

ANALIZA DODATKOWA: PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY I PORÓWNANIE POŚREDNIE



PORÓWNANIE SKUTECZNOŚCI I BEZPIECZEŃSTWA NIWOLUMABU (OPDIVO) DODANEGO DO IPILIMUMABU (YERVOY) I 2 CYKLI CHEMIOTERAPII Z PEMBROLIZUMABEM (KEYTRUDA) W SKOJARZENIU Z 4 CYKLAMI CHEMIOTERAPII W LECZENIU I LINII PRZERZUTOWEGO NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA

Wersja 1.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 22 grudnia 2020 roku

W dniu 23 kwietnia 2021 roku analiza została uzupełniona o wyniki publikacji pełnotekstowej do badania CheckMate-9LA opublikowanej po dacie zakończenia projektu.

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa

[Redacted text block]

Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	5
1. CEL ANALIZY	6
2. METODYKA	7
2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia	7
2.2. Wyszukiwanie badań	8
2.2.1. Strategia wyszukiwania	8
2.2.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej	9
2.2.3. Selekcja odnalezionych publikacji	9
2.2.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych oraz ocena siły dowodów naukowych	10
2.3. Ekstrakcja danych z badań klinicznych	10
2.4. Analiza wyników	11
3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	12
3.1. Badania dla NIWO + IPI + CTH	12
3.2. Badania dla PEMB + CTH	13
4. ANALIZA HOMOGENICZNOŚCI BADAŃ	16
5. WYNIKI PORÓWNANIA POŚREDNIEGO NIWO + IPI + CTH vs PEMB + CTH	19
5.1. Przeżycie całkowite	19
5.2. Progresja choroby	19
5.3. Odpowiedź na leczenie	20
5.4. Zaprzeszczenie terapii	21
5.5. Zdarzenia niepożądane	21
6. BIBLIOGRAFIA	25
7. SPIS TABEL I RYSUNKÓW	29
ANEKS A. WYNIKI WYSZUKIWANIA	30
A.1. Przeszukanie dla NIWO + IPI + CTH	30
A.1.1. Strategie wyszukiwania badań	30
A.1.2. Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych i stron producentów leków	35
A.1.3. Badania wykluczone z analizy	36

A.2.	Przeszukanie dla PEMB + CTH.....	40
A.2.1.	Strategie wyszukiwania badań.....	40
A.2.2.	Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych i stron producentów leków.....	43
A.2.3.	Badania wykluczone z analizy	44
ANEKS B.	CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ.....	52
A.1.	Charakterystyka badania CheckMate-9LA	52
B.1.	Charakterystyka badań dla PEMB + CTH	57
B.1.1.	Kryteria włączenia i wykluczenia.....	57
B.1.2.	Metodyka	57
B.1.3.	Populacja	59
B.1.4.	Interwencja.....	61
B.1.5.	Skrócona ocena wiarygodności	62
B.2.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badań włączonych do analizy	64
B.2.1.	Badanie CheckMate-9LA	64
B.2.2.	Badanie KEYNOTE-189.....	67
B.2.3.	Badanie KEYNOTE-407.....	70

Indeks skrótów

bd	Brak danych
CIS	Cisplatyna
CTH	Chemioterapia
DOC	Docetaksel
EGFR	Receptor naskórkowego czynnika wzrostu (<i>Epidermal growth factor receptor</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
ETO	Etopozyd
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
GEM	Gemcytabina
HR	Hazard względny (<i>Hazard ratio</i>)
IPI	Ipilimumab
KAR	Karboplatyna
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NIWO	Niwolumab
PAC	Paklitaksel
PD-L1	Ligand receptora programowanej śmierci komórki 1
PEMB	Pembrolizumab
PMX	Pemetreksed
RCT	Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (<i>Randomized controlled trial</i>)
WIN	Winorelbina

1. Cel analizy

Celem analizy było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu (Opdivo®) dodanego do ipilimumabu (Yervoy®) i chemioterapii z pembrolizumabem (Keytruda®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu I linii przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca.

W ramach analizy porównano ocenianą interwencję (schemat z Opdivo) z terapią Keytruda w populacji pacjentów, w której aktualnie produkt Keytruda jest refundowany tj. chorzy z NDRP z obecnością ekspresji PD-L1 na mniej niż 50% komórek (PD-L1 <50%).

2. Metodyka

2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia

Do analizy włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatora i metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych, a dodatkowo niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia (Tabela 1).

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań dla niwolumabu

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> • Dorośli pacjenci z: <ul style="list-style-type: none"> ○ przerzutowym (IV stadium zaawansowania) niedrobnokomórkowym rakiem płuca, oraz ○ brakiem wcześniejszego systemowego leczenia przeciwnowotworowego, oraz ○ brakiem mutacji w genie EGFR kwalifikujących do leczenia inh bitorami EGFR i brakiem translokacji w genie ALK kwalifikujących do leczenia inhibitorami ALK. 	• X
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem oraz chemioterapią opartą o pochodne platyny 	• X
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> • Chemioterapia standardowa złożona z pochodnej platyny (cisplatyna lub karboplatyna) i leku III generacji (pemetreksed / paklitaksel / winorelbina / gemcytabina / docetaksel / etopozyd). 	• X
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite, • progresja choroby, • odpowiedź na leczenie, • bezpieczeństwo terapii. 	• X
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> • Badania kliniczne z randomizacją. 	• x
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, • badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, • raporty z badań klinicznych, doniesienia konferencyjne – jako uzupełnienie do publikacji pełnotekstowych. 	• X

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań dla pembrolizumabu

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> • Dorośli pacjenci z: <ul style="list-style-type: none"> ○ przerzutowym (IV stadium zaawansowania) niedrobnokomórkowym rakiem płuca, oraz ○ brakiem wcześniejszego systemowego leczenia przeciwnowotworowego, oraz ○ brakiem mutacji w genie EGFR kwalifikujących do leczenia inh bitorami EGFR i brakiem translokacji w genie ALK kwalifikujących do leczenia inhibitorami ALK. 	• X
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą o pochodne platyny 	• X

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> • Chemioterapia standardowa złożona z pochodnej platyny (cisplatyna lub karboplatyna) i leku III generacji (pemetreksed / paklitaksel / winorelbina / gemcytabina / docetaksel / etopozyd). 	• X
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite, • progresja choroby, • odpowiedź na leczenie, • bezpieczeństwo terapii. 	• X
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> • Badania kliniczne z randomizacją (badania rejestracyjne III fazy) 	• x
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, • badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, • raporty z badań klinicznych, doniesienia konferencyjne – jako uzupełnienie do publikacji pełnotekstowych. 	• X

2.2. Wyszukiwanie badań

2.2.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających ocenianej interwencji i populacji, które następnie połączono operatorami logicznymi, uzyskując strategię wyszukiwania.

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe odnoszące się zarówno do skuteczności, jak i do bezpieczeństwa, w tym także do:

- rzadkich zdarzeń niepożądanych,
- ciężkich zdarzeń niepożądanych,
- efektywności eksperymentalnej.

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 finalnej wersji strategii wyszukiwania. 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].

Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w oparciu o finalną wersję strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie.

2.2.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie elektronicznych źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1]. Korzystano z:

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

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

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
- rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką raka płuca (Aneks),
- strony internetowe z raportami z badań opublikowane przez producentów produktów leczniczych (Aneks),
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, MHRA, FDA).

Przeszukanie źródeł informacji medycznej dla niwolumabu przeprowadzono w październiku 2020 roku i zaktualizowano w listopadzie 2020 roku, a dla pembrolizumabu w grudniu 2020 roku. Szczegółowe informacje na temat użytych słów kluczowych wraz z wynikami wyszukiwania przedstawiono w Aneksie.

2.2.3. Selekcja odnalezionych publikacji

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 innego, niezależnego analityka [REDACTED]. Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów wynosił 100%.

2.2.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych oraz ocena siły dowodów naukowych

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. 6.0)* przez *The Cochrane Collaboration* [2]. 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 [3, 4].

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

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności, badania scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność, wiek, płeć, stopień sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), typ histologiczny NDRP, ekspresja PD-L1, obecność przerzutów do kości, wątroby lub OUN, wcześniejsze leczenie),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (droga podania, schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia i obserwacji, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa,
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp badania).

2.3. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcja danych z badań włączonych do analizy została przeprowadzona przez jednego analityka [REDACTED]. Następnie poprawność ekstrakcji podlegała weryfikacji przez innego analityka [REDACTED].

2.4. Analiza wyników

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). Wyniki dla punktów końcowych zależnych od czasu prezentowano w postaci hazardów względnych (HR, *hazard ratio*). We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności.

Przeprowadzono porównanie pośrednie z dostosowaniem metodą Büchera¹: interwencję ocenianą i komparator porównano najpierw ze wspólną grupą referencyjną (CTH) wyznaczając ryzyko względne (RR) wraz z przedziałem ufności, a następnie obliczono wartości RR wraz z 95-procentowymi przedziałami ufności [95%CI] dla porównania odpowiedniej pary leków.

Porównanie pośrednie przeprowadzono dla możliwie jak najbardziej zbliżonych okresów obserwacji w badaniach.

Dokument ma formę analizy obliczeniowej (tabelaryczne zestawienie danych bez opisów).

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).

¹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. (1997) The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 50(6):683–691.

3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

3.1. Badania dla NIWO + IPI + CTH

Kryteria włączenia do analizy spełniło 1 badanie RCT (CheckMate-9LA) porównujące NIWO + IPI + CTH z CTH, opisane w 9 publikacjach (Rysunek 1, Tabela 3).

Dodatkowo w kwietniu 2021 roku do analizy włączono publikację pełnotekstową do badania CheckMate-9LA (Paz-Ares 2021), która została opublikowana po dacie przeprowadzenia przeszukań (nie ujęta w schemacie selekcji badań zgodnie z PRISMA).

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA

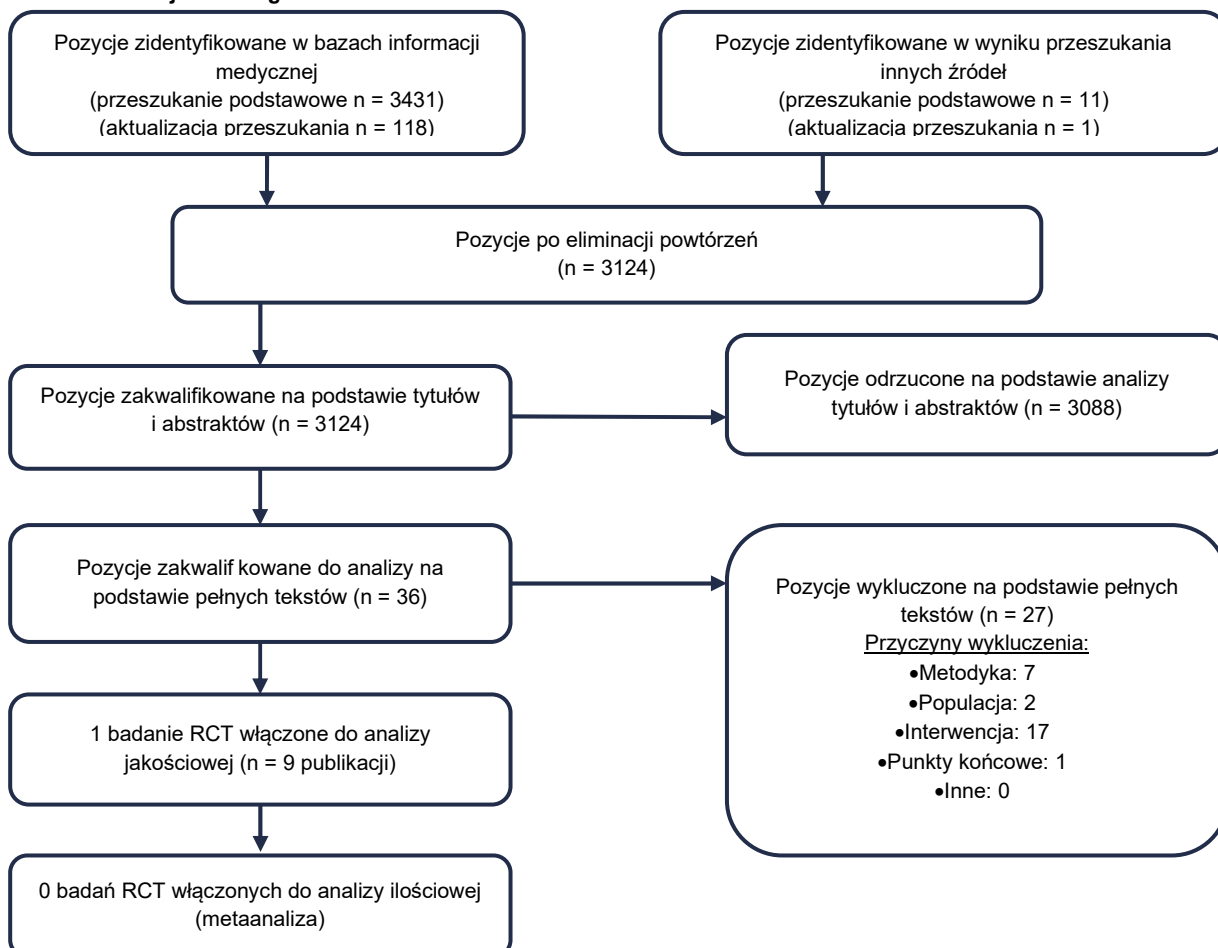


Tabela 3.
Publikacje włączone do porównania pośredniego dla NIWO + IPI + CTH

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
Badanie CheckMate-9LA			
1.	John 2020	Doniesienie konferencyjne (abstrakt i poster)	[5]
2.	Paz-Ares 2021*	Publikacja pełnotekstowa	[6]
3.	Reck 2020a	Doniesienie konferencyjne (abstrakt i prezentacje)	[7]
4.	Reck 2020b	Doniesienie konferencyjne (abstrakt i prezentacja)	[8]
5.	NCT03215706	Raport z clinicaltrials.gov	[9]
6.	EUCTR2017-001195-35	Raport z EU Clinical Trials Register	[10]
7.		Raport EMA	[11]
8.		Raport FDA	[12]
9.		Protokół do badania CheckMate-9LA	[13]
10.			

* Publikacja do badania CeckMate-9LA nie ujęta w schemacie selekcji badań zgodnie z PRISMA, opublikowana po dacie przeszukań, uwzględniona w niniejszej analizie.

3.2. Badania dla PEMB + CTH

Kryteria włączenia do analizy spełniły 2 badania RCT porównujące PEMB + CTH z CTH (KEYNOTE-189 oraz KEYNOTE-407; Rysunek 2, Tabela 4).

