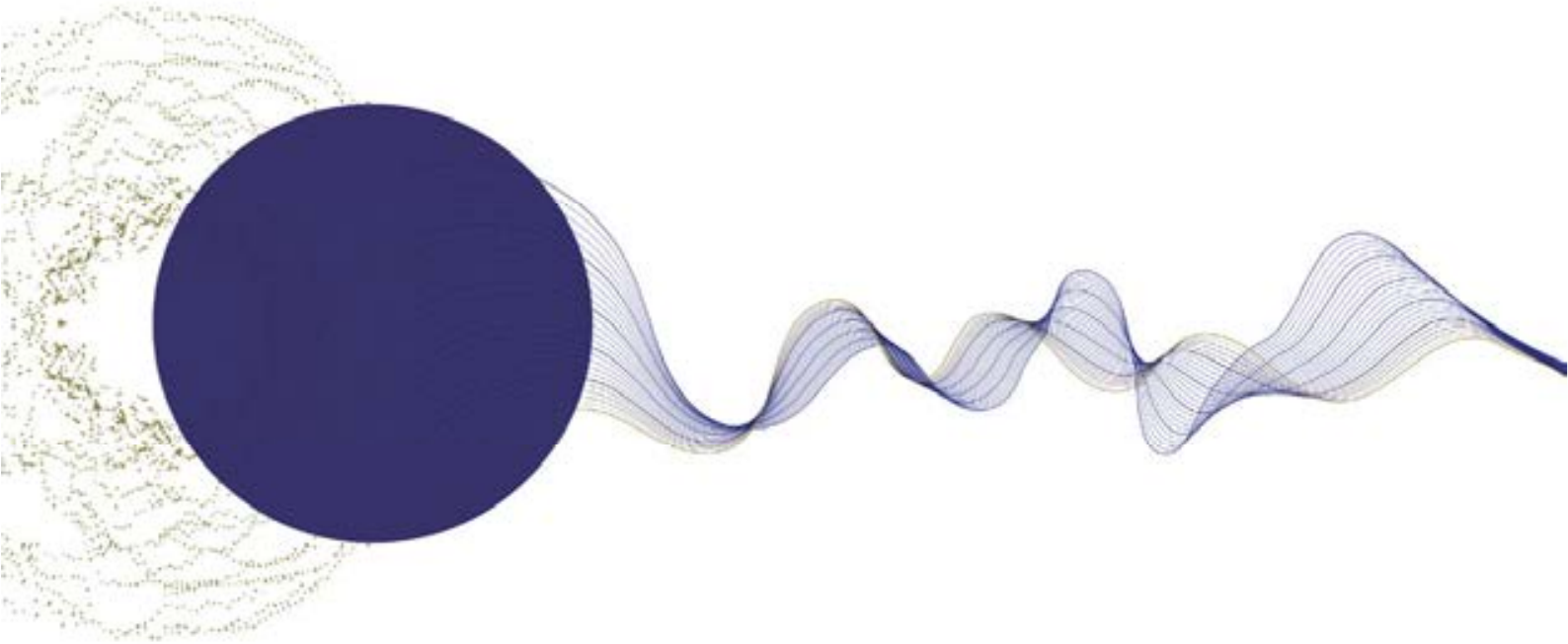


ANALIZA KLINICZNA

Tislelizumab (Tevimbra®) w leczeniu okołooperacyjnym niedrobnokomórkowego raka płuca

WERSJA 1.0,
MARZEC 2026 KRAKÓW



hta consulting

HTA Consulting

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

www.hta.pl

Projekt zakończono: 27 marca 2026 roku

[redacted]

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

[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. Tadeusza Czackiego 15/17
00-043 Warszawa

[redacted]

Spis treści

Indeks skrótów ... 5
Streszczenie ... 7
1. Wstęp ... 11
1.1. Cel analizy klinicznej ... 11
1.2. Definicja problemu decyzyjnego ... 11
2. Metodyka analizy klinicznej ... 12
2.1. Schemat przeprowadzenia analizy ... 12
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań ... 12
2.3. Wyszukiwanie badań ... 13
2.3.1. Strategia wyszukiwania ... 14
2.3.2. Przeszukane źródła informacji medycznej ... 14
2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji ... 15
2.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań ... 15
2.5. Ekstrakcja danych ... 16
2.6. Analiza statystyczna ... 17
2.6.1. Porównanie bezpośrednie ... 17
2.6.2. Porównanie pośrednie ... 17
3. Wyniki przeszukania baz klinicznych ... 19
4. Charakterystyka badania ... 23
4.1. Badanie RATIONALE-315 ... 23
4.2. Badanie dotyczące efektywności rzeczywistej ... 27
4.3. Charakterystyka i analiza homogeniczności badań włączonych do porównania pośredniego ... 28
5. Wyniki analizy klinicznej ... 40
5.1. Porównanie bezpośrednie TIS ze standardowym postępowaniem w leczeniu okołooperacyjnym ... 40
5.1.1. Przeżycie wolne od zdarzeń ... 40
5.1.2. Odpowiedź na leczenie ... 42
5.1.3. Przeżycie całkowite pacjentów ... 43
5.1.4. Zaprzestanie terapii ... 44
5.1.5. Zdarzenia niepożądane ... 45
5.1.6. Jakość życia pacjentów ... 53
[redacted] ... 57
[redacted] ... 57
[redacted] ... 58
[redacted] ... 59
[redacted] ... 61
6. Wyniki analizy efektywności rzeczywistej ... 63
7. Ocena korzyści klinicznej ... 66
8. Poszerzona analiza bezpieczeństwa ... 67

9. Opublikowane przeglądy systematyczne 68
10. Wnioski 70
11. Ograniczenia 72
12. Dyskusja 74
13. Ocena zgodności analizy z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku 76
Bibliografia 77
Spis tabel, wykresów i rysunków 81
Aneks A. Wyniki przeszukań 85
A.1. Przeszukanie dla interwencji 85
A.1.1. Strategia wyszukiwania 85
A.1.2. Dodatkowe źródła 89
A.1.3. Badania wykluczone 91
[redacted] 94
Aneks B. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej 101
B.1. RATIONALE-315 101
B.2. Badanie efektywności rzeczywistej TIS (Li 2025) 107
Aneks C. Porównanie pośrednie metodą Büchera TIS vs PBR w leczeniu okołooperacyjnym 109
Aneks D. Poszerzona analiza bezpieczeństwa 110
D.1. EMA (ADRREPORTS) 110
D.2. Raporty WHO/VigiBase 110
D.3. FDA (FAERS) 111
Aneks E. Formularze stosowane w analizie klinicznej 112
E.1. Formularz do oceny wiarygodności RCT 112
E.2. Formularz do oceny wiarygodności badań w skali Newcastle Ottawa (NOS) 114
E.3. Formularz do oceny wiarygodności przeglądów systematycznych wg AMSTAR II 115

Indeks skrótów

AOTMiT Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

BICR Zaślepiona, niezależna analiza (B*linded Independent Central Review*)

CIS Cisplatyna

CrI Przedział wiarygodności *(Credible interval)*

CTH Chemioterapia *(Chemotherapy)*

DFS Przeżycie wolne od choroby (*Disease-Free Survival*)

ECOG Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej *(Eastern Cooperative Oncology Group)*

EFS Przeżycie wolne od zdarzeń (*Event-Free Survival)*

EMA Europejska Agencja Leków (*European Medicines Agency*)

FDA Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration*)

HR Ryzyka względne (*Hazard ratio*)

IQR Rozstęp kwartylowy (*Interquartile Range*)

ITT Analiza zgodna z intencją leczenia (*Intention to Treat Analysis*)

KAR karboplatyna

LSM Średnia najmniejszych kwadratów (*Least squares mean*)

MPR Główna odpowiedź patologiczna (*Major pathological response*)

n Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy

N Liczebność grupy badanej/kontrolnej

NDRP Niedrobnokomórkowy rak płuca

NNH Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej, zamiast porównywanej, spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego zdarzenia niepożądanego – efektu szkodliwego *(Number needed to harm)*

NNT Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu niekorzystnego epizodu klinicznego lub uzyskać pozytywny efekt u jednego z nich *(Number needed to treat)*

OR Iloraz szans (*Odds ratio*)

ORR Ogólna odpowiedź na leczenie (*Overall response rate*)

OS Przeżycie całkowite (*Overall Survival*)

P Pochodna platyny

PAC Paklitaksel

PBR Pembrolizumab

pCR Całkowita odpowiedź patologiczna (*Pathological complete response*)

periop-PBR Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie w monoterapii w leczeniu adjuwantowym

periop-TIS Tislelizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie w monoterapii w leczeniu adjuwantowym

periop-ST Placebo w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie w monoterapii w leczeniu adjuwantowym

PLC Placebo

PMX Pemetreksed *(Pemetrexed)*

RR Ryzyko względne *(Relative risk)*

SAE Ciężkie zdarzenie(a) niepożądane (*Serious adverse event(s))*

ST Standardowa terapia

TEAE Zdarzenie(a) niepożądane występujące w czasie leczenia (*Treatment emergent adverse event(s)*)

TIS Tislelizumab

TRAE Zdarzenie(a) niepożądane uznane za związane z leczeniem (*Treatment related adverse event(s)*)

Streszczenie

CEL

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa tislelizumabu (produkt leczniczy Tevimbra®) stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią obejmującą pochodne platyny w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe, u dorosłych pacjentów z resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) ze stopniem zaawansowania II–IIIA spełniających kryteria proponowanego programu lekowego.

METODYKA

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

WYNIKI PRZESZUKANIA BAZ INFORMACJI MEDYCZNEJ

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej zidentyfikowano 1 randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne fazy III (RATIONALE-315) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo periop-TIS w porównaniu ze standardowym leczeniem tj. chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie leczeniem placebo w leczeniu adjuwantowym u pacjentów (periop-ST). Ponadto odnaleziono jedno badanie efektywności rzeczywistej dotyczący schematu periop-TIS oraz periop-PBR oraz jeden przegląd systematyczny dotyczący schematu periop-TIS.

Spodziewając się braku badań klinicznych bezpośrednio porównujących periop-TIS z periop-PBR zaplanowano odrębne przeszukanie ukierunkowane na identyfikację badań randomizowanych umożliwiających porównanie obu terapii. [redacted]

CHARAKTERYSTYKA BADAŃ KLINICZNYCH

Badanie o akronimie RATIONALE-315 było wieloośrodkową, podwójnie zaślepioną próbą kliniczną III fazy przeprowadzoną w układzie grup równoległych. Do badania włączano pacjentów z uprzednio nieleczonym, resekcyjnym NDRP w stadium II lub IIIA, których status sprawności wg ECOG wynosił 0 lub 1. Pacjentów z poddano randomizacji blokowej 1:1 ze stratyfikacją według typu histologicznego (płaskonabłonkowy vs niepłaskonabłonkowy), stadium choroby (II vs IIIA) i ekspresji PD-L1 (≥1% vs <1%). Kryteria włączenia do badania spełniło 453 pacjentów – 226 pacjentów zrandomizowano do grupy periop-TIS, a 227 do grupy periop-ST.

Charakterystyka wyjściowa populacji badania była porównywalna między grupami. Mediana wieku pacjentów wynosiła 62 lata w grupie badanej i 63 lata w grupie kontrolnej. Do badania włączono pacjentów z wynikiem w skali ECOG wynoszącym 0 lub 1, a u większości pacjentów stopień sprawności wynosił 0 (63% vs 68%). Choroba w stadium II występowała u 41% pacjentów leczonych TIS i 40% u otrzymujących periop-ST.

WYNIKI ANALIZY SKUTECZNOŚCI

Porównanie bezpośrednie TIS vs standardowa terapia w leczeniu okołooperacyjnym (periop-TIS vs periop-ST)

Skuteczność terapii

Analiza uwzgledniająca ponad 38-miesięczną medianę okresu obserwacji badania RATIONALE-315 wykazała, że leczenie pacjentów schematem periop-TIS w porównaniu z periop-ST wiąże się z istotnym statystycznie:

- wydłużeniem przeżycia wolnego od zdarzeń w ramach niezależnej oceny i 42-procentową redukcją ryzyka wystąpienia zdarzeń: jak progresja choroby uniemożliwiająca operację, wystąpienie miejscowego lub odległego nawrotu (HR = 0,58 [0,43; 0,79]),
- wydłużeniem przeżycia wolnego od zdarzeń po kolejnej linii leczenia i 34-procentową redukcją ryzyka wystąpienia zdarzeń: jak progresja choroby, wystąpienie miejscowego lub odległego nawrotu po kolejnej linii leczenia (HR = 0,66 [0,47; 0,92]),
- wydłużeniem czasu do wystąpienia zgonu lub przerzutów odległych (HR = 0,64 [0,47; 0,99],
- zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskani głównej odpowiedzi patologicznej (RR = 3,75 [2,70; 5,22]),
- zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskani całkowitej odpowiedzi patologicznej (RR = 7,11 [4,10; 12,33]),
- wydłużeniem czasu przeżycia całkowitego i 35-procentową redukcją ryzyka wystąpienia zgonu (HR = 0,65 [0,45; 0,93].]).

Bezpieczeństwo terapii

Mediana czasu trwania leczenia neoadjuwantowego wynosiła odpowiednio 9,6 tygodnia w grupie periop-TIS i 9,4 tygodnia w grupie periop-ST. W przypadku fazy adjuwantowej mediana czasu jej trwania w obu porównywanych grupach wynosiła 48,1 tygodnia, jednak analizując wyniki dla tej fazy leczenia należy pamiętać, że w grupie badanej pacjenci stosowali aktywne leczenie – TIS, a w grupie kontrolnej otrzymywali placebo (PLC). Leczenie okołooperacyjne periop-TIS w porównaniu z periop-ST wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka:

- zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia (TEAE; ang. *treatment emergent adverse events*) prowadzących do zaprzestania terapii (RR = 3,00 [1,30; 6,92]; NNH = 16 [9; 55]),
- ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE; ang. *serious adverse events*) uznanych za związane z leczeniem (ogółem: RR = 1,75 [1,04; 2,94]; NNH = 15 [7; 156] i związanych z leczeniem TIS/PLC: RR = 2,23 [1,19; 4,18]; NNH = 14 [8; 56]),
- zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem (TRAE; ang. *treatment-related adverse events*) oraz TEAE o podłożu immunologicznym (RR = 2,22 [1,61; 3,05]; NNH = 4 [3; 7], w tym ≥3. stopnia (RR = 3,00 [1,30; 6,92]; NNH = 16 [9; 55]).

Odnośnie do poszczególnych TRAE niezależnie od stopnia nasilenia nie obserwowano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy periop-TIS i periop-ST, oprócz zwiększonego ryzyka niedoczynności tarczycy w grupie badanej w

porównaniu z grupą kontrolną (RR = 6,20 [2,46; 15,66]; NNH = 8 [6; 15]). W przypadku TRAE ≥3. stopnia nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między porównywanymi terapiami.

Jakość życia pacjentów

W grupie periop-TIS w porównaniu z periop-ST nie zaobserwowano znamiennych statystycznie różnic w zakresie globalnego stanu zdrowia ocenianego według kwestionariusza EORTC-QLQ-C30. Odnotowano natomiast istotne statystycznie różnice w fazie adjuwantowej wskazujące na przewagę schematu periop-TIS nad periop-ST w zakresie zmniejszenia nasilenia bólu w klatce piersiowej. Stosowanie periop-TIS w porównaniu z periop-ST przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia czasu do pogorszenia nasilenia bólu w klatce piersiowej ocenionego za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 (HR = 0,59 [0,38; 0,91]).

[redacted]

2,08 [1,16; 3,81])

[redacted]

WNIOSKI

Schemat periop-TIS to skuteczna i bezpieczna opcja leczenia pacjentów z resekcyjnym NDRP ze stopniem zaawansowania II–IIIA. Wyniki badania rejestracyjnego RATIONALE-315 wykazały, że periop-TIS w porównaniu z periop-ST przyczynia się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od zdarzenia i przeżycia całkowitego pacjentów. Wysoki efekt terapeutyczny terapii periop-TIS w porównaniu z periop-ST widoczny jest także w odniesieniu do uzyskiwania głównej odpowiedzi patologicznej i całkowitej odpowiedzi patologicznej. Stosowanie periop-TIS w porównaniu z periop-ST wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia TEAE prowadzących do zaprzestania terapii, SAE uznanych za związane z leczeniem, TRAE i TEAE o podłożu immunologicznym, w tym ≥3. stopnia. Jednocześnie występowanie tego typu zdarzeń nie miało wpływu na

pogorszenie jakości życia – u pacjentów stosujących schemat periop-TIS w porównaniu z periop-ST nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy w globalnej ocenie jakości życia. Obserwowano natomiast znamienną statystycznie przewagę schematu periop-TIS nad schematem periop-ST względem redukcji nasilenia bólu w klatce piersiowej. [redacted]

1. Wstęp

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa tislelizumabu (produkt leczniczy Tevimbra®) stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią obejmującą pochodne platyny w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe, u dorosłych pacjentów z resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) ze stopniem zaawansowania II–IIIA spełniających kryteria proponowanego programu lekowego.

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

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej (Tabela 1). Opis problemu zdrowotnego, w tym opis dostępnych wskaźników epidemiologicznych, populacji docelowej, charakterystykę interwencji oraz technologii opcjonalnych przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego [3].

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

Obszar	Opis
Populacja	• Dorośli pacjenci z resekcyjnym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) ze stopniem zaawansowania II i IIIA spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.
Interwencja	• Tislelizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie w monoterapii w leczeniu adjuwantowym.
Komparator	• Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie w monoterapii w leczeniu adjuwantowym.
Punkty końcowe	• Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS, ang. *Event-free survival*), • przeżycie całkowite pacjentów (OS; ang. *Overall survival*), • główna odpowiedź patologiczna (MPR, ang. *Major pathological response*), • całkowita odpowiedź patologiczna (pCR, ang. *Pathological complete response*), • przeżycie wolne od zdarzeń po kolejnej linii leczenia (EFS2; ang. *Event-free survival on next line of therapy*), • przeżycie wolne od choroby (DFS; ang. *Disease-free survival*), • czas do zgonu lub przerzutów odległych (TTDM; ang. *Time to distant metastases*), • bezpieczeństwo terapii, • jakość życia pacjentów.
Metodyka	• Randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, • badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej), • przeglądy systematyczne, • porównania pośrednie.

2. Metodyka analizy klinicznej

2.1. Schemat przeprowadzenia analizy

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

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

2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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

Strategia wyszukiwania badań została zaprojektowana celem odnalezienia doniesień naukowych dla ocenianej interwencji tj. tislelizumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie w monoterapii w leczeniu adjuwantowym (periop-TIS) oraz komparatora tj. pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie w monoterapii w leczeniu adjuwantowym (periop-PBR).

Spodziewając się braku badań bezpośrednio porównujących periop-TIS z periop-PBR zaplanowano odrębne przeszukanie ukierunkowane na identyfikację badań randomizowanych umożliwiających porównanie obu terapii. [redacted]

[redacted]

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej

Obszar	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	• Dorośli pacjenci z resekcyjnym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) ze stopniem zaawansowania II i IIIA spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.	• Pacjenci leczeni w ramach zaawansowanego NDRP.
Interwencja	• Tislelizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie w monoterapii w leczeniu adjuwantowym.	• x
Komparator	• Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie w monoterapii w leczeniu adjuwantowym.	• x
Punkty końcowe	• Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS, ang. *Event-free survival*), • przeżycie całkowite pacjentów (OS; ang. *Overall survival*), • główna odpowiedź patologiczna (MPR, ang. *Major pathological response*), • całkowita odpowiedź patologiczna (pCR, ang. *Pathological complete response*), • przeżycie wolne od zdarzeń po kolejnej linii leczenia (EFS2; ang. *Event-free survival on next line of therapy*), • przeżycie wolne od choroby (DFS; ang. *Disease-free survival*), • czas do zgonu lub przerzutów odległych (TTDM; ang. *Time to distant metastases*), • bezpieczeństwo terapii, • jakość życia pacjentów.	• x
Metodyka	• Randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, • badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej), • przeglądy systematyczne, • porównania pośrednie.	• Badania kliniczne bez randomizacji, w tym badania jednoramienne i badania bez grupy kontrolnej, • opisy pojedynczych przypadków, • opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi.
Inne	• Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, • badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, a także raporty z badań klinicznych oraz badania opublikowane w postaci doniesień konferencyjnych – wyłącznie jako uzupełnienie badań opublikowanych w postaci pełnotekstowej.	• Badania opublikowane wyłącznie w formie doniesień konferencyjnych.

2.3. Wyszukiwanie badań

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

2.3.1. Strategia wyszukiwania

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

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

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

[redacted]

2.3.2. Przeszukane źródła informacji medycznej

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

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

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

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- The Cochrane Library (CENTRAL),
- rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register),

- Strony internetowe towarzystw naukowych dotyczących tematyki onkologicznej m.in.:
  - ASCO (American Society of Clinical Oncology),
  - ESMO (The European Society for Medical Oncology),
  - AACR (American Association for Cancer Research),
  - SITC (Society for Immunotherapy of Cancer),
  - ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research),
  - AMCP (Academy of Managed Care Pharmacy Foundation)
  - WCLC (World Conference Lung Cancer),
  - PTOK (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej),
  - strony internetowe z raportami z badań opublikowanymi przez producentów produktów leczniczych (m.in. BeOne Medicines).

Przeszukanie źródeł informacji medycznej dla interwencji przeprowadzono w styczniu 2026 roku, a jego aktualizację w marcu 2026 roku. [redacted]

2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji

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

2.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, ang. *Risk of Bias version 2*) zaproponowaną w najnowszym opracowaniu *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (ver. 6.5) przez *The Cochrane* [6]. Ocena ta pozwala określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność i obejmuje kilka kluczowych parametrów, które zgrupowano w 5 domenach:

- domena 1: generacja kodu przydziału losowego w procesie randomizacji i ukrycie kodu alokacji,
- domena 2: odstępstwa od przypisanych interwencji (zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych)

- domena 3: analiza danych niekompletnych,
- domena 4: metoda pomiaru wyników,
- domena 5: selektywne raportowanie wyników [7, 8].

Ryzyko błędu w każdym z obszarów oceniane jest w oparciu o informacje przedstawione w publikacji i innych dokumentach zebranych w czasie przeglądu systematycznego, ze szczególnym uwzględnieniem ocenianego problemu zdrowotnego i przyjmuje ono jedną z trzech wartości: niskie, wysokie oraz niejasne ryzyko (pewne zastrzeżenia).

Ocenę wiarygodności badania obserwacyjnego dotyczącego efektywności rzeczywistej przeprowadzono z zastosowaniem skali NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa Scale*), według której współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości całkowite od 0 do 9 pkt, a ocenie podlegają 3 obszary odnoszące się do:

- prawidłowości doboru grup (0–4 pkt),
- porównywalności obu grup w odniesieniu do jednego lub większej liczby czynników (0–2 pkt),
- narażenia (0–3 pkt).

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności, badania scharakteryzowano pod względem:

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

Przeglądy systematyczne oceniono przy użyciu skali AMSTAR II [9]. Formularze do ww. skal oceny wiarygodności badań i przeglądów systematycznych zostały przedstawione w Aneksie.

2.5. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań włączonych do analizy została przeprowadzona przez jednego analityka ([redacted]i). Następnie poprawność ekstrakcji podlegała weryfikacji przez innego analityka ([redacted]). Ekstrakcja danych dotyczących tislelizumabu została przeprowadzona i opisana w taki sposób, że, jeżeli wynik pochodził z publikacji głównej[1] lub suplementu do niej – nie podawano wtedy informacji o źródle danych pod tabelami w rozdziałach z wynikami analizy klinicznej, jeżeli wynik pochodził z publikacji innej niż główna – wtedy pod tabelami z wynikami w przypisach podawano informację o publikacji źródłowej.

[1] Publikacje główne oznaczono w Rozdz. 3.

2.6. Analiza statystyczna

2.6.1. Porównanie bezpośrednie

Analiza statystyczna została przeprowadzona przez jednego analityka ([redacted]). Poprawność przeprowadzenia analizy statystycznej podlegała weryfikacji przez innego analityka ([redacted]).

Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR)[2] oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (*number needed to treat*) lub NNH (*number needed to harm*) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie, a parametr RD tylko w sytuacji, gdy kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną nie była istotna statystycznie. Wyniki dla punktów końcowych zależnych od czasu prezentowano w postaci hazardów względnych (HR, hazard ratio).

Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p. Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ($p \leq 0,05$). We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel oraz Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

2.6.2. Porównanie pośrednie

[redacted]

[2] Parametr względny OR (iloraz szans; ang. *odds ratio*) był prezentowany w przypadku przedstawienia go przez autorów badania.

[redacted]

W ramach zestawień jakościowych dla punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem terapii przedstawiano dane dla zbliżonych okresów obserwacji.

3. Wyniki przeszukania baz klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 690 pozycji bibliograficznych (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 604 pozycji. Po wstępnej selekcji na podstawie tytułów i abstraktów do analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 29 pozycji bibliograficznych.

Nie odnaleziono badań klinicznych porównujących bezpośrednio terapię okołooperacyjną tislelizumabem z terapią zawierającą pembrolizumab. Odnaleziono natomiast i włączono do analizy klinicznej opisane w 12 publikacjach randomizowane badanie kliniczne **RATIONALE-315** porównujące skuteczność i bezpieczeństwo tislelizumabu vs placebo dodanych do stosowanego w chemioterapii obejmującej pochodne platyny w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie stosowanych w monoterapii adjuwantowej. RATIONALE-315 stanowiło podstawę rejestracji omawianego schematu przez EMA. Badanie to umożliwiło zaplanowanie i przeprowadzenie porównania z komparatorem w sposób pośredni ([redacted]).

Ponadto kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło badanie obserwacyjne dotyczące efektywności rzeczywistej periop-TIS i periop-PBR (Li 2025) oraz przegląd systematyczny Wu 2024 (Tabela 3, Rysunek 1).

Natomiast w wyniku przeszukania aktualizacyjnego odnaleziono łącznie 65 pozycji bibliograficznych (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 63 pozycji na podstawie tytułów i abstraktów. Po wstępnej analizie tytułów i abstraktów, a następnie analizie w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano jeden abstrakt do uprzednio włączonej publikacji Yue 2025c w formie prezentacji konferencyjnej. Zatem ostateczna liczba włączonych do analizy klinicznej publikacji nie uległa zmianie względem pierwszego przeszukania. Włączono łącznie 14 publikacji (Tabela 3, Rysunek 2).

[redacted]

Tabela 3.
Publikacje włączone do analizy klinicznej – przeszukanie dla interwencji

L.p.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
	Badanie RATIONALE-315		
1.	**Cappuzzo 2024a**	Abstrakt i poster konferencyjny	[11]
2.	**Cappuzzo 2024b**	Abstrakt i poster konferencyjny	[12]
3.	**Wang 2021**	Abstrakt i poster konferencyjny	[13]
4.	**Wang 2025**	Publikacja pełnotekstowa	[14]
5.	**Yue 2023**	Abstrakt i prezentacja konferencyjna	[15]
6.	**Yue 2024a**	Abstrakt i prezentacja konferencyjna	[16]
7.	**Yue 2024b**	Abstrakt i prezentacja konferencyjna	[17]
8.	**Yue 2025a**[a]	Publikacja pełnotekstowa	[18]
9.	**Yue 2025b**	Abstrakt i poster konferencyjny	[19]
10.	**Yue 2025c**[b]	Abstrakt i prezentacja konferencyjna	[20]
11.	**NCT04379635**	Raport z clinicaltrials.gov	[21]
12.	Raport EMA EPAR oceniający tislelizumab w leczeniu okołooperacyjnym NDRP		[22]
	Badania efektywności rzeczywistej		
13.	**Li 2025**	Publikacja pełnotekstowa	[23]
	Przeglądy systematyczne		
14.	**Wu 2024**	Publikacja pełnotekstowa	[24]

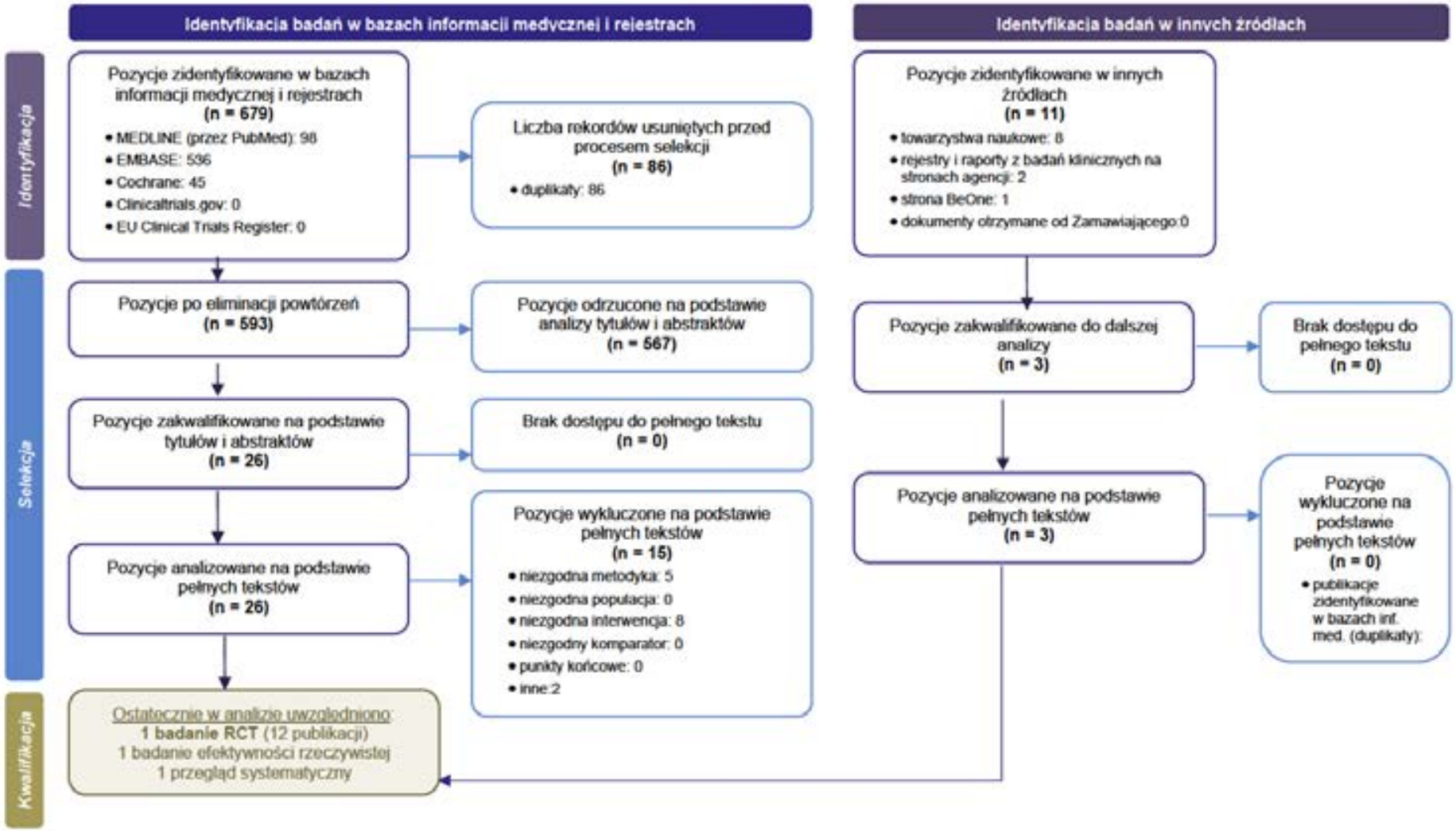
a) Publikacja główna; b) Abstrakt do publikacji Wang 2025

Tabela 4.
Badania włączone do analizy klinicznej – przeszukanie dla komparatorów

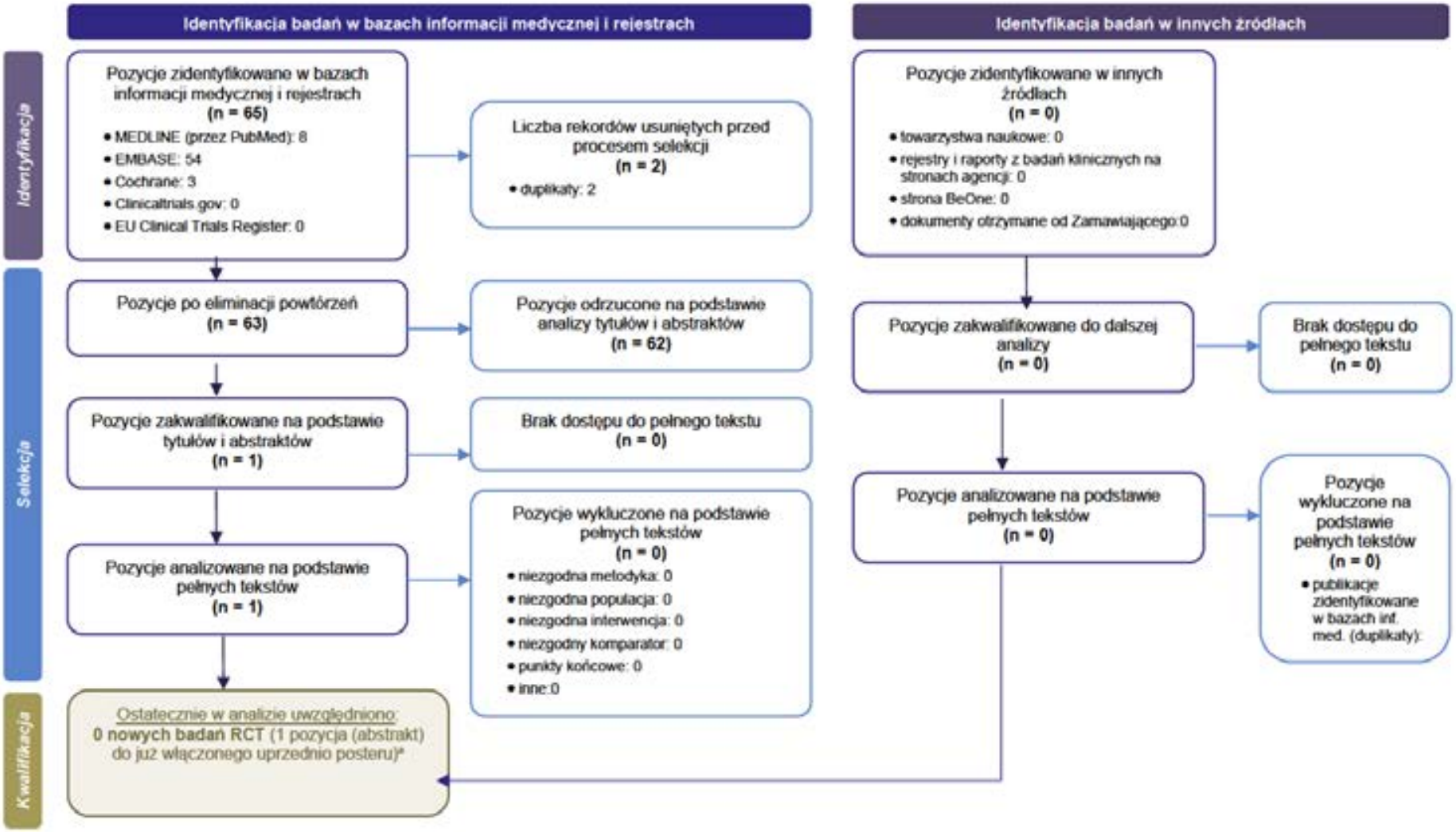
L.p.	Badanie	Porównanie	Publikacje	Typ publikacji	Ref.
1.	**KEYNOTE-671**	periop-PBR vs periop-ST	Wakelee 2023	Publikacja pełnotekstowa	[25]
2.			Spicer 2024	Publikacja pełnotekstowa	[26]
3.			Spicer 2023	Abstrakt konferencyjny	[27]
4.	**CheckMate-77T**	periop-NIV vs periop-ST	Cascone 2024	Publikacja pełnotekstowa	[28]
5.			Provencio 2024	Abstrakt konferencyjny	[29]
6.			Spicer 2024	Abstrakt konferencyjny	[30]
7.			Cascone 2025[a]	Abstrakt konferencyjny	[31]
8.	**AEGEAN**	periop-DUR vs periop-ST	Heymach 2023	Publikacja pełnotekstowa	[32]
9.			Urban 2024	Abstrakt konferencyjny	[33]
10.			Heymach 2024	Abstrakt konferencyjny	[34]
11.	**NADIM II**	periop-NIV vs periop-ST	Provencio 2023	Publikacja pełnotekstowa	[35]
12.			Provencio 2022	Abstrakt konferencyjny	[36]
13.	**CheckMate 816**	NIV vs CTH	Forde 2022	Publikacja pełnotekstowa	[37]
14.			Awad 2025	Publikacja pełnotekstowa	[38]
15.			Forde 2025[a]	Abstrakt konferencyjny	[39]
16.			Spicer 2025[a]	Abstrakt konferencyjny	[40]
17.			Provencio 2023	Abstrakt konferencyjny	[41]
18.			Spicer 2023	Abstrakt konferencyjny	[42]
19.			Forde 2023	Abstrakt konferencyjny	[43]
20.	**WJTOG9903**	chemioradioterapia vs CTH	Katakami 2012	Publikacja pełnotekstowa	[44]
21.	**SAKK 16/00**	chemioradioterapia vs CTH	Pless 2015	Publikacja pełnotekstowa	[45]
22.	**IFCT-0101**	chemioradioterapia vs CTH	Girard 2010	Publikacja pełnotekstowa	[46]

CTH – chemioterapia; DUR – durwalumab; NIV – niwolumab; PBR – pembrolizumab; periop- leczenie okołooperacyjne; ST – standardowe leczenie (chemioterapia oparta na pochodnych platyny)

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA



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



a) Odnaleziono jeden abstrakt do włączonego wcześniej posteru konferencyjnego dla badania klinicznego RATIONALE-315

4. Charakterystyka badania

4.1. Badanie RATIONALE-315

Badanie RATIONALE-315 stanowiło wieloośrodkową, randomizowaną, podwójnie zaślepioną próbę kliniczną III fazy, przeprowadzoną w układzie grup równoległych (typ badania IIA wg AOTMiT). Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa tislelizumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie w monoterapii w leczeniu adjuwantowym w porównaniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie brakiem aktywnego leczenia (placebo) w leczeniu adjuwantowym u pacjentów z resekcyjnym NDRP w II lub IIIA stadium zaawansowania. Badanie RATIONALE-315 odpowiadało populacji docelowej niniejszej analizy.

