwali informacji odnośnie do źródeł finansowania w poszczególnych badaniach, ale nie zostały one zareportowane, można zaznaczyć „tak”.	☐ Tak ☐ Nie
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych przy w celu uzyskania łącznych wyników?	
RCT „Tak” jeśli: ☐ uzasadniono kumulację danych w meta-analizie ☐ ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje ☐ ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności	☐ Tak ☐ Nie ☐ Nie przeprowadzono meta-analizy
NSRI „Tak” jeśli: ☐ uzasadniono kumulację danych w meta-analizie ☐ ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań (o ile występuje) ☐ ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających w przeglądzie zamieszczono uzasadnianie kumulacji wyników na podstawie danych surowych ☐ ORAZ przedstawiono odrębne podsumowania wyników dla badań RCT i NSRI, o ile oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie	☐ Tak ☐ Nie ☐ Nie przeprowadzono meta-analizy
12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?	
„Tak” jeśli: ☐ w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB ☐ LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy badające potencjalny wpływ RoB na kumulację wyników	☐ Tak ☐ Nie ☐ Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?	
„Tak” jeśli: ☐ w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB ☐ LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB w przeglądzie omówiono prawdopodobny wpływ RoB na wyniki przeglądu	☐ Tak ☐ Nie
14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?	
„Tak” jeśli: ☐ w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników ☐ LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu	☐ Tak ☐ Nie
15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	
„Tak” jeśli: ☐ przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla oceny błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobieństwo oraz wielkość na wyniki przeglądu	☐ Tak ☐ Nie ☐ Nie przeprowadzono meta-analizy

Pytanie	Odpowiedź
16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?	
„Tak” jeśli:	☐ Tak
☐ w przeglądzie oświadczono brak konfliktu interesów autorów	☐ Nie
☐ LUB opisano źródła finansowania wraz z podjętymi przedsięwzięciami dla uniknięcia potencjalnego konfliktu interesów	

A.6.4. Formularze do ekstrakcji danych z badań

Tabela 32.
Formularz do charakterystyki badań randomizowanych

Akronim badania	
Opis badania	
Kryteria włączenia	
1.	
Kryteria wykluczenia	
2.	
Populacja	
Liczba pacjentów, N	
Wiek pacjentów w latach, mediana (zakres)	
Pacjenci <65 lat, n (%)	
Płeć męska, n (%)	
Rasa, n (%)	Azjatycka
	Chiny
Region, n (%)	Tajlandia
	Tajwan
ECOG PS, n (%)	0
	1
	Nigdy
Historia palenia tytoniu, n (%)	Obecny palacz
	Były palacz
	Niezmierznicowany, nierogowaciejący
Typ histologiczny, n (%)	Zróżnicowany, nierogowaciejący
	Płaskonabłonkowy rogowaciejący
	Niesklasyfikowany
	Kość
	Wątroba
Lokalizacja przerzutów, (%)	Płuca
	Mózg
	Węzły chłonne
	Inna
	Miejscowo nawrotowy
Stopień zaawansowania choroby, n (%)	Ogółem
	Przerzutowy
	Pierwotny
	Nawrotowy
Wyjściowy poziom DNA EBV w osoczu, n (%)	<500 IU/ml
	≥500 IU/ml
	<10%
Ekspresja PD-L1 komórek nowotworowych, n (%)	≥10%
	Nieemożliwa do oceny
Wcześniejsze leczenie przeciwnowotworowe, n (%)	Ogółem
	Adjuwantowe