Rysunek 2.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA

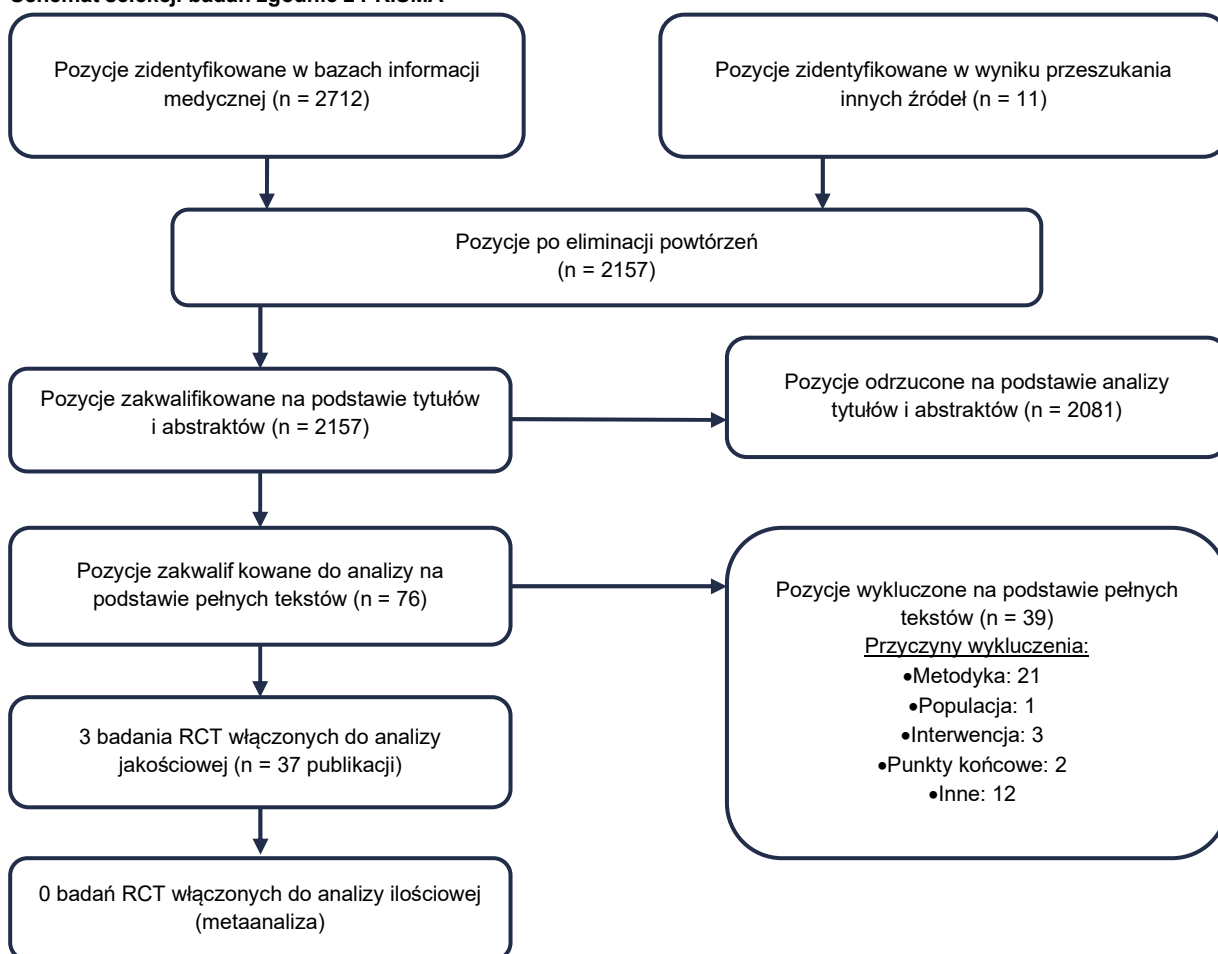


Tabela 4.
Publikacje włączone do porównania pośredniego dla PEMB +/- CTH

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
Badanie KEYNOTE-189			
1.	Gadgeel 2019a	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[15]
2.	Gadgeel 2019b	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[16]
3.	Gadgeel 2019c	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[17]
4.	Gadgeel 2020	Publikacja pełnotekstowa	[18]
5.	Gandhi 2018a	Publikacja pełnotekstowa	[19]
6.	Gandhi 2018b	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[20]
7.	Garassino 2018a	Doniesienie konferencyjne (abstrakt i poster)	[21]
8.	Garassino 2018b	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[22]
9.	Garassino 2019a	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[23]
10.	Garassino 2019b	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[24]
11.	Garassino 2019c	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[25]
12.	Garassino 2020a	Publikacja pełnotekstowa	[26]

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
13.	Garassino 2020b	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[27]
14.	Hall 2016	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[28]
15.	Hui 2018	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[29]
16.	Rodriguez-Abreu 2018	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[30]
17.	Rodriguez-Abreu 2019	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[31]
18.	Rodriguez-Abreu 2020	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[32]
19.	NCT02578680	Raport z clinicaltrials.gov	[33]
20.	EUCTR2015-003694-15	Raport z EU Clinical Trials Register	[34]
21.		Raport FDA	[35]
22.		Raport EMA	[36]
23.		Raport NICE	[37]
Badanie KEYNOTE-407			
24.	Paz-Ares 2018a	Publikacja pełnotekstowa	[38]
25.	Paz-Ares 2018b	Doniesienie konferencyjne (abstrakt i prezentacja)	[39]
26.	Paz-Ares 2019a	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[40]
27.	Paz-Ares 2020	Publikacja pełnotekstowa	[41]
28.	Mazieres 2018	Doniesienie konferencyjne (abstrakt i poster)	[42]
29.	Mazieres 2020	Publikacja pełnotekstowa	[43]
30.	Kato 2018	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[44]
31.	Halmos 2018	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[45]
32.	Garon 2016	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[46]
33.	NCT02775435	Raport z clinicaltrials.gov	[47]
34.	EudraCT_2016-000229-38	Raport z EU Clinical Trials Register	[48]
35.		Raport EMA	[49]
36.		Raport FDA	[35]
37.		Raport NICE	[50]

4. Analiza homogeniczności badań

Tabela 5.
Ocena homogeniczności badań CheckMate-9LA, KEYNOTE-189 oraz KEYNOTE-407

Kryterium	CheckMate-9LA	KEYNOTE-189	KEYNOTE-407			
Metodyka						
Faza badania	RCT III fazy	RCT III fazy	RCT III fazy			
Stratyfikacja	<ul style="list-style-type: none"> poziom ekspresji PD-L1 ($\geq 1\%$ vs $< 1\%$), płeć typ histologiczny (niepłaskonabłonkowy vs płaskonabłonkowy) 	<ul style="list-style-type: none"> poziom ekspresji PD-L1 ($\geq 1\%$ vs $< 1\%$), związek platyny (CIS vs KAR), status palenia tytoniu (nigdy vs obecnie lub w przeszłości) 	<ul style="list-style-type: none"> poziom ekspresji PD-L1 ($\geq 1\%$ vs $< 1\%$), taksan (PAC vs nab-PAC), region geograficzny/miejsce rekrutacji pacjentów (Azja Wschodnia vs pozostałe regiony) 			
Zaślepienie	Otwarte	Podwójnie zaślepienie	Podwójnie zaślepienie			
Hipoteza	<i>Superiority</i>	<i>Superiority</i>	<i>Superiority</i>			
Analizy pośrednie (IA): mediana FU (data <i>cutoff</i>)	IA1: 9,7 mies. (10.2019)	IA1: 10,5 mies. (11.2017)	IA1: 7,7 mies. (10.2017)			
	IA2: 13,2 mies. (03.2020)	IA2: 18,7 mies. (09.2018)	IA2: 7,8 mies. (04.2018)			
	x	IA3: 23,1 mies. (09.2018)	IA3: 14,3 mies. (05.2019) – analiza końcowa			
	x	IA4: 31 mies. (05.2019) – analiza końcowa	x			
	x	x	x			
Brak mutacji w genie EGFR lub translokacji w genie ALK jako kryterium włączenia do badania	TAK	TAK	NIE ^b			
Populacja						
Grupa	NIWO + IPI + CTH	CTH	PEMB + CTH	CTH	PEMB + CTH	CTH
Liczebność	361	358	410	206	278	281
Wiek: mediana (zakres)/[IQR]	65 (35–81)	65 (26–86)	65 (34–84)	64 (34–84)	65 (29–87)	65 (36–88)
Płeć: % mężczyzn	70%	70%	62%	53%	79%	84%
Typ histologiczny NDRP (%)	Płaskonabłonkowy	31%	31%	0%	0%	100%
	Niepłaskonabłonkowy	69%	69%	100%	100%	0%
Stadium zaawansowania (%)	III	0%	0%	0%	0%	0%
	IV	100%	100%	100%	100%	100%
Ekspresja PD-L1 (%)	<1%	40%	39%	31%	31%	34%
	1–49%	38%	32%	31%	28%	37%
	$\geq 50\%$	22%	29%	32%	34%	26%

Kryterium		CheckMate-9LA		KEYNOTE-189		KEYNOTE-407	
Palenie tytoniu (%)	Obecnie lub w przeszłości	87%	86%	88%	88%	92%	93%
	Nigdy	13%	14%	12%	12%	8%	7%
Interwencja i komparator							
Badanie		CheckMate-9LA		KEYNOTE-189		KEYNOTE-407	
Interwencja		NIWO + IPI + CTH (CTH jak w ramieniu komparatora)		PEMB + CTH (CTH jak w ramieniu komparatora)		PEMB + CTH (CTH jak w ramieniu komparatora)	
Komparator	Niepłaskonabłonkowy	KAR/CIS + PMX co 3 tyg. (4 cykle) -> PMX (terapia podtrzymująca, u 66% spośród pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP)		KAR/CIS + PMX co 3 tyg. (4 cykle) -> PMX (terapia podtrzymująca, u 100% pacjentów)		Nie dotyczy	
	Płaskonabłonkowy	KAR + PAC co 3 tyg. (4 cykle)		Nie dotyczy		KAR + PAC/nab-PAC co 3 tyg. (4 cykle)	
Planowany czas leczenia		Długość leczenia warunkowana liczbą przewidzianych cykli leczenia (2 cykle CTH w ramieniu interwencji, 4 cykle CTH w ramieniu komparatora) lub do wystąpienia progresji choroby, niedopuszczalnej toksyczności lub przez maksymalnie 2 lata dla immunoterapii; w ramieniu interwencji dopuszczalne dalsze leczenie po progresji (decyzja badacza)		Długość leczenia warunkowana liczbą przewidzianych cykli leczenia (35 cykli PEMB, 4 cykle CTH) lub do wystąpienia radiologicznej progresji choroby, niedopuszczalnej toksyczności, decyzji pacjenta lub badacza		Długość leczenia warunkowana liczbą przewidzianych cykli leczenia (35 cykli PEMB, 4 cykle CTH) lub do wystąpienia radiologicznej progresji choroby, niedopuszczalnej toksyczności, decyzji pacjenta lub badacza; dopuszczalne dalsze leczenie po progresji (decyzja badacza)	
Cross-over		NIE		TAK (IA1: 33%, IA3: 41%, IA4: 41%) ^c		TAK (IA1: 36%, IA3: 55%) ^c	

a) Brak zaślepienia pacjentów i badaczy odnośnie do przypisanego leczenia, natomiast byli oni zaślepieni odnośnie do poziomu ekspresji PD-L1.

b) Jednocześnie w publikacjach do badania brak informacji o włączeniu pacjentów z mutacją w genie EGFR lub translokacją w genie ALK.

c) Cross-over pacjentów z grupy kontrolnej do PEMB w monoterapii.

Kolorem szarym zaznaczono IA stanowiące podstawę porównania pośredniego.

Kolorem żółtym onaczono populację stanowiącą podstawę porównania pośredniego.

Tabela 6.
Komparator w badaniach CheckMate-9LA, KEYNOTE-189 oraz KEYNOTE-407

Schemat CTH	Niepłaskonabłonkowy NDRP		Płaskonabłonkowy NDRP	
	KEYNOTE-189	CheckMate-9LA	KEYNOTE-407	CheckMate-9LA
CIS + PMX	28%	30%	x	x
KAR + PMX	72%	70%		
KAR + PAC	x	x	59%	100%
KAR + nab-PAC	x	x	41%	x

Tabela 7.
Wyniki dla grup kontrolnych z badań CheckMate-9LA, KEYNOTE-189 oraz KEYNOTE-407

Punkt końcowy	Poziom ekspresji PD-L1	CheckMate-9LA	KEYNOTE-189	KEYNOTE-407
		CTH	CTH	CTH
Mediana [95%CI] przeżycia całkowitego (OS)	PD-L1 <1%	9,95 mies. [7,69; 13,73]	12,0 mies. [7,0; NR]	10,2 mies. [8,6; 13,8]
	PD-L1 1–49%	10,25 mies. [8,67; 12,22]	12,9 mies. [8,7; NR]	11,6 mies. [8,9; 17,2]
	PD-L1 ogółem	10,7 mies. [9,5; 12,4]	11,3 mies. [8,7; 15,1]	11,3 mies. [9,5; 14,8]
Mediana [95%CI] przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)	PD-L1 <1%	4,86 mies. [4,17; 5,65]	5,1 mies. [4,5; 6,9]	5,3 mies. [4,4; 6,2]
	PD-L1 1–49%	5,29 mies. [4,24; 5,68]	4,9 mies. [4,7; 6,9]	5,2 mies. [4,2; 6,2]
	PD-L1 ogółem	5,0 mies. [4,3; 5,6]	4,9 mies. [4,7; 5,5]	4,8 mies. [4,3; 5,7]
Odsetek pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie (ORR)	PD-L1 <1%	27/129 (21%)	9/63 (14%)	40/99 (40%)
	PD-L1 1–49%	26/106 (25%)	12/58 (21%)	43/104 (41%)
	PD-L1 ogółem	90/358 (25%)	39/206 (19%)	108/281 (38%)

W żadnym z badań nie było stratyfikacji ze względu na poziom ekspresji PD-L1 <50% vs ≥50%. Zestawiono wyniki dla zbliżonych okresów obserwacji:

- mediana 9,7 mies. z badania CheckMate-9LA,
- mediana 10,5 mies. z badania KEYNOTE-189,
- mediana 7,8 mies. z badania KEYNOTE-407.

5. Wyniki porównania pośredniego NIWO + IPI + CTH vs PEMB + CTH

5.1. Przeżycie całkowite

Tabela 8.
Przeżycie całkowite (OS) dla porównania pośredniego metodą Büchera NIWO + IPI + CTH vs PEMB + CTH w terapii NDRP

Porównywane badania	Mediana okresu obserwacji [mies.]	Ekspresja PD-L1	HR [95%CI]		
			NIWO + IPI + CTH vs PEMB + CTH	PEMB + CTH vs CTH	NIWO + IPI + CTH vs PEMB + CTH
Typ histologiczny: ogółem z badania dla NIWO + IPI + CTH vs typ niepłaskonabłonkowy z badania dla PEMB + CTH					
CheckMate-9LA vs KEYNOTE-189	9,7 vs 10,5	PD-L1 <1%	0,65 [0,46; 0,92]	0,59 [0,38; 0,92]	1,10 [0,63; 1,93]
		PD-L1 1–49%	0,69 [0,48; 0,98]	0,55 [0,34; 0,90]	1,25 [0,69; 2,29]
	13,2 vs 10,5	PD-L1 <1%	0,62 [0,45; 0,85]	0,59 [0,38; 0,92]	1,05 [0,61; 1,81]
		PD-L1 1–49%	0,61 [0,44; 0,84]	0,55 [0,34; 0,90]	1,11 [0,62; 1,99]
Typ histologiczny: ogółem z badania dla NIWO + IPI + CTH vs typ płaskonabłonkowy z badania dla PEMB + CTH					
CheckMate-9LA vs KEYNOTE-407	9,7 vs 7,8	PD-L1 <1%	0,65 [0,46; 0,92]	0,61 [0,38; 0,98]	1,07 [0,59; 1,92]
		PD-L1 1–49%	0,69 [0,48; 0,98]	0,57 [0,36; 0,90]	1,21 [0,68; 2,16]
	13,2 vs 14,3	PD-L1 <1%	0,62 [0,45; 0,85]	0,79 [0,56; 1,11]	0,78 [0,49; 1,25]
		PD-L1 1–49%	0,61 [0,44; 0,84]	0,59 [0,42; 0,84]	1,03 [0,64; 1,66]

5.2. Progresja choroby

Tabela 9.
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania pośredniego metodą Büchera NIWO + IPI + CTH vs PEMB + CTH w terapii NDRP

Porównywane badania	Mediana okresu obserwacji [mies.]	Ekspresja PD-L1	HR [95%CI]		
			NIWO + IPI + CTH vs PEMB + CTH	PEMB + CTH vs CTH	NIWO + IPI + CTH vs PEMB + CTH
Typ histologiczny: ogółem z badania dla NIWO + IPI + CTH vs typ niepłaskonabłonkowy z badania dla PEMB + CTH					
CheckMate-9LA vs KEYNOTE-189	9,7 vs 10,5	PD-L1 <1%	0,77 [0,57; 1,03]	0,75 [0,53; 1,05]	1,03 [0,65; 1,61]
		PD-L1 1–49%	0,71 [0,52; 0,97]	0,55 [0,37; 0,81]	1,29 [0,78; 2,13]
	13,2 vs 10,5	PD-L1 <1%	0,71 [0,53; 0,94]	0,75 [0,53; 1,05]	0,95 [0,61; 1,48]
		PD-L1 1–49%	0,69 [0,51; 0,94]	0,55 [0,37; 0,81]	1,25 [0,76; 2,06]

Porównywane badania	Mediana okresu obserwacji [mies.]	Ekspresja PD-L1	HR [95%CI]		
			NIWO + IPI + CTH vs CTH	PEMB + CTH vs CTH	NIWO + IPI + CTH vs PEMB + CTH
NIWO + IPI + CTH vs PEMB + CTH	NIWO + IPI + CTH vs PEMB + CTH				
Typ histologiczny: ogółem z badania dla NIWO + IPI + CTH vs typ płaskonabłonkowy z badania dla PEMB + CTH					
CheckMate-9LA vs KEYNOTE-407	9,7 vs 7,8	PD-L1 <1%	0,77 [0,57; 1,03]	0,68 [0,47; 0,98]	1,13 [0,71; 1,81]
		PD-L1 1–49%	0,71 [0,52; 0,97]	0,56 [0,39; 0,80]	1,27 [0,79; 2,04]
	13,2 vs 14,3	PD-L1 <1%	0,71 [0,53; 0,94]	0,67 [0,49; 0,91]	1,06 [0,70; 1,62]
		PD-L1 1–49%	0,69 [0,51; 0,94]	bd	bd

5.3. Odpowiedź na leczenie

Tabela 10.

Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) dla porównania pośredniego metodą Büchera NIWO + IPI + CTH vs PEMB + CTH w terapii NDRP

Porównywane badania	Mediana okresu obserwacji [mies.]	Ekspresja PD-L1	RR [95%CI]		
			NIWO + IPI + CTH vs CTH	PEMB + CTH vs CTH	NIWO + IPI + CTH vs PEMB + CTH
NIWO + IPI + CTH vs PEMB + CTH	NIWO + IPI + CTH vs PEMB + CTH				
Typ histologiczny: ogółem z badania dla NIWO + IPI + CTH vs typ niepłaskonabłonkowy z badania dla PEMB + CTH					
CheckMate-9LA vs KEYNOTE-189	9,7 vs 10,5	PD-L1 <1%	1,49 [0,98; 2,26]	2,26 [1,17; 4,35]	0,66 [0,30; 1,44]
		PD-L1 1–49%	1,54 [1,03; 2,30]	2,34 [1,37; 4,00]	0,66 [0,34; 1,29]
	13,2 vs 10,5	PD-L1 <1%	1,54 [1,01; 2,36]	2,26 [1,17; 4,35]	0,68 [0,31; 1,49]
		PD-L1 1–49%	1,61 [1,08; 2,39]	2,34 [1,37; 4,00]	0,69 [0,35; 1,34]
Typ histologiczny: ogółem z badania dla NIWO + IPI + CTH vs typ płaskonabłonkowy z badania dla PEMB + CTH					
CheckMate-9LA vs KEYNOTE-407	9,7 vs 7,8	PD-L1 <1%	1,49 [0,98; 2,26]	1,56 [1,18; 2,08]	0,96 [0,58; 1,58]
		PD-L1 1–49%	1,54 [1,03; 2,30]	1,20 [0,89; 1,62]	1,28 [0,78; 2,12]
	13,2 vs 14,3	PD-L1 <1%	1,54 [1,01; 2,36]	1,63 [1,24; 2,14]	0,94 [0,57; 1,56]
		PD-L1 1–49%	1,61 [1,08; 2,39]	bd	bd

5.4. Zaprzestanie terapii

Tabela 11.
Zaprzestanie terapii dla porównania pośredniego metodą Büchera NIWO + IPI + CTH vs PEMB + CTH w terapii NDRP

Porównywane badania	Mediana okresu obserwacji [mies.]	RR [95%CI]		
		NIWO + IPI + CTH vs PEMB + CTH	NIWO + IPI + CTH vs CTH	PEMB + CTH vs CTH
Zaprzestanie terapii ogółem				
CheckMate-9LA vs KEYNOTE-189	9,7 vs 10,5	1,16 [1,03; 1,30]	0,81 [0,73; 0,89]	1,43 [1,23; 1,67]
	13,2 vs 10,5	1,26 [1,14; 1,39]	0,81 [0,73; 0,89]	1,56 [1,35; 1,79]
	13,2 vs 23,1	1,26 [1,14; 1,39]	0,88 [0,85; 0,92]	1,43 [1,29; 1,59]
CheckMate-9LA vs KEYNOTE-407	9,7 vs 7,8	1,16 [1,03; 1,30]	0,76 [0,67; 0,86]	1,53 [1,29; 1,81]
	13,2 vs 14,3	1,26 [1,14; 1,39]	0,79 [0,74; 0,85]	1,59 [1,41; 1,80]
Zaprzestanie terapii z powodu AE				
CheckMate-9LA vs KEYNOTE-189	9,7 vs 10,5	2,50 [1,54; 4,06]	1,85 [1,18; 2,91]	1,35 [0,70; 2,62]
	13,2 vs 10,5	3,07 [1,92; 4,91]	1,85 [1,18; 2,91]	1,66 [0,87; 3,18]
CheckMate-9LA vs KEYNOTE-407	9,7 vs 7,8	2,50 [1,54; 4,06]	1,93 [1,23; 3,05]	1,30 [0,67; 2,52]
	13,2 vs 7,8 ^a	3,07 [1,92; 4,91]	1,93 [1,23; 3,05]	1,59 [0,83; 3,06]

a) W publikacji do badania KEYNOTE-407 nie raportowano odsetków pacjentów, którzy zaprzestali terapii z powodu AE dla mediany okresu obserwacji 14,3 mies, dlatego zestawiono dane dla najdłuższych okresów obserwacji z obu badań.

5.5. Zdarzenia niepożądane

Tabela 12.
Zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania pośredniego metodą Büchera NIWO + IPI + CTH vs PEMB + CTH w terapii NDRP

Porównywane badania	Mediana okresu obserwacji [mies.]	RR [95%CI]		
		NIWO + IPI + CTH vs PEMB + CTH	NIWO + IPI + CTH vs CTH	PEMB + CTH vs CTH
AE ogółem				
CheckMate-9LA vs KEYNOTE-189	9,7 vs 10,5	1,01 [0,996; 1,03]	1,01 [0,99; 1,02]	1,00 [0,98; 1,02]
	█ vs 10,5	█	1,01 [0,99; 1,02]	█
	█ vs 23,1	█	1,01 [0,99; 1,02]	█
CheckMate-9LA vs KEYNOTE-407	9,7 vs 7,8	1,01 [0,996; 1,03]	1,00 [0,98; 1,03]	1,01 [0,98; 1,04]
	█ vs 14,3	█	1,00 [0,98; 1,03]	█
AE prowadzące do zaprzestania terapii				
CheckMate-9LA vs KEYNOTE-189	9,7 vs 10,5	1,65 [1,24; 2,20]	1,75 [1,03; 2,96]	0,94 [0,52; 1,72]
	█ vs 10,5	█	1,75 [1,03; 2,96]	█
CheckMate-9LA vs KEYNOTE-407	9,7 vs 7,8	1,65 [1,24; 2,20]	2,07 [1,21; 3,55] 1,62 [0,87; 3,05] ^a	0,80 [0,43; 1,47] 1,02 [0,51; 2,03] ^a

Porównywane badania	Mediana okresu obserwacji [mies.]	RR [95%CI]		
NIWO + IPI + CTH vs PEMB + CTH	NIWO + IPI + CTH vs PEMB + CTH	NIWO + IPI + CTH vs CTH	PEMB + CTH vs CTH	NIWO + IPI + CTH vs PEMB + CTH
	█ vs 14,3	█	2,27 [1,37; 3,74]	█
AE 5. stopnia				
CheckMate-9LA vs KEYNOTE-407	█ vs 14,3	█	1,64 [0,95; 2,84]	█
TRAE ogółem				
CheckMate-9LA vs KEYNOTE-189	9,7 vs 10,5	1,03 [0,98; 1,09]	1,01 [0,96; 1,07]	1,02 [0,95; 1,10]
	13,2 vs 10,5	1,04 [0,99; 1,10]	1,01 [0,96; 1,07]	1,03 [0,95; 1,11]
	13,2 vs 46,3	1,04 [0,99; 1,10]	1,02 [0,97; 1,08]	1,02 [0,95; 1,10]
CheckMate-9LA vs KEYNOTE-407	9,7 vs 7,8	1,03 [0,98; 1,09]	1,07 [1,02; 1,13]	0,96 [0,89; 1,04]
TRAE prowadzące do zaprzestania terapii				
CheckMate-9LA vs KEYNOTE-189	13,2 vs 46,3	2,59 [1,69; 3,96]	2,77 [1,77; 4,32]	0,94 [0,50; 1,73]
TRAE prowadzące do zgonu				
CheckMate-9LA vs KEYNOTE-189	█ vs 10,5	█	2,24 [0,49; 10,29]	█
	13,2 vs 10,5	1,14 [0,39; 3,35]	2,24 [0,49; 10,29]	0,51 [0,08; 3,28]
	13,2 vs 46,3	1,14 [0,39; 3,35]	2,00 [0,43; 9,31]	0,57 [0,09; 3,72]

TRAE – zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*)

a) Wynik dla podgrupy pacjentów otrzymujących paklitaksel w badaniu KEYNOTE-407 (ogółem w badaniu pacjenci w ramach CTH otrzymywali paklitaksel lub nierefundowany w Polsce nab-paklitaksel).

Tabela 13.
Szczegółowe zdarzenia niepożądane 3–5. stopnia dla porównania pośredniego metodą Büchera NIWO + IPI + CTH vs PEMB + CTH w terapii NDRP


Porównywane badania	Mediana okresu obserwacji [mies.]	RR [95%CI]		
NIWO + IPI + CTH vs PEMB + CTH	NIWO + IPI + CTH vs PEMB + CTH	NIWO + IPI + CTH vs CTH	PEMB + CTH vs CTH	NIWO + IPI + CTH vs PEMB + CTH
Przewlekłe zmęczenie				
CheckMate-9LA vs KEYNOTE-189	█ vs 23,1	█	1,92 [0,85; 4,34]	█
CheckMate-9LA vs KEYNOTE-407	█ vs 14,3	█	0,50 [0,19; 1,32]	█
Zmęczenie				
CheckMate-9LA vs KEYNOTE-189	█ vs 23,1	█	2,00 [0,89; 4,49]	█
CheckMate-9LA vs KEYNOTE-407	█ vs 14,3	█	1,09 [0,51; 2,35]	█
Gorączka				
CheckMate-9LA vs KEYNOTE-189	█ vs 23,1	█	1,50 [0,06; 36,66]	█

Porównywane badania	Mediana okresu obserwacji [mies.]	RR [95%CI]		
		NIWO + IPI + CTH vs PEMB + CTH	NIWO + IPI + CTH vs CTH	PEMB + CTH vs CTH
CheckMate-9LA vs KEYNOTE-407	█ vs 14,3	█	0,40 [0,08; 2,06]	█
Nudności				
CheckMate-9LA vs KEYNOTE-189	█ vs 23,1	█	0,87 [0,37; 2,05]	█
CheckMate-9LA vs KEYNOTE-407	█ vs 14,3	█	1,34 [0,30; 5,95]	█
Biegunka				
CheckMate-9LA vs KEYNOTE-189	█ vs 23,1	█	1,75 [0,72; 4,26]	█
CheckMate-9LA vs KEYNOTE-407	█ vs 14,3	█	1,73 [0,69; 4,32]	█
Zaparcia				
CheckMate-9LA vs KEYNOTE-189	█ vs 23,1	█	2,00 [0,22; 17,73]	█
CheckMate-9LA vs KEYNOTE-407	█ vs 14,3	█	0,67 [0,11; 3,99]	█
Wymioty				
CheckMate-9LA vs KEYNOTE-189	█ vs 23,1	█	1,33 [0,53; 3,35]	█
CheckMate-9LA vs KEYNOTE-407	█ vs 14,3	█	0,17 [0,02; 1,39]	█
Zmniejszony apetyt				
CheckMate-9LA vs KEYNOTE-189	█ vs 23,1	█	1,25 [0,24; 6,37]	█
CheckMate-9LA vs KEYNOTE-407	█ vs 14,3	█	1,76 [0,52; 5,95]	█
Świąd				
CheckMate-9LA vs KEYNOTE-407	█ vs 14,3	█	0,34 [0,01; 8,21]	█
Wysypka				
CheckMate-9LA vs KEYNOTE-189	█ vs 23,1	█	1,33 [0,36; 4,96]	█
CheckMate-9LA vs KEYNOTE-407	█ vs 14,3	█	5,04 [0,24; 104,42]	█
Łysienie				
CheckMate-9LA vs KEYNOTE-407	█ vs 14,3	█	0,34 [0,04; 3,21]	█
Kaszel				
CheckMate-9LA vs KEYNOTE-189	█ vs 23,1	█	0 vs 0 zdarzeń	nd
CheckMate-9LA vs KEYNOTE-407	█ vs 14,3	█	0,67 [0,11; 3,99]	█

Porównywane badania	Mediana okresu obserwacji [mies.]	RR [95%CI]		
		NIWO + IPI + CTH vs PEMB + CTH	PEMB + CTH vs CTH	NIWO + IPI + CTH vs PEMB + CTH
Duszność				
CheckMate-9LA vs KEYNOTE-189	■ vs 23,1	■	0,85 [0,40; 1,82]	■
CheckMate-9LA vs KEYNOTE-407	■ vs 14,3	■	1,68 [0,41; 6,96]	■
Ból stawów				
CheckMate-9LA vs KEYNOTE-407	■ vs 14,3	■	3,02 [0,62; 14,84]	■
Ból pleców				
CheckMate-9LA vs KEYNOTE-189	■ vs 23,1	■	0,75 [0,21; 2,62]	■
Anemia				
CheckMate-9LA vs KEYNOTE-189	■ vs 23,1	■	1,15 [0,79; 1,68]	■
CheckMate-9LA vs KEYNOTE-407	■ vs 14,3	■	0,76 [0,54; 1,09]	■
Neutropenia				
CheckMate-9LA vs KEYNOTE-189	■ vs 23,1	■	1,30 [0,84; 1,99]	■
CheckMate-9LA vs KEYNOTE-407	■ vs 14,3	■	0,93 [0,69; 1,26]	■
Trombocytopenia				
CheckMate-9LA vs KEYNOTE-189	■ vs 23,1	■	1,21 [0,67; 2,21]	■
CheckMate-9LA vs KEYNOTE-407	■ vs 14,3	■	1,22 [0,68; 2,19]	■

W badaniu CheckMate-9LA raportowano AE 3–5. stopnia spośród AE ogółem raportowanych u ≥10% pacjentów, z kolei w badaniach KEYNOTE-189 raz KEYNOTE-407 raportowano AE 3–5. stopnia spośród AE ogółem raportowanych u ≥15% pacjentów.