Pacjentów z badania RATIONALE-315 poddano randomizacji blokowej 1:1 ze stratyfikacją według typu histologicznego NDRP (płaskonabłonkowy vs niepłaskonabłonkowy), stadium choroby (II vs IIIA) i ekspresji PD-L1 (≥1% vs <1%). Alokacji pacjentów do grup dokonano z użyciem interaktywnego systemu odpowiedzi internetowej (ang. *Interactive Web Response System*, IWRS).

Do badania włączano pacjentów z uprzednio nieleczonym, resekcyjnym NDRP w stadium II lub IIIA, u których oznaczono status PD-L1 na podstawie archiwalnej lub nowej biopsji oraz których status sprawności wg ECOG wynosił 0 lub 1. Kryterium wykluczenia z badania RATIONALE-315 stanowiło stadium przerzutowe choroby, jakiekolwiek wcześniejsze leczenie obecnego raka płuca oraz obecność mutacji w genie EGFR lub translokacja w genie ALK.

Kryteria włączenia do badania spełniło 453 pacjentów (populacja ITT), którzy zostali losowo przydzieleni do jednej z porównywanych grup:

- 226 pacjentów zrandomizowano do grupy periop-TIS
- 227 zrandomizowano do grupy periop-ST (Rysunek 3).

Pacjenci otrzymywali leczenie według schematu:

- grupa badana (**periop-TIS**: tislelizumab w skojarzeniu z neoadjuwantową chemioterapią opartą na związkach platyny przed zabiegiem chirurgicznym, a następnie w monoterapii po zabiegu chirurgicznym (leczeniu adjuwantowym)):
  - faza neoadjuwantowa: TIS dożylnie w dawce 200 mg w 1. dniu cyklu leczenia oraz CIS dożylnie w dawce 75 mg/m^2 lub KAR dożylnie w dawce AUC 5 mg/ml/min oraz PMX dożylnie w dawce 500 mg/m^2 lub PAC w dożylnie w dawce 175 mg/m^2; leczenie trwało 3–4 cykle; czas trwania cyklu wynosił 3 tygodnie,

  - faza adjuwantowa: TIS dożylnie w dawce 400 mg w 1. dniu cyklu trwającego 6 tygodni; leczenie trwało do maksymalnie 8 cykli.
- grupa kontrolna (**periop-ST**: placebo (PLC) w skojarzeniu z neoadjuwantową chemioterapią opartą na związkach platyny przed zabiegiem chirurgicznym, a następnie stosowane w monoterapii po zabiegu chirurgicznym (leczeniu adjuwantowym)):
  - faza neoadjuwantowa: PLC dożylnie w 1. dniu cyklu leczenia oraz CIS dożylnie w dawce 75 mg/m^2 lub KAR dożylnie w dawce AUC 5 mg/ml/min oraz PMX dożylnie w dawce 500 mg/m^2 lub PAC w dożylnie w dawce 175 mg/m^2; leczenie trwało 3–4 cykle; czas trwania cyklu wynosił 3 tygodnie,
  - faza adjuwantowa: PLC dożylnie w dawce 400 mg w 1. dniu cyklu trwającego 6 tygodni; leczenie trwało do maksymalnie 8 cykli.

Wybór pochodnej platyny (CIS lub KAR) zależał od decyzji badacza i tolerancji CIS przez pacjenta. CIS stosowało 120 (53%) pacjentów w grupie periop-TIS i 124 (55%) w grupie periop-ST. Łącznie 50 pacjentów, po 25 (11%) w obu grupach zmieniło leczenie CIS na KAR.

PMX podawano chorym z niepłaskonabłonkowym NDRP (20% vs 22%), a PAC chorym z płaskonabłonkowym NDRP (79% vs 77%). W przypadku pacjentów z nowotworami o mieszanej histologii (po 1% w obu grupach) badacze decydowali o schemacie chemioterapii w oparciu o główne elementy histologiczne ocenione przez patologów.

Co najmniej jedną dawkę leczenia neoadjuwantowego otrzymało 100% pacjentów w grupie badanej oraz >99% w grupie kontrolnej. Operację przeszło odpowiednio 84% i 76% chorych, a 74% i 65% pacjentów przyjęło ≥1 dawkę TIS lub PLC w leczeniu adjuwantowym (Rysunek 4). W grupie badanej 51% chorych ukończyło pełne leczenie adjuwantowe (48% w grupie kontrolnej). U 1% pacjentów w grupie TIS i 2% w grupie PLC zastosowano pooperacyjną radioterapię z powodu niepełnej resekcji oraz licznych zmian w węzłach chłonnych (N2). Mediana cykli leczenia neoadjuwantowego i adjuwantowego wyniosła odpowiednio 3 (IQR 3–4) i 8 (IQR 6–8) w obu grupach badania. Spośród 453 pacjentów włączonych do badania 421 (93%) ukończyło leczenie neoadjuwantowe. W tej grupie uwzględniono 3 pacjentów (ok.1%), którzy wycofali zgodę na badanie oraz jednego pacjenta (<1%), który otrzymał mniej niż 3 cykle leczenia TIS, ale zakończył pełen cykl CTH. W fazie neoadjuwantowej badania RATIONALE-315 248 (55%) pacjentów otrzymało 3 cykle, a 169 (37%) – 4 cykle leczenia neoadjuwantowego, a 32 pacjentów (7%) zakończyło udział w badaniu w trakcie fazy neoadjuwantowej.

Leczenie było prowadzone do wystąpienia nawrotu lub progresji choroby, nieakceptowanego poziomu toksyczności, zgonu pacjenta, osiągnięcia maksymalnej liczby cykli leczenia adjuwantowego lub do podjęcia decyzji przez pacjenta lub badacza o przerwaniu leczenia. W badaniu *cross-over* pacjentów z grupy kontrolnej na leczenie periop-TIS nie był dozwolony.

Charakterystyka wyjściowa populacji badania była porównywalna między grupami. Mediana wieku pacjentów wynosiła 62 lata w grupie badanej i 63 lata w grupie kontrolnej. Kobiety stanowiły odpowiednio 9% i 10% pacjentów. Do badania włączono pacjentów z wynikiem w skali ECOG

wynoszącym 0 lub 1, a u większości pacjentów stopień sprawności wynosił 0 (63% vs 68%). Palenie papierosów w przeszłości lub w momencie kwalifikacji do badania zgłosiło 85% pacjentów w grupie periop-TIS oraz 84% w grupie kontrolnej. Choroba w stadium II występowała u 41% pacjentów leczonych TIS i 40% u otrzymujących periop-ST. Wszyscy pacjenci uczestniczący w badaniu byli pochodzenia azjatyckiego.

W momencie opracowywania niniejszej analizy badanie RATIONALE-315 było w toku (z zakończoną rekrutacją), a wyniki raportowano dla 3 okresów obserwacji:

- 1: w dniu odcięcia danych (*cut-off*) 20 lutego 2023 roku mediana okresu obserwacji wyniosła 16,8 mies.,
- 2: w dniu odcięcia danych (*cut-off*) 21 sierpnia 2023 roku mediana okresu obserwacji wyniosła 22 mies.,
- 3: w dniu odcięcia danych (*cut-off*) 7 marca 2025 roku mediana okresu obserwacji wyniosła 38,5 mies.

Podwójnym pierwszorzędowym punktem końcowym badania RATIONALE-315 było przeżycie wolne od zdarzeń (EFS; ang. *event-free survival*) ocenione na podstawie zaślepionej, niezależnej analizy (BICR; ang. *blinded independent central review*) oraz główna odpowiedź patologiczna (MPR; ang. *major pathological response*) oceniona na podstawie zaślepionej niezależnej analizy patologicznej (BIPR; ang. *blinded independent pathological review*, BIPR). Drugorzędowe punkty końcowe to przeżycie całkowite (OS; ang. *overall survival*), odpowiedź na leczenie, w tym całkowita odpowiedź patologiczna (pCR) oraz bezpieczeństwo terapii i jakość życia pacjentów.

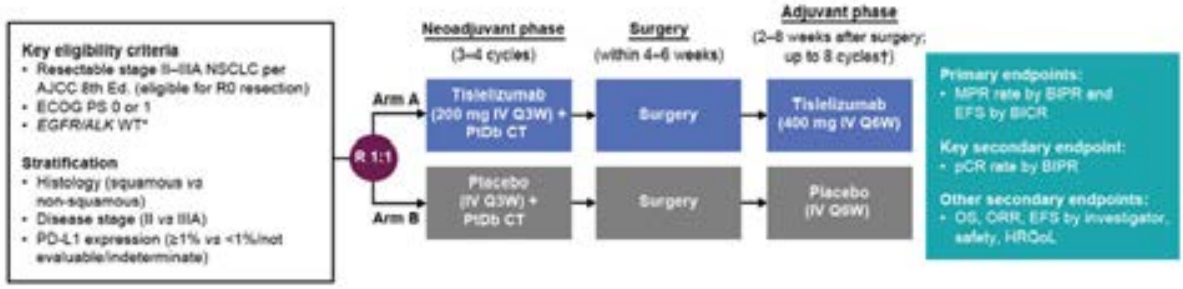
EFS zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia któregokolwiek ze zdarzeń, cokolwiek wystąpi jako pierwsze: progresja choroby uniemożliwiająca operację, miejscowy lub odległy nawrót wg oceny BICR lub zgon z dowolnej przyczyny. MPR zdefiniowano jako odsetek pacjentów z ≤10% resztkowej żywej tkanki nowotworowej w usuniętym guzie pierwotnym oraz we wszystkich usuniętych węzłach chłonnych po zakończeniu leczenia neoadjuwantowego, w ocenie BIPR. Całkowitą odpowiedź patologiczną (pCR; ang. *pathological complete response*) zdefiniowano jako odsetek pacjentów, u których nie stwierdzono resztkowego nowotworu w usuniętym guzie pierwotnym ani w żadnym z usuniętych węzłów chłonnych po zakończeniu leczenia neoadjuwantowego, zgodnie z oceną BIPR.

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

Ryzyko błędu systematycznego wg RoB2 Cochrane w badaniu RATIONALE-315 oceniono jako niskie we wszystkich analizowanych obszarach. Sponsorem badania była firma BeOne Medicines, Ltd.

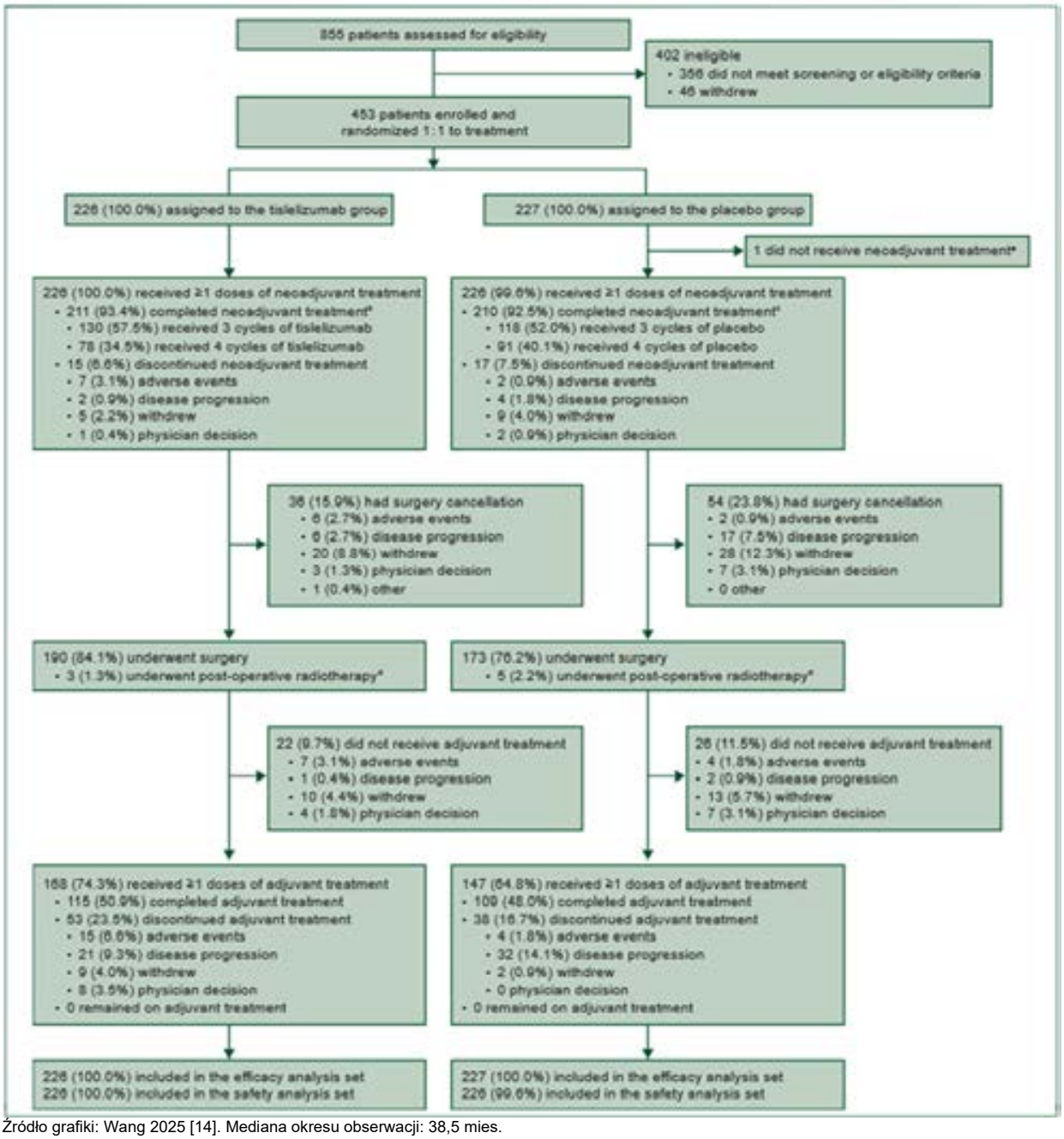
Szczegółową charakterystykę i ocenę wiarygodności badania RATIONALE-315 przedstawiono w Aneksie (B.1).

Rysunek 3.
Schemat badania RATIONALE-315



Źródło grafiki: Yue 2025a [18].

Rysunek 4.
Przepływ pacjentów w badaniu RAIONALE-315



Źródło grafiki: Wang 2025 [14]. Mediana okresu obserwacji: 38,5 mies.

4.2. Badanie dotyczące efektywności rzeczywistej

Badanie Li 2025 dotyczące efektywności rzeczywistej terapii TIS i PBR w leczeniu okołooperacyjnym tj. zarówno w ramach leczenia neoadjuwantowego i adjuwantowego było badaniem retrospektywnym, kohortowym, przeprowadzonym w jednym ośrodku szpitalnym w Chinach. Do badania włączono 245 pacjentów z resekcyjnym NDRP z potwierdzonym oceną patologiczną stadium zaawansowania IIA–IIIB, w tym 75 osób (31%) leczonych TIS i 170 osób (69%) leczonych PBR.

Ponad połowę pacjentów leczonych periop-TIS stanowiły osoby powyżej 60 lat (52%), a odsetek płci żeńskiej wynosił 4%. U prawie 60% pacjentów (59%) występował III stopień zaawansowania choroby. Autorzy badania nie podali dokładnych informacji o odsetku pacjentów ze szczegółowym II i III stadium choroby tj. pacjentów w stadium zaawansowania IIA, IIB, IIIA, IIIB.

Główne punkty końcowe ocenione w badaniu stanowiły:

- Pierwszorzędowy punkt końcowy: całkowita odpowiedź patologiczna (pCR) zdefiniowana jako całkowita eliminacja komórek nowotworowych zarówno w ognisku pierwotnym raka płuca, jak i w zajętych węzłach chłonnych po leczeniu neoadjuwantowym i późniejszej resekcji,
- główna odpowiedź patologiczna (MPR) zdefiniowana jako ≤10% żywych komórek nowotworowych pozostałych w guzie pierwotnym, niezależnie od zajęcia węzłów chłonnych (przypadki, w których w ognisku pierwotnym nowotworu osiągnięto pCR, ale w węzłach chłonnych stwierdzono obecność resztkowych komórek nowotworowych, uznawano za MPR). Definicja punktu końcowego określona w badaniu Li 2025 różniła się od definicji MPR przedstawionej w badaniu klinicznym RATIONALE-315, w której brano pod uwagę również obecność komórek w węzłach chłonnych (Rozdz. 4.1).

Ponadto w publikacji oceniano przeżycie całkowite pacjentów (OS), przeżycie wolne od zdarzeń (EFS), odpowiedź na leczenie (ORR), oraz bezpieczeństwo terapii. Definicja EFS określona w publikacji Li 2025 obejmuje czas od rozpoczęcia leczenia do pierwszego wystąpienia progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny i jest odmienna od definicji określonej w badaniu RATIONALE-315, w której uwzględniono również progresję choroby uniemożliwiającą operację i nawrót choroby (Rozdz. 4.1).

Ocenę wiarygodności badania przeprowadzono z użyciem skali Newcastle Ottawa (NOS). Wiarygodność publikacji Li 2025 oceniono na 7 z 9 punktów.

W pracy Li 2025 przeprowadzono porównanie schematów leczenia okołooperacyjnego zawierających TIS i PBR metodą PSM (*propensity score matching*).

Szczegółową charakterystykę badania Li 2025 oraz ocenę jego wiarygodności przedstawiono w Aneksie (Aneks B.2).

4.3. Charakterystyka i analiza homogeniczności badań włączonych do porównania pośredniego

W [redacted] uwzględniono 9 badań randomizowanych, w tym 4 (RATIONALE-315, KEYNOTE-671, CheckMate-77T i AEGEAN) III fazy z podwójnym zaślepieniem. Pozostałe badania były badaniami otwartymi, w tym 3 stanowiły próby kliniczne III fazy a 2 próby kliniczne II fazy. Zaobserwowano nieznaczne różnice pomiędzy badaniami pod względem liczebności populacji, ocenianego leczenia i czasu trwania obserwacji. Liczebność populacji we włączonych badaniach wahała się od 46 (badanie IFCT-0101) do 802 (badanie AEGEAN). W trzech badaniach wzięło udział mniej niż 100 pacjentów (IFCT-0101, WJTOG 9903, SAKK 16/00). Większość tj. sześć z dziewięciu badań oceniało neoadjuwantową lub okołooperacyjną immunoterapię, natomiast trzy badania oceniały neoadjuwantową chemioradioterapię (IFCT-0101, WJTOG 9903, SAKK 16/00). Mediana okresu obserwacji wahała się od 25,9 (AEGEAN) do 60,8 miesięcy (WJTOG 9903), przy czym większość badań uwzględniała okres obserwacji wahający się od 26 do 41 mies. (Tabela 5).

Ryzyko błędu systematycznego wg RoB2 Cochrane w 4 badaniach (RATIONALE-315, KEYNOTE-681, AEGEAN i CheckMate 77T) zostało określone jako niskie. W pozostałych 5 badaniach występowały pewne zastrzeżenia dotyczące wiarygodności, które wynikały z braku zastosowania zaślepienia w tych badaniach (Tabela 6).

[redacted] występowały pewne różnice w kryteriach kwalifikacji pacjentów, w tym różnice w stopniu zaawansowania choroby oraz kryteriach systemu oceny zaawansowania NDRP (Tabela 7). W 2 badaniach (RATIONALE-315, WJTOG 9903) 100% populacji stanowili Azjaci, w 4 badaniach (AEGEAN, CheckMate 77T, KEYNOTE-671, NADIM II) większość lub wszyscy pacjenci byli rasy białej. W przypadku 3 badań nie raportowano rasy pacjentów. Większość pacjentów w badaniach stanowiły osoby ze stanem sprawności ECOG ocenionym na 0 (54–82%). Odsetek osób z płaskonabłonkowym NDRP wynosił od 16-28% (WJTOG 9903) do 77-79% (RATIONALE-315).

Odnotowano umiarkowaną heterogeniczność w zakresie stadium zaawansowania pacjentów uczestniczących w [redacted]. W badaniu RATIONALE-315 uczestniczyli pacjenci w stadium zaawansowania II–IIIA, natomiast w badaniach KEYNOTE-671, AEGEAN, CheckMate 77T pacjenci w stadium w stadium II–IIIB. W badaniu KEYNOTE-671 pacjenci w stadium zaawansowania IIIB stanowili 16%. Badanie CheckMate 816 uwzględniało pacjentów w stadium zaawansowania IB–IIIA, a badanie NADIM II pacjentów w stadium zaawansowania IIIA lub IIIB. W pozostałych 3 badaniach uczestniczyli pacjenci w stadium zaawansowania IIIA (Tabela 8).

[redacted]

[redacted]

We wszystkich badaniach [redacted] terapia neoadjuwantowa była stosowana raz na 3 tygodnie. W badaniu RATIONALE-315 pacjenci w fazie neoadjuwantowej mogli stosować 3 lub 4 cykle leczenia, natomiast w badaniu KEYNOTE-671, CheckMate 77T, AEGEAN pacjenci stosowali 4 cykle leczenia neoadjuwantowej. W pozostałych badaniach stosowano 3 lub jak w przypadku badania SAKK 16 /00 2 cykle leczenia neoadjuwantowego. W 5 badaniach, które uwzględniały fazę adjuwantową (RATIONALE-315, KEYNOTE-671, CheckMate 77T, AEGEAN, NADIM II) stosowano maksymalnie od 6 (NADIM II) do 13 (KEYNOTE-671) cykli tego typu leczenia. W badaniu CheckMate 77T nie podano maksymalnej liczby cykli terapii adjuwantowej – podano informację o maksymalnym czasie trwania tego typu leczenia, który wynosił 1 rok (Tabela 10).

We wszystkich 9 badaniach pacjentom podawano schematy chemioterapii opartej na pochodnych platyny – cisplatynie i karboplatynie. Najczęstszymi lekami dodawanym do pochodnej był paklitaksel i pemetreksed oraz gemcytabina (Tabela 11).

Autorzy 7 z 9 badań [redacted] przedstawili wyniki dotyczące zaprzestania leczenia. Danych tego typu nie raportowano dla badań IFCT-010 i WJTOG9903. Zaprzestanie leczenia w trakcie całego leczenia okołooperacyjnego wahała się w fazie neoadjuwantowej od 7% do 25% w grupach kontrolnych i od 3% do 26% w grupach badanych. W fazie adjuwantowej odsetki wyniosły odpowiednio 19–25% i 17–23%. W badaniu CheckMate 816 oceniającym neoadjuwantową terapię NIV utrata z badania wyniosła 98%, a w badaniu SAKK 16/00 oceniającym neoadjuwantową chemioradioterapię – 21% vs 23% (Tabela 9).

Badania [redacted] różniły się nieco w zakresie dostępnych punktów końcowych. OS raportowano w ośmiu z dziewięciu badań. W sześciu publikacjach przedstawiono wyniki odnośnie do EFS oraz MPR, a w 7 raportowano pCR. W analizie bezpieczeństwa porównywano TEAE prowadzące do zaprzestania leczenia, TRAE ≥3. st., SAE związane z leczeniem (w 7 na 9 badań) oraz SAE ogółem (4 badania) i TRAE ≥3. st. (5 badań; Tabela 12).

Podsumowując, analiza homogeniczności wykazała, że pomiędzy badaniami [redacted] istnieją nieznaczne różnice w zakresie metodyki i charakterystyki populacji pacjentów. Umiarkowaną heterogeniczność obserwowano w zakresie stadium zaawansowania choroby. [redacted]

Tabela 5.
Charakterystyka i ocena homogeniczności badań [redacted] w zakresie metodyki

Badanie	Leczenie	Porównanie	Faza badania	Metoda randomizacji (R)/alokacji (A) i zaślepienie (Z)	N	I-rzędowe i pozostałe oceniane punkty końcowe	Najdłuższa mediana OB. uwzględniona w analizie	Sponsor badania
RATIONALE-315	Okołooperacyjne	periop-TIS vs periop-ST	III	R: Blokowa A: IWRS Z: podwójne	453	I-rz: EFS, MPR Pozostałe: OS, pCR, EFS2, TDMM, DFS, ORR, OS, bezpieczeństwo terapii, jakość życia pacjentów	38,5 mies.	BeOne, Ltd
KEYNOTE-671	Okołooperacyjne	periop-PBR vs periop-ST	III	R: Centralna A: IWRS Z: podwójne	797	I-rz: EFS, OS Pozostałe: OS, pCR, bezpieczeństwo terapii, jakość życia pacjentów	36,6 mies.	Merck Sharp and Dohme
CheckMate-77T	Okołooperacyjne	periop-NIV vs periop-ST	III	R: komputerowa A: IWRS Z: podwójne	461	I-rz: EFS Pozostałe: MPR, pCR, bezpieczeństwo terapii, jakość życia pacjentów	33,3 mies.	Bristol Myers Squibb
AEGEAN	Okołooperacyjne	periop-DUR vs periop-ST	III	R: Centralna A: IWRS Z: podwójne	802	I-rz: EFS, pCR, nawrót choroby Pozostałe: OS, MPR, pCR, DFS, bezpieczeństwo terapii, jakość życia pacjentów	25,9 mies.	AstraZeneca
NADIM II	Okołooperacyjne	periop-NIV vs periop-ST	II	R: bd A: bd Z: brak	86	I-rz: pCR Pozostałe: OS, MPR, PFS, bezpieczeństwo terapii	26,1 mies.	Bristol Myers Squibb
CheckMate 816	Neoadjuwantowe*	NIV vs CTH	III	R: bd A: bd Z: brak	358	I-rz: EFS, pCR Pozostałe: OS, MPR, pCR, bezpieczeństwo terapii, jakość życia pacjentów	41,4 mies.	Bristol Myers Squibb
WJTOG9903	Neoadjuwantowe	chemioradioterapia vs CTH	III	R:bd A:bd Z: brak	60	I-rz: OS (5-letni odsetek) Pozostałe: PFS	60,8 mies. vs 60,7 mies.	brak
SAKK 16/00	Neoadjuwantowe	chemioradioterapia vs CTH	III	R: centralna (metoda minimalizacji) A: alokacja za pomocą faksu Z: brak	232	I-rz: EFS Pozostałe: OS, bezpieczeństwo terapii, jakość życia pacjentów	52,4 mies.	Swiss State Secretariat for Education, Research and

Badanie	Leczenie	Porównanie	Faza badania	Metoda randomizacji (R)/alokacji (A) i zaślepienie (Z)	N	I-rzędowe i pozostałe oceniane punkty końcowe	Najdłuższa mediana OB. uwzględniona w analizie	Sponsor badania
								Innovation (SERI), Swiss Cancer League, and Sanofi
IFCT-0101	Neoadjuwantowe[b]	chemioradioterapia vs CTH	II	R: bd A: bd Z: brak	46	I-rz: cena wykonalności 3 typów leczenia: chemioterapii Pozostałe: OS, PFS bezpieczeństwo	31,4 mies.	Lilly Laboratories and Ligue National contre le Cancer (LNCC)

IWRS – interaktywny system odpowiedzi (ang. *interactive response system*); PFS – przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression free survival*)
Leczenie okołooperacyjne oznacza terapię neoadjuwantową przed zabiegiem chirurgicznym, a następnie terapię adjuwantową.
CIS – cisplatyna; CTH – chemioterapia; DUR – durwalumab; GEM – gemcytabina; KAR – karboplatyna; NIV – niwolumab; PAC – paklitaksel; PBR – pembrolizumab; ST – standardowa terapia; TIS – tislelizumab; VIN - winorelbina
a) W badaniu CheckMate 816 pacjenci (20% w grupie badanej i 44% w grupie kontrolnej) otrzymali adjuwantową CTH, radioterapię lub chemioradioterapię.
b) W badaniu IFCT-0101 pacjenci z resekcją niecałkowitą, R1 (15%) otrzymali CTH, chemioradioterapię lub radioterapię adjuwantową.

Tabela 6.
Ocena wiarygodności badań [redacted] - ocena w skali Cochrane (RoB2)

Badanie	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Ogólne ryzyko błędu
RATIONALE-315	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
KEYNOTE-671	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
CheckMate-77T	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
AEGEAN	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
NADIM II	Pewne zastrzeżenia	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Pewne zastrzeżenia
CheckMate 816	Niskie	Pewne zastrzeżenia	Niskie	Niskie	Niskie	Pewne zastrzeżenia
WJTOG9903	Pewne zastrzeżenia	Pewne zastrzeżenia	Niskie	Niskie	Pewne zastrzeżenia	Pewne zastrzeżenia
SAKK 16/00	Niskie	Pewne zastrzeżenia	Niskie	Niskie	Pewne zastrzeżenia	Pewne zastrzeżenia
IFCT-0101	Pewne zastrzeżenia	Pewne zastrzeżenia	Niskie	Niskie	Pewne zastrzeżenia	Pewne zastrzeżenia

Tabela 7.
Charakterystyka i ocena homogeniczności badań [redacted] w zakresie kryteriów kwalifikacji pacjentów

Kryterium	RATIONALE-315	KEYNOTE-671	AEGEAN	CheckMate 77T	CheckMate 816	NADIM II	SAKK 16/00	IFCT-0101	WJTOG 9903
Kryteria włączenia									
Wiek	≥18 lat	≥18 lat	≥18 lat	≥18 lat	≥18 lat	≥18 lat	18-75 lat	18-70 lat	-
Stadium choroby	II lub IIIA	II lub IIIA–IIIB	IIA–IIIB	IIA–IIIB	IB–IIIA	IIIA lub IIIB	IIIA	IIIA	IIIA
System oceny stadium choroby	AJCC (8. edycja)	AJCC (8. Edycja)	AJCC (8. edycja)	AJCC (8. edycja)	AJCC (7. edycja	AJCC (8. edycja)[a]	TNM (6. edycja)	AJCC (5. edycja)	-
Histologia	Płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy (typ mieszany i nieokreślony (NOS) były dopuszczone)	-	-	-	-	-	-	Gruczolakorak, płaskonabłonkowy lub wielkokomórkowy	-
ECOG	0 lub 1	0 lub 1	0 lub 1	0 lub 1	0 lub 1	0 lub 1	0 lub 1	0 lub 1	0 lub 1
Dostępność statusu PD-L1	Tak	-	Tak	Tak	Tak	-	-	-	-
Oczekiwana długość życia	-	-	≥ 12 tygodni	-	-	-	-	-	-
Biopsja	Archiwalne tkanki guza lub świeża biopsja wykonana na początku badania	-	Dostarczenie wystarczającej ilości próbki biopsji guza podczas badania przesiewowego	Możliwość dostarczenia tkanki nowotworowej do badań chirurgicznych lub biopsji w celu oznaczenia biomarkerów	Dostępność tkanki przed badaniem	-	-	-	-
Zakwalifikowanie do resekcji	Tak	-	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	-
Kryteria wykluczenia									
Allogeniczny przeszczep organów	Tak	Tak	Tak	-	-	-	-	-	-
Aktywne lub przebyte choroby autoimmunologiczne	Tak	Tak	Tak	Tak	-	Tak	-	-	-

Kryterium	RATIONALE-315	KEYNOTE-671	AEGEAN	CheckMate 77T	CheckMate 816	NADIM II	SAKK 16/00	IFCT-0101	WJTOG 9903
Niekontrolowana choroba współistniejąca	Tak	-	Tak	Tak	Tak	-	-	-	-
Inny pierwotny nowotwór złośliwy w wywiadzie	Tak	-	Tak	Tak	-	Tak	-	Tak	Tak
Aktywne zakażenie	Tak	Tak	Tak	-	-	-	-	-	-
Radioterapia przedoperacyjna	-	Tak	-	-	-	-	-	-	-
Przerzuty do mózgu lub ucisk rdzenia kręgowego	-	-	Tak	Tak	Tak	-	-	-	-
Określone leczenie stosowane w przeszłości	Jakiekolwiek wcześniejsze leczenie raka płuc, w tym tomografia komputerowa i radioterapia	Wcześniejsze leczenie systemowe nowotworu (w tym immunoterapia)	Jednoczesna tomografia komputerowa, immunoterapia leczenie biologiczne lub hormonalne w przypadku nowotworu	Jakiekolwiek wcześniejsze leczenie raka, w tym radioterapia	Jakiekolwiek wcześniejsze leczenie nowotworu	Jakiekolwiek wcześniejsze leczenie nowotworu	-	Jakiekolwiek wcześniejsze leczenie raka płuc, w tym tomografia komputerowa i radioterapia	-
Mutacja w genie EGFR	Tak	-[b]	Tak	Tak	Tak	Tak	-	-	-
Translokacja w genie ALK	Tak	-[b]	Tak	Tak	Tak	Tak	-	-	-

a) W badaniu NADIM II pierwotnie korzystano z systemu klasyfikacji AJCC, 7. edycja, która klasyfikowała wszystkich pacjentów jako pacjentów w stadium III choroby. Później zaktualizowano kryteria do 8. edycji AJCC, która klasyfikowała pacjentów jako pacjentów z <20% stadium IIIB, co potwierdziło jego kwalifikowalność do włączenia do analiz.
b) Mimo że nie było to kryterium wykluczenia, u mniej niż 5% osób wykryto tę mutację.