Neoadjuwantowe	
Skojarzone z radioterapią	
Inne	
Wcześniejsze leczenie operacyjne, n (%)	
Wcześniejsza radioterapia, n (%)	
Interwencja	
Schemat leczenia	
Dawkowanie	
Okres interwencji, mediana (zakres)	
Okres obserwacji, mediana (zakres)	
Kointerwencje	
Ocena wiarygodności	
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	
Testowana hipoteza	
Randomizacja	
Ukrycie kodu alokacji	
Zaślepienie	
Metoda analizy wyników	
Cross-over	
Utrata z badania, n/N (%)	
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędów wynikające z procesu randomizacji
	Ryzyko błędów wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji
	Ryzyko błędów wynikające z brakujących danych
	Ryzyko błędów przy pomiarze punktu końcowego
	Ryzyko błędów przy selekcji raportowanego wyniku
Ogólne ryzyko błędów	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	
Metody oceny stosowane w badaniu	
Lokalizacja badania	
Sponsor badania	

Rysunek 8.
Formularz do charakterystyki badań z rzeczywistej praktyki klinicznej

Akronim badania	
Opis badania	
Kryteria włączenia	
1.	
Kryteria wykluczenia	
2.	
Populacja	
Liczba pacjentów, N	
Wiek pacjentów w latach, mediana (zakres)	
Pacjenci <65 lat, n (%)	
Płeć męska, n (%)	

Rasa, n (%)	Azjatycka
Region, n (%)	Chiny
	Tajlandia
	Tajwan
ECOG PS, n (%)	0
	1
Historia palenia tytoniu, n (%)	Nigdy
	Obecny palacz
	Były palacz
Typ histologiczny, n (%)	Nie zróżnicowany, nierogowaciejący
	Zróżnicowany, nierogowaciejący
	Płaskonabłonkowy, rogowaciejący
	Niesklasyfikowany
Lokalizacja przerzutów, n (%)	Kości
	Wątroba
	Płuca
	Mózg
	Węzły chłonne
	Inna
Stopień zaawansowania choroby, n (%)	Miejscowo nawrotowy
	Ogółem
	Przerzutowy
	Pierwotny
	Nawrotowy
Wyjściowy poziom DNA EBV w osoczu, n (%)	<500 IU/ml
	≥500 IU/ml
Ekspresja PD-L1 komórek nowotworowych, n (%)	<10%
	≥10%
	Niemożliwa do oceny
Wcześniejsze leczenie przeciwnowotworowe, n (%)	Ogółem
	Adjuwantowe
	Neoadjuwantowe
	Skojarzone z radioterapią
	Inne
Wcześniejsze leczenie operacyjne, n (%)	
Wcześniejsza radioterapia, n (%)	
Interwencja	
Schemat leczenia	
Dawkowanie	
Okres interwencji, mediana (zakres)	
Okres obserwacji, mediana (IQR)	
Kointerwencje	
Ocena wiarygodności	
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	
Metoda analizy wyników	
Utrata z badania, n/N (%)	

Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania
Ocena w skali NICE
Parametry podlegające ocenie w badaniu
Metody oceny stosowane w badaniu
Lokalizacja badania
Sponsor badania

Tabela 33.
Formularz opisu charakterystyki opracowań wtórnych

Akronim	Cel przeglądu	Metodyka przeglądu	Wyniki przeglądu	AMSTAR II
	Populacja:			
	Oceniane interwencje:			
	Metodyka badań:		Liczba uwzględnionych badań (N pacjentów):	
	Przeszukane źródła danych (data przeszukania):		Główne wnioski:	
	Analiza danych:			
	Sponsor:			
	Populacja:			
	Oceniane interwencje:			
	Metodyka badań:		Liczba uwzględnionych badań (N pacjentów):	
	Przeszukane źródła danych (data przeszukania):		Główne wnioski	
	Analiza danych:			
	Sponsor:			

Tabela 34.
Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

Punkt końcowy	Data odcięcia danych	Interwencja	Komparator	Porównanie		p	Ref.
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD / NNT(H) [95% CI]		

Tabela 35.
Formularz do ekstrakcji danych związanych z czasem

Punkt końcowy	Data odcięcia danych	Interwencja		Komparator		Porównanie	p	Ref.
		N	Mediana [95% CI], mies.	N	Mediana [95% CI], mies.	HR [95% CI]		