6. Bibliografia

1. AOTMiT. (2016) Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA); wersja 3.0, sierpień 2016. Dostęp: https://www2.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/wytoczne_hta/2016/20160913_Wytoczne_AOTMiT.pdf (5.11.2020).
2. The Cochrane Collaboration. (2019) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6, 2019. Dostęp: <https://training.cochrane.org/handbook/current> (5.11.2020).
3. Higgins J, Savović J, Page M, Elbers R, Sterne J. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial in: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019). Dostęp: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-08> (5.11.2020).
4. riskofbias.info. Risk of bias tools - Current version of RoB2. Dostęp: <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/rob-2-0-tool/current-version-of-rob-2> (5.11.2020).
5. John T, Sakai H, Ikeda S, Cheng Y, Kasahara K, Sato Y, Nakahara Y, Takeda M, Kaneda H, Zhang H, Maemondo M, Minato K, Hisada T, Misumi Y, Satouchi M, i in. (2020) 1311P First-line (1L) nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + chemotherapy (chemo) in Asian patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) from CheckMate 9LA. *Annals of Oncology* 31:S847–S848.
6. Paz-Ares L, Ciuleanu T-E, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, Richardet E, Bennouna J, Felip E, Juan-Vidal O, Alexandru A, Sakai H, Lingua A, Salman P, Souquet P-J, i in. (2021) First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 22(2):198–211.
7. Reck M, Ciuleanu T-E, Dols MC, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, Richardet E, Bennouna J, Felip E, Juan-Vidal O, Alexandru A, Sakai H, Scherpereel A, Lu S, John T, i in. (2020) Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + 2 cycles of platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs 4 cycles chemo as first-line (1L) treatment (tx) for stage IV/recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC): CheckMate 9LA. *JCO* 38(15_suppl):9501–9501.
8. Reck M, Ciuleanu T-E, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, Richardet E, Bennouna J, Cheng Y, Paz-Ares L, Lu S, John T, Padilla B, Sun X, Moisei A, i in. (2020) LBA59 First-line nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) combined with 2 cycles of platinum-based chemotherapy (chemo) vs 4 cycles of chemo in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Patient-reported outcomes (PROs) from CheckMate 9LA. *Annals of Oncology* 31:S1187–S1188.
9. ClinicalTrials.gov. NCT03215706. A Study of Nivolumab and Ipilimumab Combined With Chemotherapy Compared to Chemotherapy Alone in First Line NSCLC (CheckMate 9LA). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03215706> (28.10.2020).
10. EU Clinical Trials Register. EUCTR2017-001195-35. Dostęp: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001195-35 (28.10.2020).
11. EMA. (2020) EMA/CHMP/603938/2020 Yervoy Opdivo assessment report. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ws-1783-epar-assessment-report-variation_en.pdf (7.12.2020).
12. FDA. Opdivo. Full prescribing information. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125554s089lbl.pdf (28.10.2020).
13. Bristol-Myers Squibb Company. Clinical Protocol CA2099LA.

15. Gadgeel SM, Garassino MC, Esteban E, Speranza G, Felip E, Hochmair MJ, Powell SF, Cheng SY, Bischoff H, Peled N, Hui R, Reck M, Kurata T, Garon EB, Boyer MJ, i in. (2019) KEYNOTE-189: Updated OS and progression after the next line of therapy (PFS2) with pembrolizumab (pembro) plus chemo with pemetrexed and platinum vs placebo plus chemo for metastatic nonsquamous NSCLC. *JCO* 37(15_suppl):9013–9013.
16. Gadgeel S, Rodriguez-Abreu D, Felip E, Pinerdi B, Pietanza MC, Garassino MC. (2019) KRAS mutational status and efficacy in KEYNOTE-189: Pembrolizumab (pembro) plus chemotherapy (chemo) vs placebo plus chemo as first-line therapy for metastatic non-squamous NSCLC. *Annals of Oncology* 30(Suppl 11):xi64–xi65.
17. Gadgeel S, Garassino MC, Esteban E, Speranza G, Felip E, Hochmair MJ, Powell S, Cheng SY-S, Bischoff HG, Peled N, Hui R, Reck M, Kurata T, Garon EB, Boyer M, i in. (2019) O.03 KEYNOTE-189: OS Update and Progression After the Next Line of Therapy (PFS2) with Pembrolizumab + Chemotherapy for Metastatic Nonsquamous NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology* 14(11):S1153.

18. Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, Esteban E, Felip E, Domine M, Hui R, Hochmair MJ, Clingan P, Powell SF, Cheng SY-S, Bischoff HG, Peled N, Grossi F, Jennens RR, i in. (2020) Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 38(14):1505–1517.
19. Gandhi L. (2018) Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine* 378:2078–2092.
20. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, Angelis FD, Domine M, Clingan P, Hochmair MJ, Powell S, Cheng SY-S, Bischoff HG, Peled N, Grossi F, Jennens RR, i in. (2018) Abstract CT075: KEYNOTE-189: Randomized, double-blind, phase 3 study of pembrolizumab (pembro) or placebo plus pemetrexed (pem) and platinum as first-line therapy for metastatic NSCLC. *Cancer Res* 78(13 Supplement):CT075–CT075.
21. Garassino MC, Lez EF, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori M, Hospital Universitario Insular De Gran Canaria LP, University of Michigan AA, Hospital Universitario Central de Asturias O, D’ V, Hebron University Hospital V d’ B, Monté C, ré gie Centre GP, Oncology Department and Translational Oncology Division UHFJD, Otto Wagner Hospital V, Sanford Health SF, i in. (2018) Health-related quality of life (HRQoL) in the KEYNOTE-189 study of pembrolizumab (pembro) or placebo (pbo) + pemetrexed (pem) + platinum (plt) for metastatic NSCLC. *J Clin Oncol* 36(Suppl):Abstr 9021.
22. Garassino M, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, Speranza G, Domine M, Hochmair M, Powell S, Cheng S, Bischoff H, Peled N, Reck M, Hui R, Garon E, i in. (2018) PD.1.01 Health-Related Quality of Life with Pembrolizumab or Placebo + Pemetrexed + Platinum in Non-Squamous NSCLC: KEYNOTE-189. *Journal of Thoracic Oncology* 13(9):S155.
23. Garassino M, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, Speranza G, Reck M, Hui R, Boyer M, Cristescu R, Aurora-Garg D, Albright A, Loboda A, Kobie J, Lunceford J, i in. (2019) OA0.06 Evaluation of TMB in KEYNOTE-189: Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Placebo Plus Chemotherapy for Nonsquamous NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology* 14(10):S216–S217.
24. Garassino MC, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, Speranza G, Angelis FD, Domine M, Clingan P, Hochmair MJ, Powell SF, Cheng SY-S, Bischoff HG, Peled N, Grossi F, Jennens RR, i in. (2019) Abstract CT043: Outcomes among patients (pts) with metastatic nonsquamous NSCLC with liver metastases or brain metastases treated with pembrolizumab (pembro) plus pemetrexed-platinum: Results from the KEYNOTE-189 study. *Cancer Res* 79(13 Supplement):CT043–CT043.
25. Garassino MC, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, Speranza G, Angelis FD, Domine M, Clingan P, Hochmair MJ, Powell SF, Cheng SY-S, Bischoff HG, Peled N, Grossi F, Jennens RR, i in. (2019) PD2.02 Pembrolizumab plus Pemetrexed-Platinum for Patients with Metastatic Nonsquamous NSCLC and Liver or Brain Metastases: Results from KEYNOTE-189. *Journal of Thoracic Oncology* 14(11):S1170–S1171.
26. Garassino MC, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, Speranza G, Domine M, Hochmair MJ, Powell S, Cheng SY-S, Bischoff HG, Peled N, Reck M, Hui R, Garon EB, Boyer M, i in. (2020) Patient-reported outcomes following pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum in patients with previously untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-189): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 21(3):387–397.
27. Garassino M, Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Felip E, Esteban E, Speranza G. (2020) Evaluation of blood TMB (bTMB) in KEYNOTE-189: Pembrolizumab (pembro) plus chemotherapy (chemo) with pemetrexed and platinum versus placebo plus chemo as first-line therapy for metastatic nonsquamous NSCLC. *J Clin Oncol* 38(Suppl):abstr 9521.
28. Richard Delmar Hall SMG, University of Virginia C, Karmanos Cancer Institute D, David Geffen School of Medicine at UCLA LA, University of Verona V, Lungen Clinic Grosshansdorf ARCN (ARNC), Merck & Co. I, Dana-Farber Cancer Institute B. (2016) Phase 3 study of platinum-based chemotherapy with or without pembrolizumab for first-line metastatic, nonsquamous non-small cell lung carcinoma (NSCLC): KEYNOTE-189. *J Clin Oncol* 34(Suppl):abstr TPS9104.
29. Hui R. Health-related quality of life (HRQoL) with pembrolizumab or placebo + pemetrexed + platinum in patients with metastatic non-squamous NSCLC: Keynote-189. 2018; 14:47.
30. Rodríguez-Abreu, Garassino MC, Esteban E, Speranza G, Felip E, Domine M, Hochmair MJ, Powell S, Cheng SY-S, Bischoff HG, Peled N, Hui R, Reck M, Garon, Boyer M, i in. KEYNOTE-189 study of pembrolizumab (pembro) plus pemetrexed (pem) and platinum vs placebo plus pem and platinum for untreated, metastatic, nonsquamous NSCLC: Does choice of platinum affect outcomes? *ESMO Asia 2018 Congress*; 2018; 29 (9):ix150–ix169.
31. Rodríguez-Abreu D. 300 - KRAS mutational status and efficacy in KEYNOTE-189: pembrolizumab (pembro) plus chemotherapy (chemo) vs placebo plus chemo as first-line therapy for metastatic non-squamous NSCLC. *ESMO Immuno-Oncology Congress 2019*; 12 grudzień 2019; *Mini Oral session 1*, Abstract 300:
32. Delvys Rodríguez-Abreu SFP, mine Gomez SYC, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil de Gran Canaria U de LP de GC, Sanford Health SF, Department of Respiratory and Critical Care Medicine and Ludwig Boltzmann Institute for COPD and Respiratory Epidemiology V, Karmanos Cancer Institute (currently at University of Michigan AA, Hospital Universitario Central de Asturias O, D&

- HUV, Hebron B, Integré C, Cancé D, Monté RDL, ré, Gie H, pital Charles-Le Moyne GP, i in. (2020) Final analysis of KEYNOTE-189: Pemetrexed-platinum chemotherapy (chemo) with or without pembrolizumab (pembro) in patients (pts) with previously untreated metastatic nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 38(Suppl):abstr 9582.
33. Study of Pemetrexed+Platinum Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With First Line Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-189/KEYNOTE-189) - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02578680> (18.9.2018).
 34. EU Clinical Trials Register. 2015-003694-15. A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Platinum+Pemetrexed Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (KEYNOTE-189). Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-003694-15/IE> (7.1.2021).
 35. FDA. (2020) KEYTRUDA (pembrolizumab) FDA label. KEYNOTE-024, KEYNOTE-042, KEYNOTE-189, KEYNOTE-407. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125514s088lbl.pdf (8.1.2020).
 36. EMA. (2018) Assessment report Keytruda. Procedure No. EMEA/H/C/003820/III/0043. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0043-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
 37. NICE. (2019) TA557. Pembrolizumab with pemetrexed and platinum chemotherapy for untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta557/resources/pembrolizumab-with-pemetrexed-and-platinum-chemotherapy-for-untreated-metastatic-nonsquamous-nonsmallcell-lung-cancer-pdf-82607026911685> (7.1.2021).
 38. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, Hermes B, Çay Şenler F, Csösz T, Fülöp A, Rodríguez-Cid J, Wilson J, Sugawara S, Kato T, Lee KH, i in. (2018) Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 379(21):2040–2051.
 39. Paz-Ares LG, Luft A, Tafreshi A, Gumus M, Mazieres J, Hermes B, Cay Senler F, Fülöp A, Rodriguez-Cid J, Sugawara S, Cheng Y, Novello S, Halmos B, Shentu Y, Kowalski D. (2018) Phase 3 study of carboplatin-paclitaxel/nab-paclitaxel (Chemo) with or without pembrolizumab (Pembro) for patients (Pts) with metastatic squamous (Sq) non-small cell lung cancer (NSCLC). *JCO* 36(15_suppl):105–105.
 40. Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, Bas T, Piperdi B, Halmos B. (2019) Pembrolizumab (pembro) + chemotherapy (chemo) in metastatic squamous NSCLC: Final analysis and progression after the next line of therapy (PFS2) in KEYNOTE-407. *Annals of Oncology* 30(Suppl 5):v918–v919.
 41. Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, Robinson A, Soto Parra H, Mazières J, Hermes B, Cicin I, Medgyasszay B, Rodríguez-Cid J, Okamoto I, Lee S, Ramlau R, Vladimirov V, Cheng Y, i in. (2020) A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. *J Thorac Oncol* 15(10):1657–1669.
 42. Mazières J, Kowalski D, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Laktionov K, Hermes B, Cicin I, Rodríguez-Cid J, Wilson J, Kato T, Ramlau R, Novello S, Reddy S, i in. (2018) LBA62Health-related quality of life (HRQoL) for pembrolizumab or placebo plus carboplatin and paclitaxel or nab-paclitaxel in patients with metastatic squamous NSCLC: Data from KEYNOTE-407. *Ann Oncol* 29(suppl_8):
 43. Mazieres J, Kowalski D, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Laktionov K, Hermes B, Cicin I, Rodríguez-Cid J, Wilson J, Kato T, Ramlau R, Novello S, Reddy S, i in. (2020) Health-Related Quality of Life With Carboplatin-Paclitaxel or nab-Paclitaxel With or Without Pembrolizumab in Patients With Metastatic Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 38(3):271–280.
 44. Kato T, Lee S, Cheng Y, Lee G, Lee K, Luft A, Trigo J, Hui R, Balint B, Robinson A, Okamoto I, Gerstner GJ, Paz-Ares L, Li X, Shentu Y, i in. (2018) Carboplatin-paclitaxel/nab-paclitaxel with or without pembrolizumab in first-line metastatic squamous NSCLC: results from the KEYNOTE-407 East Asia. *Annals of Oncology* 29(suppl9):.
 45. Halmos B, Luft A, Majem M, Hui R, Corre R, Gümüş M, Laktionov K, Hermes B, Çiçin İ, Robinson A, Kato T, Cheng Y, Kowalski D, Li X, Lubiniecki G, i in. (2018) MA10.08 Choice of Taxane and Outcomes in the KEYNOTE-407 Study of Pembrolizumab Plus Chemotherapy for Metastatic Squamous NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology* 13(10):S391.
 46. Garon EB, Halmos B, Rina H, Leigh N, Lee SS, Walsh W, Dragnev K, Piperdi B, Rodriguez LP-A, Shinwari N, Wei Z. (2016) Phase III study of carboplatin-paclitaxel/nab-paclitaxel chemotherapy with or without pembrolizumab for first-line metastatic, squamous non-small cell lung carcinoma: KEYNOTE-407. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 4(1):82.
 47. A Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-407/KEYNOTE-407). NCT02775435. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02775435?term=pembrolizumab+AND+non-small+cell+lung+cancer> (23.5.2016).
 48. A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects

- (KEYNOTE-407). EudraCT_2016-000229-38. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-000229-38/PL> (5.4.2019).
49. EMA. (2019) Assessment report Keytruda. Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0060. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0060-epar-assessment-report-variation_en.pdf (17.4.2019).
50. NICE. (2019) TA600. Pembrolizumab with carboplatin and paclitaxel for untreated metastatic squamous non-small-cell lung cancer. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta600/resources/pembrolizumab-with-carboplatin-and-paclitaxel-for-untreated-metastatic-squamous-nonsmallcell-lung-cancer-pdf-82608889605829> (7.1.2021).