Tabela 8.
Charakterystyka i ocena homogeniczności badań [redacted] w zakresie populacji

Badanie	Interwencja	N	Wiek (lata)	Kobiety (%)	Rasa, %	Palenie tytoniu, %	Stadium choroby, %	Histologia NDRP, %	ECOG, %
RATIONALE-315	Okołooperacyjny tislelizumab	226	Mediana (Q25-Q75): 62 (57-67)	9	Azjatycka: 100	Nigdy: 15 Obecnie lub w przeszłości: 85	I: <1* II: 41 IIIA: 58 IIIB: <1*	Płaskonabłonkowy: 79	0: 63 1: 37 Brak danych: 0

Badanie	Interwencja	N	Wiek (lata)	Kobiety (%)	Rasa, %	Palenie tytoniu, %	Stadium choroby, %	Histologia NDRP, %	ECOG, %
	Okołooperacyjne placebo	227	Mediana (Q25-Q75): 63 (56-68)	10	Azjatycka: 100	Nigdy: 16 Obecnie lub w przeszłości: 84	II: 40 IIIA: 59 IIIB: 1	Płaskonabłonkowy: 77	0: 68 1: 32
KEYNOTE-671	Okołooperacyjny pembrolizumab	397	Mediana (Min-Max): 63 (26-83)	30	Biała: 63 Azjatycka: 32 Inna: 3 Brak danych: 3	Nigdy: 14 Obecnie lub w przeszłości: 86	II: 30 IIIA: 55 IIIB: 16	Płaskonabłonkowy: 43	0: 64 1: 36
	Okołooperacyjne placebo	400	Mediana (Min-Max): 64 (35-81)	29	Biała: 60 Azjatycka: 31 Inna: 5 Brak danych: 4	Nigdy: 12 Obecnie lub w przeszłości: 88	II: 30 IIIA: 56 IIIB: 14	Płaskonabłonkowy: 43	0: 62 1: 39
AEGEAN	Okołooperacyjny durwalumab	366	Mediana (Min-Max): 65 (30-88)	31	Biała: 56 Azjatycka: 39 Inna: 5	Nigdy: 14 Obecnie lub w przeszłości: 86	II: 28[a] IIIA: 47[a] IIIB: 24[a]	Płaskonabłonkowy: 46 Brak danych: 0	0: 69 1: 31
	Okołooperacyjne placebo	374	Mediana (Min-Max): 65 (39-85)	26	Biała: 51 Azjatycka: 44 Inna: 5	Nigdy: 15 Obecnie lub w przeszłości: 85	II: 29 IIIA: 44 IIIB: 26	Płaskonabłonkowy: 51 Brak danych: 1	0: 68 1: 32
CheckMate 77T	Okołooperacyjny niwolumab	229	Mediana (Min-Max): 66 (37-83)	27	Biała: 68 Azjatycka: 29 Inna: 3	Nigdy: 7 Obecnie lub w przeszłości: 93	II: 35 IIIA: 45 IIIB: 19 IIIC: 1	Płaskonabłonkowy: 51	0: 64 1: 36
	Okołooperacyjne placebo	232	Mediana (Min-Max): 66 (37-83)	31	Biała: 75 Azjatycka: 22 Inna: 3	Nigdy: 12 Obecnie lub w przeszłości: 88	II: 35 IIIA: 49 IIIB: 15 IV: 1	Płaskonabłonkowy: 51	0: 61 1: 39
CheckMate 816	Neoadjuwantowy niwolumab	179	Mediana (Min-Max): 64 (41-82)	28	-	Nigdy: 11 Obecnie lub w przeszłości: 89	IB: 6 II: 31 IIIA: 63 IV: 1	Płaskonabłonkowy: 49	0: 69 1: 31
	Neoadjuwantowa CTH	179	Mediana (Min-Max): 65 (34-84)	29	-	Nigdy: 11 Obecnie lub w przeszłości: 88 Brak danych: 1	IB: 5 II: 30 IIIA: 64 IV: 1	Płaskonabłonkowy: 53	0: 65 1: 35
NADIM II	Okołooperacyjny niwolumab	57	Mediana (Q25-Q75): 65 (58-70)	37	Biała: 100	Nigdy: 9 Obecnie lub w przeszłości 91	IIIA: 77[a] IIIB: 23[a]	Płaskonabłonkowy: 37	0: 54 1: 46
	Neoadjuwantowa CTH	29	Mediana (Q25-Q75): 63 (57-66)	45	-	Nigdy: 0 Obecnie lub w przeszłości: 100	IIIA: 83 IIIB: 17	Płaskonabłonkowy: 48	0: 55 1: 45

Badanie	Interwencja	N	Wiek (lata)	Kobiety (%)	Rasa, %	Palenie tytoniu, %	Stadium choroby, %	Histologia NDRP, %	ECOG, %
SAKK 16/00	Neoadjuwantowa chemioradioterapia	117	Mediana (Min-Max): 60 (37-76)	33	-	Nigdy: 9 Obecnie lub w przeszłości: 91	IIIA: 100	Płaskonabłonkowy: 36	0: 71 1: 29
	Neoadjuwantowa CTH	115	Mediana (Min-Max): 59 (30-74)	33	-	Nigdy: 4 Obecnie lub w przeszłości: 96	IIIA: 100	Płaskonabłonkowy: 31	0: 69 1: 31
WJTOG 9903	Neoadjuwantowa chemioradioterapia	31	Mediana (Min-Max): 58 (34-69)	32	Azjatycka: 100	Nigdy: 26 Obecnie lub w przeszłości: 74	IIIA: 100	Płaskonabłonkowy: 16	-
	Neoadjuwantowa CTH	29	Mediana (Min-Max): 57 (36-70)	34	Azjatycka: 100	Nigdy:24 Obecnie lub w przeszłości: 76	IIIA: 100	Płaskonabłonkowy: 28	-
IFCT-0101	Neoadjuwantowa chemioradioterapia (cisplatyna + winorelbina)	17	Mediana: 56	12	-	-	IIIA: 100	Płaskonabłonkowy: 41	0: 82 1: 18
	Neoadjuwantowa chemioradioterapia (cisplatyna + paklitaksel)	15	Mediana: 56	13	-	-	IIIA: 100	Płaskonabłonkowy: 60	0: 73 1: 27
	Neoadjuwantowa CTH	14	Mediana: 56	36	-	-	IIIA: 100	Płaskonabłonkowy: 57	0: 71 1: 29

a) Pacjenci błędnie włączeni do badania, których włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa.
b) W badaniu AEGEAN odsetek pacjentów z chorobą w stadium IIIB w populacji mITT wynosił 24–26%, zgłoszono istotne dane dotyczące EFS, mPR i PCR dla pacjentów w stadium II i IIIA, co umożliwiło włączenie badania do analizy. W miejscach, gdzie możliwe było obliczenie danych wyłącznie dla pacjentów w stadium II i IIIA, uczyniono to. Jednak w przypadku OS i wyników bezpieczeństwa dane dotyczące podgrup nie były dostępne, dlatego zamiast nich wykorzystano dane z mieszanej populacji mITT.
c) W badaniu NADIM II pierwotnie korzystano z systemu klasyfikacji AJCC, 7. edycja, która klasyfikowała wszystkich pacjentów jako pacjentów w stadium III choroby. Później zaktualizowano kryteria do 8. edycji AJCC, która klasyfikowała pacjentów jako pacjentów z <20% stadium IIIB, co potwierdziło jego kwalifikowalność do włączenia do analiz.

Tabela 9.
Charakterystyka i ocena homogeniczności badań [redacted] w zakresie utraty pacjentów z badania

Badanie	Porównanie	Utrata z badania	
		Grupa badana	Grupa kontrolna
RATIONALE-315	periop-TIS vs periop-ST	Faza neoadjuwantowa: 15/226 (7%) Faza adjuwantowa: 53/168 (23%)	Faza neoadjuwantowa:17/227 (7%) Faza adjuwantowa: 38/227 (17%)
KEYNOTE-671	periop-PBR vs periop-ST	Faza neoadjuwantowa: 101/397 (25%) Faza adjuwantowa: 99/397 (25%)	Faza neoadjuwantowa: 102/400 (26%) Faza adjuwantowa: 93/400 (23%)
CheckMate-77T	periop-NIV vs periop-ST	Faza neoadjuwantowa: 34/229 (15%) Faza adjuwantowa: 49/229 (21%)	Faza neoadjuwantowa: 25/232 (11%) Faza adjuwantowa: 52/232 (22%)
AEGEAN	periop-DUR vs periop-ST	Faza neoadjuwantowa: 52/400 (13%) Faza adjuwantowa: 74/400 (19%)	Faza neoadjuwantowa: 43/402 (11%) Faza adjuwantowa: 78/402 (19%)
NADIM II	periop-NIV vs periop-ST	Faza neoadjuwantowa: 4/60 (7%)	Faza neoadjuwantowa: 1/30 (3%)
		Faza adjuwantowa (ogółem): 17/90 (19%)	
CheckMate 816	NIV vs CTH	176/179 (98%)	176/179 (98%)
WJTOG9903	chemioradioterapia vs CTH	bd	bd
SAKK 16/00	chemioradioterapia vs CTH	25/117 (21%)	26/115 (23%)
IFCT-0101	chemioradioterapia vs CTH	bd	bd

Tabela 10.
Charakterystyka i ocena homogeniczności badań [redacted] w zakresie interwencji

Badanie	Leczenie	Rodzaj leczenia	Faza neoadjuwantowa					Faza adjuwantowa					
			Dawka IO	Schemat CTH	Częstotliwość podania	Liczba cykli	Droga podania	Dawka IO	Schemat CTH	Częstotliwość podania	Liczba cykli (max.)	Droga podania	% pacjentów leczonych adjuwantowo
RATIONALE-315	Periop-TIS	Około-operacyjne	200 mg	Oparty na CIS: 64% Oparty na KAR: 36%	Q3W	3–4	IV	400 mg	x	Q6W	8	IV	74%
KEYNOTE-671	Periop-PBR	Około-operacyjne	200 mg	Oparty na CIS: 100%	Q3W	4	IV	200 mg	x	Q3W	13	IV	73%
CheckMate-77T	Periop-NIV	Około-operacyjne	360 mg	Oparty na CIS: 24% Oparty na KAR: 73%	Q3W	4	IV	400 mg	x	Q4W	Max.1 rok leczenia	IV	62%
AEGEAN	Periop-DUR	Około-operacyjne	1500 mg	Oparty na CIS: 27% Oparty na KAR: 73%	Q3W	4	IV	1500 mg	x	Q4W	12	IV	66%
NADIM II	Periop-NIV	Około-operacyjne	360 mg	Oparty na KAR: 100%	Q3W	3	IV	400 mg	x	Q4W	6	IV	NR
CheckMate 816	NIV	neoadjuwantowe	360 mg	Oparty na CIS: 69% Oparty na KAR: 22%	Q3W	3	IV	x	Opcjonalnie radioterapia lub CTH oparta na KAR:6% CIS: 5%	Oparty o CIS: 6% Oparty o KAR: 5%	x	x	x
WJTOG9903	chemioradioterapia	neoadjuwantowe	x	Oparty na CIS: 100%	Q3W	3	IV	x	x	x	x	x	x
SAKK 16/00	chemioradioterapia	neoadjuwantowe	x	Oparty na KAR: 100%	Q3W	2	IV	x	x	x	x	x	x
IFCT-0101	chemioradioterapia	neoadjuwantowe	x	Oparty na KAR: 100%	Q3W	3	IV	x	x	x	x	x	x

IO -lek immunoterapeutyczny

Tabela 11.
Charakterystyka i ocena homogeniczności badań [redacted] w zakresie stosowanej chemioterapii

Badanie	Porównanie	Schemat CTH
RATIONALE-315	periop-TIS vs periop-ST	Cisplatyna/karboplatyna + paklitaksel/pemetreksed
KEYNOTE-671	periop-PBR vs periop-ST	Cisplatyna + gemcytabina/pemetreksed
CheckMate-77T	periop-NIV vs periop-ST	Cisplatyna + docetaksel lub karboplatyna + paklitaksel lub cisplatyna/karboplatyna + pemetreksed
AEGEAN	periop-DUR vs periop-ST	Karboplatyna + paklitaksel lub Cisplatyna/karboplatyna + gemcytabina lub Cisplatyna/karboplatyna +pemetreksed
NADIM II	periop-NIV vs periop-ST	Karboplatyna + paklitaksel
CheckMate 816	NIV vs CTH	Karboplatyna + paklitaksel lub Cisplatyna + gemcytabina/pemetreksed lub Cisplatyna + winorelbina/docetaksel
WJTOG9903	chemioradioterapia vs CTH	Cisplatyna + etopozyd, Karboplatyna + docetaksel
SAKK 16/00	chemioradioterapia vs CTH	Cisplatyna/karboplatyna + docetaksel
IFCT-0101	chemioradioterapia vs CTH	Cisplatyna + gemcytabina/winorelbina/paklitaksel

CTH – chemioterapia; DUR – durwalumab; NIV – niwolumab; PBR – pembrolizumab; ST – standardowa terapia; TIS – tislelizumab.

Tabela 12.
Charakterystyka i ocena homogeniczności badań [redacted] w zakresie dostępności punktów końcowych

Badanie	EFS	OS	DFS	MPR	pCR	TEAE≥3 st.	TRAE≥3 st.	SAE	SAE uznane za związane z leczeniem	TEAE prowadzące do zaprzestania terapii
RATIONALE-315	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
KEYNOTE-671	√	√	X	√	√	X	√	X	√	√
CheckMate-77T	√	X	X	√	√	√	√	√	X	√
AEGEAN	√	√	√	√	√	√	√	√	X	√
NADIM II	X	√	X	√	√	√	X	X	X	√
CheckMate 816	√	√	X	√	√	√	√	√	X	√
WJTOG9903	X	√	X	X	X	X	X	X	X	X
SAKK 16/00	√	√	X	X	X	√	X	X	X	√
IFCT-0101	X	√	X	X	√	√	X	X	X	X



5. Wyniki analizy klinicznej

5.1. Porównanie bezpośrednie TIS ze standardowym postępowaniem w leczeniu okołooperacyjnym

5.1.1. Przeżycie wolne od zdarzeń

Stosowanie schematu periop-TIS w porównaniu z periop-ST wiązało się ze znamiennym statystycznie, 42-procentowym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zdarzeń takich jak progresja choroby uniemożliwiająca operację, wystąpienie miejscowego lub odległego nawrotu wg oceny BICR lub zgonu z dowolnej przyczyny (Tabela 13, Wykres 1). Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 38,5 miesiąca mediana przeżycia wolnego od zdarzeń w grupie periop-TIS nie została osiągnięta, natomiast w grupie periop-ST wyniosła 30,6 mies. Estymowany odsetek pacjentów z przeżyciem wolnym od zdarzeń w 48 miesiącu od randomizacji był znacznie wyższy w grupie periop-TIS w porównaniu z grupą kontrolną (61% vs 41%, Tabela 14).

Mediana przeżycia wolnego od zdarzeń po kolejnej linii leczenia (EFS2) nie została osiągnięta w obu grupach badania. Leczenie periop-TIS przyczyniło się w porównaniu z periop-ST do 34-procentowego zmniejszenia ryzyka wystąpienia progresji choroby, odległego nawrotu lub zgonu po kolejnej linii leczenia (Tabela 15, Wykres 2).

Zastosowanie periop-TIS w porównaniu z periop-ST przyczyniło się także do istotnego statystycznie wydłużenia czasu do wystąpienia zgonu lub przerzutów odległych (TTDM, Tabela 16). Nie wykazano natomiast znamiennej statystycznie różnicy między grupą leczoną periop-TIS a grupą kontrolną względem przeżycia wolnego od choroby (DFS, Tabela 17).

Tabela 13.
Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) w badaniu dla porównania bezpośredniego periop-TIS vs periop-ST stosowanych w leczeniu okołooperacyjnym pacjentów z NDRP

Mediana okresu obserwacji	periop-TIS		periop-ST		periop-TIS vs periop-ST	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p
Ocena BICR						
38,5 mies.[a]	226	NR [50,3; NE]	227	30,6 mies. [16,6; 45,3]	**0,58 [0,43; 0,79]**	bd
22,0 mies.	226	NR [NE; NE]	227	NR [16,6; NE]	**0,56 [0,40; 0,79]**	0,0003
Ocena badacza						
38,5 mies.[a]	226	NR [47,4; NE]	227	41,5 mies. [19,3; NE]	**0,61 [0,45; 0,84]**	bd
22,0 mies.[b]	226	NR [34,8; NE]	227	NR [19,2; NE]	**0,55 [0,39; 0,77]**	0,0002

NE -nie oszacowano (ang. not estimable); NR – nie osiągnięto (ang. not reached)
a) Dane pochodzą z publikacji Wang 2025 [14].
b) Dane pochodzą z raportu EMA EPAR oceniającego produkt leczniczy Tevimbra [22].

Tabela 14.
Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od zdarzeń (EFS) w ocenie BICR dla porównania bezpośredniego periop-TIS vs periop-ST stosowanych w leczeniu okołooperacyjnym pacjentów z NDRP

Czas od randomizacji	periop-TIS		periop-ST	
	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
Mediana okresu obserwacji: 38,5 mies.				
48 mies.	226	61,2% [53,5; 68,0]	227	41,1% [32,3; 49,6]
36 mies.	226	64,7% [57,4; 71,1]	227	48,0% [40,4; 55,2]
24 mies.	226	67,7% [60,6; 73,9]	227	52,0% [44,4; 59,0]
Mediana okresu obserwacji: 22 mies.				
36 mies.	226	66,5% [58,2; 73,5]	227	51,8% [43,8; 59,2]
24 mies.	226	68,3% [60,8; 74,8]	227	51,8% [43,8; 59,2]
12 mies.	226	80,0% [73,7; 85,0]	227	68,1% [60,8; 74,4]
9 mies.	226	84,9% [79,0; 89,2]	227	74,0% [67,0; 79,7]
6 mies.	226	91,2% [86,3; 94,3]	227	83,6% [77,6; 88,1]
3 mies.	226	96,7% [93,9; 98,4]	227	93,8% [89,5; 96,3]

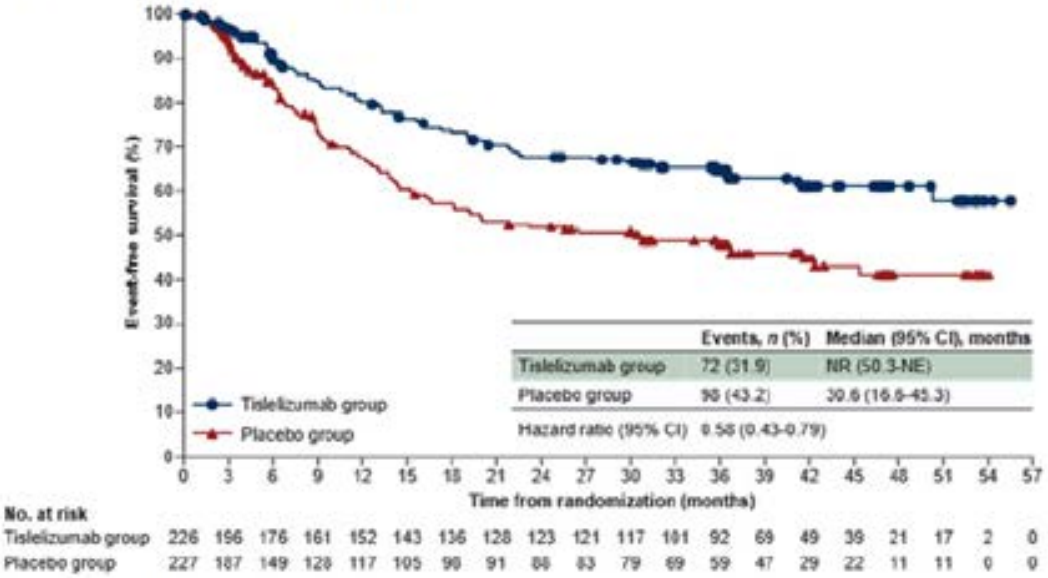
Dane pochodzą z raportu EMA EPAR oceniającego produkt leczniczy Tevimbra [22].

Tabela 15.
Przeżycie wolne od zdarzeń po kolejnej linii leczenia (EFS2) w ocenie badacza dla porównania bezpośredniego periop-TIS vs periop-ST stosowanych w leczeniu okołooperacyjnym pacjentów z NDRP

Mediana okresu obserwacji	periop-TIS		periop-ST		periop-TIS vs periop-ST	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p
38,5 mies.[a]	226	NR [NE; NE]	227	NR [47,4; NE]	**0,66 [0,47; 0,92]**	bd
22,0 mies.[b]	226	NR [NE; NE]	227	NR [32,6; NE]	**0,58 [0,38; 0,87]**	bd

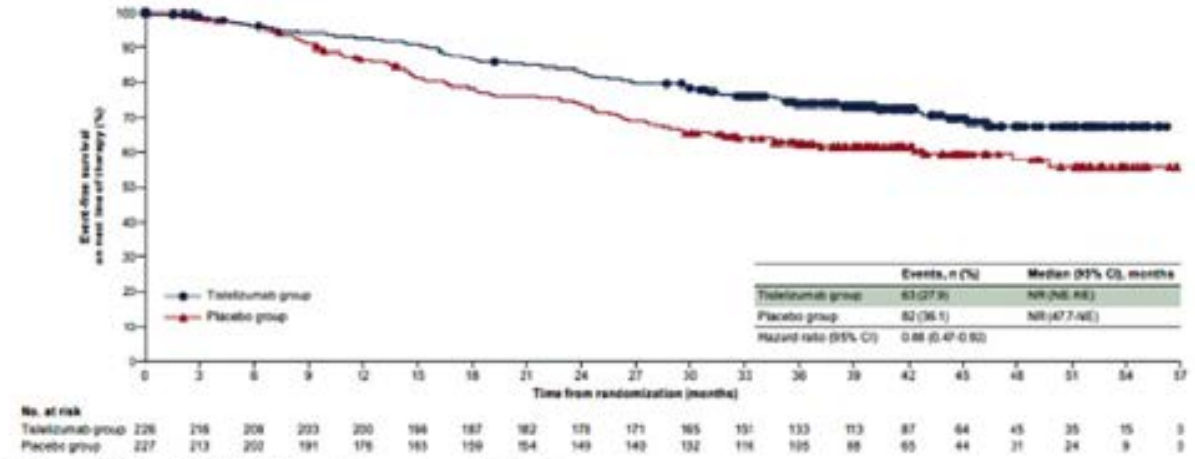
NE -nie oszacowano (ang. not estimable); NR – nie osiągnięto (ang. not reached)
a) Dane pochodzą z publikacji Wang 2025 [14].
b) Dane pochodzą z raportu EMA EPAR oceniającego produkt leczniczy Tevimbra [22].

Wykres 1.
Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) w ocenie BICR dla porównania bezpośredniego periop-TIS vs periop-ST stosowanych w leczeniu okołooperacyjnym pacjentów z NDRP



Źródło grafiki: Wang 2025 [14]. Mediana okresu obserwacji: 38,5 mies.

Wykres 2.
Przeżycie wolne od zdarzeń po kolejnej linii leczenia (EFS2) w ocenie badacza dla porównania bezpośredniego periop-TIS vs periop-ST stosowanych w leczeniu okołooperacyjnym pacjentów z NDRP



Źródło grafiki: Wang 2025 [14]. Mediana okresu obserwacji: 38,5 mies.

Tabela 16.
Czas do wystąpienia zgonu lub przerzutów odległych (TTDM) w ocenie badacza dla porównania bezpośredniego periop-TIS vs periop-ST stosowanych w leczeniu okołooperacyjnym pacjentów z NDRP

Mediana okresu obserwacji	periop-TIS		periop-ST		periop-TIS vs periop-ST	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p
38,5 mies.[a]	226	NR [47,7; NE]	227	42,3 mies. [34,6; NE]	**0,64 [0,47; 0,99]**	bd
22,0 mies.[b]	226	NR [34,8; NE]	227	32,6 mies. [27,7; NE]	**0,58 [0,40; 0,85]**	bd

NE -nie oszacowano (ang. *not estimable*); NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*).
a) Dane pochodzą z raportu EMA EPAR oceniającego produkt leczniczy Tevimbra [22].
b) Dane pochodzą z publikacji Wang 2025 [14].

Tabela 17.
Przeżycie wolne od choroby (DFS) w ocenie BICR dla porównania bezpośredniego periop-TIS vs periop-ST stosowanych w leczeniu okołooperacyjnym pacjentów z NDRP

Mediana okresu obserwacji	periop-TIS		periop-ST		periop-TIS vs periop-ST	
	N[a]	Mediana [95% CI]	N[a]	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p
38,5 mies.[b]	181	NR [NE; NE]	161	NR [27,6; NE]	0,75 [0,52; 1,10]	bd
22,0 mies.[c]	181	NR [NE; NE]	161	NR [NE; NE]	0,76 [0,49; 1,16]	0,0986

NE -nie oszacowano (ang. not estimable); NR – nie osiągnięto (ang. not reached)
a) Liczna pacjentów z resekcją R0.
b) Dane pochodzą z publikacji Wang 2025 [14].
c) Dane pochodzą z raportu EMA EPAR oceniającego produkt leczniczy Tevimbra [22].

5.1.2. Odpowiedź na leczenie

Leczenie periop-TIS w porównaniu z periop-ST przyczyniło się do istotnego statystycznie zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania głównej odpowiedzi patologicznej (MPR) jak również całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR). MPR uzyskało prawie 4-krotnie, a pCR 6-krotnie więcej pacjentów z grupy periop-TIS w porównaniu z grupą periop-ST(Tabela 18).

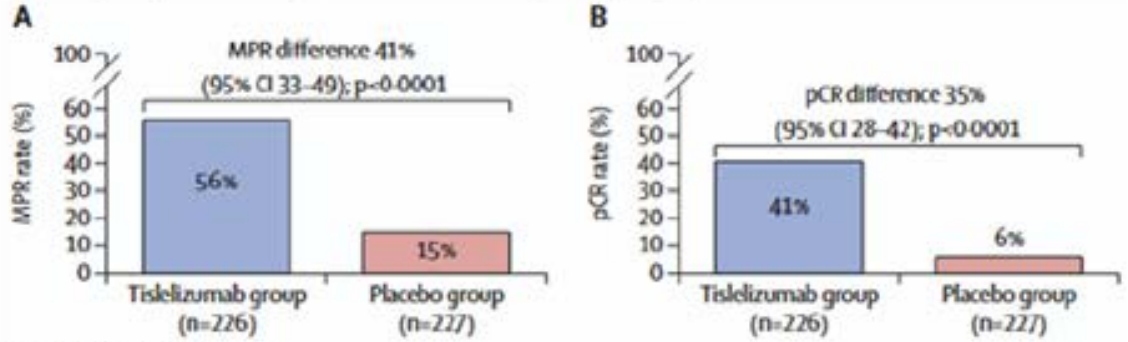
Ogólną odpowiedź na leczenie ocenianą w ramach całego leczenia okołooperacyjnego uzyskało 71% pacjentów leczonych periop-TIS i 55% leczonych periop-ST (Tabela 19).

Tabela 18.
Odpowiedź na leczenia neoadjuwantowe dla porównania bezpośredniego periop-TIS vs periop-ST stosowanych w leczeniu okołooperacyjnym pacjentów z NDRP

Punkt końcowy	periop-TIS	periop-ST	periop-TIS vs periop-ST	
	n/N (%)	n/N (%)	RR/OR [95% CI]	NNT [95% CI]
Główna odpowiedź patologiczna (MPR)	127/226 (56%)	34/227 (15%)	RR = 3,75 [2,70; 5,22] OR= 7,49 [4,75; 11,82][a]	NNT = 3 [3; 4]
Całkowita odpowiedź patologiczna (pCR)	92/226 (41%)	13/227 (6%)	RR = 7,11 [4,10; 12,33] OR = 11,54 [6,18; 21,54][a]	NNT = 3 [3; 4]

Mediana okresu obserwacji: 16,8 mies.

Wykres 3.
Główna odpowiedź patologiczna (MPR) i całkowita odpowiedź patologiczna (pCR) dla porównania bezpośredniego periop-TIS vs periop-ST stosowanych w leczeniu okołooperacyjnym pacjentów z NDRP



Źródło grafiki: Yue 2025a [18].

Tabela 19.
Odpowiedź na całe leczenie okołooperacyjne dla porównania bezpośredniego periop-TIS vs periop-ST stosowanych w leczeniu okołooperacyjnym pacjentów z NDRP

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji	periop-TIS	periop-ST	periop-TIS vs periop-ST	
		n/N (%)	n/N (%)	RR/OR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	22 mies.	161/226 (71%)	125/227 (55%)	RR = 1,29 [1,12; 1,49] OR = 2,06 [1,39; 3,08][a]	NNT = 7 [5; 14]
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	22 mies.	1/226 (<1)	3/227 (1%)	0,33 [0,04; 3,19]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	22 mies.	160/226 (71%)	122/227 (54%)	1,32 [1,14; 1,53]	NNT = 6 [4; 13]
Stabilizacja choroby (SD)[b]	22 mies.	54/226 (24%)	94/227 (41%)	0,58 [0,44; 0,76]	NNT = 6 [4; 12]
Progresja choroby	22 mies.	4/226 (2%)	2/227 (1%)	2,01 [0,37; 10,86]	0,01 [-0,01; 0,03]
Niemożliwe do ocenienia	22 mies.	7/226 (3%)	6/227 (3%)	1,17 [0,40; 3,43]	0,005 [-0,03; 0,04]

Całe leczenie okołooperacyjne obejmuje leczenie neoadjuwantowe, zabieg chirurgiczny, a następnie leczenie adjuwantowe.
a) Dane pochodzą z raportu EMA EPAR oceniającego produkt leczniczy Tevimbra [22].
b) Oceniany jako negatywny punkt końcowy.

5.1.3. Przeżycie całkowite pacjentów

Uzyskana wartość HR wskazała, że stosowanie okołooperacyjnego TIS w porównaniu z okołooperacyjnym leczeniem standardowym przyczyniło się do istotnej statystycznie, 35-procentowej redukcji ryzyka zgonu. Mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta zarówno w grupie stosującej periop-TIS, jak i w grupie kontrolnej (Tabela 20, Wykres 4).

Estymowany odsetek pacjentów z przeżyciem całkowitym w 36. miesiącu od randomizacji wynosił 79% w grupie stosującej periop-TIS oraz 69% u pacjentów leczonych periop-ST (Tabela 21).

Tabela 20.
Przeżycie całkowite (OS) dla porównania bezpośredniego periop-TIS vs periop-ST stosowanych w leczeniu okołooperacyjnym pacjentów z NDRP

Mediana okresu obserwacji	periop-TIS		periop-ST		periop-TIS vs periop-ST	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p
38,5 mies.[a]	226	NR [NE; NE]	227	NR [NE; NE]	**0,65 [0,45; 0,93]**	0,009
22,0 mies.	226	NR [NE; NE]	227	NR [35,0; NE]	**0,62 [0,39; 0,98]**	0,019

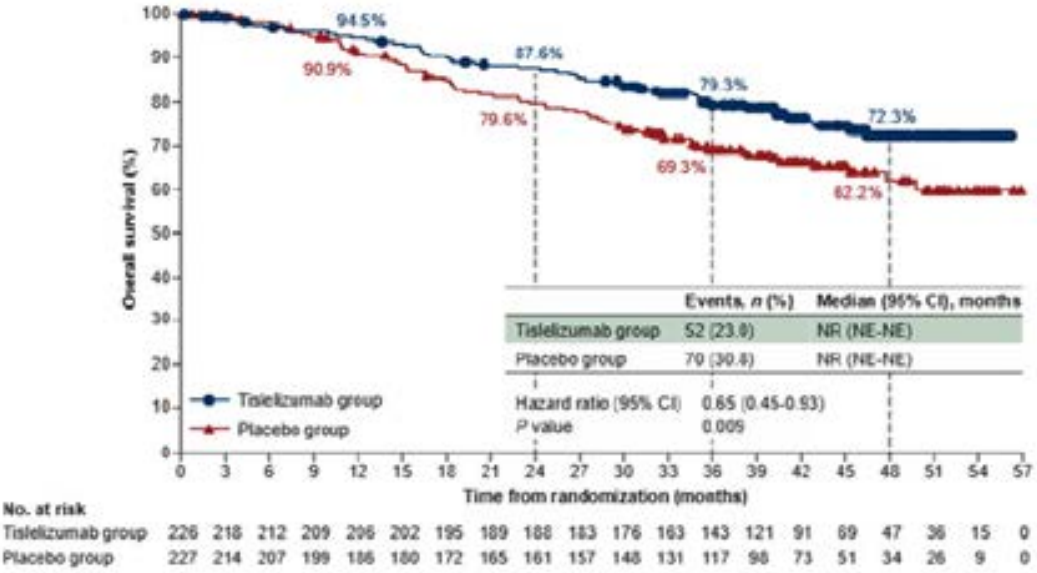
NE -nie oszacowano (ang. not estimable); NR – nie osiągnięto (ang. not reached).
a) Dane pochodzą z publikacji Wang 2025 [14].