7. Spis tabel i rysunków

Tabele

Tabela 1.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań dla niwolumabu	7
Tabela 2.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań dla pembrolizumabu	7
Tabela 3.	Publikacje włączone do porównania pośredniego dla NIWO + IPI + CTH.....	13
Tabela 4.	Publikacje włączone do porównania pośredniego dla PEMB +/- CTH.....	14
Tabela 5.	Ocena homogeniczności badań CheckMate-9LA, KEYNOTE-189 oraz KEYNOTE-407	16
Tabela 6.	Komparator w badaniach CheckMate-9LA, KEYNOTE-189 oraz KEYNOTE-407.....	17
Tabela 7.	Wyniki dla grup kontrolnych z badań CheckMate-9LA, KEYNOTE-189 oraz KEYNOTE-407	18
Tabela 8.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania pośredniego metodą Büchera NIWO + IPI + CTH vs PEMB + CTH w terapii NDRP	19
Tabela 9.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania pośredniego metodą Büchera NIWO + IPI + CTH vs PEMB + CTH w terapii NDRP	19
Tabela 10.	Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) dla porównania pośredniego metodą Büchera NIWO + IPI + CTH vs PEMB + CTH w terapii NDRP	20
Tabela 11.	Zaprzestanie terapii dla porównania pośredniego metodą Büchera NIWO + IPI + CTH vs PEMB + CTH w terapii NDRP	21
Tabela 12.	Zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania pośredniego metodą Büchera NIWO + IPI + CTH vs PEMB + CTH w terapii NDRP	21
Tabela 13.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane 3–5. stopnia dla porównania pośredniego metodą Büchera NIWO + IPI + CTH vs PEMB + CTH w terapii NDRP.....	22
Tabela 14.	Wynik wyszukania w bazie MEDLINE (przez PubMed).....	30
Tabela 15.	Wynik wyszukania w bazie Embase	32
Tabela 16.	Wynik wyszukania w bazie Cochrane	33
Tabela 17.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych i producentów leków	35
Tabela 18.	Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia	36
Tabela 19.	Wynik wyszukania w bazie MEDLINE (przez PubMed).....	40
Tabela 20.	Wynik wyszukania w bazie Embase	41
Tabela 21.	Wynik wyszukania w bazie Cochrane	42
Tabela 22.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych i producentów leków	43
Tabela 23.	Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia	44

Rysunki

Rysunek 1.	Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA.....	12
Rysunek 2.	Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA.....	14

Aneks A. Wyniki wyszukiwania

A.1. Przeszukanie dla NIWO + IPI + CTH

A.1.1. Strategie wyszukiwania badań

Tabela 14.
Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	nivolumab	5 523	5 719
#2	nivolumab [MeSH Terms]	2 636	2 715
#3	opdivo	5 527	5 724
#4	MDX1106	5 523	5 719
#5	"MDX 1106"	5	5
#6	"MDX-1106"	5	5
#7	ONO4538	5 523	5 719
#8	"ONO 4538"	17	17
#9	"ONO-4538"	17	17
#10	BMS936558	5 530	5 726
#11	"BMS 936558"	24	24
#12	"BMS-936558"	24	24
#13	CMAB819	0	0
#14	"CMAB 819"	0	0
#15	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	5 534	5 731
#16	ipilimumab	3 773	3 864
#17	ipilimumab [MeSH Terms]	1 945	1 975
#18	yervoy	3 775	3 866
#19	MDX010	3 778	3 869
#20	"MDX 010"	24	24
#21	"MDX-010"	24	24
#22	MDX101	2	2
#23	"MDX 101"	3	3
#24	"MDX-101"	3	3
#25	"MDX CTLA 4"	3	3
#26	"MDX CTLA-4"	3	3

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#27	"MDX-CTLA-4"	3	3
#28	IBI310	0	0
#29	"IBI 310"	5	5
#30	"IBI-310"	0	0
#31	BMS734016	3	3
#32	"BMS 734016"	2	2
#33	"BMS-734016"	2	2
#34	strentarga	0	0
#35	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34	3 785	3 876
#36	lung	925 110	931 577
#37	lungs	959 400	966 155
#38	#36 OR #37	959 400	966 155
#39	cancer	4 201 093	4 227 686
#40	cancers	4 201 093	4 227 686
#41	carcinoma	1 005 645	1 011 060
#42	tumor	4 124 712	4 146 885
#43	tumors	4 124 712	4 146 885
#44	tumour	4 124 712	4 146 885
#45	tumours	4 124 712	4 146 885
#46	neoplasm	3 443 184	3 458 695
#47	neoplasms	3 443 184	3 458 695
#48	#39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47	4 766 197	4 796 472
#49	#38 AND #48	400 723	403 973
#50	"Lung Neoplasms" [MeSH Terms]	234 825	236 003
#51	#49 OR #50	408 428	411 682
#52	"non-small cell lung cancer"	58 214	58 980
#53	"non-small cell lung carcinoma"	4 574	4 617
#54	NSCLC	71 665	72 505
#55	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung" [MeSH Terms]	54 103	54 524
#56	#52 OR #53 OR #54 OR #55	78 362	79 283
#57	#51 OR #56	408 990	412 258
#58	#15 AND #35	1 703	1 778
#59	#58 AND #57	336	348
#60	#58 AND #57 Filters: from 2020/10/12 - 3000/12/12	x	10
Data przeszukania: 12 października 2020 roku			
Data aktualizacji: 20 listopada 2020 roku			

Tabela 15.
Wynik wyszukiwania w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	nivolumab AND [embase]/lim	19 112	19 709
#2	'nivolumab'/exp AND [embase]/lim	18 366	18 950
#3	opdivo AND [embase]/lim	685	708
#4	MDX1106 AND [embase]/lim	36	36
#5	'MDX 1106' AND [embase]/lim	323	323
#6	'MDX-1106' AND [embase]/lim	323	323
#7	ONO4538 AND [embase]/lim	99	99
#8	'ONO 4538' AND [embase]/lim	228	229
#9	'ONO-4538' AND [embase]/lim	228	229
#10	BMS936558 AND [embase]/lim	140	140
#11	'BMS 936558' AND [embase]/lim	496	497
#12	'BMS-936558' AND [embase]/lim	496	497
#13	CMAB819 AND [embase]/lim	0	0
#14	'CMAB 819' AND [embase]/lim	0	0
#15	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	19 141	19 738
#16	ipilimumab AND [embase]/lim	14 786	15 103
#17	'ipilimumab'/exp AND [embase]/lim	14 306	14 610
#18	yervoy AND [embase]/lim	785	798
#19	MDX010 AND [embase]/lim	74	74
#20	'MDX 010' AND [embase]/lim	305	305
#21	'MDX-010' AND [embase]/lim	305	305
#22	MDX101 AND [embase]/lim	2	2
#23	'MDX 101' AND [embase]/lim	26	26
#24	'MDX-101' AND [embase]/lim	26	26
#25	'MDX CTLA 4' AND [embase]/lim	4	4
#26	'MDX CTLA-4' AND [embase]/lim	4	4
#27	'MDX-CTLA-4' AND [embase]/lim	4	4
#28	IBI310 AND [embase]/lim	1	1
#29	'IBI 310' AND [embase]/lim	0	0
#30	'IBI-310' AND [embase]/lim	0	0
#31	BMS734016 AND [embase]/lim	5	5
#32	'BMS 734016' AND [embase]/lim	30	30
#33	'BMS-734016' AND [embase]/lim	30	30
#34	strentarga AND [embase]/lim	0	0
#35	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34	14 807	15 124

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#36	lung AND [embase]/lim	1 520 148	1 534 835
#37	lungs AND [embase]/lim	130 361	131 666
#38	#36 OR #37	1 543 010	1 557 955
#39	cancer AND [embase]/lim	3 762 948	3 799 488
#40	cancers AND [embase]/lim	374 617	379 020
#41	carcinoma AND [embase]/lim	1 031 271	1 039 157
#42	tumor AND [embase]/lim	2 310 498	2 332 033
#43	tumors AND [embase]/lim	730 015	736 121
#44	tumour AND [embase]/lim	275 791	277 476
#45	tumours AND [embase]/lim	153 666	154 429
#46	neoplasm AND [embase]/lim	687 069	691 013
#47	neoplasms AND [embase]/lim	161 475	163 044
#48	#39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47	4 920 738	4 965 657
#49	#38 AND #48	601 529	607 814
#50	'lung cancer'/exp AND [embase]/lim	368 772	372 222
#51	#49 OR #50	605 378	611 688
#52	'non-small cell lung cancer' AND [embase]/lim	126 094	127 485
#53	'non-small cell lung carcinoma' AND [embase]/lim	6 205	6 270
#54	nsclc AND [embase]/lim	79 578	80 450
#55	'non-small cell lung cancer'/exp AND [embase]/lim	150 816	152 559
#56	#52 OR #53 OR #54 OR #55	164 076	165 954
#57	#51 OR #56	607 244	613 565
#58	#15 AND #35	8 163	8 433
#59	#58 AND #57	2 921	3 020
#60	#58 AND #57 AND [12-10-2020]/sd	x	98
Data przeszukania: 12 października 2020 roku			
Data aktualizacji: 20 listopada 2020 roku			

Tabela 16.
Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	nivolumab	1 696	1 775
#2	MeSH descriptor: [Nivolumab] explode all trees	427	433
#3	opdivo	93	100
#4	MDX1106	26	28
#5	"MDX 1106"	22	24
#6	"MDX-1106"	22	24

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#7	ONO4538	2	3
#8	"ONO 4538"	68	73
#9	"ONO-4538"	68	73
#10	BMS936558	38	40
#11	"BMS 936558"	134	139
#12	"BMS-936558"	134	139
#13	CMAB819	0	1
#14	"CMAB 819"	0	1
#15	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	1 705	1 784
#16	ipilimumab	1 166	1 210
#17	MeSH descriptor: [ipilimumab] explode all trees	176	180
#18	yervoy	63	65
#19	MDX010	38	40
#20	"MDX 010"	30	31
#21	"MDX-010"	30	0
#22	MDX101	1	2
#23	"MDX 101"	3	4
#24	"MDX-101"	3	4
#25	"MDX CTLA 4"	5	5
#26	"MDX CTLA-4"	5	5
#27	"MDX-CTLA-4"	5	5
#28	IBI310	1	1
#29	"IBI 310"	0	0
#30	"IBI-310"	0	0
#31	BMS734016	28	30
#32	"BMS 734016"	61	63
#33	"BMS-734016"	61	63
#34	strentarga	1	2
#35	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34	1 176	1 220
#36	lung	72 174	73 219
#37	lungs	4 065	4 156
#38	#36 OR #37	73 643	74 729
#39	cancer	179 287	181 735
#40	cancers	11 426	11 589
#41	carcinoma	40 231	40 761

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#42	tumor	63 581	64 610
#43	tumors	22 664	23 090
#44	tumour	63 545	64 575
#45	tumours	22 663	23 089
#46	neoplasm	25 498	25 767
#47	neoplasms	66 889	67 305
#48	#39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47	218 559	221 422
#49	#38 AND #48	28 082	28 472
#50	MeSH descriptor: [Lung Neoplasms] explode all trees	7 641	7 676
#51	#49 OR #50	28 194	28 585
#52	"non-small cell lung cancer"	12 102	12 272
#53	"non-small cell lung carcinoma"	614	622
#54	NSCLC	9 169	9 321
#55	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	4 277	4 300
#56	#52 OR #53 OR #54 OR #55	13 423	13 604
#57	#51 OR #56	28 512	28 906
#58	#15 AND #35	713	754
#59	#58 AND #57	174	184
#60	#58 AND #57 with Cochrane Library publication date from Oct 2020 to present	x	10
Data przeszukania: 12 października 2020 roku			
Data aktualizacji: 20 listopada 2020 roku			

A.1.2. Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych i stron producentów leków

Tabela 17.
Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych i producentów leków

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania/aktualizacji (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania/aktualizacji
Towarzystwa naukowe			
ASCO – American Society of Clinical Oncology https://meetinglibrary.asco.org/	nivolumab AND ipilimumab AND lung opdivo AND yervoy	298/298 (1) 1/1 (0)	27.10.2020/ 20.11.2020
ESMO – The European Society for Medical Oncology http://oncologypro.esmo.org/	nivolumab AND ipilimumab AND lung opdivo AND yervoy	108/87 (2) 10/10 (0)	27.10.2020/ 20.11.2020
PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej https://ptok.pl/strona_glowna	niwolumab AND ipilimumab opdivo AND yervoy	4/4 (0) 3/3 (0)	27.10.2020/ 20.11.2020

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania/aktualizacji (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania/aktualizacji
PUO – Polska Unia Onkologii http://www.puo.pl/	niwolumab AND ipilimumab opdivo AND yervoy	0/0 (0) 0/0 (0)	27.10.2020/ 20.11.2020
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji			
NICE https://www.nice.org.uk/	nivolumab AND ipilimumab opdivo AND yervoy	21/21 (0) 2/2 (0)	27.10.2020/ 20.11.2020
FDA https://www.fda.gov/	nivolumab AND ipilimumab opdivo AND yervoy	93/92 (1) 41/41 (1)	27.10.2020/ 20.11.2020
EMA https://www.ema.europa.eu/	nivolumab AND ipilimumab opdivo AND yervoy	91/91 (0) 52/52 (0)	27.10.2020/ 20.11.2020
CT https://clinicaltrials.gov	nivolumab AND ipilimumab / condition: lung cancer opdivo AND yervoy / condition: lung cancer	74/76 (1) 74/76 (1)	27.10.2020/ 20.11.2020
Rejestr badań EMA https://www.clinicaltrialsregister.eu/	nivolumab AND ipilimumab AND lung opdivo AND yervoy AND lung	26/27 (1) 16/16 (1)	27.10.2020/ 20.11.2020
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach producentów leków			
BMS https://www.bmsstudyconnect.com/us/en/home.html	Types of conditions: Lung Cancer	8/39 (0)	27.10.2020/ 20.11.2020

A.1.3. Badania wykluczone z analizy

Tabela 18.
Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
1.	Ferrara 2019	Metodyka	Protokół dotyczący przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie obejmującego interwencji, brak wyników	Single or combined immune checkpoint inhibitors compared to first-line chemotherapy with or without bevacizumab for people with advanced non-small cell lung cancer	Ferrara R; Imbimbo M; Paget-Bailly S; Malouf R; Calais F; Agazzi GM; Marchal C; Westeel V	Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019; http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013257
2.	Gravara 2020	Metodyka	Praca poglądowa	Chemotherapy and/or immune checkpoint inhibitors in NSCLC first-line setting: What is the best approach?	Gravara, L.D.; Battiloro, C.; Cantile, R.; Letizia, A.; Vitiello, F.; Montesarchio, V.; Rocco, D.	Lung Cancer Management. 2020;9
3.	Hirsh 2017	Metodyka	Publikacja nie spełnia kryteriów Cook'a potwierdzających, że jest to przegląd systematyczny	Checkpoint inhibitors anti PD1/PDL1 in metastatic NSCLC	Hirsh V	Journal of translational medicine. 2017;15:1; http://dx.doi.org/10.1186/s12967-016-1095-2
4.	Hsu 2018	Metodyka	Publikacja nie	Immune checkpoint	Hsu, C.-I.; Yang, J.-	JNCCN Journal

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
			spełnia kryteriów Cook'a potwierdzających, że jest to przegląd systematyczny	inhibitors versus antiangiogenic therapies in advanced non-small cell lung cancer: Bayesian network meta-analysis of severe adverse events	L.; Hung, C.-C.	of the National Comprehensive Cancer Network. 2018;16:582-583
5.	Iafolla 2017	Metodyka	Publikacja nie spełnia kryteriów Cook'a potwierdzających, że jest to przegląd systematyczny	Update on programmed death-1 and programmed death-ligand 1 inhibition in the treatment of advanced or metastatic non-small cell lung cancer	Iafolla, M.A.J.; Juergens, R.A.	Frontiers in Oncology. 2017;7
6.	Rebuzzi 2019	Metodyka	Praca poglądowa	Advances in the prediction of long-term effectiveness of immune checkpoint blockers for non-small-cell lung cancer	Rebuzzi, S.E.; Leonetti, A.; Tiseo, M.; Facchinetti, F.	Immunotherapy. 2019;11:993-1003
7.	Syn 2018	Metodyka	Protokół dotyczący przeprowadzonego przeglądu systematycznego, brak wyników	Immune checkpoint inhibitors plus chemotherapy versus chemotherapy or immunotherapy for first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: a generic protocol	Syn NLX; Roudi R; Wang LZ; Wang L; Loh M; Huang Y; Ou SHI; Soong R; Drilon A; Wee I	Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018; http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013009
8.	Jain 2020	Populacja	Populacja obejmująca pacjentów z różnymi nowotworami analizowana zbiorczo	Risk factors for myocarditis associated with immune checkpoint inhibitors using realworld clinical data	Jain, P.; Bugarin, J.G.; Guha, A.; Jain, C.; Shen, T.; Stanevich, I.; Margevicius, S.P.; Fu, P.; Liu, F.; Nikore, V.; Mangla, A.; De Lima, M.J.G.; Velcheti, V.; Barnholtz-Sloan, J.; Dowlati, A.	Journal of Clinical Oncology. 2020;38
9.	Naqash 2019	Populacja	Brak informacji o linii leczenia NDRP	P1.04-60 Impact of Metastatic Location on Survival in Stage-IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Treated with Immunotherapy	Naqash, A.R.; Jonnalagadda, S.; Macherla, S.; Polsani, S.; Muzaffar, M.; Cherry, C.; Karim, N.A.; Walker, P.	Journal of Thoracic Oncology. 2019;14:S464
10.	Agg 2020	Interwencja	Przegląd systematyczny nieuwzględniający pacjentów leczonych NIWO + IPI + CTH	A network meta-analysis of immunotherapy-based regimens for first-line treatment of advanced non-squamous nonsmall cell lung cancer	Agg, H.; Ndirangu, K.; Muehlenbein, C.; Winfree, K.B.; Zhu, Y.E.; Thom, H.; Tongbram, V.	Journal of Clinical Oncology. 2020;38
11.	Cao 2019	Interwencja	Przegląd systematyczny nieuwzględniający pacjentów leczonych NIWO + IPI + CTH	Rational application of the first-line chemotherapy and immune checkpoint inhibitors in advanced nonsmall cell lung cancer: A meta-analysis	Cao, R.; Ma, J.-T.; Zhang, S.-L.; Sun, L.; Liu, Y.; Zhang, X.-Y.; Jing, W.; Huang, L.-T.; Han, C.-B.	Cancer Medicine. 2019;8:5033-5046

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
12.	Chai 2019	Interwencja	Przegląd systematyczny nieuwzględniający pacjentów leczonych NIWO + IPI + CTH	The Differences in the Safety and Tolerability of Immune Checkpoint Inhibitors as Treatment for Non-Small Cell Lung Cancer and Melanoma: Network Meta-Analysis and Systematic Review.	Chai, Qing-Qing; Du, Jiang-Yang; Zhu, Jun; Wu, Bin	Front Pharmacol. 2019 Oct 24;10:1260. doi: 10.3389/fphar.2019.01260. eCollection 2019; http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2019.01260
13.	Chen 2019	Interwencja	Przegląd systematyczny nieuwzględniający pacjentów leczonych NIWO + IPI + CTH	Comparative efficacy and safety of first-line treatments for advanced non-small cell lung cancer with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis.	Chen, Rui; Hou, Xiaoming; Yang, Liping; Zhao, Da	Thorac Cancer. 2019 Apr;10(4):607-623. doi: 10.1111/1759-7714.12971. Epub 2019 Feb 7; http://dx.doi.org/10.1111/1759-7714.12971
14.	Dafni 2019	Interwencja	Przegląd systematyczny nieuwzględniający pacjentów leczonych NIWO + IPI + CTH	Immune checkpoint inhibitors, alone or in combination with chemotherapy, as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer. A systematic review and network meta-analysis	Dafni, U.; Tsourtli, Z.; Vervita, K.; Peters, S.	Lung Cancer. 2019;134:127-140
15.	Gao 2019	Interwencja	Przegląd systematyczny nieuwzględniający pacjentów leczonych NIWO + IPI + CTH	Impact of clinicopathological features on the efficacy of immune checkpoint inhibitors plus conventional treatment in patients with advanced lung cancer	Gao, G.; Qiao, M.; Liu, H.; Jiang, T.; Zhou, F.; Li, X.; Zhao, C.; Chen, X.; Su, C.; Ren, S.; Zhou, C.	Journal of Thoracic Disease. 2019;11:3794-3807
16.	Liang 2020	Interwencja	Przegląd systematyczny nieuwzględniający pacjentów leczonych NIWO + IPI + CTH	Feasibility and safety of PD-1/L1 inhibitors for non-small cell lung cancer in front-line treatment: a Bayesian network meta-analysis.	Liang, Hengrui; Lin, Guo; Wang, Wei; Huang, Jun; Yang, Yilin; Lan, Yuting; Wang, Runchen; Cui, Fei; Hao, Zhexue; Deng, Hongsheng; Zhao, Shen; Cheng, Bo; Xiong, Shan; Li, Jianfu; Li, Caichen; Liu, Jun; He, Jianxing; Liang, Wenhua	Transl Lung Cancer Res. 2020 Apr;9(2):188-203. doi: 10.21037/tlcr.2020.02.14
17.	Peng 2018	Interwencja	Przegląd systematyczny nieuwzględniający pacjentów leczonych NIWO + IPI + CTH	The efficacy and safety of immune checkpoint inhibitor combination therapy in lung cancer: A systematic review and meta-analysis	Peng, M.; Li, X.; Lei, G.; Weng, Y.M.; Hu, M.X.; Song, Q.B.	OncoTargets and Therapy. 2018;11:7369-7383
18.	Rossi 2019	Interwencja	Przegląd systematyczny nieuwzględniający pacjentów leczonych NIWO + IPI + CTH	PD-L1 for selecting non-small-cell lung cancer patients for first-line immunotherapy combination: A	Rossi, A.; Noia, V.D.; Gkoutakos, A.; D'Argento, E.; Sartori, G.; Vita, E.; Monteverdi, S.; Lombardo, F.;	Immunotherapy. 2019;11:921-930

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
				systematic review and meta-analysis	Iacovelli, R.; Carbognin, L.; Sperduti, I.; Milella, M.; Tortora, G.; Bria, E.; Pilotto, S.	
19.	Shen 2018	Interwencja	Przegląd systematyczny nieuwzględniający pacjentów leczonych NIWO + IPI + CTH	Effectiveness and safety of PD-1/PD-L1 or CTLA4 inh bitors combined with chemotherapy as a first-line treatment for lung cancer: A meta-analysis	Shen, K.; Cui, J.; Wei, Y.; Chen, X.; Liu, G.; Gao, X.; Li, W.; Lu, H.; Zhan, P.; Lv, T.; Lin, D.	Journal of Thoracic Disease. 2018;10:6636-6652
20.	Sui 2018	Interwencja	Przegląd systematyczny nieuwzględniający pacjentów leczonych NIWO + IPI + CTH	Risk of hematologic toxicities with programmed cell death-1 inhibitors in cancer patients: A meta-analysis of current studies	Sui, J.-D.; Wang, Y.; Wan, Y.; Yu, Y.-Z.	Drug Design, Development and Therapy. 2018;12:1645-1657
21.	Thein 2019	Interwencja	Przegląd systematyczny nieuwzględniający pacjentów leczonych NIWO + IPI + CTH	P1.04-78 Efficacy of Checkpoint Inhibitors in Combination with Chemotherapy for First-Line Treatment of Advanced Non-Squamous NSCLC	Thein, K.; Jahan, N.; Sultan, A.; Swarup, S.; Tun, A.; Yendala, R.; Ball, S.; Hlaing, P.; Htut, T.; Rehman, S.; D'Cunha, N.; Hardwicke, F.; Tijani, L.; Awasthi, S.	Journal of Thoracic Oncology. 2019;14:S472-S473
22.	Tun 2019	Interwencja	Przegląd systematyczny nieuwzględniający pacjentów leczonych NIWO + IPI + CTH	Checkpoint inhibitors in combination with chemotherapy for firstline treatment of advanced nonsmall cell lung cancer: A systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials (RCTs)	Tun, A.; Thein, W.L.; Elf ky, A.; Gasperino, J.; Guevara, E.	Journal of Clinical Oncology. 2019;37
23.	Wei 2019	Interwencja	Przegląd systematyczny nieuwzględniający pacjentów leczonych NIWO + IPI + CTH	Efficacy and safety of combination immunotherapy for malignant solid tumors: A systematic review and meta-analysis	Wei, Y.; Du, Q.; Jiang, X.; Li, L.; Li, T.; Li, M.; Fan, X.; Li, Y.; Kariminia, S.; Li, Q.	Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2019;138:178-189
24.	Xu 2018a	Interwencja	Przegląd systematyczny nieuwzględniający pacjentów leczonych NIWO + IPI + CTH	The efficacy and safety of anti-PD-1/PD-L1 antibodies combined with chemotherapy or CTLA4 ant body as a first-line treatment for advanced lung cancer	Xu, X.; Huang, Z.; Zheng, L.; Fan, Y.	International Journal of Cancer. 2018;142:2344-2354
25.	Xu 2018b	Interwencja	Przegląd systematyczny nieuwzględniający pacjentów leczonych NIWO + IPI + CTH	Comparative safety of immune checkpoint inhibitors in cancer: systematic review and network meta-analysis.	Xu, Cheng; Chen, Yu-Pei; Du, Xiao-Jing; Liu, Jin-Qi; Huang, Cheng-Long; Chen, Lei; Zhou, Guan-Qun; Li, Wen-Fei; Mao, Yan-Ping; Hsu, Chiun; Liu, Qing; Lin, Ai-Hua; Tang, Ling-Long; Sun, Ying; Ma, Jun	BMJ. 2018 Nov 8;363:k4226. doi: 10.1136/bmj.k4226; http://dx.doi.org/10.1136/bmj.k4226

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
26.	Zhu 2016	Interwencja	Przegląd systematyczny nieuwzględniający pacjentów leczonych NIWO + IPI + CTH	Anti-PD-1/PD-L1 Therapy as a Promising Option for Non-Small Cell Lung Cancer: a Single arm Meta-Analysis	Zhu, L.; Jing, S.; Wang, B.; Wu, K.; Shenglin, M.A.; Zhang, S.	Pathology and Oncology Research. 2016;22:331-339
27.	Stenhjem 2020	Punkty końcowe	Analiza kosztów związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych m.in. na podstawie wyników badania CheckMate-9LA	Trial-based costs of all-cause adverse events in first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer: Findings from CheckMate-9LA	Stenhjem, D.; Lubinga, S.J.; King, S.B.; Betts, K.A.; Rao, S.; Castriota, F.; Mahin, M.; Orvis, E.; Marathe, S.; Ma, J.	Annals of Oncology. 2020;31:S850-S851

A.2. Przeszukanie dla PEMB + CTH

A.2.1. Strategie wyszukiwania badań

Tabela 19.
Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	pembrolizumab	4 718
#2	"pembrolizumab" [Supplementary Concept]	1 983
#3	lambrolizumab	4 726
#4	MK3475	52
#5	"MK-3475"	50
#6	Keytruda	4 729
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	4 744
#8	lung	933 934
#9	lungs	968 636
#10	#8 OR #9	968 636
#11	cancer	4 237 338
#12	cancers	4 237 338
#13	carcinoma	1 012 934
#14	tumor	4 154 374
#15	tumors	4 154 374
#16	tumour	4 154 374
#17	tumours	4 154 374
#18	neoplasm	3 463 317
#19	neoplasms	3 463 317
#20	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	4 807 543

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#21	#10 AND #20	405 083
#22	"Lung Neoplasms" [Mesh]	236 346
#23	#21 OR #22	412 794
#24	"non-small cell lung cancer"	59 275
#25	"non-small cell lung carcinoma"	4 632
#26	NSCLC	72 825
#27	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung" [Mesh]	54 653
#28	#24 OR #25 OR #26 OR #27	79 632
#29	#23 OR #28	413 373
#30	#7 AND #29	1 535
#31	((("randomized controlled trial") OR (random*) OR (RCT) OR (((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR (single blind) OR (double blind) OR (triple blind) OR (placebo) OR (placebo-controlled) OR (blinding) OR (controlled clinical trial) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR ((random OR randomly) AND (allocation OR allocate*))))))	1 683 284
#32	#30 AND #31	205
Data przeszukania: 7 grudnia 2020 roku		

Tabela 20.
Wynik wyszukiwania w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	pembrolizumab AND [embase]/lim	17 723
#2	'pembrolizumab'/exp AND [embase]/lim	16 991
#3	lambrolizumab AND [embase]/lim	97
#4	mk3475 AND [embase]/lim	253
#5	'mk-3475' AND [embase]/lim	652
#6	keytruda AND [embase]/lim	791
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	17 767
#8	lung AND [embase]/lim	1 539 274
#9	lungs AND [embase]/lim	131 968
#10	#8 OR #9	1 562 449
#11	cancer AND [embase]/lim	3 810 912
#12	cancers AND [embase]/lim	380 495
#13	carcinoma AND [embase]/lim	1 041 578
#14	tumor AND [embase]/lim	2 338 643
#15	tumors AND [embase]/lim	738 146
#16	tumour AND [embase]/lim	278 062
#17	tumours AND [embase]/lim	154 719

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#18	neoplasm AND [embase]/lim	692 113
#19	neoplasms AND [embase]/lim	163 535
#20	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	4 979 606
#21	#10 AND #20	609 958
#22	'lung cancer'/exp AND [embase]/lim	373 549
#23	#21 OR #22	613 846
#24	'non-small cell lung cancer' AND [embase]/lim	128 089
#25	'non-small cell lung carcinoma' AND [embase]/lim	6 288
#26	nslc AND [embase]/lim	80 872
#27	'non-small cell lung cancer'/exp AND [embase]/lim	153 243
#28	#24 OR #25 OR #26 OR #27	166 687
#29	#23 OR #27	613 846
#30	#7 AND #29	7 277
#31	'randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial' OR random* OR rct OR (singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl* AND (blind* OR mask*)) OR (single AND ('blind'/exp OR 'blind')) OR (double AND ('blind'/exp OR 'blind')) OR (triple AND ('blind'/exp OR 'blind')) OR 'placebo'/exp OR 'placebo' OR 'placebo controlled' OR 'blinding'/exp OR 'blinding' OR (controlled AND clinical AND trial) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR (random OR randomly AND (allocation OR allocate*)) AND [embase]/lim	2 076 801
#32	#30 AND #31	1 970
Data przeszukania: 7 grudnia 2020 roku		

Tabela 21.
Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	pembrolizumab	1 603
#2	lambrolizumab	9
#3	MK3475	18
#4	"MK-3475"	317
#5	Keytruda	101
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	1 609
#7	lung	73 961
#8	lungs	4 211
#9	#7 OR #8	75 493
#10	cancer	183 418
#11	cancers	11 701
#12	carcinoma	41 085
#13	tumor	65 260

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#14	tumors	23 329
#15	tumour	65 225
#16	tumours	23 328
#17	neoplasm	26 009
#18	neoplasms	67 790
#19	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	223 456
#20	#9 AND #19	28 739
#21	MeSH descriptor: [Lung Neoplasms] explode all trees	7 718
#22	#20 OR #21	28 852
#23	"non-small cell lung cancer"	12 378
#24	"non-small cell lung carcinoma"	625
#25	NSCLC	9 414
#26	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	4 326
#27	#23 OR #24 OR #25 OR #26	13 724
#28	#22 OR #27	29 174
#29	#6 AND #28	552
#30	#6 AND #28 in Trials	537
Data przeszukania: 7 grudnia 2020 roku		

A.2.2. Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych i stron producentów leków

Tabela 22.
Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych i producentów leków

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania
Towarzystwa naukowe			
ASCO – American Society of Clinical Oncology https://meetinglibrary.asco.org/	pembrolizumab AND lung	853 (12)	07.01.2021
ESMO – The European Society for Medical Oncology http://oncologypro.esmo.org/	pembrolizumab AND lung	344 (16)	07.01.2021
PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej https://ptok.pl/strona_glowna	pembrolizumab	96 (1)	07.01.2021
PUO – Polska Unia Onkologii http://www.puo.pl/	pembrolizumab	0 (0)	07.01.2021
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji			
NICE https://www.nice.org.uk/	pembrolizumab	72 (3)	07.01.2021

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania
FDA https://www.fda.gov/	pembrolizumab AND lung	105 (2)	07.01.2021
EMA https://www.ema.europa.eu/	pembrolizumab	146 (5)	07.01.2021
CT https://clinicaltrials.gov	pembrolizumab / condition: lung cancer	339 (6)	07.01.2021
Rejestr badań EMA https://www.clinicaltrialsregister.eu/	pembrolizumab AND lung	87 (4)	07.01.2021
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach producentów leków			
MSD https://www.merckclinicaltrials.com/	pembrolizumab	168 (0)	07.01.2021