Tabela 21.
Estymowane odsetki przeżycia całkowitego (OS) dla porównania bezpośredniego periop-TIS vs periop-ST stosowanych w leczeniu okołooperacyjnym pacjentów z NDRP

Czas od randomizacji	periop-TIS		periop-ST	
	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
36 mies.	226	79,3% [73,1; 84,2]	227	69,3% [62,3; 75,2]

Dane pochodzą z publikacji Wang 2025 [14].

Wykres 4.
Przeżycie całkowite (OS) dla porównania bezpośredniego periop-TIS vs periop-ST stosowanych w leczeniu okołooperacyjnym pacjentów z NDRP



Źródło grafiki: Wang 2025 [14]. Mediana okresu obserwacji: 38,5 mies.

5.1.4. Zaprzestanie terapii

Ryzyko zaprzestania terapii w fazie neoadjuwantowej było zbliżone między porównywanymi grupami badania (Tabela 22). W fazie adjuwantowej stosowanie periop-TIS w porównaniu z placebo, którym leczeni byli pacjenci z grupy periop-ST wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem ryzyka zaprzestania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych oraz znamiennie statystycznie niższym ryzykiem zaprzestania udziału w badaniu z powodu progresji choroby (Tabela 23).

Tabela 22.
Przyczyny zaprzestania udziału w badaniu RATIONALE-315 w fazie neoadjuwantowej dla porównania bezpośredniego periop-TIS vs periop-ST stosowanych w leczeniu okołooperacyjnym pacjentów z NDRP

Przyczyna zaprzestania terapii	periop-TIS	periop-ST	periop-TIS vs periop-ST	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Ogółem	15/226 (7%)	17/226 (8%)	0,88 [0,45; 1,72]	-0,01 [-0,06; 0,04]
TEAE	7/226 (3%)	2/226 (1%)	3,50 [0,74; 16,67]	0,02 [-0,004; 0,05]
Progresja choroby	2/226 (1%)	4/226 (2%)	0,50 [0,09; 2,70]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Decyzja pacjenta	5/226 (2%)	9/226 (4%)	ND	ND
Decyzja lekarza	1/226 (<1%)	2/226 (<1%)	ND	ND

Mediana okresu obserwacji: 22 mies.

Tabela 23.
Przyczyny zaprzestania udziału w badaniu RATIONALE-315 w fazie adjuwantowej dla porównania bezpośredniego periop-TIS vs periop-ST stosowanych w leczeniu okołooperacyjnym pacjentów z NDRP

Przyczyna zaprzestania terapii	periop-TIS	periop-ST	periop-TIS vs periop-ST	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]
Ogółem	53/168 (32%)	38/147 (26%)	1,22 [0,86; 1,74]	0,06 [-0,04; 0,16]
TEAE	15/168 (9%)	4/147 (3%)	**3,28 [1,11; 9,67]**	**NNH = 16 [8; 87]**
Progresja choroby	21/168 (13%)	32/147 (22%)	**0,57 [0,35; 0,95]**	**NNT = 11 [6; 108]**
Decyzja pacjenta	9/168 (5%)	2/147 (<1%)	ND	ND
Decyzja lekarza	9/168 (5%)	0/147 (0%)	ND	ND

ND – nie dotyczy;
Dane pochodzą z publikacji Wang 2025 [14]. Mediana okresu obserwacji: 38,5 mies.

5.1.5. Zdarzenia niepożądane

Mediana czasu trwania leczenia neoadjuwantowego wynosiła odpowiednio 9,6 tygodnia w grupie periop-TIS i 9,4 tygodnia w grupie periop-ST. W przypadku fazy adjuwantowej mediana czasu jej trwania w obu porównywanych grupach wynosiła 48,1 tygodnia, jednak analizując wyniki dla tej fazy leczenia należy pamiętać, że w grupie badanej pacjenci stosowali aktywne leczenie – TIS, a w grupie kontrolnej otrzymywali placebo (PLC).

Leczenie okołooperacyjne TIS w porównaniu do periop-ST wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia TEAE prowadzących do zaprzestania terapii odpowiednio TIS lub PLC[3], SAE uznanych za związane z leczeniem (ogółem i związanych z leczeniem TIS/PLC[3]), TRAE związanych z leczeniem TIS/PLC oraz TEAE o podłożu immunologicznym, w tym ≥3. stopnia (Tabela 24).

W odniesieniu do samej fazy neoadjuwantowej badania RATIONALE-315 ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych (TEAE) było porównywalne między grupą badaną a kontrolną. W fazie adjuwantowej stosowanie TIS w porównaniu z brakiem aktywnego leczenia (PLC) przyczyniło się do znamiennego

[3] Zapis TIS/PLC odnosi się do stosowania tislelizumabu w leczeniu okołooperacyjnym w grupie badanej i stosowania odpowiadającego placebo w grupie kontrolnej badania RATIONALE-315.

statystycznie wzrostu ryzyka wystąpienia TEAE, SAE, TRAE (w tym ≥3. stopnia, oraz prowadzących do modyfikacji i zaprzestania terapii) oraz TEAE o podłożu immunologicznym (Tabela 25).

Odnośnie do poszczególnych TRAE niezależnie od stopnia nasilenia nie obserwowano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy periop-TIS i periop-ST, oprócz zwiększonego ryzyka niedoczynności tarczycy w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną (Tabela 26). W przypadku TRAE ≥3. stopnia nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między porównywanymi terapiami (Tabela 27).

Uwzględniając całe leczenie okołooperacyjne w grupie periop-TIS w porównaniu z grupą periop-ST obserwowano istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia TEAE o podłożu immunologicznym: reakcji skórnych, niedoczynności i nadczynności tarczycy, zapalenia tarczycy oraz zapalenia płuc. W fazie adjuwantowej stosowanie TIS porównaniu z placebo wiązało się ze wzrostem ryzyka wystąpienia niedoczynności tarczycy i zapalenia płuc (Tabela 28).

Tabela 24.
Zdarzenia niepożądane raportowane dla porównania bezpośredniego periop-TIS vs periop-ST stosowanych w leczeniu okołooperacyjnym pacjentów z NDRP– dane obejmujące całe leczenie okołooperacyjne

Punkt końcowy		periop-TIS	periop-ST	periop-TIS vs periop-ST	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
TEAE ogółem		225/226 (>99%)	226/226 (100%)	0,996 [0,98; 1,01]	-0,004 [-0,02; 0,01]
TEAE ≥3. st.		177/226 (78%)	166/226 (73%)	1,07 [0,96; 1,18]	0,05 [-0,03; 0,13]
TEAE prowadzące do zaprzestania terapii	Ogółem	33/226 (15%)	24/226 (11%)	1,38 [0,84; 2,25]	0,04 [-0,02; 0,10]
	TIS/PLC[3]	21/226 (9%)	7/226 (3%)	**3,00 [1,30; 6,92]**	**NNH = 16 [9; 55]**
	CTH	17/226 (8%)	19/226 (8%)	0,89 [0,48; 1,68]	-0,01 [-0,06; 0,04]
TEAE prowadzące do modyfikacji dawkowania	Ogółem	103/226 (46%)	89/226 (39%)	1,16 [0,93; 1,44]	0,06 [-0,03; 0,15]
	TIS/PLC[3]	73/226 (32%)	59/226 (26%)	1,24 [0,93; 1,65]	0,06 [-0,02; 0,15]
	CTH	68/226 (30%)	66/226 (29%)	1,03 [0,78; 1,37]	0,01 [-0,08; 0,09]
TEAE prowadzące do zgonu		6/226 (3%)	3/226 (1%)	2,00 [0,51; 7,90]	0,01 [-0,01; 0,04]
SAE ogółem		62/226 (27%)	55/226 (24%)	1,13 [0,82; 1,54]	0,03 [-0,05; 0,11]
SAE uznane za związane z leczeniem	Ogółem	35/226 (15%)	20/226 (9%)	**1,75 [1,04; 2,94]**	**NNH = 15 [7; 156]**
	TIS/PLC[3]	29/226 (13%)	13/226 (6%)	**2,23 [1,19; 4,18]**	**NNH = 14 [8; 56]**
	CTH	16/226 (7%)	13/226 (6%)	1,23 [0,61; 2,50]	0,01 [-0,03; 0,06]
TRAE ogółem	Ogółem	224/226 (99%)	225/226 (>99%)	0,996 [0,98; 1,01]	-0,004 [-0,02; 0,01]
	TIS/PLC[3]	156/226 (69%)	127/226 (56%)	**1,23 [1,06; 1,42]**	**NNH = 7 [4; 25]**
	CTH	221/226 (98%)	225/226 (>99%)	0,98 [0,96; 1,004]	-0,02 [-0,04; 0,003]
TRAE ≥3. stopnia		165/226 (73%)	152/226 (67%)	1,09 [0,96; 1,22]	0,06 [-0,03; 0,14]
TRAE prowadzące do zaprzestania terapii[a]		32/226 (14%)	21/226 (9%)	1,52 [0,91; 2,56]	0,05 [-0,01; 0,11]
TRAE prowadzące do modyfikacji terapii[a]		93/226 (41%)	73/226 (32%)	1,27 [0,997; 1,63]	0,09 [-0,00001; 0,18]
TRAE prowadzące do zgonu		4/226 (2%)	2/226 (1%)	2,00 [0,37; 10,81]	0,01 [-0,01; 0,03]
TEAE o podłożu immunologicznym		91/226 (40%)	41/226 (18%)	**2,22 [1,61; 3,05]**	**NNH = 4 [3; 7]**
TEAE o podłożu immunologicznym ≥3. st.		21/226 (9%)	7/226 (3%)	**3,00 [1,30; 6,92]**	**NNH = 16 [9; 55]**

Całe leczenie okołooperacyjne obejmuje leczenie neoadjuwantowe, zabieg chirurgiczny, a następnie leczenie adjuwantowe.
Dane pochodzą z publikacji Wang2025 [14]. Mediana okresu obserwacji: 38,5 mies., chyba że zaznaczono inaczej.
a) Dane pochodzą z raportu EMA EPAR oceniającego produkt leczniczy Tevimbra [22]. Mediana okresu obserwacji: 22 mies.

Tabela 25.
Zdarzenia niepożądane (TEAE) dla porównania bezpośredniego periop-TIS vs periop-ST stosowanych w leczeniu okołooperacyjnym pacjentów z NDRP – dane dla poszczególnych faz badania

Punkt końcowy		Faza neoadjuwantowa[a]				Faza adjuwantowa[b]			
		periop-TIS	periop-ST	periop-TIS vs periop-ST		periop-TIS	periop-ST	periop-TIS vs periop-ST	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
TEAE ogółem		224/226 (99%)	225/226 (>99%)	0,996 [0,98; 1,01]	-0,004 [-0,02; 0,01]	130/168 (77%)	105/147 (71%)	1,08 [0,95; 1,23]	0,06 [-0,04; 0,16]
TEAE ≥3. st.		157/226 (69%) 159/226 (70%)[c]	148/226 (65%) 152/226 (67%)[c]	1,06 [0,93; 1,21] 1,05 [0,92; 1,18]	0,04 [-0,05; 0,13] 0,03 [-0,05; 0,12]	28/168 (17%)	16/147 (11%)	1,53 [0,86; 2,72]	0,06 [-0,02; 0,13]
TEAE prowadzące do zaprzestania terapii	Ogółem	20/226 (9%)	19/226 (8%)	1,05 [0,58; 1,92]	0,004 [-0,05; 0,06]	9/168 (5%)	2/147 (1%)	3,94 [0,86; 17,93]	**NNH = 25 [12; 903]**
	TIS/PLC[3]	7/226 (3%)	2/226 (1%)	3,50 [0,74; 16,67]	0,02 [-0,004; 0,05]				
	CTH	17/226 (8%)	19/226 (8%)	0,89 [0,48; 1,68]	-0,01 [-0,06; 0,04]	nd	nd	x	x
TEAE prowadzące do modyfikacji terapii	Ogółem	70/226 (31%) 71/226 (31%)[c]	69/226 (31%)	1,01 [0,77; 1,34] 1,03 [0,78; 1,36]	0,004 [-0,08; 0,09] 0,01 [-0,08; 0,09]	35/168 (21%)	24/147 (16%)	1,28 [0,80; 2,04]	0,05 [-0,04; 0,13]
	TIS/PLC[3]	36/226 (16%)	37/226 (16%) 38/226 (17%)[c]	0,97 [0,64; 1,48] 0,95 [0,62; 1,44]	-0,004 [-0,07; 0,06] -0,01 [-0,08; 0,06]				
	CTH	66/226 (29%) 67/226 (30%)[c]	66/226 (29%)	1,00 [0,75; 1,33] 1,02 [0,76; 1,35]	0,00 [-0,08; 0,08] 0,004 [-0,08; 0,09]	nd	nd	x	x
TEAE prowadzące do zgonu		3/226 (1%)	0/226 (0%)	7,00 [0,36; 134,74]	0,01 [-0,004; 0,03]	0/168 (0%)	1/147 (1%)	0,29 [0,01; 7,11]	-0,01 [-0,03; 0,01]
SAE ogółem		25/226 (11%)	24/226 (11%)	1,04 [0,61; 1,77]	0,004 [-0,05; 0,06]	26/168 (15%)	18/147 (12%)	1,26 [0,72; 2,21]	0,03 [-0,04; 0,11]
SAE uznane za związane z leczeniem	Ogółem	18/226 (8%)[c]	14/226 (6%)[c]	1,29 [0,66; 2,52]	0,02 [-0,03; 0,06]	11/168 (7%)	2/147 (1%)	**4,81 [1,08; 21,36]**	**NNH = 19 [10; 99]**
	TIS/PLC[3]	11/226 (5%)	7/226 (3%)	1,57 [0,62; 3,98]	0,02 [-0,02; 0,05]				
	CTH	14/226 (6%)[c]	11/226 (5%)[c]	1,27 [0,59; 2,74]	0,01 [-0,03; 0,06]	nd	nd	x	x
TRAE ogółem	Ogółem	223/226 (99%)	225/226 (>99%)	0,99 [0,97; 1,01]	-0,01 [-0,03; 0,01]	76/168 (45%)	44/147 (30%)	**1,51 [1,12; 2,04]**	**NNH = 6 [3; 21]**
	TIS/PLC[3]	123/226 (54%)[c]	108/226 (48%)[c]	1,14 [0,95; 1,37]	0,07 [-0,03; 0,16]				
	CTH	221/226 (98%)[c]	225/226 (>99%)[c]	0,98 [0,96; 1,004]	-0,02 [-0,04; 0,003]	nd	nd	x	x
TRAE ≥3. stopnia		155/226 (69%)[c]	148/226 (66%)[c]	1,05 [0,92; 1,19]	0,03 [-0,06; 0,12]	13/168 (8%)	3/147 (2%)	**3,79 [1,10; 13,05]**	**NNH = 17 [9; 94]**
TRAE prowadzące do zaprzestania terapii		bd	bd	x	x	9/168 (5%)	0/147 (0%)	**16,64 [0,98; 283,44]**	**NNH = 18 [11; 57]**
TRAE prowadzące do modyfikacji terapii		bd	bd	x	x	20/168 (12%)	8/147 (5%)	2,19 [0,99; 4,82]	**NNH = 15 [7; 290]**

Punkt końcowy	Faza neoadjuwantowa[a]				Faza adjuwantowa[b]			
	periop-TIS	periop-ST	periop-TIS vs periop-ST		periop-TIS	periop-ST	periop-TIS vs periop-ST	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
TRAE prowadzące do zgonu	2/226 (1%)[c]	0/226 (0%)[c]	5,00 [0,24; 103,57]	0,01 [-0,01; 0,02]	0/168 (0%)	0/147 (0%)	x	x
TEAE o podłożu immunologicznym	bd	bd	x	x	35/168 (21%)	12/147 (8%)	**2,55 [1,38; 4,73]**	**NNH = 7 [4; 19]**
TEAE o podłożu immunologicznym ≥3. st.	bd	bd	x	x	9/168 (5%)	1/147 (1%)	**7,88 [1,01; 61,42]**	**NNH = 21 [12; 97]**

a) Dane pochodzą z publikacji Yue 2023 [15]. Mediana okresu obserwacji: 16,8 mies.
b) Dane pochodzą z publikacji Wang 2025 [14]. Mediana okresu obserwacji: 38,5 mies.
c) Dane pochodzą z publikacji Yue 2025a [18]. Mediana okresu obserwacji: 22 mies.

Tabela 26.
TRAE niezależnie od stopnia raportowane dla porównania bezpośredniego periop-TIS vs periop-ST stosowanych w leczeniu okołooperacyjnym pacjentów z NDRP

Punkt końcowy	Całe leczenie okołooperacyjne[a]				Faza adjuwantowa[b]			
	periop-TIS	periop-ST	periop-TIS vs periop-ST		periop-TIS	periop-ST	periop-TIS vs periop-ST	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Zmniejszenie liczby neutrofilów	178/226 (79%)	177/226 (78%)	1,01 [0,91; 1,11]	0,004 [-0,07; 0,08]	bd	bd	x	x
Zmniejszenie liczby leukocytów	143/226 (63%)	152/226 (67%)	0,94 [0,82; 1,08]	-0,04 [-0,13; 0,05]	bd	bd	x	x
Łysienie	109/226 (48%)	119/226 (53%)	0,92 [0,76; 1,10]	-0,04 [-0,14; 0,05]	bd	bd	x	x
Niedokrwistość	91/226 (40%)	97/226 (43%)	0,94 [0,75; 1,17]	-0,03 [-0,12; 0,06]	4/168 (2%)	4/147 (3%)	0,88 [0,22; 3,44]	-0,003 [-0,04; 0,03]
Wzrost poziomu ALT	66/226 (29%)	50/226 (22%)	1,32 [0,96; 1,81]	0,07 [-0,01; 0,15]	12/168 (7%)	6/147 (4%)	1,75 [0,67; 4,55]	0,03 [-0,02; 0,08]
Nudności	63/226 (28%)	60/226 (27%)	1,05 [0,78; 1,42]	0,01 [-0,07; 0,10]	6/168 (4%)	2/147 (1%)	2,63 [0,54; 12,81]	0,02 [-0,01; 0,06]
Wzrost poziomu AST	54/226 (24%)	41/226 (18%)	1,32 [0,92; 1,89]	0,06 [-0,02; 0,13]	8/168 (5%)	5/147 (3%)	1,40 [0,47; 4,19]	0,01 [-0,03; 0,06]
Zmniejszenie liczby płytek krwi	47/226 (21%)	49/226 (22%)	0,96 [0,67; 1,37]	-0,01 [-0,08; 0,07]	bd	bd	x	x
Hipestezja (niedoczulica)	44/226 (19%)	47/226 (21%)	0,94 [0,65; 1,35]	-0,01 [-0,09; 0,06]	bd	bd	x	x
Zmniejszony apetyt	43/226 (19%)	48/226 (21%)	0,90 [0,62; 1,29]	-0,02 [-0,10; 0,05]	7/168 (4%)	3/147 (2%)	2,04 [0,54; 7,75]	0,02 [-0,02; 0,06]

Punkt końcowy	Całe leczenie okołooperacyjne[a]				Faza adjuwantowa[b]			
	periop-TIS	periop-ST	periop-TIS vs periop-ST		periop-TIS	periop-ST	periop-TIS vs periop-ST	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Wysypka	33/226 (15%)	22/226 (10%)	1,50 [0,90; 2,49]	0,05 [-0,01; 0,11]	6/168 (4%)	5/147 (3%)	1,05 [0,33; 3,37]	0,002 [-0,04; 0,04]
Niedoczynność tarczycy	31/226 (14%)	5/226 (2%)	**6,20 [2,46; 15,66]**	**NNH = 8 [6; 15]**	10/168 (6%)	2/147 (1%)	4,38 [0,97; 19,65]	**NNH = 21 [11; 180]**
Ból stawów	30/226 (13%)	35/226 (15%)	0,86 [0,55; 1,35]	-0,02 [-0,09; 0,04]	7/168 (4%)	3/147 (2%)	2,04 [0,54; 7,75]	0,02 [-0,02; 0,06]
Wzrost stężenia kreatyniny we krwi	28/226 (12%)	25/226 (11%)	1,12 [0,67; 1,86]	0,01 [-0,05; 0,07]	bd	bd	x	x
Hiponatremia	28/226 (12%)	20/226 (9%)	1,40 [0,81; 2,41]	0,04 [-0,02; 0,09]	bd	bd	x	x
Zmęczenie	27/226 (12%)	27/226 (12%)	1,00 [0,61; 1,65]	0,00 [-0,06; 0,06]	bd	bd	x	x
Ból kończyn	26/226 (12%)	29/226 (13%)	0,90 [0,55; 1,47]	-0,01 [-0,07; 0,05]	5/168 (3%)	1/147 (1%)	4,38 [0,52; 37,02]	0,02 [-0,01; 0,05]
Zaparcia	25/226 (11%)	24/226 (11%)	1,04 [0,61; 1,77]	0,004 [-0,05; 0,06]	bd	bd	x	x
Złe samopoczucie	23/226 (10%)	15/226 (7%)	1,53 [0,82; 2,86]	0,04 [-0,02; 0,09]	5/168 (3%)	0/147 (0%)	9,63 [0,54; 172,75]	0,03 [0,001; 0,06]
Wymioty	21/226 (9%)	29/226 (13%)	0,72 [0,43; 1,23]	-0,04 [-0,09; 0,02]	4/168 (2%)	1/147 (1%)	3,50 [0,40; 30,97]	0,02 [-0,01; 0,04]
Hiperglikemia	bd	bd	x	x	5/168 (3%)	3/147 (2%)	1,46 [0,35; 6,00]	0,01 [-0,03; 0,04]
Wzrost poziomu TSH	bd	bd	x	x	4/168 (2%)	1/147 (1%)	3,50 [0,40; 30,97]	0,02 [-0,01; 0,04]
Świąd	bd	bd	x	x	4/168 (2%)	2/147 (1%)	1,75 [0,33; 9,42]	0,01 [-0,02; 0,04]
Nadczynność tarczycy	bd	bd	x	x	2/168 (1%)	4/147 (3%)	0,44 [0,08; 2,35]	-0,02 [-0,05; 0,02]

Całe leczenie okołooperacyjne obejmuje leczenie neoadjuwantowe, zabieg chirurgiczny, a następnie leczenie adjuwantowe.
Dane pochodzą z publikacji Wang 2025 [14]. Mediana okresu obserwacji: 38,5 mies.
a) TRAE występujące u ≥10% pacjentów
b) TRAE występujące u ≥2% pacjentów.

Tabela 27.
TRAE ≥3. stopnia raportowane dla porównania bezpośredniego periop-TIS vs periop-ST stosowanych w leczeniu okołooperacyjnym pacjentów z NDRP

Punkt końcowy	Całe leczenie okołooperacyjne[a]				Faza adjuwantowa[b]			
	periop-TIS	periop-ST	periop-TIS vs periop-ST		periop-TIS	periop-ST	periop-TIS vs periop-ST	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Zmniejszenie liczby neutrofilów	139/226 (62%)	134/226 (59%)	1,04 [0,89; 1,20]	0,02 [-0,07; 0,11]	bd	bd	x	x

Punkt końcowy	Całe leczenie okołooperacyjne[a]				Faza adjuwantowa[b]			
	periop-TIS	periop-ST	periop-TIS vs periop-ST		periop-TIS	periop-ST	periop-TIS vs periop-ST	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Zmniejszenie liczby leukocytów	38/226 (17%)	32/226 (14%)	1,19 [0,77; 1,83]	0,03 [-0,04; 0,09]	bd	bd	x	x
Łysienie	1/226 (<1%)	1/226 (<1%)	1,00 [0,06; 15,89]	0,00 [-0,01; 0,01]	bd	bd	x	x
Niedokrwistość	11/226 (5%)	16/226 (7%)	0,69 [0,33; 1,45]	-0,02 [-0,07; 0,02]	0/168 (0%)	0/147 (0%)	x	x
Wzrost poziomu ALT	2/226 (1%)	1/226 (<1%)	2,00 [0,18; 21,90]	0,004 [-0,01; 0,02]	0/168 (0%)	0/147 (0%)	x	x
Nudności	1/226 (<1%)	0/226 (0%)	3,00 [0,12; 73,25]	0,004 [-0,01; 0,02]	1/168 (1%)	0/147 (0%)	2,63 [0,11; 64,00]	0,01 [-0,01; 0,02]
Wzrost poziomu AST	2/226 (1%)	0/226 (0%)	5,00 [0,24; 103,57]	0,01 [-0,01; 0,02]	0/168 (0%)	0/147 (0%)	x	x
Zmniejszenie liczby płytek krwi	5/226 (2%)	6/226 (3%)	0,83 [0,26; 2,69]	-0,004 [-0,03; 0,02]	bd	bd	x	x
Hipestezja (niedoczulica)	0/226 (0%)	0/226 (0%)	x	x	bd	bd	x	x
Zmniejszony apetyt	1/226 (<1%)	0/226 (0%)	3,00 [0,12; 73,25]	0,004 [-0,01; 0,02]	1/168 (1%)	0/147 (0%)	2,63 [0,11; 64,00]	0,01 [-0,01; 0,02]
Wysypka	4/226 (2%)	0/226 (0%)	9,00 [0,49; 166,20]	0,02 [-0,002; 0,04]	0/168 (0%)	0/147 (0%)	x	x
Niedoczynność tarczycy	2/226 (1%)	0/226 (0%)	5,00 [0,24; 103,57]	0,01 [-0,01; 0,02]	2/168 (1%)	0/147 (0%)	4,38 [0,21; 90,48]	0,01 [-0,01; 0,03]
Ból stawów	1/226 (<1%)	0/226 (0%)	3,00 [0,12; 73,25]	0,004 [-0,01; 0,02]	1/168 (1%)	0/147 (0%)	2,63 [0,11; 64,00]	0,01 [-0,01; 0,02]
Wzrost stężenia kreatyniny we krwi	0/226 (0%)	0/226 (0%)	x	x	bd	bd	x	x
Hiponatremia	1/226 (<1%)	4/226 (2%)	0,25 [0,03; 2,22]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd	bd	x	x
Zmęczenie	2/226 (1%)	0/226 (0%)	5,00 [0,24; 103,57]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd	bd	x	x
Ból kończyn	0/226 (0%)	0/226 (0%)	x	x	0/168 (0%)	0/147 (0%)	x	x
Zaparcia	0/226 (0%)	0/226 (0%)	x	x	bd	bd	x	x
Złe samopoczucie	0/226 (0%)	0/226 (0%)	x	x	0/168 (0%)	0/147 (0%)	x	x
Wymioty	0/226 (0%)	0/226 (0%)	x	x	0/168 (0%)	0/147 (0%)	x	x
Hiperglikemia	bd	bd	x	x	0/168 (0%)	0/147 (0%)	x	x
Wzrost poziomu TSH	bd	bd	x	x	0/168 (0%)	0/147 (0%)	x	x

Punkt końcowy	Całe leczenie okołooperacyjne[a]				Faza adjuwantowa[b]			
	periop-TIS	periop-ST	periop-TIS vs periop-ST		periop-TIS	periop-ST	periop-TIS vs periop-ST	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Świąd	bd	bd	x	x	0/168 (0%)	0/147 (0%)	x	x
Nadczynność tarczycy	bd	bd	x	x	0/168 (0%)	0/147 (0%)	x	x

Całe leczenie okołooperacyjne obejmuje leczenie neoadjuwantowe, zabieg chirurgiczny, a następnie leczenie adjuwantowe.
Dane pochodzą z publikacji Wang 2025 [14]. Mediana okresu obserwacji: 38,5 mies.
a) TRAE występujące u ≥10% pacjentów
b) TRAE występujące u ≥2% pacjentów.

Tabela 28.
TEAE o podłożu immunologicznym raportowane dla porównania bezpośredniego periop-TIS vs periop-ST stosowanych w leczeniu okołooperacyjnym pacjentów z NDRP

Punkt końcowy	Całe leczenie okołooperacyjne				Faza adjuwantowa			
	periop-TIS	periop-ST	periop-TIS vs periop-ST		periop-TIS	periop-ST	periop-TIS vs periop-ST	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Reakcje skórne	40/226 (18%)	24/226 (11%)	**1,67 [1,04; 2,67]**	**NNH = 14 [7; 146]**	10/168 (6%)	5/147 (3%)	1,75 [0,61; 5,00]	0,03 [-0,02; 0,07]
Niedoczynność tarczycy	33/226 (15%)	6/226 (3%)	**5,50 [2,35; 12,87]**	**NNH = 8 [5; 14]**	12/168 (7%)	2/147 (1%)	**5,25 [1,19; 23,07]**	**NNH = 17 [9; 68]**
Zapalenie płuc	18/226 (8%)	4/226 (2%)	**4,50 [1,55; 13,09]**	**NNH = 16 [9; 44]**	12/168 (7%)	1/147 (1%)	**10,50 [1,38; 79,78]**	**NNH = 15 [9; 42]**
Nadczynność tarczycy	17/226 (8%)	7/226 (3%)	**2,43 [1,03; 5,74]**	**NNH = 22 [11; 321]**	3/168 (2%)	4/147 (3%)	0,66 [0,15; 2,88]	-0,01 [-0,04; 0,02]
Zapalenie tarczycy	5/226 (2%)	0/226 (0%)	11,00 [0,61; 197,77]	**NNH = 45 [23; 892]**	2/168 (1%)	0/147 (0%)	4,38 [0,21; 90,48]	0,01 [-0,01; 0,03]
Zapalenie wątroby	4/226 (2%)	5/226 (2%)	0,80 [0,22; 2,94]	-0,004 [-0,03; 0,02]	2/168 (1%)	1/147 (1%)	1,75 [0,16; 19,10]	0,01 [-0,02; 0,03]
Niewydolność nadnerczy	3/226 (1%)	0/226 (0%)	7,00 [0,36; 134,74]	0,01 [-0,004; 0,03]	1/168 (1%)	0/147 (0%)	2,63 [0,11; 64,00]	0,01 [-0,01; 0,02]
Cukrzyca	2/226 (1%)	2/226 (1%)	1,00 [0,14; 7,04]	0,00 [-0,02; 0,02]	bd	bd	x	x
Zapalenie mięśni/rambdomioliza	1/226 (<1%)	0/226 (0%)	3,00 [0,12; 73,25]	0,004 [-0,01; 0,02]	bd	bd	x	x
Zapalenie przysadki mózgowej	1/226 (<1%)	0/226 (0%)	3,00 [0,12; 73,25]	0,004 [-0,01; 0,02]	1/168 (1%)	0/147 (0%)	2,63 [0,11; 64,00]	0,01 [-0,01; 0,02]
Zapalenie mięśnia sercowego/osierdzia	1/226 (<1%)	0/226 (0%)	3,00 [0,12; 73,25]	0,004 [-0,01; 0,02]	bd	bd	x	x
Zapalenie i zaburzenie funkcji nerek	1/226 (<1%)	0/226 (0%)	3,00 [0,12; 73,25]	0,004 [-0,01; 0,02]	bd	bd	x	x
Zapalenie jelita grubego	1/226 (<1%)	0/226 (0%)	3,00 [0,12; 73,25]	0,004 [-0,01; 0,02]	bd	bd	x	x

Całe leczenie okołooperacyjne obejmuje leczenie neoadjuwantowe, zabieg chirurgiczny, a następnie leczenie adjuwantowe.
Dane pochodzą z publikacji Wang 2025 [14]. Mediana okresu obserwacji: 38,5 mies.

Tabela 29.
TEAE o podłożu immunologicznym ≥3 st. raportowane dla porównania bezpośredniego periop-TIS vs periop-ST stosowanych w leczeniu okołooperacyjnym pacjentów z NDRP

Punkt końcowy	Całe leczenie okołooperacyjne				Faza adjuwantowa			
	periop-TIS	periop-ST	periop-TIS vs periop-ST		periop-TIS	periop-ST	periop-TIS vs periop-ST	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Reakcje skórne	5/226 (2%)	0/226 (0%)	11,00 [0,61; 197,77]	**NNH = 45 [23; 892]**	0/168 (0%)	0/147 (0%)	x	x
Niedoczynność tarczycy	2/226 (1%)	0/226 (0%)	5,00 [0,24; 103,57]	0,01 [-0,01; 0,02]	2/168 (1%)	0/147 (0%)	4,38 [0,21; 90,48]	0,01 [-0,01; 0,03]
Zapalenie płuc	7/226 (3%)	0/226 (0%)	15,00 [0,86; 261,08]	NNH = 33 [18; 144]	4/168 (2%)	0/147 (0%)	7,88 [0,43; 145,17]	0,02 [-0,002; 0,05]
Nadczynność tarczycy	1/226 (<1%)	0/226 (0%)	3,00 [0,12; 73,25]	0,004 [-0,01; 0,02]	0/168 (0%)	0/147 (0%)	x	x
Zapalenie tarczycy	0/226 (0%)	0/226 (0%)	x	x	0/168 (0%)	0/147 (0%)	x	x
Zapalenie wątroby	4/226 (2%)	5/226 (2%)	0,80 [0,22; 2,94]	-0,004 [-0,03; 0,02]	2/168 (1%)	1/147 (1%)	1,75 [0,16; 19,10]	0,01 [-0,02; 0,03]
Niewydolność nadnerczy	1/226 (<1%)	0/226 (0%)	3,00 [0,12; 73,25]	0,004 [-0,01; 0,02]	0/168 (0%)	0/147 (0%)	x	x
Cukrzyca	1/226 (<1%)	2/226 (1%)	0,50 [0,05; 5,48]	-0,004 [-0,02; 0,01]	bd	bd	x	x
Zapalenie mięśni/rambdomioliza	1/226 (<1%)	0/226 (0%)	3,00 [0,12; 73,25]	0,004 [-0,01; 0,02]	bd	bd	x	x
Zapalenie przysadki mózgowej	1/226 (<1%)	0/226 (0%)	3,00 [0,12; 73,25]	0,004 [-0,01; 0,02]	1/168 (1%)	0/147 (0%)	2,63 [0,11; 64,00]	0,01 [-0,01; 0,02]
Zapalenie mięśnia sercowego/osierdzia	1/226 (<1%)	0/226 (0%)	3,00 [0,12; 73,25]	0,004 [-0,01; 0,02]	bd	bd	x	x
Zapalenie i zaburzenie funkcji nerek	0/226 (0%)	0/226 (0%)	x	x	bd	bd	x	x
Zapalenie jelita grubego	0/226 (0%)	0/226 (0%)	x	x	bd	bd	x	x

Całe leczenie okołooperacyjne obejmuje leczenie neoadjuwantowe, zabieg chirurgiczny, a następnie leczenie adjuwantowe.
Dane pochodzą z publikacji Wang 2025 [14]. Mediana okresu obserwacji: 38,5 mies.