A.2.3. Badania wykluczone z analizy

Tabela 23.
Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
1.	Addeo 2017	Metodyka	Opracowanie wtórne	A new frontier for targeted therapy in NSCLC: clinical efficacy of pembrolizumab in the inhibition of programmed cell death 1 (PD-1).	Addeo, Raffaele	Expert Rev Anticancer Ther. 2017 Mar;17(3):199-201
2.	Awad 2020	Metodyka	Badanie randomizowane II fazy (KEYNOTE-021G)	Long-Term Overall Survival From KEYNOTE-021 Cohort G: Pemetrexed and Carboplatin With or Without Pembrolizumab as First-Line Therapy for Advanced Nonsquamous NSCLC	Awad MM, Gadgeel SM, Borghaei H, Patnaik A, Yang JC-H, Powell SF, Gentzler RD, Martins RG, Stevenson JP, Altan M, Jalal SI, Panwalkar A, Gubens M, Sequist LV, Saraf S, et al.	Journal of Thoracic Oncology 2020 Vol. 16 No. 1: 162–8
3.	Berardi 2019	Metodyka	Praca poglądowa	Keynote-024: Goodbye to chemotherapy?	Berardi, R.	Journal of Thoracic Disease. 2019;11:S428-S432
4.	Borghaei 2017a	Metodyka	Badanie randomizowane II fazy (KEYNOTE-021G)	Pemetrexed-Carboplatin Plus Pembrolizumab as First-Line Therapy for Advanced Nonsquamous NSCLC: KEYNOTE-021 Cohort G Update	Borghaei H, Langer C, Gadgeel S, Papadimitrakopoulou V, Patnaik A, Powell S, Gentzler R, Martins R, Stevenson J,	Journal of Thoracic Oncology 2017, 12(11):S1791

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
					Jalal S, Panwalkar A, Yang JC, Gubens M, Sequist L, Awad M, et al.	
5.	Borghaei 2017b	Metodyka	Badanie randomizowane II fazy (KEYNOTE-021G)	Updated results from KEYNOTE-021 cohort G: A randomized, phase 2 study of pemetrexed and carboplatin (PC) with or without pembrolizumab (pembro) as first-line therapy for advanced nonsquamous NSCLC	Borghaei H, Langer CJ, Gadgeel S, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF, Gentzler RD, Martins RG, Stevenson JP, Jalal SI, Panwalkar A, Yang JC-H, Gubens M, Sequist L, Awad MM, et al.	Ann Oncol 2017, 28(suppl_5)
6.	Borghaei 2017c	Metodyka	Badanie randomizowane II fazy (KEYNOTE-021G)	Updated Results From KEYNOTE -021 Cohort G: A Randomized, Phase II Study of Pemetrexed and Carboplatin With or Without Pembrolizumab As First-Line Therapy for Advanced Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer	Borghaei H.	Abstract LBA49
7.	Borghaei 2018	Metodyka	Badanie randomizowane II fazy (KEYNOTE-021G)	24-Month Overall Survival from KEYNOTE-021 Cohort G: Pemetrexed and Carboplatin with or without Pembrolizumab as First-Line Therapy for Advanced Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer	Borghaei H, Langer CJ, Gadgeel S, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF, Gentzler RD, Martins RG, Stevenson JP, Jalal SI, Panwalkar A, Yang JC-H, Gubens M, Sequist LV, Awad MM, et al.	Journal of Thoracic Oncology 2019, Jan;14(1):124-129
8.	Gadgeel 2015	Metodyka	Opis metodyki badania KEYNOTE-021	Pembrolizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone as first-line therapy for NSCLC	Gadgeel, S.; Gandhi, L.; Borghaei, H.; Socinski, M.A.; Gubens, M.A.; Stevenson, J.; Sequist, L.V.; Yang, J.C.-H.; Papadimitrakopoulou, V.; Bourque, J.; Bachman, R.D.; Ge, J.Y.; Im, E.; Patnaik, A.	Journal of Thoracic Oncology. 2015;10:S428

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
9.	Gentzler 2018	Metodyka	Badanie randomizowane II fazy (KEYNOTE-021G)	24-month overall survival from KEYNOTE-021 cohort G: Pemetrexed-carboplatin plus pembrolizumab as first-line therapy for advanced nonsquamous NSCLC	Ryan D. Gentzler	J Clin Oncol 2018; 36(Suppl):Abstr 9026
10.	Govindan 2017	Metodyka	Badanie randomizowane II fazy (KEYNOTE-021G)	Pemetrexed plus Platinum Chemotherapy with or Without Immunotherapy in Non-Squamous NSCLC: Descriptive Safety Analysis	Govindan R, Borghaei H, He S, Kim JS, Papadimitrakopoulou V.	Journal of Thoracic Oncology 2017; 12(11):S2084–S2085
11.	Huang 2017	Metodyka	Analiza użyteczności	A trial-based euroqol EQ-5D health utility analysis in patients with previously untreated metastatic NSCLC	Huang, M.; Pellissier, J.; Kong, F.	Value in Health. 2017;20:A115
12.	Langer 2016a	Metodyka	Badanie randomizowane II fazy (KEYNOTE-021G)	Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study	Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF, Gentzler RD, Martins RG, Stevenson JP, Jalal SI, Panwalkar A, Yang JC-H, Gubens M, Sequist LV, Awad MM, et al.	The Lancet Oncology 2016; 17(11):1497–1508
13.	Langer 2016b	Metodyka	Badanie randomizowane II fazy (KEYNOTE-021G)	Randomized, phase 2 study of carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab as first-line therapy for advanced NSCLC: KEYNOTE-021 cohort G	Langer C, Gadgeel SM, Borghaei H, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell S, Gentzler RD, Martins RG, Stevenson JP, Jalal SI, Panwalkar A, Yang JC-H, Gubens MA, Sequist LV, Awad MM, et al.	Ann Oncol 2016; 27(suppl_6)
14.	Langer 2017	Metodyka	Opis metodyki badania KEYNOTE-021	Pembrolizumab + carboplatin and pemetrexed as 1st-line therapy for advanced non-small cell lung cancer: keynote-021 cohort g	Langer C; Gadgeel S; Borghaei H; Papadimitrakopoulou V; Patnaik A; Powell S; Gentzler R; Martins R;	Journal of thoracic oncology. 2017;12:S391-S392

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
					Stevenson J; Jalal S; et al.	
15.	Morgensztern 2019	Metodyka	Komentarz redakcyjny do publikacji głównej do badania KEYNOTE-024	KEYNOTE-042 and the role for single agent pembrolizumab in patients with PD-L1 tumor proportion score 1-49%	Morgensztern, D.	Journal of Thoracic Disease. 2019;11:S1963-S1965
16.	Pacheco 2019	Metodyka	Komentarz redakcyjny do publikacji Reck 2019a do badania KEYNOTE-024	Extended follow-up on KEYNOTE-024 suggests significant survival benefit for pembrolizumab in patients with PD-L1 <U+2265>50%, but unanswered questions remain	Pacheco, J.M.; Gao, D.; Ross Camidge, D.	Annals of Translational Medicine. 2019;7:
17.	Pacheco 2020	Metodyka	Komentarz redakcyjny do publikacji głównej do badania KEYNOTE-407	KEYNOTE-407: Changing the way we treat stage IV squamous non-small cell lung cancer	Pacheco, J.M.	Translational Lung Cancer Research. 2020;9:148-153
18.	Papadimitrakopoulou 2017	Metodyka	Badanie randomizowane II fazy (KEYNOTE-021G)	First-line carboplatin and pemetrexed (CP) with or without pembrolizumab (pembro) for advanced nonsquamous NSCLC: Updated results of KEYNOTE-021 cohort G	Papadimitrakopoulou V, Gadgeel SM, Borghaei H, Gandhi L, Patnaik A, Powell SF, Gentzler RD, Martins RG, Stevenson J, Jalal SI, Panwar AW, Yang JC-H, Gubens MA, Sequist LV, Awad MM, et al.	JCO 2017, 35(15_suppl):9094-9094
19.	Riaz 2018	Metodyka	Opracowanie wtórne	Pembrolizumab plus chemotherapy in patients with previously untreated metastatic non-small cell lung cancer without EGFR or ALK mutations is superior to chemotherapy alone	Riaz R; Lande L; Zappetti D	Clinical pulmonary medicine. 2018;25:194-195
20.	Viteri 2020	Metodyka	Komentarz redakcyjny do publikacji głównej do badania KEYNOTE-407	Keynote 407: The combination of pembrolizumab and chemotherapy cracks the shell of squamous cell lung cancer	Viteri, S.; Cabrera-Gálvez, C.; Rosell, R.	Translational Lung Cancer Research. 2020;9:828-832
21.	Zhao 2020	Metodyka	Komentarz redakcyjny do badania KEYNOTE-407	KEYNOTE-407: New hope for the treatment of lung squamous cell carcinoma	Zhao, X.; Wang, J.	Translational Lung Cancer Research. 2020;9:418-420
22.	NCT04267848 2020	Populacja	Pacjenci z NDRP w stadium zaawansowania IB, II lub IIIA po wcześniejszym leczeniu	Testing the Addition of a Type of Drug Called Immunotherapy to the Usual Chemotherapy Treatment for Non-small Cell Lung	NCT04267848	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04267848 . 2020

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
			chirurgicznym	Cancer, ALCHEMIST Chemo-IO Study		
23.	Gadgeel 2016	Interwencja	Dawka PEMB niezgodna z ChPL (2 lub 10 mg/kg; kohorty A-C z badania KEYNOTE-021)	Pembrolizumab (pembro) plus chemotherapy as front-line therapy for advanced NSCLC: KEYNOTE-021 cohorts A-C	Gadgeel SM; Stevenson J; Langer CJ; Gandhi L; Borghaei H; Patnaik A; Villaruz LC; Gubens MA; Hauke RJ; Yang JC-H; et al.	Journal of clinical oncology. 2016;34
24.	Gadgeel 2018	Interwencja	Dawka PEMB niezgodna z ChPL (2 lub 10 mg/kg; kohorty A-C z badania KEYNOTE-021)	Pembrolizumab and platinum-based chemotherapy as first-line therapy for advanced non-small-cell lung cancer: Phase 1 cohorts from the KEYNOTE-021 study.	Gadgeel, Shirish M; Stevenson, James P; Langer, Corey J; Gandhi, Leena; Borghaei, Hossein; Patna k, Amita; Villaruz, Liza C; Gubens, Matthew; Hauke, Ralph; Yang, James Chih-Hsin; Sequist, Lecia V; Bachman, Robert; Saraf, Sanatan; Raftopoulos, Harry; Papadimitrakopoulou, Vassiliki	Lung Cancer. 2018 Nov;125:273-281. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.08.019. Epub 2018 Aug 25.
25.	Papadimitrakopoulou 2015	Interwencja	Dawka PEMB niezgodna z ChPL (2 lub 10 mg/kg; kohorty A-C z badania KEYNOTE-021)	Pembrolizumab (pembro; MK-3475) plus platinum doublet chemotherapy (PDC) as frontline therapy for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): KEYNOTE-021 Cohorts A and C	Papadimitrakopoulou V; Patnaik A; Borghaei H; Stevenson J; Gandhi L; Gubens MA; Yang JC-H; Sequist LV; Ge JY; Bourque J; et al.	Journal of clinical oncology. 2015;33
26.	Langer 2019	Punkty końcowe	Analiza zbiorcza kohort C oraz G z badania KEYNOTE-021 dotycząca gęstości mutacji (TMB, ang. tumour mutational burden)	OA04.05 KEYNOTE-021: TMB and Outcomes for Carboplatin and Pemetrexed With or Without Pembrolizumab for Nonsquamous NSCLC	Langer C; Gadgeel S; Borghaei H; Patnaik A; Powell S; Gentzler R; Yang JC; Gubens M; Sequist L; Awad M; et al.	Journal of thoracic oncology. 2019;14:S216-
27.	Satouchi 2017	Punkty końcowe	Analiza wybranej podgrupy z badania KEYNOTE-024, nie będącej przedmiotem analizy	Japan subset of Phase III study KEYNOTE-024: pembrolizumab for PD-L1 TPS >550%, treatment-naive NSCLC	Satouchi M; Hotta K; Nosaki K; Takahashi T; Nakagawa K; Aoe K; Noguchi K; Shimamoto T; Rangwala R; Brahmer J	Annals of oncology. 2017;28:ix73-

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
28.	Aerts 2020	Inne	Analiza obejmująca wybraną grupę pacjentów z badania KEYNOTE-189 (pacjenci otrzymujący ≥5 cykli PMX, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w obrębie nerek)	Pemetrexed (Pem) with pembrolizumab (Pembro) maintenance: A post hoc subgroup safety analysis of KEYNOTE-189	Aerts, J.; Garon, E.B.; Wang, C.; Muehlenbein, C.; Kim, J.S.; Gadgeel, S.M.	Journal of Clinical Oncology. 2020;38
29.	Borghaei 2019	Inne	Analiza zbiorcza badań KEYNOTE-021G, KEYNOTE-189 oraz KEYNOTE-407, brak oddzielnych wyników dla każdego z badań	OA01.01 Pembrolizumab Plus Chemotherapy for Advanced NSCLC without Tumor PD-L1 Expression: pooled Analysis of KN021G, KN189 and KN407	Borghaei, H.; Langer, C.; Paz-Ares, L.; Rodriguez-Abreu, D.; Papadimitrakopoulou, V.; Garassino, M.; Houghton, B.; Kurata, T.; Cheng, Y.; Lin, J.; Pietanza, C.; Piperdi, B.; Gadgeel, S.	Journal of thoracic oncology. 2019;14:S1124-
30.	Borghaei 2020	Inne	Analiza zbiorcza badań KEYNOTE-021G, KEYNOTE-189 oraz KEYNOTE-407, brak oddzielnych wyników dla każdego z badań	Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with advanced non-small cell lung cancer without tumor PD-L1 expression: A pooled analysis of 3 randomized controlled trials.	Borghaei, Hossein; Langer, Corey J; Paz-Ares, Luis; Rodriguez-Abreu, Delys; Halmos, Balazs; Garassino, Marina C; Houghton, Baerin; Kurata, Takayasu; Cheng, Ying; Lin, Jianxin; Pietanza, M Catherine; Piperdi, Bilal; Gadgeel, Shirish M	Cancer. 2020 Nov 15;126(22):4867-4877. doi: 10.1002/cncr.33142. Epub 2020 Sep 11.
31.	Cheng 2019	Inne	Abstrakt do badania KEYNOTE-407 China extension study, brak publikacji pełnotekstowej do badania	Keynote-407 China Extension study: pembrolizumab (pembro) plus chemotherapy in Chinese patients with metastatic squamous NSCLC	Cheng Y; Zhang L; Hu J; Wang D; Hu C; Zhou J; Wu L; Cao L; Liu J; Zhang H; et al.	Annals of oncology. 2019;30:ix201-ix202
32.	Garon 2019	Inne	Analiza eksploracyjna obejmująca wyłącznie fazę podtrzymującą z badania KEYNOTE-189, w której pacjenci otrzymywali PMX	P1.01-73 An Explorative Analysis of Pemetrexed +/- Pembrolizumab Maintenance from KEYNOTE-189 Versus PARAMOUNT, PRONOUNCE, and JVBL	Garon, E.; Govindan, R.; Papadimitrakopoulou, V.; Wang, C.; Varea, R.; Kim, J.S.; Aerts, J.	Journal of thoracic oncology. 2019;14:S388-
33.	Horinouchi 2019	Inne	Abstrakt do badania	Safety and tolerability of pembrolizumab or	Horinouchi H; Nogami N;	Annals of oncology.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
			KEYNOTE-189 Japan extension study, brak publikacji pełnotekstowej do badania	placebo plus pemetrexed and platinum as first-line therapy in Japanese patients (PTS) with metastatic non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) enrolled in the phase III KEYNOTE-189 study	Saka H; Nishio M; Tokito T; Takahashi T; Kasahara K; Hattori Y; Ichihara E; Adachi N; et al.	2019;30:ii56-ii57
34.	Mansfield 2019	Inne	Analiza zbiorcza badań KEYNOTE-001, KEYNOTE-010, KEYNOTE-024 oraz KEYNOTE-042, brak oddzielnych wyników dla każdego z badań	Outcomes with pembrolizumab (pembro) monotherapy in patients (pts) with PD-L1-positive NSCLC with brain metastases: pooled analysis of KEYNOTE-001, -010, -024, and -042	Mansfield, A.S.; Herbst, R.S.; Castro Jr, G.; Hui, R.; Peled, N.; Kim, D.-W.; Novello, S.; Satouchi, M.; Wu, Y.-L.; Garon, E.B.; Reck, M.; Robinson, A.G.; Samkari, A.; Piperdi, B.; Ebiana, V.; Lin, J.; Mok, T.S.K.	Annals of oncology. 2019;30:v604-v605
35.	NCT03950674 2019	Inne	Raport do badania KEYNOTE-189 Japan extension study, brak publikacji pełnotekstowej do badania	Study of Pemetrexed+Platinum Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With First Line Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-189/KEYNOTE-189)-Japan Extension Study	NCT03950674	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03950674 . 2019
36.	Nosaki 2019a	Inne	Analiza zbiorcza badań KEYNOTE-010, KEYNOTE-024 oraz KEYNOTE-042, brak oddzielnych wyników dla każdego z badań	PR Safety and efficacy of pembrolizumab (Pembro) monotherapy in elderly patients (Pts) with PD-L1-positive advanced NSCLC: pooled analysis from KEYNOTE-010,-024, and-042	Nosaki, K.; Hosomi, Y.; Saka, H.; Baas, P.; De Castro, G.; Reck, M.; Wu, Y.-L.; Brahmer, J.R.; Felip, E.; Sawada, T.; Noguchi, K.; Han, S.R.; Piperdi, B.; Kush, D.A.; Lopes, G.	Annals of oncology. 2019;30:ii39-
37.	Nosaki 2019b	Inne	Analiza zbiorcza badań KEYNOTE-010, KEYNOTE-024 oraz KEYNOTE-042, brak oddzielnych wyników dla każdego z badań	Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in elderly patients with PD-L1-positive advanced non-small-cell lung cancer: pooled analysis from the KEYNOTE-010, KEYNOTE-024, and KEYNOTE-042 studies	Nosaki K; Saka H; Hosomi Y; Baas P; de Castro G; Reck M; Wu Y-L; Brahmer JR; Felip E; Sawada T; et al.	Lung cancer (Amsterdam, Netherlands). 2019;135:188-195
38.	Paz-Ares 2019b	Inne	Analiza w podgrupach z	Pembrolizumab (pembro) plus	Paz-Ares, L.; Langer, C.J.;	Annals of Oncology.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
			badań KEYNOTE-021, KEYNOTE-189 oraz KEYNOTE-407 ze względu na poziom TMB, brak oddzielnych wyników dla poszczególnych ramion PEMB + CTH oraz CTH	platinum-based chemotherapy (chemo) for metastatic NSCLC: Tissue TMB (tTMB) and outcomes in KEYNOTE-021, 189, and 407	Novello, S.; Halmos, B.; Cheng, Y.; Gadgeel, S.M.; Hui, R.; Sugawara, S.; Borghaei, H.; Cristescu, R.; Aurora-Garg, D.; Albright, A.; Loboda, A.; Kobie, J.; Lunceford, J.; Ayers, M.; Lubiniecki, G.M.; Pietanza, M.C.; Piperdi, B.; Garassino, M.C.	2019;30:v917-v918
39.	Powell 2019	Inne	Analiza zbiorcza badań KEYNOTE-021, KEYNOTE-189 oraz KEYNOTE-407, brak oddzielnych wyników dla każdego z badań	Pembrolizumab (pembro) plus platinum-based chemotherapy (chemo) in NSCLC with brain metastases: pooled analysis of KEYNOTE-021, 189, and 407	Powell, S.F.; Rodriguez Abreu, D.; Langer, C.J.; Tafreshi, A.; Paz-Ares, L.; Kopp, H.-G.; Rodriguez-Cid, J.; Kowalski, D.; Cheng, Y.; Kurata, T.; Awad, M.M.; Lin, J.; Zhao, B.; Pietanza, M.C.; Piperdi, B.; Garassino, M.C.	Annals of oncology. 2019;30:v606-v607