5.1.6. Jakość życia pacjentów

Jakość życia pacjentów w badaniu RATIONALE-315 została oceniona za pomocą kwestionariuszy EORTC-QLQ-C30 i EORTC-QLQ-LC13. Jakość życia pacjentów badano w 3. cyklu fazy neoadjuwantowej oraz w 3. i 7. cyklu fazy adjuwantowej.

Leczenie z zastosowaniem periop-TIS zapewnia stabilny poziom jakości życia. Zgodnie z wynikami zaprezentowanymi w posterze konferencyjnym Capuzzo 2024b nie wykazano znamiennej statystycznie i klinicznie różnicy w jakości życia pacjentów z grupy periop-TIS i periop-ST w zakresie globalnego stanu zdrowia jak i funkcjonowania fizycznego oraz zmęczenia ocenianych kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 (Tabela 30, Wykres 5). Oznacza to, że dodanie immunoterapii TIS do leczenia standardowego z chemioterapią nie pogarsza jakości życia pacjentów.

Leczenie okołooperacyjne z zastosowaniem TIS w porównaniu do terapii standardowej przyczyniło się do istotnej klinicznie poprawy w zakresie odczuwania bólu w klatce piersiowej ocenianego w 3. cyklu leczenia adjuwantowego. Ból w klatce piersiowej utrzymywał się na stałym poziomie w porównaniu do wartości wyjściowej w ramieniu periop-TIS, podczas gdy w ramieniu periop-ST zaobserwowano istotne klinicznie pogorszenie. Zmiany od wartości początkowych dla innych punktów końcowych oceniających jakość życia pacjentów były zbliżone w obu ramionach badania (Tabela 31, Wykres 6, Wykres 7).

Stosowanie periop-TIS w porównaniu z periop-ST przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia czasu do pogorszenia nasilenia bólu w klatce piersiowej ocenionego za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 (Tabela 32).

Tabela 30.
Średnia zmiana jakości życia[a] mierzona kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 dla porównania bezpośredniego periop-TIS vs periop-ST stosowanych w leczeniu okołooperacyjnym pacjentów z NDRP

Punkt końcowy	periop-TIS		periop-ST		periop-TIS vs periop-ST
	N	Średnia LSM [95% CI]	N	Średnia LSM [95% CI]	EMTD [95% CI]
W 3. cyklu fazy neoadjuwantowej					
Globalny stan zdrowia[b]	226	-4,56 [-6,78; -2,34]	227	-2,21 [-4,40; -0,03]	-2,34 [-5,25; 0,56]
Funkcjonowanie fizyczne[b]	226	-3,11 [-4,34; -1,88]	227	-2,17 [-3,37; -0,96]	-0,95 [-2,54; 0,65]
Zmęczenie[c]	226	5,70 [3,62; 7,78]	227	5,99 [3,95; 8,04]	-0,29 [-3,01; 2,42]
W 3. cyklu fazy adjuwantowej					
Globalny stan zdrowia[b]	226	-1,14 [-3,79; 1,52]	227	-1,97 [-4,77; 0,83]	0,83 [-2,87; 4,54]
Funkcjonowanie fizyczne[b]	226	-3,57 [-5,10; -2,05]	227	-3,61 [-5,22; -2,01]	0,04 [-2,08; 2,17]
Zmęczenie[c]	226	2,52 [0,23; 4,81]	227	2,97 [0,57; 5,37]	-0,45 [-3,60; 2,70]
W 7. cyklu fazy adjuwantowej					
Globalny stan zdrowia[b]	226	1,09 [-1,34; 3,53]	227	1,90 [-0,66; 4,46]	-0,81 [-4,17; 2,56]
Funkcjonowanie fizyczne[b]	226	-2,60 [-4,20; -1,00]	227	-2,23 [-3,92; -0,54]	-0,37 [-2,61; 1,87]

Punkt końcowy	periop-TIS		periop-ST		periop-TIS vs periop-ST
	N	Średnia LSM [95% CI]	N	Średnia LSM [95% CI]	EMTD [95% CI]
Zmęczenie[c]	226	2,54 [0,09; 4,99]	227	2,87 [0,30; 5,45]	-0,33 [-3,73; 3,07]

LSM - średnia najmniejszych kwadratów (ang. *Least squares mean*); MD – średnia różnica (ang. *mean difference*).
Dane pochodzą z publikacji Cappuzzo 2024b [12]. Autorzy publikacji Cappuzzo 2024b zdefiniowali istotną klinicznie zmianę jako ≥5-punktową średnią zmianę w stosunku do wartości wyjściowej.
a) Zmiana względem wartości wyjściowych.
b) Dodatni wynik oznacza poprawę jakości życia.
c) Dodatni wynik oznacza pogorszenie jakości życia.

Tabela 31.
Średnia zmiana jakości życia[a] mierzona kwestionariuszem EORTC QLQ-LC13 dla porównania bezpośredniego periop-TIS vs periop-ST stosowanych w leczeniu okołooperacyjnym pacjentów z NDRP

Punkt końcowy[b]	periop-TIS		periop-ST		periop-TIS vs periop-ST
	N	Średnia LSM [95% CI]	N	Średnia LSM [95% CI]	EMTD [95%]
W 3. cyklu fazy neoadjuwantowej					
Kaszel	226	-8,96 [-11,54; -6,38]	227	-9,61 [-12,15; -7,07]	0,65 [-2,71; 4,02]
Ból w klatce piersiowej	226	-2,56 [-4,39; -0,73]	227	-1,06 [-2,86; 0,74]	1,50 [-3,98; 0,89]
Duszność	226	1,87 [0,27; 3,47]	227	-0,18 [-1,75; 1,39]	2,05 [-0,01; 4,12]
W 3. cyklu fazy adjuwantowej					
Kaszel	226	-4,58 [-7,75; -1,42]	227	-5,63 [-8,97; -2,29]	1,05 [-3,38; 5,47]
Ból w klatce piersiowej	226	0,43 [-2,42; 3,28]	227	5,42 [2,39; 8,44]	**-4,99 [-9,05; -0,93]**
Duszność	226	4,62 [2,57; 6,67]	227	6,57 [4,41; 8,74]	-1,96 [-4,82; 0,91]
W 7. cyklu fazy adjuwantowej					
Kaszel	226	-12,15 [-15,60; -8,71]	227	-7,52 [-11,16; -3,89]	-4,63 [-9,46; 0,21]
		-10,93 [-14,36; -7,49][c]		-6,26 [-9,88; -2,63][c]	bd
Ból w klatce piersiowej	226	0,36 [-2,34; 3,05]	227	1,89 [-0,96; 4,75]	-1,54 [-5,36; 2,29]
		-6,44 [-9,15; -3,72][c]		-7,00 [-9,86; -4,14][c]	bd
Duszność	226	3,18 [0,82; 5,55]	227	4,56 [2,07; 7,06]	-1,38 [-4,71; 1,95]

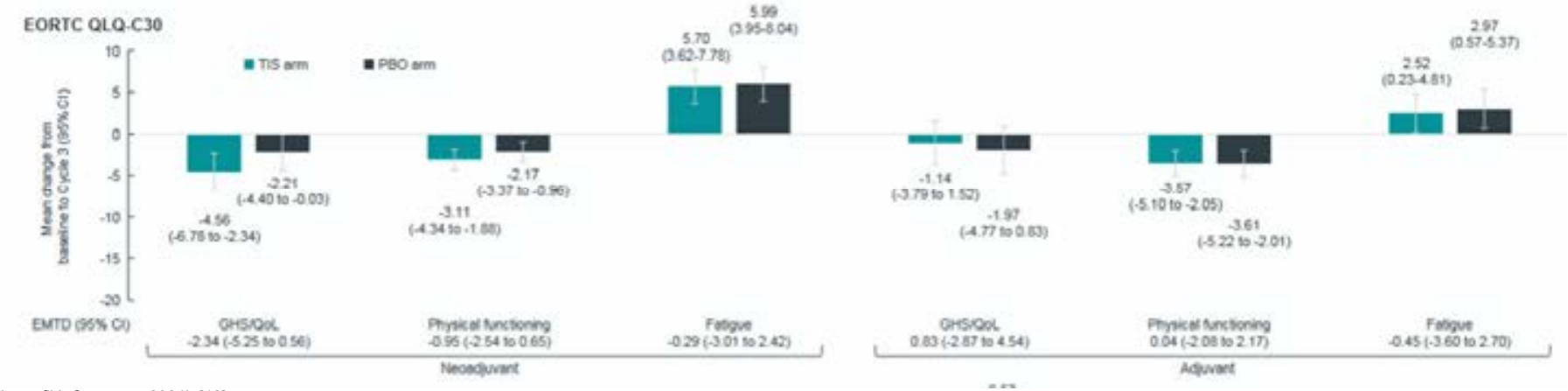
Dane pochodzą z publikacji Cappuzzo 2024b [12].
a) Zmiana względem wartości wyjściowych.
b) Dodatni wynik oznacza pogorszenie jakości życia.
c) Dane pochodzą z raportu EMA EPAR oceniającego produkt leczniczy Tevimbra [22].

Tabela 32.
Czas do pogorszenia nasilenia objawów choroby adjuwantowej dla porównania bezpośredniego periop-TIS vs periop-ST stosowanych w leczeniu okołooperacyjnym pacjentów z NDRP

Punkt końcowy	periop-TIS		periop-ST		periop-TIS vs periop-ST	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p
EORTC QLQ-C30						
Globalny stan zdrowia	226	30,2 mies. [30,2; NE]	227	NR [NE; NE]	0,98 [0,71; 1,35]	0,4477
Funkcjonowanie fizyczne	226	NR [20,4; NE]	227	NR [NE; NE]	0,93 [0,65; 1,33]	0,3480
Zmęczenie	226	11,2 mies. [7,6; NE]	227	6,2 mies. [4,6; NE]	0,86 [0,65; 1,13]	0,1353
EORTC QLQ-LC13						
Dysfagia	226	7,5 [4,8; NE]	227	5,1 [4,4; 6,8]	0,87 [0,66; 1,14]	0,1514
Kaszel	226	NR [NE; NE]	227	NR [NE; NE]	1,14 [0,72; 1,81]	0,7175
Ból w klatce piersiowej	226	NR [NE; NE]	227	NR [NE; NE]	**0,59 [0,38; 0,91]**	0,0079

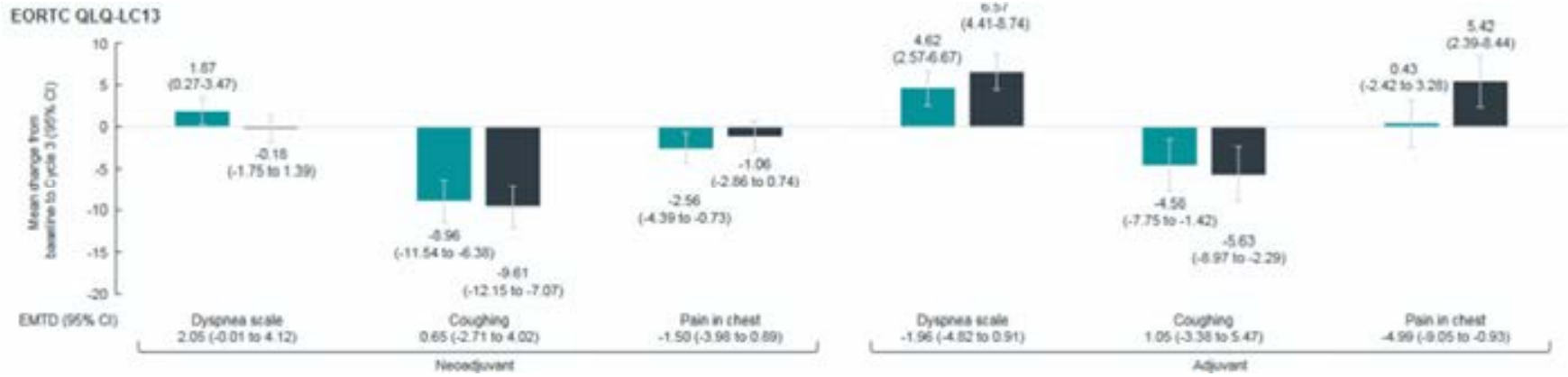
NE -nie oszacowano (ang. not estimable); NR – nie osiągnięto (ang. not reached)
Dane pochodzą z publikacji Cappuzzo 2024b [12].

Wykres 5.
Średnia najmniejszych kwadratów (LSM) dla zmiany wartości mierzonych za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w stosunku do wartości wyjściowej w 3 cyklu fazy neoadjuwantowej i 3 cyklu fazy adjuwantowej dla porównania bezpośredniego periop-TIS vs periop-ST stosowanych w leczeniu okołooperacyjnym pacjentów z NDRP



Źródło grafiki: Cappuzzo 2024b [12].

Wykres 6.
Średnia najmniejszych kwadratów (LSM) dla zmiany wartości mierzonych za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 w stosunku do wartości wyjściowej w 3 cyklu fazy neoadjuwantowej i 3 cyklu fazy adjuwantowej dla porównania bezpośredniego periop-TIS vs periop-ST stosowanych w leczeniu okołooperacyjnym pacjentów z NDRP



Źródło grafiki: Cappuzzo 2024b [12].

Wykres 7.
Średnia najmniejszych kwadratów (LSM) dla zmiany wartości mierzonych za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i EORTC OLQ-LC13 w stosunku do wartości wyjściowej w 7 cyklu fazy adjuwantowej dla porównania bezpośredniego periop-TIS vs periop-ST stosowanych w leczeniu okołooperacyjnym pacjentów z NDRP



Źródło grafiki: Cappuzzo 2024b [12].

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]		[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]		
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

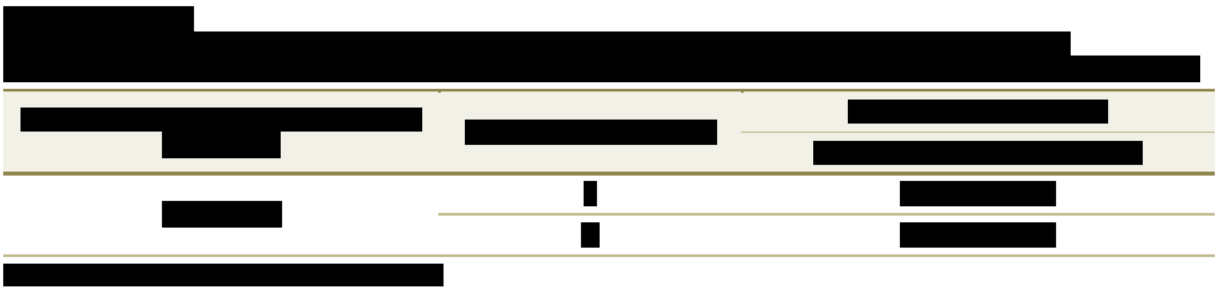
[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]		[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

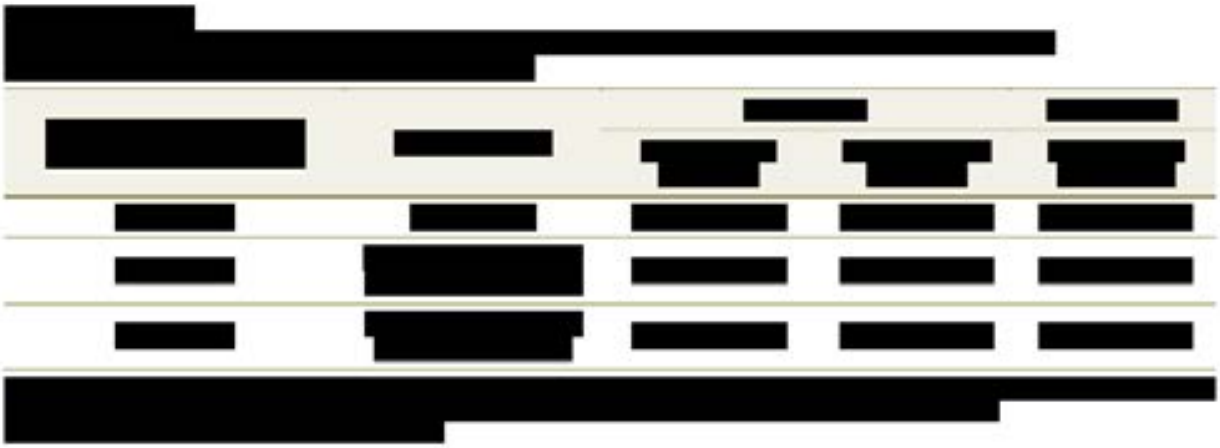
[redacted]







[redacted]



Wśród pacjentów leczonych periop-TIS najczęściej zgłaszanymi TRAE ≥3. stopnia były zmniejszenie liczby neutrofilów (62%), zmniejszenie liczby leukocytów (17%) oraz niedokrwistość (11%) (Tabela 39).

W grupie pacjentów stosujących periop-PBR najczęściej raportowano TRAE 3–4 stopnia: zmniejszenie liczby neutrofilów (21%), niedokrwistość (7%) i zmniejszenie liczby leukocytów (5%) (Tabela 40).

Tabela 39.
TRAE ≥3. stopnia[a] raportowane dla periop-TIS stosowanego w leczeniu okołooperacyjnym pacjentów z NDRP

Punkt końcowy	RATIONALE-315
	mOB: 38,5 mies.
	periop-TIS
Zmniejszenie liczby neutrofilów	139/226 (62%)
Zmniejszenie liczby leukocytów	38/226 (17%)
Niedokrwistość	11/226 (5%)
Zmniejszenie liczby płytek krwi	5/226 (2%)
Wysypka	4/226 (2%)
Wzrost poziomu ALT	2/226 (1%)
Wzrost poziomu AST	2/226 (1%)
Niedoczynność tarczycy	2/226 (1%)
Zmęczenie	2/226 (1%)
Łysienie	1/226 (<1%)
Nudności	1/226 (<1%)
Zmniejszony apetyt	1/226 (<1%)
Ból stawów	1/226 (<1%)
Hiponatremia	1/226 (<1%)

Dane dotyczą całego leczenia okołooperacyjnego, które obejmuje leczenie neoadjuwantowe, zabieg chirurgiczny, a następnie leczenie adjuwantowe.
a) W publikacji przedstawiono dane obejmujące TRAE ≥3. stopnia. TRAE prowadzące do zgonu (5. stopnia) wystąpiły u 4 pacjentów w grupie periop-TIS – po 1 przypadku: zakażenia, zapalenia płuc, choroby płuc o podłożu immunologicznym i bakteryjnego zapalenia płuc. Na tej podstawie można przyjąć, że przedstawione powyżej dane obejmują TRAE 3–4. stopnia.
Dane pochodzą z publikacji Wang 2025, w której przedstawiano TRAE (niezależnie od stopnia) występujące u ≥10% pacjentów [14].

Tabela 40.
TRAE 3–4. stopnia raportowane dla periop-PBR stosowanego w leczeniu okołooperacyjnym pacjentów z NDRP

Punkt końcowy	KEYNOTE-671
	mOB: 25,2 mies.
	periop-PBR
Zmniejszenie liczby neutrofilów	82/396 (21%)
Niedokrwistość	29/396 (7%)
Zmniejszenie liczby leukocytów	21/396 (5%)
Zmniejszenie liczby płytek krwi	20/396 (5%)
Nudności	7/396 (2%)
Wzrost poziomu ALT	5/396 (1%)
Zmniejszony apetyt	5/396 (1%)
Zmęczenie	4/396 (1%)
Wymioty	4/396 (1%)
Astenia	4/396 (1%)
Biegunka	3/396 (1%)
Wzrost stężenia kreatyniny we krwi	3/396 (1%)
Zaparcia	3/396 (1%)

Dane pochodzą z publikacji Wakelee 2023, w której przedstawiano TRAE (niezależnie od stopnia) występujące u ≥10% pacjentów [25].

6. Wyniki analizy efektywności rzeczywistej

W badaniu Li 2025 przedstawiono wyniki odnośnie do przeżycia wolnego od zdarzeń w postaci 3-letniego estymowanego odsetka EFS. Szacowany odsetek pacjentów leczonych periop-TIS z przeżyciem wolnym od zdarzeń w 36. miesiącu od rozpoczęcia leczenia wynosił 79% i był wyższy, niż raportowany w randomizowanym badaniu klinicznym RATIONALE-315 (65%), co może jednak wynikać z różnicy w definicji punktu końcowego[4]. U pacjentów leczonych periop-PBR estymowany odsetek pacjentów z przeżyciem wolnym od zdarzeń w 36. miesiącu od rozpoczęcia leczenia był niższy niż u pacjentów leczonych periop-TIS i wyniósł 65% (Tabela 41).

W badaniu Li 2025 całkowita odpowiedź patologiczna na leczenie neoadjuwantowe wystąpiła u 43% pacjentów, co odpowiada wynikom badania RATIONALE-315 (41%). Główna odpowiedź patologiczna wystąpiła u 67% osób leczonych periop-TIS, o 11% więcej niż wśród pacjentów włączonych do badania RATIONALE-315, co może wynikać z różnicy w definicji punktu końcowego, która w badaniu efektywności rzeczywistej była mniej restrykcyjna[5] (Tabela 42).

Ogólną odpowiedź na leczenie okołooperacyjne uzyskało 59% pacjentów leczonych periop-TIS w badaniu Li 2025 (Tabela 43) – był to wynik niższy niż w badaniu klinicznym RATIONALE-315, w ramach którego ogólną odpowiedź na leczenie uzyskało 71% pacjentów.

Estymowany odsetek pacjentów leczonych periop-TIS z przeżyciem całkowitym w 36. miesiącu od rozpoczęcia leczenia wynosił 81% i był porównywalny z odsetkiem przedstawionym w badaniu klinicznym RATIONALE-315, który wynosił 79% (Tabela 44).

Wyniki przeprowadzonego porównania terapii okołooperacyjnych z zastosowaniem TIS i PBR wykazały brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema immunoterapiami w zakresie EFS, OS i odpowiedzi na leczenie.

Tabela 41.
Estymowany odsetek przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) u pacjentów z NDRP leczonych periop-TIS i PBR w badaniu obserwacyjnym Li 2025

Czas od rozpoczęcia badania	Leczenie	N	Mediana okresu obserwacji (IQR)	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
36 miesięcy	periop-TIS	75	34,4 mies. (24,2–42,7)	79% [67; 93]
	Periop-PBR	170	35,9 mies. (25,3–48,2)	65% [57; 74]

IQR – rozstęp kwartylowy (ang. interquartile range);

[4] Definicja EFS określona w publikacji Li 2025 obejmuje czas od rozpoczęcia leczenia do pierwszego wystąpienia progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny i jest odmienna od definicji określonej w badaniu RATIONALE-315, w której uwzględniono również progresję choroby uniemożliwiającą operację i nawrót choroby.

[5] W badaniu Li 2025 główna odpowiedź patologiczna (MPR) zdefiniowana była jako ≤10% żywych komórek nowotworowych pozostałych w guzie pierwotnym, niezależnie od zajęcia węzłów chłonnych (przypadki, w których w ognisku pierwotnym nowotworu osiągnięto pCR, ale w węzłach chłonnych stwierdzono obecność resztkowych komórek nowotworowych. W badaniu RATIONALE-315 brano pod uwagę również komórki obecne w węzłach chłonnych.

Tabela 42.
Odpowiedź na leczenie neoadjuwantowe u pacjentów z NDRP leczonych periop-TIS i PBR w badaniu Li 2025

Punkt końcowy	TIS n/N (%)	PBR n/N (%)	OR [95%CI]	Wartość p dla porównania TIS i PBR
Przed dopasowaniem populacji (PSM)				
Główna odpowiedź patologiczna (MPR)	50/75 (67%)	116/170 (68%)	1,074 [0,602; 1,916]	0,81
Całkowita odpowiedź patologiczna (pCR)	32/75 (43%)	81/170 (48%)	1,223 [0,707; 2,115]	0,47
Po dopasowaniu populacji (PSM)				
Główna odpowiedź patologiczna (MPR)	48/72 (67%)	48/72 (67%)	1,000 [0,5; 2]	>0,99
Całkowita odpowiedź patologiczna (pCR)	31/72 (43%)	29/72 (40%)	1,121 [0,578; 2,175]	0,74

Tabela 43.
Odpowiedź na całe leczenie okołooperacyjne u pacjentów z NDRP leczonych periop-TIS w badaniu Li 2025

Punkt końcowy	Etap porównania	TIS n/N (%)	PBR n/N (%)	OR [95%CI]	Wartość p dla porównania TIS i PBR
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	Przed dopasowaniem populacji (PSM)	44/75 (59%)	112/170 (66%)	1,361 [0,778; 2,378]	0,28
	Po dopasowaniu populacji (PSM)	42/72 (58%)	48/72 (67%)	0,700 [0,355; 1,379]	0,30

Tabela 44.
Estymowany odsetek przeżycia całkowitego (OS) u pacjentów z NDRP leczonych periop-TIS w badaniu Li 2025

Czas od rozpoczęcia badania	N	Mediana okresu obserwacji [IQR]	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
36 miesięcy	75	34,4 mies. (24,2–42,7)	80,6% [67,7; 96,1]

IQR – rozstęp kwartylowy (ang. interquartile range);

Tabela 45.
Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) u pacjentów z NDRP leczonych periop-TIS i PBR w badaniu Li 2025

EFS	Etap porównania	TIS vs PBR	
		HR [95% CI]	Wartość p
OS	Przed dopasowaniem populacji (PSM)	1,53 [0,70; 3,35]	0,28
	Po dopasowaniu populacji (PSM)	1,43 [0,59; 3,48]	0,42
EFS	Przed dopasowaniem populacji (PSM)	1,74 [0,92; 3,27]	0,08
	Po dopasowaniu populacji (PSM)	1,93 [0,96; 3,85]	0,059

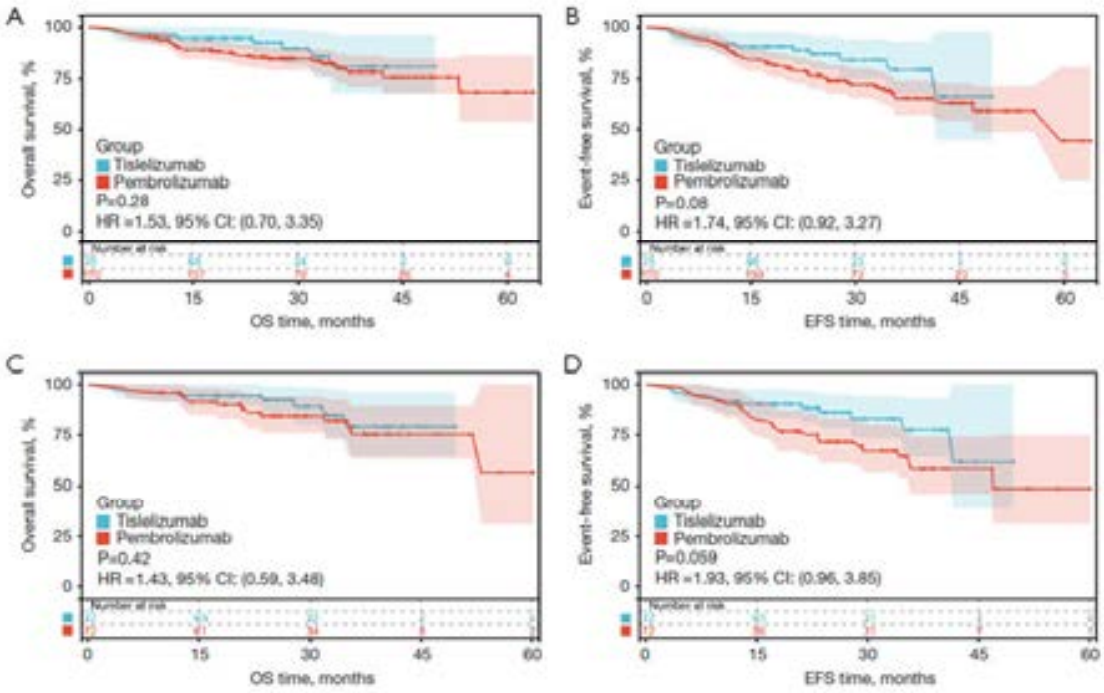


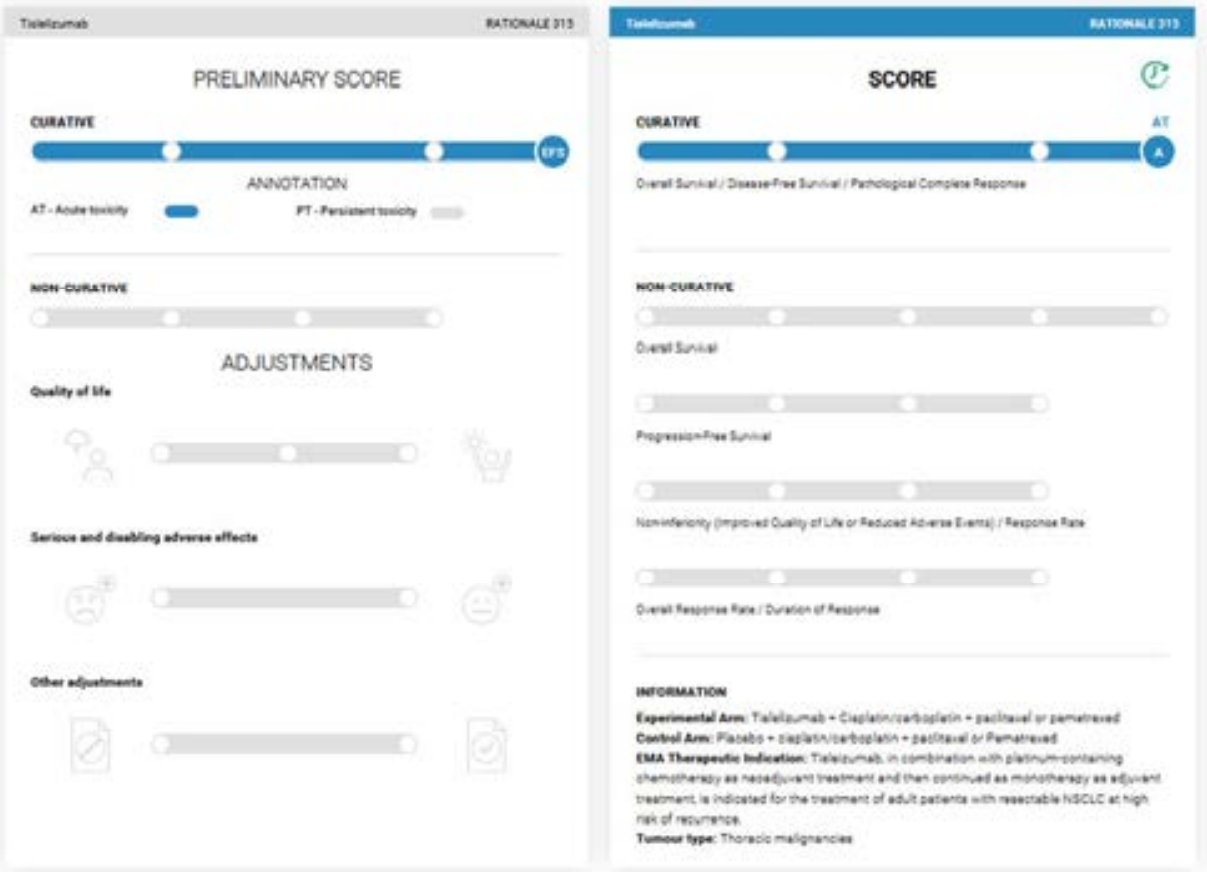
Figure 6 Kaplan-Meier curves for OS and EFS. (A) OS before PSM. (B) EFS before PSM. (C) OS after PSM. (D) EFS after PSM. CI, confidence interval; EFS, event-free survival; HR, hazard ratio; OS, overall survival; PSM, propensity score matching.

7. Ocena korzyści klinicznej

Ocenę korzyści klinicznej przeprowadzono dla badania rejestracyjnego RATIONALE-315 zgodnie z algorytmem do oceny korzyści klinicznej wg ESMO *Magnitude of Clinical Benefit Scale, v. 1.1* (ESMO-MCBS) [47]. Do oceny zastosowano formularz 1a, przeznaczony do oceny badań RCT oceniających nowe terapie adjuwantowe lub nowe, potencjalnie lecznicze terapie.

Maksymalna ocena korzyści klinicznej dla formularza nr 1a to A i świadczy o najwyższej korzyści klinicznej ocenianej interwencji. Wg ESMO-MCBS dla badania RATIONALE-315 uzyskano najwyższy wynik A (Rysunek 6), co wskazuje na bardzo wysoka korzyść kliniczną omawianej interwencji [48].

Rysunek 6.
Ocena korzyści klinicznej ESMO-MCBS dla periop-TIS w badaniu RATIONALE-315 [48]



8. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania tislelizumabu opublikowanych na stronach:

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

Na stronie URPL zidentyfikowano informacje o przyjętych przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC; ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) zmianach w treści ChPL i ulotek produktu leczniczego zawierającego tislelizumab. Modyfikacje treści dokumentów dotyczyły dodania informacji o zdarzeniach niepożądanych: celiakii występującej rzadko (≤1/1000) i związanych z nią objawach oraz o występującej z nieznaną częstotliwością zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki [49].

Na stronie EMA odnaleziono komunikaty PRAC dotyczące zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem tislelizumabu – celiakii i niewydolności trzustki oraz twardziny. Ponadto odnaleziono zalecenia aktualizacji ChPL o informacje o występowaniu zapalenia pęcherza moczowego i limfohistiocytozy hemofagocytarnej (Tabela 46).

Strony pozostałych agencji nie podają komunikatów bezpieczeństwa dotyczących tislelizumabu.

Tabela 46.
Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa dotyczących TIS

Data	Treść komunikatu	Ref.
	URPL	
Maj 2024	Aktualizacja ChPL i ulotki produktu leczniczego o informacje na temat występowania celiakii i niewydolności trzustki podczas stosowania ATEZO, CEM, PBR i TIS	[49]
	EMA	
Marzec 2025	Zalecenie aktualizacji ChPL o informacje na temat występowania limfohistiocytozy hemofagocytarnej oraz zapalenia pęcherza moczowego	[50]
Styczeń i maj 2025	Sygnały o występowaniu twardziny układowej i ograniczonej podczas stosowania przeciwciał, m.in. ATEZO, CEM, PBR i TIS	[51, 52]
Marzec 2025, sierpień 2024	Sygnały o występowaniu mikroangiopatii zakrzepowej podczas stosowania ATEZO, CEM, PBR i TIS	[50, 53]
Czerwiec 2024, kwiecień 2024	Sygnały o występowaniu celiakii podczas stosowania ATEZO, CEM, PBR i TIS	[54, 55]
	Sygnały o występowaniu niewydolności trzustki podczas stosowania ATEZO, CEM, PBR i TIS	

9. Opublikowane przeglądy systematyczne

Do analizy klinicznej włączono przegląd systematyczny Wu 2024 uwzględniający populację docelową niniejszej analizy. Charakterystykę opracowania wraz z najważniejszymi wnioskami przedstawiono w tabeli (Tabela 47). Przegląd systematyczny uzyskał ocenę krytycznie niską wg skali AMSTAR II (Tabela 48).

Wyniki przeglądu systematycznego Wu 2024 są spójne z wynikami niniejszej analizy klinicznej i potwierdziły wysoką skuteczność periop-TIS względem periop-ST w populacji pacjentów z resekcyjnym NDRP. Autorzy przeglądu systematycznego Wu 2024 nie przedstawili wniosków dotyczących porównania terapii okołooperacyjnej z zastosowaniem TIS w porównaniu z innymi terapiami okołooperacyjnymi, w tym z terapią periop-PBR stanowiącą komparator w niniejszej analizie. Niemniej zwrócili uwagę na wysoką skuteczność i bezpieczeństwo okołooperacyjnych terapii opartych na lekach immunoterapeutycznych.

Tabela 47.
Charakterystyka i ocena AMSTAR II przeglądu systematycznego włączonego do analizy klinicznej

Przegląd systematyczny	Wu 2024 [24]
Cel	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa neoadjuwantowej i adjuwantowej immunoterapii w leczeniu NDRP
Źródła informacji medycznej (data przeszukania)	PubMed, OVID, Web of SCI, Embase, Cochrane Library, Chinese National Knowledge Infrastructure, strony konferencji ASCO i ESMO (termin aktualizacji: do 16 lutego 2024 roku)
Porównywane interwencje	• **Tislelizumab, chemioterapia,** • Pembrolizumab, placebo, • Atezolizumab + P-CTH, • Pembrolizumab, • Niwolumab, niwolumab + ipilimumab, • Niwolumab + CTH, ipilimumab + niwolumab + CTH, • Durwalumab, durwalumab + radioterapia, • Niwolumab + paklitaksel + karboplatyna, • Niwolumab, • Niwolumab + CTH, CTH, • Durwalumab + CTH, CTH, • Toripalimab + CTH, CTH, • Pembrolizumab + CTH, CTH, • Toripalimab, • Durwalumab + CTH neoadjuwantowa, • P-CTH, CTH
Liczba badań (liczba pacjentów)	17 (4990) 11 RCT, 6 badań jednoramiennych
Wnioski	Leczenie okołooperacyjnym tislelizumabem, podobnie jak innymi immunoterapiami przyczynia się do lepszych porównaniu ze schematami chemioterapeutycznymi wyników skuteczności u pacjentów z resekcyjnym NDRP. Leczenie immunoterapeutyczne, w tym TIS nie zwiększa istotnie częstości występowania TRAE w porównaniu z chemioterapią.
Ocena w skali AMSTAR II	Krytycznie niska

P-CTH – chemioterapia oparta na pochodnych platyny

Tabela 48.
Ocena wiarygodności opracowań wtórnych wg AMSTAR II

Domena	Wu 2024
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	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
3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?	TAK
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z obszernej strategii przeszukiwania literatury?	CZĘŚCIOWO TAK
5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczenia?	NIE
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?	TAK
9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	TAK
10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	NIE
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?	TAK
12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?	TAK
13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?	TAK
14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?	TAK
15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	TAK
16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?	TAK
DOMENY KRYTYCZNE:	**>1 NIE**
DOMENY NIEKRYTYCZNE:	**1 x NIE**
JAKOŚĆ PRZEGLĄDU:	**KRYTYCZNIE NISKA**

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

10. Wnioski

TIS w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe jest wysoce skuteczną opcją terapeutyczną dla pacjentów z resekcyjnym NDRP w stadium zawansowania II–IIIA.

W badaniu RATIONALE-315 wykazano istotne statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego od zdarzeń w grupie leczonej okołooperacyjnie z zastosowaniem schematu z tislelizumabem (periop-TIS) w porównaniu ze standardowym leczeniem okołooperacyjnym, a więc chemioterapią neoadjuwantową opartą na pochodnych platyny (periop-ST). Stosowanie periop-TIS w porównaniu z periop-ST przyczyniło się do 42-procentowej redukcji takich zdarzeń jak progresja choroby uniemożliwiająca operację, wystąpienie miejscowego lub odległego nawrotu wg oceny BICR lub zgonu z dowolnej przyczyny. Wyniki badania RATIONALE-315 wykazały, że stosowanie schematu periop-TIS w porównaniu periop-ST wiąże się ponadto ze znamiennym statystycznie zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania głównej odpowiedzi patologicznej oraz całkowitej odpowiedzi patologicznej. W ponad 38-miesięcznym okresie obserwacji badania RATIONALE-15 wykazano istotne statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego w grupie leczonej periop-TIS w porównaniu z periop-ST. Stosowanie periop-TIS w porównaniu z grupą kontrolną przyczyniło się do 35-procentowej redukcji ryzyka zgonu.

Leczenie schematem periop-TIS w porównaniu z periop-ST wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia TEAE prowadzących do zaprzestania terapii, SAE uznanych za związane z leczeniem, TRAE związanych z leczeniem oraz TEAE o podłożu immunologicznym, w tym ≥3. stopnia. Interpretując powyższe należy jednak pamiętać, że tislelizumab jest porównany z brakiem aktywnego leczenia z dodaną do obu opcji chemioterapią w fazie neoadjuwantowej oraz stosowanymi samodzielnie w fazie adjuwantowej. W opinii EMA profil bezpieczeństwa terapii periop-TIS odzwierciedlał dobrze znane działania poszczególnych składowych leczenia. Nie zidentyfikowano żadnych nowych lub nieznanych zdarzeń niepożądanych [22].

Wysoka skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa periop-TIS wykazane w badaniu RATIONALE-315 znalazły odzwierciedlenie w ocenie jakości życia. Schemat periop-TIS pozwolił utrzymać stabilny poziom jakości życia zarówno w ramach fazy neoadjuwantowej jak i adjuwantowej. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi schematami względem globalnej oceny jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30. Analiza jakości życia pacjentów przeprowadzona z użyciem kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i EORTC-QLQ-LC13 wykazała, że stosowanie periop-TIS w porównaniu do periop-ST przyczynia się do znamiennej klinicznie redukcji nasilenia bólu w klatce piersiowej oraz do istotnego statystycznie wydłużenia czasu do pogorszenia nasilenia bólu w klatce piersiowej.

Wysoka skuteczność kliniczna TIS w leczeniu okołooperacyjnym została także potwierdzona w badaniu efektywności rzeczywistej Li 2025, uwzględniającym pacjentów w stadium zaawansowania IIA-IIIB. W

badaniu tym uzyskano niemal identyczne z badaniem klinicznym wyniki w zakresie przeżycia całkowitego pacjentów. Uzyskiwane wyniki z zakresu przeżycia wolnego od zdarzeń i odpowiedzi patologicznej były wyższe niż w badaniu RATIONALE-315, jednak trzeba wziąć pod uwagę różnice w definicjach ww. punktów końcowych pomiędzy tymi badaniami.

[redacted]

[redacted]

Także w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej opisanej w pracy Li 2025 nie odnotowano różnic w skuteczności terapii z TIS i z PBR stosowanych w ramach leczenia okołooperacyjnego resekcyjnego NDRP.

Na wysokie znaczenie terapeutyczne periop-TIS w leczeniu okołooperacyjnym NDRP wskazują również wyniki przeprowadzonej przez ESMO oceny korzyści klinicznej z wykorzystaniem skali ESMO-MCBS – schemat leczenia z TIS uzyskał wysoki wynik (A), co świadczy o jego wysokim potencjalne terapeutycznym.

11. Ograniczenia

Wyniki niniejszej analizy klinicznej oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze istnienie następujących ograniczeń:

1. Badanie randomizowane dla interwencji RATIONALE-315 uwzględniało wyłącznie pacjentów pochodzenia azjatyckiego. Niemniej w raporcie EMA oceniającym produkt leczniczy Tevimbra nie wskazano, aby przeprowadzenie badania wyłącznie w tej populacji pacjentów było źródłem niepewności związanej z uzyskanymi wynikami. Wyniki analizy opisanej w doniesieniu konferencyjnym Passaglia 2025 wskazują, że wyniki badania RATIONALE-315 mogą być ekstrapolowane na populację europejską. Estymowane wyniki EFS dla dwóch populacji uwzględniających pacjentów z Europy (HR: 0,57 [95% CI: 0,25–1,34] i HR: 0,56 [0,40; 0,79]) były zbliżone do uzyskiwanych w ramach badania RATIONALE-315 (HR = 0,58 [0,43; 0,79]) [56]. Ponadto opublikowane w 2025 roku raporty HTA dotyczące oceny tislelizumabu w 1. linii leczenia NDRP opierały się także na badaniach (RATIONALE-304 i RATIONALE-307) uwzględniających jedynie pacjentów pochodzenia azjatyckiego. Terapia uzyskała pozytywną decyzję refundacyjną i od stycznia 2026 roku jest dostępna w ramach programu lekowego B.6 [57, 58].
[redacted]Brak porównania bezpośredniego periop-TIS z komparatorem periop-PBR i wynikająca z tego konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego ze wszystkimi tego konsekwencjami. [redacted]
3. W ramach przeprowadzonej przez autorów niniejszej analizy aktualizacji [redacted] zidentyfikowano 1 nową publikację do badania CheckMate 77T i 2 nowe publikacje do badania CheckMate 816. Badania te dotyczą terapii niestanowiących komparatora dla TIS – niwolumabu stosowanego w terapii neoadjuwantowej i adjuwantowej oraz niwolumabu stosowanego w terapii neoadjuwantowej, [redacted]

[redacted] kontrolnie przeprowadzone porównanie pośrednie metodą Büchera pomiędzy periop-TIS i periop-PBR uwzględniające najnowsze wyniki EFS i OS wskazuje na [redacted]

- [redacted] porównania metodą Büchera w zakresie EFS: [redacted] 0,98 [0,68; 1,42],
- [redacted] porównania metodą Büchera w zakresie OS: [redacted] 0,90 [0,58; 1,41] 0,90 [0,58; 1,41] (szczegółowe wyniki porównania pośredniego metodą Büchera przedstawiono w Aneksie (Aneks C, Tabela 62).

[redacted]

12. Dyskusja

Rak płuca to jeden z najczęściej występujących nowotworów w Polsce o wysokiej śmiertelności, stanowiący poważny problem epidemiologiczny, który niesie za sobą znaczne konsekwencje społeczno-ekonomiczne. Stąd ważne jest poszerzanie zakresu dostępu do nowoczesnego leczenia w Polsce, w tym terapii celowanych oraz nowo zarejestrowanych leków immunoterapeutycznych. TIS to zarejestrowany po raz pierwszy w kwietniu 2024 roku przez EMA lek immunoterapeutyczny z grupy tzw. inhibitorów punktów kontrolnych skierowany przeciw PD-1. Lek w przeciwieństwie do innych obecnie refundowanych w Polsce leków z tej grupy jak pembrolizumab czy niwolumab zawiera modyfikację, która ogranicza wiązanie z makrofagami i znosi tzw. zależną od przeciwciał fagocytozę, która odpowiada za potencjalną oporność na leczenie anty-PD1. W 2025 roku wskazanie refundacyjne TIS zostało poszerzone m.in. o pacjentów z resekcyjnym rakiem płuca. Należy zaznaczyć, że u pacjentów na wcześniejszym etapie zaawansowania nowotworu, pomimo możliwości doszczętnej resekcji guza występuje ryzyko wystąpienia nawrotu choroby i wystąpienia najgorzej rokującej choroby zaawansowanej.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej podwójnie zaślepione badanie randomizowane o akronimie RATIONALE-315, w ramach którego porównywano skuteczność i bezpieczeństwo tislelizumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie w monoterapii w leczeniu adjuwantowym (periop-TIS) w porównaniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie leczeniem placebo w leczeniu adjuwantowym (periop-ST) u pacjentów z resekcyjnym NDRP w II lub IIIA stadium zaawansowania. Populacja i interwencja badania RATIONALE-315 odpowiadają zapisom proponowanego programu lekowego dla TIS.

Wyniki badania RATIONALE-315 wykazały istotną statystycznie przewagę schematu periop-TIS nad periop-ST względem przeżycia wolnego od zdarzeń, głównej odpowiedzi patologicznej, całkowitej patologicznej odpowiedzi na leczenie i przeżycia całkowitego pacjentów. Stosowanie schematu z TIS w porównaniu z periop-ST prowadziło do 42-procentowej redukcji ryzyka wystąpienia zdarzeń: jak progresja choroby uniemożliwiająca operację, wystąpienie miejscowego lub odległego nawrotu lub zgonu z dowolnej przyczyny oraz 35-procentowego zmniejszenia ryzyka zgonu. Ponadto stosowanie schematu periop-TIS w porównaniu z periop-ST przyczyniło się do istotnego statystycznie, odpowiednio około 4-krotnego i 6-krotnego zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania głównej odpowiedzi patologicznej i całkowitej odpowiedzi patologicznej na leczenie.

Potwierdzeniem skuteczności TIS stosowanego okołooperacyjnie oraz uzyskanych wyników porównania pośredniego z periop-PBR są wyniki badania obserwacyjnego Li 2025, które uwzględniało pacjentów w stadiach zaawansowania II-III. Uzyskany w warunkach rzeczywistej praktyki wynik związany z przeżyciem wolnym od zdarzeń i odsetkiem pacjentów z główną odpowiedzią patologiczną w 3. roku leczenia wynoszące odpowiednio 79% i 67% był wyższy niż w przypadku badania klinicznego RATIONALE-315 (odpowiednio 65% i 56%), ale warto zaznaczyć, że definicje przeżycia wolnego od

zdarzeń i głównej odpowiedzi patologicznej różniły się w obu badaniach – były bardziej restrykcyjne w przypadku badania klinicznego. Estymowany odsetek pacjentów pozostających przy życiu w 3. roku leczenia w warunkach rzeczywistych był zbliżony do uzyskanego w ramach badania klinicznego (odpowiednio 81% i 79%).

Ze względu na brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorem w niniejszej analizie przedstawiono [redacted]

[redacted]

Porównywalna skuteczność TIS i PBR została odnotowana w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Wyniki przeprowadzonego w ramach badania Li 2025 porównania terapii okołooperacyjnych z zastosowaniem TIS i PBR wykazały brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema immunoterapiami w zakresie EFS, OS i odpowiedzi na leczenie [23].

Terapia periop-TIS uzyskała maksymalny wynik (A) oceny w opracowanej przez ESMO skali MCBS. Celem tej skali jest określanie poziomu korzyści klinicznej jaką przynosi stosowanie konkretnej terapii. Uzyskanie przez TIS maksymalnej liczby punktów tej skali potwierdza jego wysoką wartość terapeutyczną oraz uzasadnia jego finansowanie ze środków publicznych w Polsce.

Podsumowując, tislelizumab w skojarzeniu w z chemioterapią obejmującą pochodne platyny w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe resekcyjnego NDRP cechuje się wysoką skutecznością i akceptowalnym, typowym dla immunoterapii profilem bezpieczeństwa. [redacted]

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

Tabela 49.
Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 24.10.2023 dla analizy klinicznej [1]

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

APD – analiza problemu decyzyjnego

Bibliografia

1. Minister Zdrowia. (2023) Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002345.
2. AOTMiT. (2016) Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf.

[redacted]

6. (2024) The Cochrane Collaboration. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6.5. Dostęp: https://training.cochrane.org/handbook/current.
7. Higgins J, Savovic J, Page M, Elbers R, Sterne J. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial [last updated October 2019]. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5. Cochrane, 2024.
8. Risk of bias tools - Current version of RoB 2. Dostęp: https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/rob-2-0-tool/current-version-of-rob-2.
9. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. (2017) AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 358:j4008.
10. Dias S, Sutton AJ, Welton NJ, Ades AE. Heterogeneity: subgroups, meta-regression, bias and bias-adjustment. NICE DSU Technical Support Document 3. 2011. Updated April 2012.
11. Cappuzzo F, Yue D, Wang W, Liu H, Chen Q, Chen C, Zhang J, Bai F, Wang C. (2024) B09 PATHOLOGICAL RESPONSE TO NEOADJUVANT TISLELIZUMAB (TIS) PLUS PLATINUM-DOUBLET (PTDB) CHEMOTHERAPY (CT) IN RESECTABLE STAGE II-IIIA NSCLC PATIENTS (PTS) IN THE PHASE 3 (PH3) RATIONALE-315 TRIAL. Tumori Journal (5.2.2026).
12. Cappuzzo F, Wang C, Wang W, Liu H, Chen Q, Yue D, Wang S, Yao B, Barnes B, Barnes G. (2024) 1213P Neoadjuvant tislelizumab (TIS) plus chemotherapy (CT) with adjuvant TIS vs. neoadjuvant placebo (PBO) plus CT with adjuvant PBO in resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): patient-reported outcomes (PRO) in the RATIONALE-315 trial. *Annals of Oncology* 35:S781–S782.
13. Wang C, Wang R, Ma Y, Liang X. (2021) 94TiP Neoadjuvant tislelizumab or placebo + platinum-based chemotherapy followed by adjuvant tislelizumab or placebo in patients with resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): A phase III trial in progress. *Journal of Thoracic Oncology* 16(4):S746.
14. Wang C, Wang W, Liu H, Chen Q, Chen C, Liu L, Zhang P, Zhao G, Yang F, Han G, Yu B, Yang Y, Chen H, Jiang J, Tan L, et al. (2025) Perioperative tislelizumab plus neoadjuvant chemotherapy for patients with resectable non-small-cell lung cancer: final analysis of the randomized RATIONALE-315 trial. *Annals of Oncology* 0(0):
15. Yue D, Wang W, Liu H, Chen Q, Chen C, Zhang J, Bai F, Wang C. (2023) LBA58 Pathological response to neoadjuvant tislelizumab (TIS) plus platinum-doublet (PtDb) chemotherapy (CT) in resectable stage II-IIIA NSCLC patients (pts) in the phase III (Ph3) RATIONALE-315 trial. *Annals of Oncology* 34:S1299.
16. Yue D, Tan L, Xu S, Mao N, Hu J, Zhang L, Chen F, Zhu K, Ye M, Li J, Zhao J, Cao L, Liao Y, Wu J, Ren T, et al. (2024) 108O Surgical outcomes from RATIONALE-315: Randomized, double-blind, phase III study of perioperative tislelizumab with neoadjuvant chemotherapy in resectable NSCLC. *ESMO Open* 9:.
17. Yue D, Wang W, Liu H, Chen Q, Chen C, Liu L, Zhang P, Zhao G, Yang F, Han G, Cheng Y, Yu B, Yang Y, Chen H, Jiang J, et al. (2024) VP1-2024: RATIONALE-315: Event-free survival (EFS) and overall survival (OS) of neoadjuvant tislelizumab (TIS) plus chemotherapy (CT) with adjuvant TIS in resectable non-small cell lung cancer (NSCLC). *Annals of Oncology* 35(3):332–333.
18. Yue D, Wang W, Liu H, Chen Q, Chen C, Liu L, Zhang P, Zhao G, Yang F, Han G, Cheng Y, Yu B, Yang Y, Chen H, Jiang J, et al. (2025) Perioperative tislelizumab plus neoadjuvant chemotherapy for patients with resectable non-small-cell lung cancer (RATIONALE-315): an interim analysis of a randomised clinical trial. *The Lancet Respiratory Medicine* 13(2):119–129.

19. Yue D, Wang C, Cappuzzo F, Liu H, Chen Q, Wang S, Leaw SJ, Barnes B, Barnes G, Victor T. (2025) PCR97 Recurrent Patient-Reported Outcome (PRO)-Based Symptomatic Deterioration Predicts Survival and Disease Progression in Patients With Resectable Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Post-Hoc Analysis of RATIONALE-315. *Value in Health* 28(6):S328.
20. Yue D, Wang W, Liu H, Chen Q, Chen C, Liu L, Zhao G, Zhang P, Yang F, Han G, Cheng Y, Yu B, Yang Y, Chen H, Jiang J, et al. (2025) MA04.08 Perioperative Tislelizumab for Resectable Non-small Cell Lung Cancer: Final Analysis of RATIONALE-315. *Journal of Thoracic Oncology* 20(10):S69–S70.
21. (2025) NCT04379635 Comparing the Efficacy and Safety of a New Additional Treatment With Tislelizumab in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). Dostęp: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04379635 (27.1.2026).
22. EMA. (2025) Assessment report. Tevimbra EMEA/H/C/005919/II/0018. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tevimbra-h-c-005919-ii-0018-epar-assessment-report-variation_en.pdf (27.1.2026).
23. Li Y, Jiang J, Yao X, Wang Z, Shao C, Wang J, Lei J, Zhao J, Aoki M, Adachi H, Ni Y, Liu Y, Duan H, Yan X. (2025) Comparison of efficacy and surgery-related safety of perioperative tislelizumab and pembrolizumab with neoadjuvant chemotherapy for resectable non-small cell lung cancer: a retrospective cohort study. *Translational Lung Cancer Research* 14(11):.
24. Wu Y, Hu L, Zhang S, Zhang H. (2024) The Value of Perioperative Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer: A Pool- and Meta-Analysis. *Technol Cancer Res Treat* 23:15330338241258164.
25. Wakelee H, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, Lee S-H, Gao S, Chen K-N, Dooms C, Majem M, Eigendorff E, Martinengo GL, Bylicki O, Rodríguez-Abreu D, Chaft JE, Novello S, et al. (2023) Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 389(6):491–503.
26. Spicer JD, Garassino MC, Wakelee H, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, Lee S-H, Chen K-N, Dooms C, Majem M, Eigendorff E, Martinengo GL, Bylicki O, Rodríguez-Abreu D, Chaft JE, et al. (2024) Neoadjuvant pembrolizumab plus chemotherapy followed by adjuvant pembrolizumab compared with neoadjuvant chemotherapy alone in patients with early-stage non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-671): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 404(10459):1240–1252.
27. Spicer JD, Gao S, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, Lee S-H, Chen K-N, Dooms C, Majem M, Eigendorff E, Martinengo G, Bylicki O, Garassino MC, Abreu DR, Chaft J, et al. (2023) LBA56 Overall survival in the KEYNOTE-671 study of perioperative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Annals of Oncology* 34:S1297–S1298.
28. Cascone T, Awad MM, Spicer JD, He J, Lu S, Sepesi B, Tanaka F, Taube JM, Cornelissen R, Havel L, Karaseva N, Kuzdzal J, Petruzelka LB, Wu L, Pujol J-L, et al. (2024) Perioperative Nivolumab in Resectable Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 390(19):1756–1769.
29. Pulla MP, Awad M, Cascone T, Spicer JD, He J, Lu S, Alexandru A, Watanabe Y, Cornelissen R, Koch LDO, Kuzdzal J, Pujol J-L, Hoffknecht P, Gray JE, Erdmann CC, et al. (2024) LBA50 Perioperative nivolumab (NIVO) v placebo (PBO) in patients (pts) with resectable NSCLC: Clinical update from the phase III CheckMate 77T study. *Annals of Oncology* 35:S1239–S1240.
30. Spicer J, Pulla MP, Awad M, He J, Lu S, Tanaka F, Cornelissen R, Petruzelka LB, Kuzdzal J, Wu L, Pujol J-L, Ito H, Ciuleanu T-E, Koch LDOM, Janssens A, et al. (2024) 121P Health-related quality of life (HRQoL) outcomes from CheckMate 77T: Neoadjuvant nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) followed by adjuvant NIVO in resectable NSCLC. *ESMO Open* 9:.
31. Cascone T, Awad MM, Spicer J, He J, Lu S, Tanaka F, Cornelissen R, Petruzelka LB, Ito H, Koch LDO, Wu L, Bohnet S, Coronado Erdmann C, Meadows-Shropshire S, Neely J, et al. (2025) Perioperative nivolumab (NIVO) vs placebo (PBO) in patients (pts) with resectable NSCLC: Updated survival and biomarker analyses from CheckMate 77T. *J Clin Oncol* 43(17_suppl):LBA8010–LBA8010.
32. Heymach JV, Harpole D, Mitsudomi T, Taube JM, Galffy G, Hochmair M, Winder T, Zukov R, Garbaos G, Gao S, Kuroda H, Ostoros G, Tran TV, You J, Lee K-Y, et al. (2023) Perioperative Durvalumab for Resectable Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 389(18):1672–1684.
33. Urban L, Winder T, Reck M, Zukov R, Garbaos GE, Tran TV, Lee K-Y, Pasello G, Fouad T, Morgan C, Doake R, Heymach J. (2024) 123P Updated safety of perioperative durvalumab for resectable NSCLC in AEGEAN. *ESMO Open* 9:.
34. Heymach JV, Harpole D, Mitsudomi T, Taube JM, Gao S, Urban L, Kang JH, Orlandi FJ, Rodriguez-Cid J, Massuti B, Mateos LL, Pasello G, Chu Q, Kolb-Sielecki J, Nakata M, et al. (2024) OA13.03 Perioperative Durvalumab for Resectable NSCLC (R-NSCLC): Updated Outcomes from the Phase 3 AEGEAN Trial. *Journal of Thoracic Oncology* 19(10):S38–S39.
35. Provencio M, Nadal E, González-Larriba JL, Martínez-Martí A, Bernabé R, Bosch-Barrera J, Casal-Rubio J, Calvo V, Insa A, Ponce S, Reguart N, Castro J de, Mosquera J, Cobo M, Aguilar A, et al. (2023) Perioperative Nivolumab and Chemotherapy in Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 389(6):504–513.
36. Nivolumab + chemotherapy versus chemotherapy as neoadjuvant treatment for resectable stage IIIA NSCLC: Primary endpoint results of pathological complete response (pCR) from phase II NADIM II trial. - ASCO. Dostęp: https://www.asco.org/abstracts-presentations/208906 (24.3.2026).

37. Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, Felip E, Broderick SR, Brahmer JR, Swanson SJ, Kerr K, Wang C, Ciuleanu T-E, Saylors GB, Tanaka F, et al. (2022) Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 386(21):1973–1985.
38. Awad MM, Forde PM, Girard N, Spicer J, Wang C, Lu S, Mitsudomi T, Felip E, Broderick SR, Swanson SJ, Brahmer J, Kerr K, Saylors GB, Chen K-N, Gharpure V, et al. (2025) Neoadjuvant Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *J Clin Oncol* 43(12):1453–1462.
39. Forde PM, Spicer J, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, Wang C, Lu S, Felip E, Broderick S, Swanson S, Brahmer JR, Kerr K, Ciuleanu T-E, Tanaka F, Saylors GB, et al. (2025) Overall survival with neoadjuvant nivolumab (NIVO) + chemotherapy (chemo) in patients with resectable NSCLC in CheckMate 816. *J Clin Oncol* 43(17_suppl):LBA8000–LBA8000.
40. Spicer J, Girard N, Provencio M, Wang C, Mitsudomi T, Awad MM, Vokes EE, Taube JM, Lupinacci L, Saylors GB, Tanaka F, Liberman M, Lee SY, Alexandru A, D'Arcangelo M, et al. (2024) Neoadjuvant nivolumab (NIVO) + chemotherapy (chemo) vs chemo in patients (pts) with resectable NSCLC: 4-year update from CheckMate 816. *J Clin Oncol* 42(17_suppl):LBA8010–LBA8010.
41. Pulla MP, Forde PM, Spicer JD, Wang C, Lu S, Mitsudomi T, Awad MM, Felip E, Broderick S, Swanson SJ, Brahmer JR, Kerr KM, Saylors G, Tanaka F, Chen K-N, et al. (2023) LBA57 Neoadjuvant nivolumab (N) + chemotherapy (C) in the phase III CheckMate 816 study: 3-y results by tumor PD-L1 expression. *Annals of Oncology* 34:S1298–S1299.
42. Spicer J, Forde PM, Provencio M, Lu S, Wang C, Mitsudomi T, Broderick S, Swanson S, Awad MM, Felip E, Brahmer JR, Kerr K, Saylors GB, Chen K-N, Tanaka F, et al. (2023) Clinical outcomes with neoadjuvant nivolumab (N) + chemotherapy (C) vs C by definitive surgery in patients (pts) with resectable NSCLC: 3-y results from the phase 3 CheckMate 816 trial. *J Clin Oncol* 41(16_suppl):8521–8521.
43. Forde PM, Spicer J, Girard N, Provencio M, Lu S, Wang C, Awad M, Mitsudomi T, Felip E, Swanson SJ, Saylors G, Chen K-N, Tanaka F, Tran P, Hu N, et al. (2023) 84O Neoadjuvant nivolumab (N) + platinum-doublet chemotherapy (C) for resectable NSCLC: 3-y update from CheckMate 816. *Journal of Thoracic Oncology* 18(4):S89–S90.
44. Katakami N, Tada H, Mitsudomi T, Kudoh S, Senba H, Matsui K, Saka H, Kurata T, Nishimura Y, Fukuoka M. (2012) A phase 3 study of induction treatment with concurrent chemoradiotherapy versus chemotherapy before surgery in patients with pathologically confirmed N2 stage IIIA nonsmall cell lung cancer (WJTOG9903). *Cancer* 118(24):6126–6135.
45. Pless M, Stupp R, Ris H-B, Stahel RA, Weder W, Thierstein S, Gerard M-A, Xyrafas A, Früh M, Cathomas R, Zippelius A, Roth A, Bijelovic M, Ochsenbein A, Meier UR, et al. (2015) Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomised trial. *The Lancet* 386(9998):1049–1056.
46. Girard N, Mornex F, Douillard J-Y, Bossard N, Quoix E, Beckendorf V, Grunenwald D, Amour E, Milleron B. (2010) Is neoadjuvant chemoradiotherapy a feasible strategy for stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer? Mature results of the randomized IFCT-0101 phase II trial. *Lung Cancer* 69(1):86–93.
47. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard J-Y, Tabernero J, Zielinski C, Piccart MJ, de Vries EGE. (2017) ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol* 28(10):2340–2366.
48. ESMO. (2025) EMSO-MCBS RATIONALE-315. Dostęp: https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards?scorecard=512 (23.2.2026).
49. URPL/EMA. (2024) Nowa treść informacji o produkcie — fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń Przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 8–11 kwietnia 2024 r. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-8-11-april-2024-prac_pl.pdf (26.2.2026).
50. EMA. (2025) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 13 - 16 January 2025. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-13-16-january-2025_en.pdf (2.3.2026).
51. EMA. (2025) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 28-31 October 2024. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-28-31-october-2024_en.pdf (26.2.2026).
52. EMA. (2025) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes for PRAC meeting on 07-10 April 2025. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-07-10-april-2025_en.pdf (2.3.2026).
53. EMA. (2024) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 8-11 July 2024. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-8-11-july-2024_en.pdf (26.2.2026).
54. EMA. (2024) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 5-8 February 2024. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-5-8-february-2024_en.pdf (26.2.2026).
55. EMA. (2024) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 08-11 April 2024. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-8-11-april-2024_en.pdf (26.2.2026).

56. 163P: Transportability of RATIONALE-315 trial outcomes to the European patient population in resectable non-small cell lung cancer - Journal of Thoracic Oncology. Dostęp: https://www.jto.org/article/S1556-0864(25)00357-0/fulltext (2.3.2026).
57. AOTMiT. 100/2025 ZLC. Tevimbra, Tislelizumabum, Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100, 100 mg, GTIN: 08720598340280. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2025/1054-materialy-2025/9103-100-2025-zlc (25.3.2026).
58. AOTMiT D. 102/2025 ZLC. Tevimbra, Tislelizumabum, Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100, 100 mg, GTIN: 08720598340280. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2025/1054-materialy-2025/9107-102-2025-zlc (25.3.2026).
59. EMA. EudraVigilance. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostęp: https://www.adrreports.eu/pl/disclaimer.html (23.2.2026).
60. WHO. VigiBase. WHO Uppsala Monitoring Centre. Dostęp: https://www.vigiaccess.org/ (23.2.2026).
61. FDA. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard. Dostęp: https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard (23.2.2026).

Spis tabel, wykresów i rysunków

Tabele

Tabela 1. Populacja, interwencja, komparatory, wyniki oraz metodyka badań (PICOS) dla analizy 11
Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej....13
Tabela 3. Publikacje włączone do analizy klinicznej – przeszukanie dla interwencji....20
Tabela 4. Badania włączone do analizy klinicznej – przeszukanie dla komparatorów 20
Tabela 5. Charakterystyka i ocena homogeniczności badań [redacted] w zakresie metodyki 30
Tabela 6. Ocena wiarygodności badań [redacted] - ocena w skali Cochrane (RoB2) 31
Tabela 7. Charakterystyka i ocena homogeniczności badań [redacted] w zakresie kryteriów kwalifikacji pacjentów 32
Tabela 8. Charakterystyka i ocena homogeniczności badań [redacted] w zakresie populacji 33
Tabela 9. Charakterystyka i ocena homogeniczności badań [redacted] w zakresie utraty pacjentów z badania 36
Tabela 10. Charakterystyka i ocena homogeniczności badań [redacted] w zakresie interwencji 37
Tabela 11. Charakterystyka i ocena homogeniczności badań [redacted] w zakresie stosowanej chemioterapii 38
Tabela 12. Charakterystyka i ocena homogeniczności badań [redacted] w zakresie dostępności punktów końcowych 38
Tabela 13. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) w badaniu dla porównania bezpośredniego periop-TIS vs periop-ST stosowanych w leczeniu okołooperacyjnym pacjentów z NDRP....40
Tabela 14. Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od zdarzeń (EFS) w ocenie BICR dla porównania bezpośredniego periop-TIS vs periop-ST stosowanych w leczeniu okołooperacyjnym pacjentów z NDRP 41
Tabela 15. Przeżycie wolne od zdarzeń po kolejnej linii leczenia (EFS2) w ocenie badacza dla porównania bezpośredniego periop-TIS vs periop-ST stosowanych w leczeniu okołooperacyjnym pacjentów z NDRP 41
Tabela 16. Czas do wystąpienia zgonu lub przerzutów odległych (TTDM) w ocenie badacza dla porównania bezpośredniego periop-TIS vs periop-ST stosowanych w leczeniu okołooperacyjnym pacjentów z NDRP 42
Tabela 17. Przeżycie wolne od choroby (DFS) w ocenie BICR dla porównania bezpośredniego periop-TIS vs periop-ST stosowanych w leczeniu okołooperacyjnym pacjentów z NDRP 42
Tabela 18. Odpowiedź na leczenia neoadjuwantowe dla porównania bezpośredniego periop-TIS vs periop-ST stosowanych w leczeniu okołooperacyjnym pacjentów z NDRP 43
Tabela 19. Odpowiedź na całe leczenie okołooperacyjne dla porównania bezpośredniego periop-TIS vs periop-ST stosowanych w leczeniu okołooperacyjnym pacjentów z NDRP....43
Tabela 20. Przeżycie całkowite (OS) dla porównania bezpośredniego periop-TIS vs periop-ST stosowanych w leczeniu okołooperacyjnym pacjentów z NDRP....44
Tabela 21. Estymowane odsetki przeżycia całkowitego (OS) dla porównania bezpośredniego periop-TIS vs periop-ST stosowanych w leczeniu okołooperacyjnym pacjentów z NDRP 44
Tabela 22. Przyczyny zaprzestania udziału w badaniu RATIONALE-315 w fazie neoadjuwantowej dla porównania bezpośredniego periop-TIS vs periop-ST stosowanych w leczeniu okołooperacyjnym pacjentów z NDRP 45
Tabela 23. Przyczyny zaprzestania udziału w badaniu RATIONALE-315 w fazie adjuwantowej dla porównania bezpośredniego periop-TIS vs periop-ST stosowanych w leczeniu okołooperacyjnym pacjentów z NDRP 45
Tabela 24. Zdarzenia niepożądane raportowane dla porównania bezpośredniego periop-TIS vs periop-ST stosowanych w leczeniu okołooperacyjnym pacjentów z NDRP– dane obejmujące całe leczenie okołooperacyjne....46
Tabela 25. Zdarzenia niepożądane (TEAE) dla porównania bezpośredniego periop-TIS vs periop-ST stosowanych w leczeniu okołooperacyjnym pacjentów z NDRP – dane dla poszczególnych faz badania....47

Tabela 26. TRAE niezależnie od stopnia raportowane dla porównania bezpośredniego periop-TIS vs periop-ST stosowanych w leczeniu okołooperacyjnym pacjentów z NDRP 48
Tabela 27. TRAE ≥3. stopnia raportowane dla porównania bezpośredniego periop-TIS vs periop-ST stosowanych w leczeniu okołooperacyjnym pacjentów z NDRP 49
Tabela 28. TEAE o podłożu immunologicznym raportowane dla porównania bezpośredniego periop-TIS vs periop-ST stosowanych w leczeniu okołooperacyjnym pacjentów z NDRP 51
Tabela 29. TEAE o podłożu immunologicznym ≥3 st. raportowane dla porównania bezpośredniego periop-TIS vs periop-ST stosowanych w leczeniu okołooperacyjnym pacjentów z NDRP 52
Tabela 30. Średnia zmiana jakości życia[a] mierzona kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 dla porównania bezpośredniego periop-TIS vs periop-ST stosowanych w leczeniu okołooperacyjnym pacjentów z NDRP 53
Tabela 31. Średnia zmiana jakości życia[a] mierzona kwestionariuszem EORTC QLQ-LC13 dla porównania bezpośredniego periop-TIS vs periop-ST stosowanych w leczeniu okołooperacyjnym pacjentów z NDRP 54
Tabela 32. Czas do pogorszenia nasilenia objawów choroby adjuwantowej dla porównania bezpośredniego periop-TIS vs periop-ST stosowanych w leczeniu okołooperacyjnym pacjentów z NDRP 54
[redacted] 57
[redacted] 57
[redacted] 58
[redacted] 59
[redacted] 60
[redacted] 61
Tabela 39. TRAE ≥3. stopnia[a] raportowane dla periop-TIS stosowanego w leczeniu okołooperacyjnym pacjentów z NDRP 62
Tabela 40. TRAE 3–4. stopnia raportowane dla periop-PBR stosowanego w leczeniu okołooperacyjnym pacjentów z NDRP 62
Tabela 41. Estymowany odsetek przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) u pacjentów z NDRP leczonych periop-TIS i PBR w badaniu obserwacyjnym Li 2025 63
Tabela 42. Odpowiedź na leczenie neoadjuwantowe u pacjentów z NDRP leczonych periop-TIS i PBR w badaniu Li 2025 64
Tabela 43. Odpowiedź na całe leczenie okołooperacyjne u pacjentów z NDRP leczonych periop-TIS w badaniu Li 2025 64
Tabela 44. Estymowany odsetek przeżycia całkowitego (OS) u pacjentów z NDRP leczonych periop-TIS w badaniu Li 2025 64
Tabela 45. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) u pacjentów z NDRP leczonych periop-TIS i PBR w badaniu Li 2025 64
Tabela 46. Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa dotyczących TIS 67
Tabela 47. Charakterystyka i ocena AMSTAR II przeglądu systematycznego włączonego do analizy klinicznej 68
Tabela 48. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych wg AMSTAR II 69
Tabela 49. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 24.10.2023 dla analizy klinicznej [1] 76
Tabela 50. Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (PubMed) – przeszukanie dla interwencji 85
Tabela 51. Wyniki wyszukiwania w bazie Embase – przeszukanie dla interwencji 86
Tabela 52. Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane – przeszukanie dla interwencji 87
Tabela 53. Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych i producentów leków 89
Tabela 54. Publikacje wykluczone z analizy wraz z przyczynami wykluczenia 91
[redacted] 94

[redacted] 96
[redacted] 97
[redacted] 99
Tabela 59. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania RATIONALE-315 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration 104
Tabela 60. Charakterystyka badania dotyczącego efektywności rzeczywistej TIS....107
Tabela 61. Ocena wiarygodności badania dotyczącego efektywności rzeczywistej TIS z zastosowaniem skali NOS....108
Tabela 62. Porównanie pośrednie metodą Büchera pomiędzy periop-TIS i periop-PBR względem EFS i OS 109
Tabela 63. Zestawienie zdarzeń niepożądanych dla tislelizumabu zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na 9 marca 2026 roku) [59]....110
Tabela 64. Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu tislelizumabu raportowanych przez WHO (stan na 9 marca 2026 roku) [60]....110
Tabela 65. Liczba raportowanych zdarzeń niepożądanych dla tislelizumabu na podstawie danych FDA FAERS (stan na 9 marca 2026 roku) [61] 111
Tabela 66. Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne....115

Rysunki

Rysunek 1. Schemat selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA 21
Rysunek 2. Schemat selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – aktualizacja przeszukania....22
Rysunek 3. Schemat badania RATIONALE-315 26
Rysunek 4. Przepływ pacjentów w badaniu RAIONALE-315 26
[redacted] 39
Rysunek 6. Ocena korzyści klinicznej ESMO-MCBS dla periop-TIS w badaniu RATIONALE-315 [48] 66
[redacted] 96
[redacted] 100

Wykresy

Wykres 1. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) w ocenie BICR dla porównania bezpośredniego periop-TIS vs periop-ST stosowanych w leczeniu okołooperacyjnym pacjentów z NDRP 41
Wykres 2. Przeżycie wolne od zdarzeń po kolejnej linii leczenia (EFS2) w ocenie badacza dla porównania bezpośredniego periop-TIS vs periop-ST stosowanych w leczeniu okołooperacyjnym pacjentów z NDRP 42
Wykres 3. Główna odpowiedź patologiczna (MPR) i całkowita odpowiedź patologiczna (pCR) dla porównania bezpośredniego periop-TIS vs periop-ST stosowanych w leczeniu okołooperacyjnym pacjentów z NDRP 43
Wykres 4. Przeżycie całkowite (OS) dla porównania bezpośredniego periop-TIS vs periop-ST stosowanych w leczeniu okołooperacyjnym pacjentów z NDRP 44
Wykres 5. Średnia najmniejszych kwadratów (LSM) dla zmiany wartości mierzonych za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w stosunku do wartości wyjściowej w 3 cyklu fazy neoadjuwantowej i 3 cyklu fazy adjuwantowej dla porównania bezpośredniego periop-TIS vs periop-ST stosowanych w leczeniu okołooperacyjnym pacjentów z NDRP....55
Wykres 6. Średnia najmniejszych kwadratów (LSM) dla zmiany wartości mierzonych za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 w stosunku do wartości wyjściowej w 3 cyklu fazy neoadjuwantowej i 3 cyklu fazy adjuwantowej dla porównania bezpośredniego periop-TIS vs periop-ST stosowanych w leczeniu okołooperacyjnym pacjentów z NDRP....55
Wykres 7. Średnia najmniejszych kwadratów (LSM) dla zmiany wartości mierzonych za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i EORTC OLQ-LC13 w stosunku do wartości

wyjściowej w 7 cyklu fazy adjuwantowej dla porównania bezpośredniego periop-TIS vs periop-ST stosowanych w leczeniu okołooperacyjnym pacjentów z NDRP 56
[redacted] 57
[redacted] 58
[redacted] 58
[redacted] 59
[redacted] 59
[redacted] 60
[redacted] 60
[redacted] 61

Aneks A. Wyniki przeszukań

A.1. Przeszukanie dla interwencji

A.1.1. Strategia wyszukiwania

Tabela 50.
Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (PubMed) – przeszukanie dla interwencji

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	tislelizumab	784	842
#2	BGB-A317	789	847
#3	BGBA317	785	843
#4	BGB A317	789	847
#5	„BGB-A317"	16	18
#6	„BGB A317"	16	18
#7	tislelizumab [Supplementary Concept]	301	321
#8	tislelizumab-jsgr	784	842
#9	tevimbra	784	842
#10	tizveni	0	0
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	789	847
#12	lung	1 213 093	1 222 661
#13	lungs	1 260 116	1 270 055
#14	#12 OR #13	1 260 116	1 270 055
#15	cancer	5 527 401	5 570 752
#16	cancers	5 527 401	5 570 752
#17	carcinoma	1 264 814	1 273 210
#18	tumor	5 248 738	5 283 896
#19	tumors	5 248 738	5 283 896
#20	tumour	5 248 738	5 283 896
#21	tumours	5 248 738	5 283 896
#22	neoplasm	4 300 765	4 325 940
#23	neoplasms	4 300 765	4 325 940
#24	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	6 258 728	6 308 169
#25	#14 AND #24	550 040	555 011
#26	"Lung Neoplasms"[Mesh]	304 155	306 091
#27	#25 OR #26	558 778	563 766
#28	"non-small cell lung cancer"	94 469	95 703
#29	"non-small cell lung carcinoma"	9491	6343
#30	NSCLC	111 340	112 510
#31	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]	81 799	82 504

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#32	#28 OR #29 OR #30 OR #31	121 589	122 983
#33	#27 OR #32	560 012	565 041
#34	early	2 254 163	2 284 497
#35	"early-stage"	138 622	140 439
#36	"non-metastatic"	9933	10 077
#37	operable	7 076 675	7 136 032
#38	resectable	486 014	490 419
#39	resected	486 014	490 419
#40	resect*	486 693	491 099
#41	"stage II"	34 268	34 539
#42	"stage III"	45 344	45 757
#43	perioperative	210 700	214 534
#44	neoadjuvant	70 627	71 753
#45	adjuvant	439 290	442 190
#46	#34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45	9 130 893	9 214 871
#47	#33 AND #46	225 591	227 900
#48	#11 AND #47	**98**	105
#49	#11 AND #47 Filters: from 2026/1/21 - 3000/12/12	x	**8**
Data przeszukania: 22 stycznia 2026 roku			
Data aktualizacji: 20 marca 2026 roku			

Tabela 51.
Wyniki wyszukiwania w bazie Embase – przeszukanie dla interwencji

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	'tislelizumab' AND [embase]/lim	4188	4478
#2	'bgb-a317' AND [embase]/lim	135	136
#3	'bgba317' AND [embase]/lim	59	59
#4	'bgb a317' AND [embase]/lim	135	136
#5	'tislelizumab'/exp AND [embase]/lim	4162	4448
#6	'tislelizumab jsgr' AND [embase]/lim	0	0
#7	tevimbra AND [embase]/lim	12	14
#8	tizveni AND [embase]/lim	1	1
#9	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8) AND [embase]/lim	4213	4503
#10	lung AND [embase]/lim	2 153 860	2 176 503
#11	lungs AND [embase]/lim	180 653	182 066
#12	(#10 OR #11) AND [embase]/lim	2 188 787	2 211 848
#13	cancer AND [embase]/lim	5 364 396	5 420 550
#14	cancers AND [embase]/lim	585 755	592 475
#15	carcinoma AND [embase]/lim	1 407 396	1 420 084
#16	tumor AND [embase]/lim	3 323 093	3 359 957
#17	tumors AND [embase]/lim	1 027 648	1 038 282
#18	tumour AND [embase]/lim	359 066	362 956

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#19	tumours AND [embase]/lim	195 757	197 761
#20	neoplasm AND [embase]/lim	853 699	859 520
#21	neoplasms AND [embase]/lim	230 148	232 923
#22	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	6 926 868	7 000 043
#23	#12 AND #22 AND [embase]/lim	898 562	909 922
#24	'lung cancer' AND [embase]/lim	466 648	473 514
#25	(#23 OR #24) AND [embase]/lim	898 562	909 922
#26	'non-small cell lung cancer' AND [embase]/lim	201 166	204 552
#27	'non-small cell lung carcinoma' AND [embase]/lim	8585	8661
#28	nsclc AND [embase]/lim	129 317	131 832
#29	'non-small cell lung cancer'/exp AND [embase]/lim	246 456	250 551
#30	(#26 OR #27 OR #28 OR #29) AND [embase]/lim	264 352	268 578
#31	(#25 OR #30) AND [embase]/lim	903 810	915 215
#32	early AND [embase]/lim	2 660 210	2 703 264
#33	'early-stage' AND [embase]/lim	172 417	174 998
#34	'non-metastatic' AND [embase]/lim	18 202	18 456
#35	nonmetastatic AND [embase]/lim	25 393	25 720
#36	operable AND [embase]/lim	13 475	13 583
#37	resectable AND [embase]/lim	32 700	33 257
#38	resected AND [embase]/lim	121 199	122 259
#39	'resect*' AND [embase]/lim	675 781	683 435
#40	'stage ii' AND [embase]/lim	54 299	54 933
#41	'stage iii' AND [embase]/lim	81 380	82 575
#42	perioperative AND [embase]/lim	267 132	271 673
#43	neoadjuvant AND [embase]/lim	127 193	129 628
#44	adjuvant AND [embase]/lim	373 722	377 571
#45	#32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44	3 812 293	3 868 752
#46	#31 AND #45 AND [embase]/lim	212 136	215 560
#47	#9 AND #46 AND [embase]/lim	**536**	587
#48	#9 AND #46 AND [embase]/lim AND [21-01-2026]/sd	x	**54**
	Data przeszukania: 22 stycznia 2026 roku		
	Data aktualizacji: 20 marca 2026 roku		

Tabela 52.
Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane – przeszukanie dla interwencji

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	tislelizumab	455	475
#2	BGB-A317	63	63
#3	BGBA317	47	47
#4	BGB A317	67	67
#5	"BGB-A317"	63	63
#6	"BGB A317"	63	63

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#7	tislelizumab-jsgr	0	0
#8	tevimbra	1	1
#9	tizveni	0	0
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	477	497
#11	lung	101 617	102 048
#12	lungs	5912	5924
#13	#11 OR #12	103 832	104 260
#14	cancer	252 364	253 921
#15	cancers	18 151	18 322
#16	carcinoma	56 104	55 824
#17	tumor	92 656	92 623
#18	tumors	34 794	34 873
#19	tumour	92 656	92 623
#20	tumours	34 794	34 873
#21	neoplasm	40 151	40 449
#22	neoplasms	113 104	113 953
#23	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	308 500	310 571
#24	#13 AND #23	40 204	40 294
#25	MeSH descriptor: [Lung Neoplasms] explode all trees	12 720	12 774
#26	#24 OR #25	40 402	40 491
#27	"non-small cell lung cancer"	17 255	17 324
#28	"non-small cell lung carcinoma"	816	805
#29	NSCLC	13 693	13 684
#30	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	6961	6995
#31	#27 OR #28 OR #29 OR #30	19 055	19 127
#32	#26 OR #31	40 826	40 923
#33	early	176 321	178 462
#34	"early-stage"	10 741	10 883
#35	"non-metastatic"	1667	1696
#36	operable	2824	2798
#37	resectable	5438	5341
#38	resected	6470	6400
#39	resect*	40 334	39 973
#40	"stage II"	8321	8286
#41	"stage III"	10 123	10 066
#42	perioperative	33 482	34 023
#43	neoadjuvant	15 013	15 196
#44	adjuvant	46 421	46 560
#45	#33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44	281 666	283 972
#46	#32 AND #45	12 809	12 628
#47	#10 AND #46	**45**	47
#48	#10 AND #46 with Cochrane Library publication date from Jan 2026 to present	x	**3**

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
	Data przeszukania:22 stycznia 2026 roku		
	Data aktualizacji: 20 marca 2026 roku		

A.1.2. Dodatkowe źródła

Tabela 53.
Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych i producentów leków

Agencja/konferencja/producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)
		2 lutego 2026 r.
Agencje/konferencje		
ASCO – American Society of Clinical Oncology https://ascopubs.org/ https://www.asco.org	Tislelizumab AND neoadjuvant; filtr: meeting abstracts Tislelizumab AND adjuvant; filtr: meeting abstracts	109 (0) 48 (0)
	Tislelizumab; Filtr: Lung Cancer Rationale; Fil,tr: Lung Cancer	21 (0) 55 (0)
ESMO – The European Society for Medical Oncology http://oncologypro.esmo.org/	Tislelizumab AND adjuvant Tislelizumab AND neoadjuvant	59 (3) 67 (1)
PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej https://ptok.pl/strona_glowna	Tislelizumab	6 (0)
IASLC – International Lung Cancer Research Association https://www.iaslc.org/	Tislelizumab	3 (0)
AACR – American Association for Cancer Research https://www.aacr.org/	Tislelizumab	11 (0)
SITC – Society for Immunotherapy of Cancer https://www.sitcancer.org/	Tislelizumab	21 (0)
SITC Annual Meeting: 2025, 2024, 2023, 2022 https://www.sitcancer.org/2025/home https://www.sitcancer.org/2024/home https://www.sitcancer.org/2023 https://www.sitcancer.org/2022		1 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0)
ISPOR – International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research https://www.ispor.org/	Tislelizumab	24 (1)*
AMCP – Academy of Managed Care Pharmacy Foundation https://www.amcp.org/ https://www.jmcp.org/supplements/meeting-abstracts (2025-2022)	Tislelizumab Przeszukanie ręczne	0 (0) 0
ISOQoL – International Society for Quality-of-Life Research https://www.isoqol.org/	Tislelizumab	0 (0)
ELCC – The European Lung Cancer Congress https://cslide.ctimeetingtech.com/coasis_21204/attendee/conf cal/presentation https://cslide.ctimeetingtech.com/elcc24hybrid/attendee/conf cal_1/presentation https://cslide.ctimeetingtech.com/elcc23hybrid/attendee/conf cal/presentation https://cslide.ctimeetingtech.com/elcc22hybrid/attendee 2021	Przeszukanie ręczne	0 1 0 0 1
WCLC – World Conference Lung Cancer abstrakty konferencyjne z lat: 2025, 2024, 2023, 2022 https://wclc.iaslc.org/	Przeszukanie ręczne	1

Agencja/konferencja/producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)
		2 lutego 2026 r.
SUMA		8
Rejestry i raporty z badan klinicznych na stronach agencji		
NICE **https://www.nice.org.uk/**	Tislelizumab	11 (0)
FDA **https://www.fda.gov/**	Tislelizumab	25 (0)
EMA **https://www.ema.europa.eu/**	Tislelizumab	15 (1)
CT **https://clinicaltrials.gov**	Non-Small Cell Lung Cancer + adjuvant + tislelizumab	17 (1)
	Non-Small Cell Lung Cancer + neoadjuvant + tislelizumab	27 (0)
Rejestr badań EMA **https://www.clinicaltrialsregister.eu/**	Tislelizumab	26 (0)
SUMA		2
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach producentów leków		
BeOne **https://www.beigene.com/science/clinical-trials/**	Non-Small Cell Lung Cancer	15 (1)

a) Poster konferencyjny do publikacji uprzednio włączonej na etapie analizy abstraktów.

A.1.3. Badania wykluczone

Tabela 54.
Publikacje wykluczone z analizy wraz z przyczynami wykluczenia

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
17.	Chen 2025	INTERWENCJA	Wyniki uwzględniające różne terapie immunoterapeutyczne. Brak odrębnych wyników dla TIS+CTH	Perioperative immunotherapy for stage II-III NSCLC patients: A retrospective realworld analysis	Chen, J.; Li, B.; Liu, H.; Zhang, H.; Liu, M.; Liu, J.; Zhang, Z.	Journal of Clinical Oncology. 2025;43:
18.	Cheng 2022	INNE	Publikacja wyłącznie w formie abstraktu	EP02.04-010 Clinical Outcomes After Neoadjuvant Tislelizumab plus Chemotherapy in Resectable Stage IIIA-B NSCLC: A Retrospective Study	cheng, X.; Huang, J.; Zhou, M.	Journal of Thoracic Oncology. 2022;17:S236-S237
19.	Chu 2024	INTERWENCJA	Wyniki uwzględniające różne terapie immunoterapeutyczne. Brak odrębnych wyników dla TIS+CTH	Anlotinib combined with sintilimab versus chemotherapy combined with immunotherapy in perioperative NSCLC: a phase II study	Chu T; Li J; Huang K; Pan S; Qian J; Lu H	Annals of oncology. 2024;35:S1618
20.	Guan 2025	INTERWENCJA	Wyniki uwzględniające różne terapie immunoterapeutyczne. Brak odrębnych wyników dla TIS+CTH	Is adjuvant immunotherapy necessary after neoadjuvant chemoimmunotherapy in patients with resectable stage III NSCLC? A two-center real-world study	Guan, S.; Wang, H.; Chen, Z.; Guo, F.; Yi, G.; Du, X.; Yan, J.; Tian, C.	Cancer Immunology, Immunotherapy. 2025;74:
21.	Guerrera 2025	INTERWENCJA	Wyniki uwzględniające różne terapie immunoterapeutyczne. Brak odrębnych wyników dla TIS+CTH	Attrition with adjuvant, neoadjuvant, and perioperative immunotherapy-based treatment protocols in patients with resectable non-small-cell lung cancer. A meta-analysis of prospective trials	Guerrera, F.; Gallina, F.T.; Balzani, E.; Ambrosi, F.; Federico, A.D.; Faccioli, E.; Facheris, G.; Ferrara, R.; Ferro, A.; Filipello, F.; Giusti, R.; Greco, C.; Mammana, M.; Marinelli, D.; Nuccio, A.; Pittaro, A.; Sepulcri, M.; Viscardi, G.; Bertoglio, P.	Lung Cancer. 2025;209:
22.	He 2024	INTERWENCJA	W publikacji nie analizowano wyników dla tislelizumabu	Immunotherapy in operable non-small cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis of efficacy between neoadjuvant immunochemotherapy and perioperative immunotherapy	He, Z.; Zhu, Q.; Xia, X.; Wu, J.; Xiao, H.; Qiao, G.; Tang, Y.	Journal of Thoracic Disease. 2024;16:6699-6712
23.	Lin 2024	METODYKA	Badanie nierandomizowane (jednoramienne)	Updated Event-Free Survival of Tislelizumab Plus Chemotherapy Asneoadjuvant/adjuvant Therapy for Stage IIB-IIIC NSCLC (lungmark Study)	Lin, Y.-B.; Chen, Y.-H.; Lin, Z.-C.; Zhou, M.; Zhai, W.-Y.; Zhou, Y.-H.; Feng, S.-C.;	Journal of Thoracic Oncology. 2024;19:S181

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
					Rao, B.-Y.; Huang, M.; Long, H.	
24.	Passiglia 2025	METODYKA	Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym	Transportability of RATIONALE-315 trial outcomes to the European patient population in resectable non-small cell lung cancer	Passiglia F; Priedane E; Mardiguian S; Farraia M; Pandey A; Shukla P; Wilamowitz-Moellendorff CV; Rivolo S; Mendoza A; Leaw S; et al.	Journal of thoracic oncology. 2025;20:S112
25.	Priedane 2025	INTERWENCJA	W publikacji nie analizowano wyników dla tislelizumabu	CO224 Systematic Literature Review (SLR) of Efficacy, Health-Related Quality of Life (HRQoL), and Safety of Immunotherapies for Perioperative Treatment of Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)	Priedane, E.; Farraia, M.; Pandey, A.; Ng, J.; Wilamowitz-Moellendorff, C.V.	Value in Health. 2025;28:S88
26.	Sun 2025	METODYKA	Badanie nierandomizowane (jednoramienne)	A prospective, single-arm, phase II study to evaluate the efficacy and safety of perioperative tislelizumab in resectable non-small-cell lung cancer (NSCLC).	Sun, D.; Wang, M.; Li, X.	Journal of Clinical Oncology. 2025;43:
27.	Wang 2022	METODYKA	Badanie nierandomizowane (jednoramienne)	82P Preliminary analysis of tislelizumab (TIS) and chemotherapy as neoadjuvant therapy for potentially resectable stage IIIA/IIIB non-small cell lung cancer (NSCLC)	Wang, T.; L. Li,; Huang, L.; Liu, J.; Zhu, D.D.; Qin, C.; Dong, J.; Deng, H.; Zheng, X.; Tian, L.; Jiang, L.; Wang, W.; Zhou, P.; Su, M.; Pu, D.; Cai, X.; Feng, M.; Ou, X.; Wang, Y.; Zhou, Q.	Immuno-Oncology and Technology. 2022;16:
28.	Wang 2024	METODYKA	Badanie nierandomizowane (jednoramienne)	A phase II study of tislelizumab (TIS) and chemotherapy as neoadjuvant therapy for potentially resectable stage IIIA/IIIB non-small cell lung cancer (NSCLC)	Wang, T.; Li, L.; Huang, L.; Liu, J.W.; Zhu, D.X.; Dong, J.S.; Deng, H.Y.; Zheng, X.; Tian, L.; Jiang, L.L.; Wang, W.Y.; Zhou, P.; Su, M.G.; Pu, D.; Cai, X.Y.; Feng, M.Y.; Ou, X.J.; Wang, Y.; Zhou, Q.H.	Journal of Clinical Oncology. 2024;42:
29.	Wang 2025	INTERWENCJA	Wyniki uwzględniające różne terapie immunoterapeutyczne. Brak odrębnych wyników dla TIS+CTH	Efficacy and safety of perioperative, adjuvant and neoadjuvant chemoimmunotherapy stratified by clinical stage and PD-L1 expression in resectable non-small cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis	Wang, Y.; Zhang, L.; Zhao, X.; Sun, D.; Zhou, H.; Zhang, Y.; Chen, G.; Liu, T.; Liu, J.; Zhao, Y.; Huang, Y.; Fang, W.; Zhang, L.; Yang, Y.	Translational Lung Cancer Research. 2025;14:3378-3395
30.	Cheng 2023	INNE	Publikacja wyłącznie w formie abstraktu	EP08.02-31 Long-Term Efficacy and Safety of Tislelizumab Plus Chemotherapy as	y.x. cheng,; Liang, H.J.; Zhou, M.	Journal of Thoracic Oncology. 2023;18:S582-S583

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
				Neoadjuvant/Adjuvant Therapy for IIB-III NSCLC: A Retrospective Study		
31.	**Yang 2025**	INTERWENCJA	W publikacji nie analizowano wyników dla tislelizumabu	Comparative investigation of neoadjuvant chemoimmunotherapy versus perioperative (chemo)immunotherapy in resectable nonsmall cell lung cancer: a real-world retrospective cohort study	Yang, Y.; Li, S.; Zhang, Q.; Zhai, W.; Wu, H.; Li, H.; Fan, Y.	Translational Lung Cancer Research. 2025;14:2954-2968

[redacted]

[redacted]

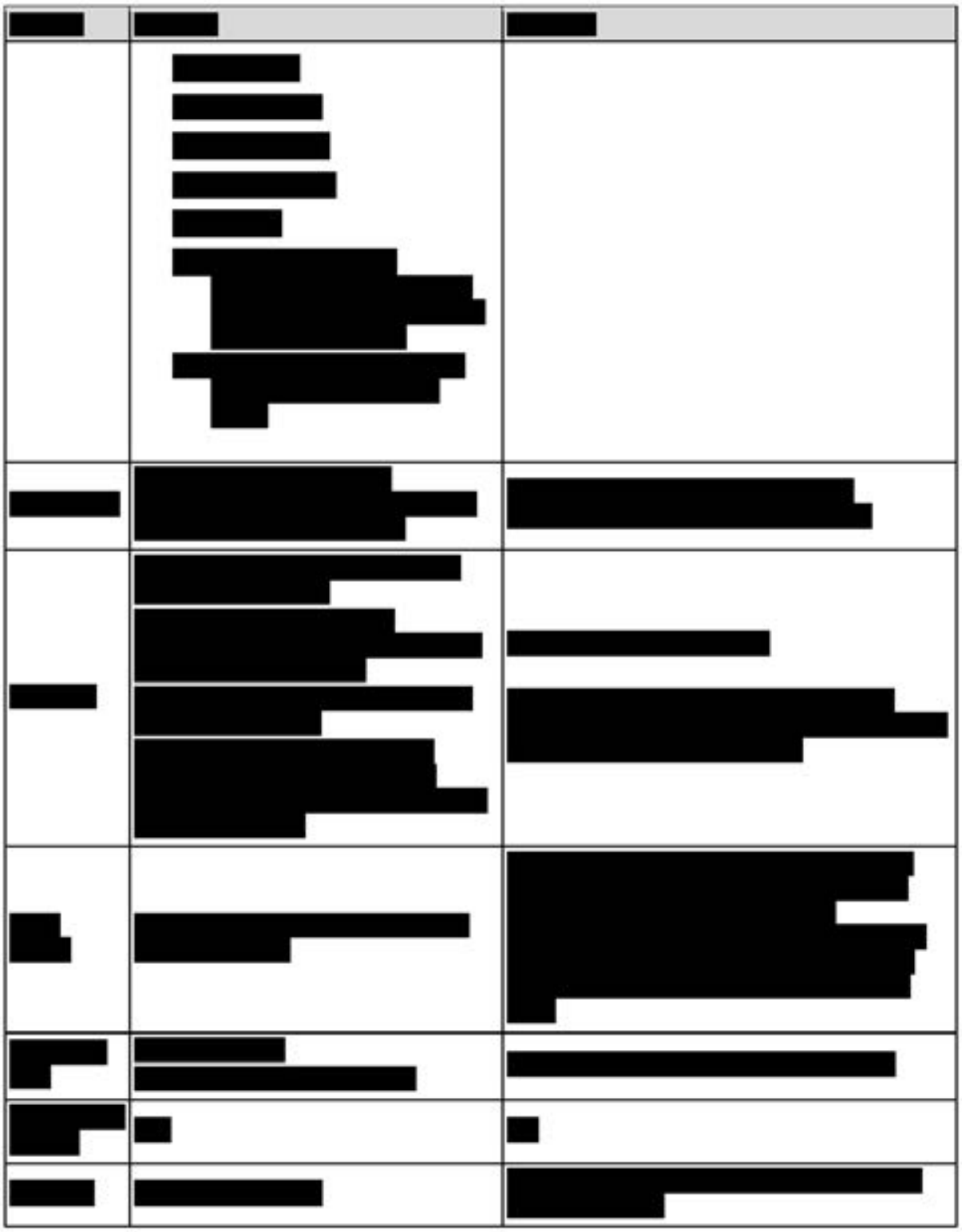
[redacted]

[redacted]

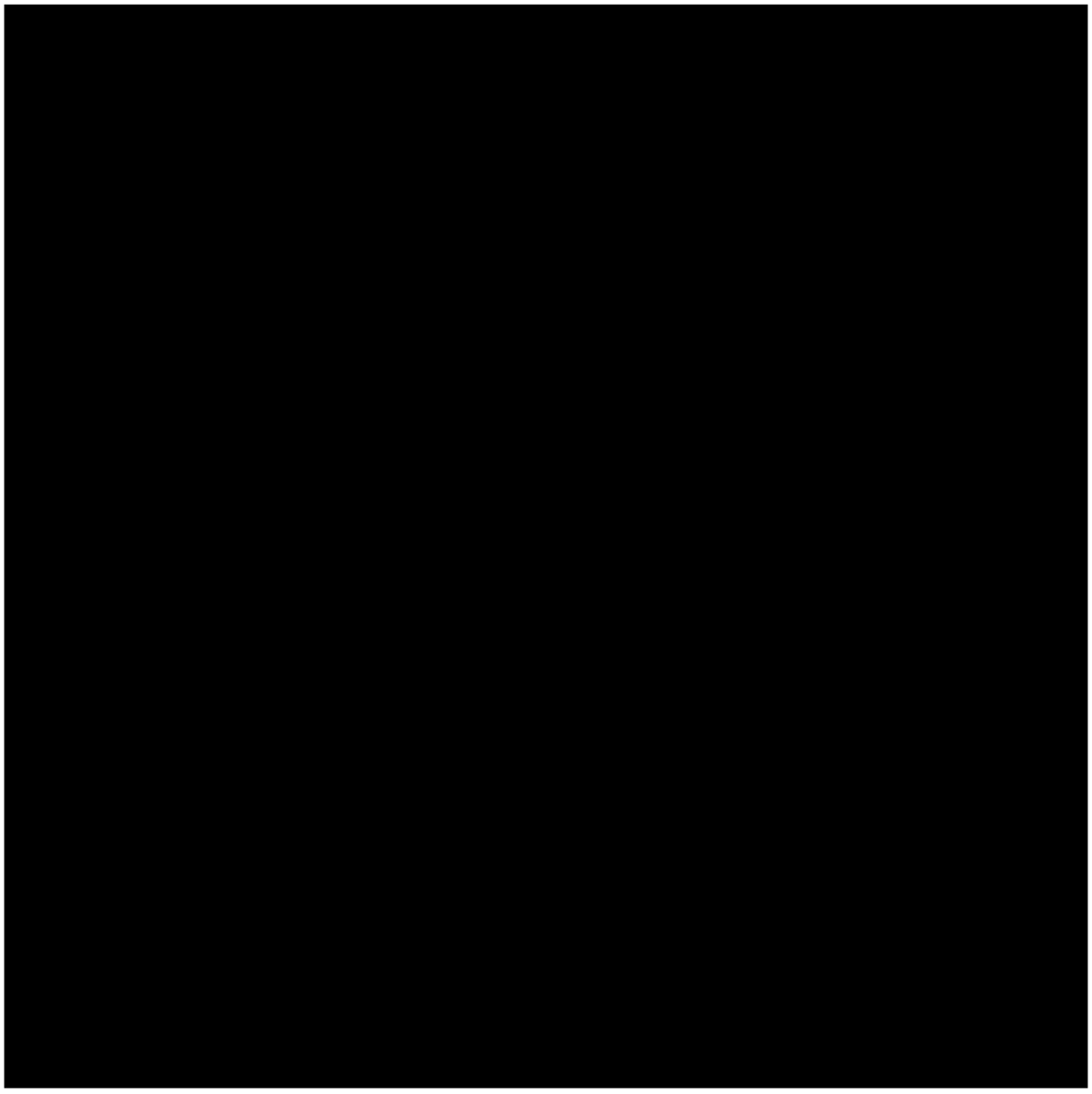
[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]



[redacted]

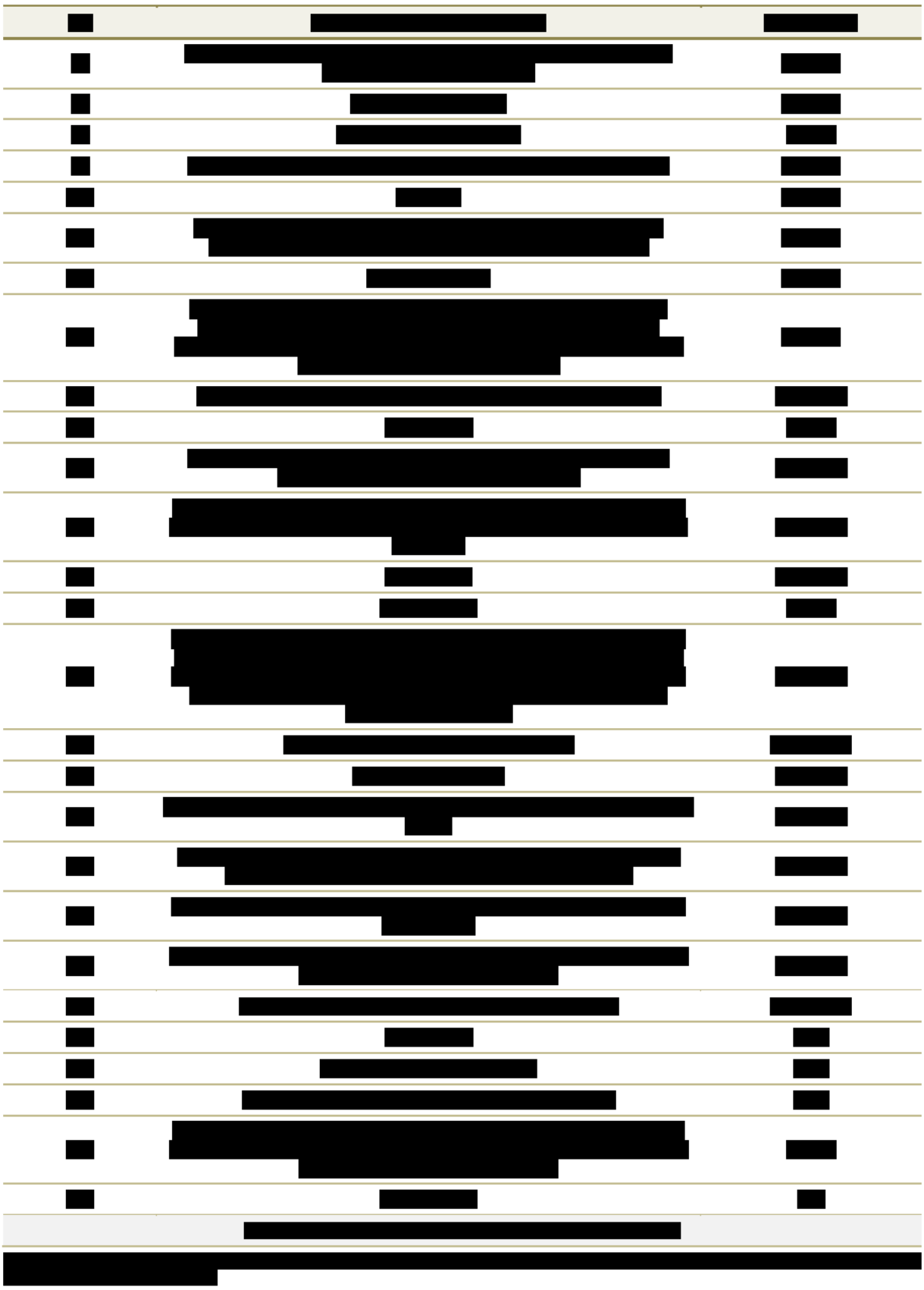


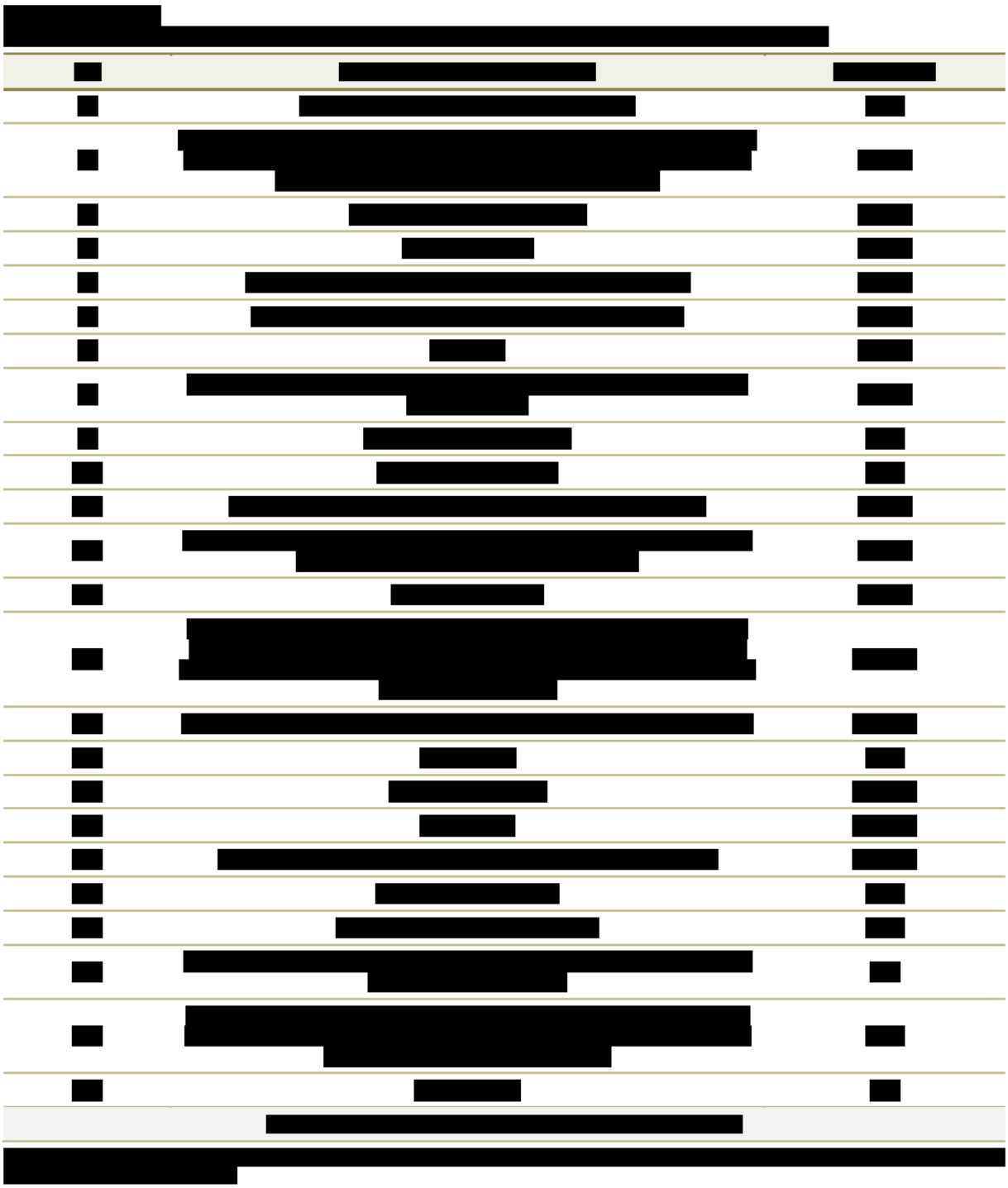
[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]









[redacted]



Aneks B. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

B.1. RATIONALE-315

RATIONALE-315
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo badanie fazy 3, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo leczenia neoadjuwantowego tislelizumabem w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową opartą na pochodnych platyny, a następnie leczenia adjuwantowego tislelizumabem w monoterapii, w porównaniu z neoadjuwantowym placebo skojarzonym z chemioterapią dwulekową opartą na pochodnych platyny i adjuwantowym placebo. W ramach badania przeprowadzono do tej pory analizę wyników dla 3 okresów obserwacji: • 1: mediana okresu obserwacji: 16,8 mies., data odcięcia danych (cut-off): 20 lutego 2023 roku (analiza końcowa dla MPR i pCR) • 2: mediana okres obserwacji (IQR): 22 mies. (15,5–28,0), data odcięcia danych (cut-off): 21 sierpnia 2023 roku (IA dla EFS i OS) • 3: mediana okresu obserwacji (IQR): 38,5 mies., (27,4–45,2), data odcięcia danych (cut-off): 7 marca 2025 roku
Kryteria włączenia
1) Wiek ≥ 18 lat; 2) Potwierdzony histologicznie NDRP w stadium II lub IIIA (wg 8. edycji AJCC/UICC), w tym guzy T4 > 7 cm; dopuszczalna histologia mieszana; 3) Dostarczenie tkanki nowotworowej (archiwalnej lub z nowej biopsji) do oznaczenia statusu PD-L1 i innych biomarkerów; 4) Zmiana lita lub półlita w TK (brak zmian o charakterze wyłącznie „mlecznego szkła"); 5) Potwierdzona resekcyjność guza (R0) przez torakochirurga; 6) Badania czynności płuc w ciągu 6 miesięcy od planowanej resekcji oraz powtórnie podczas badań przesiewowych, jeśli wskazane, obejmujące ocenę objętości płuc, spirometrię oraz pojemność dyfuzyjną; Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych płuc mogą wymagać dalszej diagnostyki z zastosowaniem ilościowej scyntygrafii wentylacyjno-perfuzyjnej lub testu wysiłkowego krążeniowo-oddechowego (CPET). Przewidywana pooperacyjna natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV_1) oraz zdolność dyfuzyjna powinny wynosić ≥ 40% wartości należnej i/lub maksymalne zużycie tlenu (VO_2max) powinno być > 10 ml/kg/min. 7) Wydolność krążeniowo-oddechowa pozwalająca na operację z intencją wyleczenia; 8) Obecność mierzalnej choroby zgodnie z RECIST v1.1; 9) Możliwość stosowania chemioterapii opartej na pochodnych platyny (brak ubytku słuchu przy cisplatynie); 10) Stan sprawności ECOG 0-1; 11) Adekwatna czynność narządów (pobrana ≤ 14 dni przed randomizacją): ANC ≥ 1,5 x 10^9/L, płytki ≥ 100 x 10^9/L, hemoglobina ≥ 90 g/L (bez transfuzji ≤ 14 dni przed), CrCl ≥ 60 mL/min (dla cisplatyny) lub ≥ 45 mL/min (dla karboplatyny), bilirubina ≤ 1,5 x GGN, AST/ALT ≤ 2,5 x GGN; 12) Stosowanie wysoce skutecznej antykoncepcji podczas badania i przez min. 120 dni po ostatniej dawce leku.
Kryteria wykluczenia
1) Jakiekolwiek wcześniejsze leczenie obecnego raka płuca (chemioterapia, radioterapia); 2) Wcześniejsze stosowanie inhibitorów punktów kontrolnych (anty-PD-1, anty-PD-L1, anty-CTLA-4); 3) Rozpoznanie wielkokomórkowego raka neuroendokrynnego (LCNEC); 4) Znana mutacja EGFR lub translokacja ALK (dla histologii niepłaskonabłonkowej wymagana dokumentacja statusu *wild-type*); 5) Choroba miejscowo zaawansowana nieresekcyjna lub stadium przerzutowe (IV). Do oceny stopnia zaawansowania klinicznego choroby u pacjentów z powiększeniem węzłów chłonnych śródpiersia w tomografii komputerowej w celu wykluczenia stadium IIIB/C wymagane są próbki węzłów chłonnych śródpiersia; 6) Aktywne choroby autoimmunologiczne lub ich historia z ryzykiem nawrotu (wyjątki: cukrzyca typu I, kontrolowana niedoczynność tarczycy, celiakia); 7) Inny aktywny nowotwór złośliwy w ciągu 2 lat przed randomizacją; 8) Konieczność stosowania systemowych kortykosteroidów (> 10 mg prednizonu/dobę) lub leków immunosupresyjnych ≤ 14 dni przed randomizacją; 9) Niekontrolowana cukrzyca lub istotne zaburzenia elektrolitowe/hipoalbuminemia ≤14 dni przed randomizacją; 10) Historia śródmiąższowej choroby płuc, nieinfekcyjnego zapalenia płuc lub zwłóknienia płuc; 11) Ciężkie infekcje wymagające leczenia systemowego, w tym gruźlica; 12) Historia zakażenia HIV; 13) Nieleczone przewlekłe HBV (DNA ≥ 500 IU/mL) lub aktywne HCV; 14) Poważny zabieg chirurgiczny ≤ 28 dni przed randomizacją; 15) Przeszczep organu lub allogeniczny przeszczep komórek macierzystych; 16) Schorzenia sercowo-naczyniowe: zawał serca, niewydolność serca (NYHA III/IV), udar lub arytmia komorowa (≥ stopień 2) w ciągu ostatnich 6 miesięcy; zatorowość płucna ≤ 28 dni przed; 17) Nadwrażliwość na przeciwciała chimeryczne lub humanizowane; 18) Podanie żywej szczepionki ≤ 4 tygodnie przed randomizacją; 19) Uzależnienie od alkoholu lub narkotyków; 20) Udział w innym badaniu klinicznym o charakterze terapeutycznym.

POPULACJA		periop-TIS	periop-ST
Liczebność grup (N)		226	227
Wiek pacjentów w latach: mediana (IQR)		62,0 (57,0–67,0)	63,0; (56,0–68,0)
Wiek ≥65 lat (%)		37%	43%
Płeć (% kobiet)		9%	10%
Rasa (%)	**Azjatycka**	100%	100%
Stan sprawności wg ECOG (%)*	**0**	63%	68%

RATIONALE-315			
	1	37%	32%
Palenie tytoniu (%)	Obecnie	19%	23%
	W przeszłości	66%	61%
	Nigdy	15%	16%
Stadium choroby (%)[b]	II	41%	40%
	IIIA	58%	59%
Typ histologiczny nowotworu (%)	Płaskonabłonkowy	79%	77%
	Niepłaskonabłonkowy	20%	22%
	Inny[c]	1%	1%
Kliniczny stan węzłów chłonnych[d]	N0	27%	24%
	N1	37%	41%
	N2	36%	35%
Ekspresja PD-L1 (%)	<1%	39%	37%
	≥1%	58%	58%
	1-49%	26%	31%
	≥50%	31%	27%
	Niemożliwy do oceny lub nieoceniony	3%	5%
INTERWENCJA I EKSPOZYCJA NA LECZENIE			
Schemat leczenia	• Faza neoadjuwantowa: TIS + PMX/PAC + P • Faza adjuwantowa: TIS	• Faza neoadjuwantowa: PLC + PMX/PAC + P • Faza adjuwantowa: PLC	
Dawkowanie	Faza neoadjuwantowa (3–4 cykle leczenia, każdy cykl trwał 3 tygodnie): • TIS w dawce 200 mg Q3W, w 1. dniu cyklu w skojarzeniu z CTH: • CIS w dawce 75 mg/m2 pc. lub KAR w dawce AUC 5 mg/ml/min oraz PAC w dawce 175 mg/m 2 pc (płaskonabłonkowy NDRP) lub • CIS/KAR (jak opisano wyżej) oraz PMX w dawce 500 mg/m 2 pc (niepłaskonabłonkowy NDRP), Faza adjuwantowa (max. 8 cykli leczenia, każdy cykl trwał 6 tygodni): TIS w dawce 400 mg Q6W, w 1. dniu cyklu.	Faza neoadjuwantowa (3–4 cykle leczenia, każdy cykl trwał 3 tygodnie): • PLC Q3W, w 1. dniu cyklu oraz CTH: • CIS w dawce 75 mg/m2 pc. lub KAR w dawce AUC 5 mg/ml/min oraz PAC w dawce 175 mg/m 2 pc (płaskonabłonkowy NDRP) lub • CIS/KAR (jak opisano wyżej) oraz PMX w dawce 500 mg/m 2 pc (niepłaskonabłonkowy NDRP), Faza adjuwantowa: (max. 8 cykli leczenia, każdy cykl trwał 6 tygodni): PLC Q6W, w 1. dniu cyklu.	
Okres leczenia Mediana (IQR)	Faza neoadjuwantowa: 9,6 tyg. (9,0–12,1), Faza adjuwantowa: 48,1 tyg. (35,9–51,6)	Faza neoadjuwantowa: 9,4 tyg (9,0–12,1), Faza adjuwantowa: 48,1 tyg. (36,4–51,0)	
Mediana cykli leczenia (IQR)	Faza neoadjuwantowa: 3 (3–4) Faza adjuwantowa: 8 (6–8)	Faza neoadjuwantowa: 3 (3–4) Faza adjuwantowa: 8 (6–8)	
Okres obserwacji Mediana	• 1: mediana okresu obserwacji: 16,8 mies., data odcięcia danych: 20 lutego 2023 roku (analiza końcowa dla MPR i pCR) • 2: mediana okres obserwacji (IQR): 22 mies. (15,5–28,0), data odcięcia danych: 21 sierpnia 2023 roku (IA dla EFS i OS) • 3: mediana okresu obserwacji (IQR): 38,5 mies., (27,4–45,2), data odcięcia danych: 7 marca 2025 roku		
Kointerwencje	Premedykacja przed CTH: leki przeciwwymiotne i dożylne nawodnienie, zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki oraz zaleceniami producenta. W przypadku wysypki zalecane miejscowe stosowanie sterydów.		
Cross-over	Niedozwolony		

RATIONALE-315			
N pacjentów w fazach badania	Faza neoadjuwantowa[a]	226/226 (100%)	226/227 (>99%)
	Operacja[b]	190/226 (84%)	173/227 (76%)
	Faza adjuwantowa[c]	168/226 (74%)	147/227 (65%)
Uwagi		Wybór pochodnej platyny był zależny od decyzji badacza. KAR mogła zastąpić CIS w przypadku nietolerancji leku.	
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)		IIA	
Testowana hipoteza wyjściowa		*Superiority*	
I° punkt końcowy		• Odsetek pacjentów, którzy uzyskali główną odpowiedź patologiczną (MPR); • Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)	
Randomizacja		Randomizacja (1:1) blokowa, z utajnionym przydziałem do grupy stosującej TIS lub PLC za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi internetowej (IWRS). Badanie podwójnie zaślepione. Stratyfikacja według typu histologicznego (płaskonabłonkowy vs niepłaskonabłonkowy), stadium choroby (II vs IIIA) i ekspresji PD-L1 (≥1% vs <1%).	
Ukrycie kodu randomizacji		Prawidłowe	
Zaślepienie		Badanie z podwójnym zaślepieniem. Pacjenci, badacze oraz personel nieświadomi rodzaju leczenia podawanego razem z CTH.	
Metoda analizy wyników		Skuteczność: ITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci) Bezpieczeństwo: mITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę TIS lub CTH)	
Utrata z badania n (%)		Mediana okresu obserwacji: 38,5 mies.	
	Faza neoadjuwantowa	Zaprzestanie ogółem: 15/226 (7%), w tym z powodu: • AE: 7/226 (3%), • Progresji choroby: 2/226 (1%), • Wycofania z badania 5/226 (2%), • Decyzji badacza: 1/226 (<1%)	Zaprzestanie ogółem: 17/227 (7%), w tym z powodu: • AE: 2/227 (1%), • Progresji choroby: 4/227 (2%), • Wycofania z badania: 9/227 (4%), • Decyzji badacza: 2/227 (1%)
	Operacja	Odwołanie operacji ogółem: 36/226 (16%), w tym z powodu: • AE: 6/226 (3%), • Progresji choroby: 6/226 (3%), • Wycofania z badania: 20/226 (9%), • Decyzji lekarza: 3/226 (1%), • Inne: 1/226 (<1%)	Odwołanie operacji ogółem: 54/227 (24%), w tym z powodu: • AE: 2/227 (<1%), • Progresji choroby: 17/227 (7%), • Wycofania z badania: 28/227 (12%), • Decyzji lekarza: 7/227 (3%)
		Nieotrzymanie leczenia adjuwantowego ogółem: 22/190 (12%), w tym z powodu: • AE: 7/190 (4%), • Progresji choroby: 1/190 (1%), • Wycofania z badania: 10/190 (5%), • Decyzji lekarza: 4/190 (2%)	Nieotrzymanie leczenia adjuwantowego ogółem: 26/173 (15%), w tym z powodu: • AE: 4/173 (2%), • Progresji choroby: 2/173 (1%), • Wycofania z badania: 13/173 (8%), • Decyzji lekarza: 7/173 (4%)
	Faza adjuwantowa	Utrata ogółem: 53/226 (23%), w tym z powodu: • AE: 15/226 (7%), • Progresji choroby: 21/226 (9%), • Wycofania z badania: 9/226 (4%), • Decyzji badacza: 8/226 (4%)	Utrata ogółem: 38/227 (17%), w tym z powodu: • AE: 4/227 (2%), • Progresji choroby: 32/227 (14%), • Wycofania z badania: 2/227 (1%),
		Utrata w grupie zakwalifikowanej do leczenia adjuwantowego: 53/168 (32%) w tym z powodu: • AE: 15/168 (9%), • Progresji choroby: 21/168 (13%), • Wycofania z badania: 9/168 (5%), • Decyzji badacza: 8/168 (5%)	Utrata w grupie zakwalifikowanej do leczenia adjuwantowego: 38/147 (26%) w tym: • AE: 4/147 (3%), • Progresji choroby: 32/147 (22%), • Wycofania z badania: 2/147 (1%)

RATIONALE-315		
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK	
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	Ogólne ryzyko błędu	Niskie
Sponsor badania	BeOne Medicines, Ltd.	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Chiny)	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS), • główna odpowiedź patologiczna (MPR), • całkowita odpowiedź patologiczna (pCR), • przeżycie całkowite pacjentów (OS), • odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR), • przeżycie wolne od zdarzeń po kolejnej linii leczenia (EFS2; ang. *Event-free survival on next line of therapy*), • przeżycie wolne od choroby (DFS; ang. *Disease-free survival*), • czas do zgonu lub przerzutów odległych (TTDM; ang. *Time to distant metstases*), • bezpieczeństwo • jakość życia pacjentów.	
Metody oceny stosowane w badaniu	• EFS w ocenie BICR, • odpowiedź na leczenie: kryteria RECIST1.1, • pCR, MPR w ocenie BIPR, • bezpieczeństwo terapii: kryteria NCI CTCAE w wersji 5, • jakość życia: kwestionariusze EORTC QLQ LC13 i EORTC QLQ-C30.	

CtS – cisplatyna; IQR – rozstęp kwartylny (ang. interquartile range); KAR- karboplatyna; PAC – paklitaksel; PLC – placebo; PMX- pemetreksed. a) Brak danych dla 1 pacjenta w grupie TIS; b) Do badania błędnie włączono 1 pacjenta w stadium IB (TIS) oraz 4 pacjentów w stadium IIIB (TIS n=1, PLC n=3); c) Mieszana histologia nowotworu klasyfikowana jako „inna"; d) Włączono 1 pacjenta w grupie PLC z N3; e) Pacjenci, którzy otrzymali ≥1 dawkę leczenia; f) Pacjenci, którzy przeszli operację.

Tabela 59.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania RATIONALE-315 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	RATIONALE-315
Projekt badania	
■ • Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	
□ • Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych	
□ • Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja: periop-TIS	Komparator: periop-ST
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	• Główna odpowiedź patologiczna, odsetek (MPR); • Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)
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.	• MPR: różnica = 41% [95% CI: 33; 49], • EFS: HR = 0,56 [95% CI 0,40; 0,79]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku…?	
■ • do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)	
□ • do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przynajmniej jedno musi być sprawdzone): ☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem ☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy ☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano) ■ Artykuł(y) 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 RePRTER 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) blokowa, z utajnionym przydziałem do grupy stosującej TIS lub PLC za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi internetowej (IWRS). Badanie podwójnie zaślepione. Stratyfikacja według typu histologicznego (płaskonabłonkowy vs niepłaskonabłonkowy), stadium choroby (II vs IIIA) i ekspresji PD-L1 (≥1% vs <1%).	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami.	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie z podwójnym zaślepieniem. Pacjenci, badacze oraz personel nieświadomi interwencji podawanej razem z CTH.	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		N
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	-	ND
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	MPR zdefiniowano jako odsetek pacjentów z ≤10% resztkowej żywej tkanki nowotworowej w wyciętym guzie pierwotnym oraz we wszystkich usuniętych węzłach chłonnych po zakończeniu terapii neoadjuwantowej w populacji ITT. EFS zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia któregokolwiek z następujących zdarzeń, w zależności od tego, które nastąpiło jako pierwsze: progresja choroby uniemożliwiająca leczenie operacyjne zgodnie z kryteriami RECIST, wznowa miejscowa lub odległa albo zgon z jakiejkolwiek przyczyny.	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	-	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Radiologiczna ocena progresji choroby oraz EFS oceniana przez zaślepioną niezależną komisję.	N
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		

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

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

B.2. Badanie efektywności rzeczywistej TIS (Li 2025)

Tabela 60.
Charakterystyka badania dotyczącego efektywności rzeczywistej TIS

Charakterystyka	Li 2025 [23]
Cel badania	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa tislelizumabu i pembrolizumabu w leczeniu okołooperacyjnym u pacjentów z resekcyjnym NDRP w stadium IIA–IIIB.
Kryteria włączenia	1) Wiek ≥18 lat; 2) Potwierdzone patologicznie resekcyjne stadium IIA–IIIB NDRP (wg 8. edycji AJCC); 3) ECOG 0–1; 4) Co najmniej jedna mierzalna zmiana stwierdzona przed leczeniem zgodnie z kryteriami RECIST v1.1; 5) Ukończenie zaplanowanego leczenia neoadjuwantową chemioimmunoterapią i poddanie się resekcji; 6) Dostępne dane dotyczące pooperacyjnych danych histopatologicznych.
Kryteria wykluczenia	1) Wcześniejsze leczenie ukierunkowane na guzy pierwotne lub zmiany w węzłach chłonnych; 2) Przeciwwskazania do leczenia inhibitorami punktów kontrolnych układu odpornościowego; 3) Niekontrolowane ciężkie choroby współistniejące lub choroby układowe; 4) Brak resekcji pomimo zastosowania neoadjuwantowej chemioimmunoterapii; 5) Mutacje EGFR, ALK, ROS1, RET lub inne, kwalifikujące do leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej.

Charakterystyka		Ogółem	TIS	PBR
Liczebność grupy		245	75	170
Wiek (%)	**<60 lat**	42%	48%	40%
	≥60 lat	58%	52%	60%
Płeć (% kobiet)		7%	4%	8%
Status ECOG (%)		bd	bd	bd
Stadium choroby (%)	**II**	33%	41%	29%
	III	67%	59%	71%
Palenie tytoniu (%)	**Nigdy**	18%	17%	18%
	W przeszłości lub obecnie	82%	83%	82%
Typ histologiczny nowotworu (%)	**Gruczolakorak**	13%	9%	15%
	Płaskonabłonkowy	87%	91%	85%
	N0–N1	51%	63%	45%

Charakterystyka		Li 2025 [23]		
Kliniczny stan węzłów chłonnych (%)	N2	49%	37%	55%
Czas trwania leczenia neoadjuwantowego		3–4 cykle leczenia (cykl trwał 3 tygodnie)		
Czas trwania leczenia adjuwantowego		Do 1 roku po resekcji		
Stosowane schematy leczenia	Faza neoadjuwantowa	• TIS + CTH (P + PMX/nab-PAC) co 3 tygodnie • PBR + CTH (P + PMX/nab-PAC) co 3 tygodnie		
	Faza adjuwantowa	• TIS, • PBR		
Dawkowanie		TIS/PBR w dawce 200 mg w fazie neoadjuwantowej (bd o dawkowaniu w fazie adjuwantowej)		
Kointerwencje		bd		
Typ badania		Badanie retrospektywne		
Mediana okresu obserwacji (IQR)	TIS	34,4 mies. (24,2–42,7)		
	PEM	35,9 mies. (25,3–48,2)		
Lokalizacja badania		Chiny, jeden ośrodek szpitalny		
Parametry podlegające ocenia w badaniu		pCR, MPR, OS, EFS, ORR, bezpieczeństwo terapii		
Sponsor badania		Brak		
Ocena NOS		7/9		

IQR – rozstęp ćwiartkowy (ang. interquartile range).

Tabela 61.
Ocena wiarygodności badania dotyczącego efektywności rzeczywistej TIS z zastosowaniem skali NOS

Badanie	Kategorie skali NOS									
	Selekcja pacjentów (maks.: 4)				Porównywalność grup (maks.: 2)		Narażenie (maks.: 3)			Suma (maks.:9)
Li 2025	0	1	0	1	1	1	1	1	1	7/9

Aneks C. Porównanie pośrednie metodą Büchera TIS vs PBR w leczeniu okołooperacyjnym

Tabela 62.
Porównanie pośrednie metodą Büchera pomiędzy periop-TIS i periop-PBR względem EFS i OS

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji	HR [95% CI]		
		periop-TIS vs periop-TIS[a]	periop-PBR vs periop-ST[b]	periop-TIS vs periop-PBR
EFS	38,5 mies. vs 36,6 mies.	0,58 [0,43; 0,79]	0,59 [0,48; 0,72]	0,98 [0,68; 1,42]
OS		0,65 [0,45; 0,93]	0,72 [0,56; 0,93]	0,90 [0,58; 1,41]

[a] Dane pochodzą z publikacji Wang 2025a
[b] Dane pochodzą z publikacji Spicer 2024.

Aneks D. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

D.1. EMA (ADRREPORTS)

Tabela 63.
Zestawienie zdarzeń niepożądanych dla tislelizumabu zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na 9 marca 2026 roku) [59]

Zdarzenia niepożądane	TIS
Ogólna liczba zdarzeń niepożądanych	14 071

D.2. Raporty WHO/VigiBase

Tabela 64.
Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu tislelizumabu raportowanych przez WHO (stan na 9 marca 2026 roku) [60]

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych
	TIS
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	**2017**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	98
Zaburzenia serca	24
Zaburzenia endokrynologiczne	19
Zaburzenia wzroku/oka	5
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	124
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	84
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	28
Zaburzenia układu immunologicznego	8
Infekcje i infestacje	71
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	21
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	82
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	38
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	24
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	18
Zaburzenia układu nerwowego	29
Zaburzenia psychiczne	4
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	14
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	2
Zaburzenia układu oddechowego	52
Zburzenia skóry i tkanki podskórnej	56

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych
	TIS
Zaburzenia naczyniowe	16

D.3. FDA (FAERS)

Tabela 65.
Liczba raportowanych zdarzeń niepożądanych dla tislelizumabu na podstawie danych FDA FAERS (stan na 9 marca 2026 roku) [61]

Zdarzenia	TIS
AE ogółem	6437
AE uznane jako ciężkie (w tym zgony)	6432
Zgony	126

Aneks E. Formularze stosowane w analizie klinicznej

E.1. Formularz do oceny wiarygodności RCT

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

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

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		
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 niezaślepione 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:		

E.2. Formularz do oceny wiarygodności badań w skali Newcastle Ottawa (NOS)

Uwaga: Badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach „Dobór próby" i „Narażenie". W kategorii „Porównywalność" można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.

DOBÓR PRÓBY

4. Czy definicja „przypadku" jest właściwa?
   - a) tak, z niezależną walidacją *
   - b) tak, np. z odwołaniem do dokumentacji lub raportowane przez pacjenta
   - c) nie określono

5. Reprezentatywność przypadków
   - a) kolejni pacjenci lub inna seria przypadków, której reprezentatywność nie budzi wątpliwości*
   - b) możliwość błędu systematycznego doboru próby lub brak odpowiednich informacji

6. Dobór grupy kontrolnej
   - a) z tej samej społeczności *
   - b) pacjenci hospitalizowani
   - c) nie określono

7. Definicja grupy kontrolnej
   - a) brak określonej choroby (punktu końcowego) w wywiadzie *

- b) nie określono

PORÓWNYWALNOŚĆ

Porównywalność pacjentów w grupie badanej i kontrolnej na podstawie planu badania lub analizy

- a) w badaniu uwzględniono _____zmianę stężenia _____ (Proszę wybrać najbardziej istotny czynnik.) *
- b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (To kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego określonego istotnego czynnika.)

NARAŻENIE

Stwierdzenie narażenia

- a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego) *
- b) ustrukturyzowany wywiad z zatajeniem informacji o przynależności do grupy (badana/kontrolna) *
- c) wywiad z ujawnieniem informacji o przynależności do grupy (badana/kontrolna)
- d) pisemne oświadczenie lub tylko wzmianka w dokumentacji medycznej
- e) nie określono

2. Ta sama metoda stwierdzania stosowana w grupie badanej i kontrolnej
   - a) tak *
   - b) nie
3. Braku odpowiedzi
   - a) taki sam odsetek w obu grupach *
   - b) opisano osoby nie odpowiadające
   - c) różne odsetki w grupach, bez wyjaśnienia.

E.3. Formularz do oceny wiarygodności przeglądów systematycznych wg AMSTAR II

Tabela 66.
Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne

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

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

Pytanie	Odpowiedź
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań? **„Częściowo tak" jeśli (WSZYSTKIE poniższe):** □ opisano populację □ opisano interwencję □ opisano komparatory □ opisano punkty końcowe □ opisano sposób w jaki zaprojektowano badanie **„Tak", jeśli dodatkowo (WSZYSTKIE poniższe):** □ szczegółowo opisano populację □ szczegółowo opisano 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 (*follow-up*)	□ Tak □ Częściowo tak □ Nie
9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu? **RCT** **Dla „częściowo tak", RoB powinno być ocenione na podstawie:** □ braku ukrycia kodu alokacji *oraz* □ braku zaślepienia pacjentów i osób oceniających wyniki (zbędne dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak śmiertelność z dowolnej przyczyny) **Dla „tak", RoB powinno być również ocenione na podstawie:** □ sekwencji alokacji, która nie była w pełni losowa □ selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego	□ Tak □ Częściowo tak □ Nie □ Zawiera jedynie NRSI
NRSI **Dla „częściowo tak", RoB powinno być ocenione na podstawie**: □ czynników zakłócających *oraz* □ selektywnego doboru badań **Dla „tak", RoB powinno być również ocenione na podstawie** □ metod użytych w celu ustalenia pewności ekspozycji na uzyskane wyniki *oraz* □ selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego	□ Tak □ Częściowo tak □ Nie □ Zawiera jedynie RCT
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 źródeł finansowania w poszczególnych badaniach, ale nie zostały one zaraportowane, 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 jakiejkolwiek heterogeniczności	□ Tak □ Nie □ Nie przeprowadzono meta-analizy
NRSI **„Tak" jeśli:** □ uzasadniono kumulację danych w meta-analizie □ ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań (o ile występuje) □ ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających w przeglądzie zamieszczono 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

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

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