Aneks B. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

A.1. Charakterystyka badania CheckMate-9LA

CheckMate-9LA

Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne III fazy w układzie grup równoległych (badanie w toku).

Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo NIWO w skojarzeniu z IPI oraz CTH opartą o pochodne platyny z CTH u wcześniej nieleczonych terapią systemową pacjentów z NDRP w IV stadium zaawansowania.

W ramach badania przeprowadzono 2 analizy pośrednie (IA, *interim analysis*):

- IA1: mediana okresu obserwacji 9,7 mies. (IQR 6,4–12,8, *cut-off*: 3 października 2019 roku)^a,
- IA2: mediana okresu obserwacji 13,2 mies. (IQR 6,4–17,0, *cut-off*: 9 marca 2020 roku)^b; niezależna komisja potwierdziła, że zostało spełnione założenie dotyczące pierwszorzędnego punktu końcowego (80% zgonów) i analizę uznano za finalną.

Kryteria włączenia

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

Kryteria wykluczenia

1) Obecność mutacji EGFR (pacjenci z NDRP o typie histologicznym niepłaskonabłonkowym o nieznanym lub nieokreślonym statusie EGFR wykluczani z badania); 2) Obecność rearanzacji ALK (pacjenci o nieznanym lub nieokreślonym statusie ALK mogli być włączeni do badania); 3) Nielezione przerzuty do OUN (pacjenci z odpowiednio leczonymi przerzutami do OUN, jeśli pod względem neurologicznym przywrócono u nich stan wyjściowy ≥ 2 tyg. przed włączeniem do badania i nie przyjmowali kortykosteroidów albo przyjmowali stałą lub malejącą dawkę kortykosteroidów równoważną $< 10 \text{ mg}$ prednizonu na dobę przez ≥ 2 tyg. przed włączeniem do badania mogli być włączeni do badania); 4) Nowotworowe zapalenie opon mózgowych; 5) Poważna operacja lub uraz przebyty w ciągu < 14 dni przed planowanym leczeniem; 6) Inny nowotwór złośliwy (z wyjątkiem nowotworów skóry innych niż czerniak i nowotworów in situ pęcherza, żołądka, okrężnicy, szyjki macicy, czerniaka lub piersi), chyba że całkowita remisja została osiągnięta ≥ 2 lata przed rozpoczęciem leczenia i nie wymagano ani przewidywano dodatkowego leczenia; 7) Aktywna choroba autoimmunologiczna (pacjenci z cukrzycą typu I, niedoczynnością tarczycy wymagającą jedynie hormonalnej terapii zastępczej, chorobami skóry jak bielactwo nabyte, łuszczyca lub łysienie niewymagającymi leczenia ogólnoustrojowego oraz pacjenci z chorobami bez przewidywanego nawrotu przy braku zewnętrznego czynnika wyzwalającego mogli być włączeni do badania); 8) Schorzenia wymagające immunosupresji układowej kortykosteroidami (odpowiednik $> 10 \text{ mg}$ prednizonu na dobę) lub innymi lekami w ciągu 14 dni od przyjęcia pierwszej dawki leku (w przypadku braku aktywnej choroby autoimmunologicznej dopuszczano użycie steroidów wziewnych lub miejscowych lub odpowiedni ka $> 10 \text{ mg}$ prednizonu na dobę); 9) Śródmiąższowa choroba płuc mogąca mieć wpływ na wykrycie lub podejrzenie toksycznego czynnika związanej z leczeniem; 10) Zakażenie wirusem HIV; 11) Wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C; 12) Neuropatia obwodowa ≥ 2 stopnia; 13) Alergia lub nadwrażliwość na składniki badanego leku; 14) Otrzymał żywej lub atenuowanej szczepionki w ciągu 30 dni od rozpoczęcia leczenia; 15) Jakiegokolwiek schorzenia, które zdaniem badacza zagrażałyby bezpieczeństwu pacjenta lub zakłócały ocenę badanego leku; 16) Niepowodzenie we wzięciu udziału w innym badaniu klinicznym z powodu ujemnego statusu PD-L1; 17) Ciąża i karmienie piersią.

CheckMate-9LA			
POPULACJA	NIWO + IPI + CTH	CTH	
Liczebność grup	361	358	
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)	65 (35–81)	65 (26–86)	
Płeć (% kobiet)	30%	30%	
Rasa (%)	Biała	89%	88%
	Azjatycka	8%	8%
	Czarna	1%	1%
	Inna	1%	2%
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	31%	31%
	1	68%	68%
	Nieznany	<1%	<1%
Palenie tytoniu (%)	Obecnie lub w przeszłości	87%	86%
	Nigdy	13%	14%
Typ histologiczny nowotworu (%)	Płaskonabłonkowy	31%	31%
	Niepłaskonabłonkowy	69%	69%
Ekspresja PD-L1 (%)	Określony poziom ^c	94%	93%
	<1%	40%	39%
	≥1%	60%	61%
	1–49%	38%	32%
	≥50%	22%	29%
Przerzuty (%)	Kości	27%	31%
	Wątroba	19%	24%
	OUN	18%	16%
Pacjenci leczeni wcześniej z powodu raka płuca (stadium inne niż przerzutowe)	7%	6%	
Wcześniejsza terapia (%)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	Leczenie chirurgiczne	30%	25%
	Radioterapia	29%	23%

CheckMate-9LA		
INTERWENCJA		
Schemat leczenia	NIWO + IPI + CTH	CTH
Dawkowanie	<p>NIWO w dawce 360 mg co 3 tyg. podawany w 30 min. infuzji (dzień 1. cyklu 1., 2. oraz 3.)</p> <p>IPI w dawce 1 mg/kg co 6 tyg. podawany w 30 min. infuzji co najmniej po 30 min. od podania NIWO (dzień 1. cyklu 1. oraz 3.)</p> <p>CTH co 3 tyg. (2 cykle, dawkowanie jak w ramieniu CTH) podawana co najmniej po 30 min. od podania NIWO i IPI (dzień 1. cyklu 1. oraz 2.); brak możliwości zastosowania CTH podtrzymującej</p> <p>Stosowanie CTH:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CIS 74/361 (20%), • KAR 284/361 (79%), • PAC 115/361 (32%), • PMX 244/361 (68%) 	<p>CTH co 3 tyg. (4 cykle):</p> <ul style="list-style-type: none"> • niepłaskonabłonkowy NDRP: karboplatyna o docelowej wartości AUC 5 lub 6 podawana w 30 min. infuzji lub cisplatyna w dawce 75 mg/m² podawana w infuzji + pemetreksed w dawce 500 mg/m² podawany w 10 min. infuzji, • płaskonabłonkowy NDRP: karboplatyna o docelowej wartości AUC 6 podawana w 30 min. infuzji + paklitaksel w dawce 200 mg/m² podawany w 180 min. infuzji <p>U pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP dopuszczano możliwość zastosowania CTH podtrzymującej w postaci 500 mg/m² pemetreksedu w 1. dniu każdego 3 tyg. cyklu. (45% pacjentów z grupy kontrolnej; 66% spośród pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP z grupy kontrolnej)</p> <p>Stosowanie CTH:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CIS 75/358 (21%), • KAR 280/358 (78%), • PAC 111/358 (31%), • PMX 239/358 (67%)
Okres leczenia	<p>Mediana czasu leczenia (zakres): IA1: 6,05 mies. [redacted] IA2: 6,1 mies. (0–23,5, IQR 2,7–13,5) Długość leczenia warunkowana liczbą przewidzianych cykli leczenia (2 cykle CTH), leczenie kontynuowane do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnego poziomu toksyczności lub przez maksymalnie 2 lata dla immunoterapii.</p>	<p>Mediana czasu leczenia (zakres): IA1: 2,43 mies. [redacted] IA2: 2,4 mies. (0–24,0, IQR 2,0–5,3) Długość leczenia warunkowana liczbą przewidzianych cykli leczenia (4 cykle CTH) lub leczenie kontynuowane do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnego poziomu toksyczności.</p>
Okres obserwacji	<p>IA1: mediana 10,35 mies.; minimum 8,1 mies. dla przeżycia całkowitego oraz 6,5 mies. dla pozostałych danych</p> <p>IA2: [redacted]; minimum 12,7 mies. dla przeżycia całkowitego oraz 12,2 mies. dla pozostałych danych</p>	<p>IA1: mediana 9,07 mies.; minimum 8,1 mies. dla przeżycia całkowitego oraz 6,5 mies. dla pozostałych danych</p> <p>IA2: [redacted] minimum 12,7 mies. dla przeżycia całkowitego oraz 12,2 mies. dla pozostałych danych</p>

CheckMate-9LA	
Kointerwencje	Dopuszczano możliwość zastosowania kortykosteroidów, doustnej lub dożyłnej difenhydraminy (lub jej odpowiednika), blokera H2, doustnego kwasu foliowego, wstrzyknięcia domięśniowego witaminy B12, premedykacji przeciwwymiotnej, a także bisfosfonianów i inhibitorów RANK-L w celu zapobiegania lub zmniejszenia liczby powłok kostnych u pacjentów z przerzutami do kości
Cross-over	NIE
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> • Jeśli u pacjenta wystąpiła wcześniejsza reakcja na wlew, NIWO oraz IPI mogły być podawane w 60 min. infuzji. • Dawki CTH można było przerwać, opóźnić, zmniejszyć lub odstawić w zależności od tolerancji pacjenta. • Ocena zaprzestania terapii była dokonywana oddzielnie pod kątem NIWO, IPI oraz CTH. Pacjenci mogli zaprzestać terapii IPI i kontynuować leczenie NIWO, pod warunkiem gdy kryteria przerwania terapii były spełnione wyłącznie dla IPI (5% pacjentów). Jeśli jednak zaprzestano stosowania NIWO, pacjenci nie mogli kontynuować leczenia IPI w monoterapii. Pacjenci mogli ponadto zaprzestać terapii NIWO oraz IPI i kontynuować CTH do zakończenia planowanych 2 cykli. Jeśli uczestnik badania spełniał kryteria zaprzestania leczenia, ale badacz nie był w stanie określić czy zdarzenie było związane ze stosowaniem NIWO, IPI czy CTH, pacjent zaprzestawał leczenia całym schematem. • W grupie NIWO + IPI + CTH dozwolone było kontynuowanie terapii po progresji choroby w ocenie badacza zgodnej z definicją RECIST 1.1, pod warunkiem osiągnięcia u pacjenta korzyści klinicznej w ocenie badacza, braku szybkiego postępu choroby, dobrej tolerancji terapii, stabilnego stanu sprawności, gdy leczenie nie opóźniało koniecznej interwencji w celu zapobiegnięcia poważnym powikłaniami (np. przerzutom do OUN) i gdy pacjent wyraził pisemną świadomą zgodę na kontynuację immunoterapii (maksymalny okres leczenia 2 lata dotyczył również leczenia po progresji; brak danych czy taka sytuacja wystąpiła)
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority
I° punkt końcowy	Przeżycie całkowite (OS)
Randomizacja	TAK, randomizacja blokowa (permutowane bloki, wielkość bloku: 4) w układzie 1:1 ze stratyfikacją ze względu na poziom ekspresji PD-L1 ($\geq 1\%$ vs $< 1\%$), płeć oraz typ histologiczny (niepłaskonabłonkowy vs płaskonabłonkowy). Randomizacja z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi IWRS
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe
Zaślepienie	NIE, badanie otwarte
Metoda analizy wyników	Sk: ITT Bp: mITT (pacjenci zrandomizowani, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku)
Utrata z badania n (%)	<p>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 3/361 (1%)</p> <p>Zaprzestanie terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IA1: Ogółem: 237/361 (66%); w tym 150/361 (42%) z powodu progresji choroby, 53/361 (15%) z powodu toksyczności, 2/361 (1%) z powodu zgonu, 24/361 (7%) z powodu AE nie związanych z leczeniem, 4/361 (1%) z powodu decyzji pacjenta, 0/361 (0%) utrata z okresu follow-up, 4/361 (1%) z innych powodów • IA2: Ogółem: 281/361 (78%); w tym 175/361 (48%) z powodu progresji choroby, 65/361 (18%) z powodu toksyczności, 3/361 (1%) z powodu zgonu, 27/361 (7%) z powodu AE nie związanych z leczeniem, 6/361 (2%) z powodu decyzji pacjenta, 0/361 (0%) utrata z okresu follow-up, 5/361 (1%) z <p>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 9/358 (3%)</p> <p>Zaprzestanie terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IA1: Ogółem: 203/358 (58%); w tym 142/358 (41%) z powodu progresji choroby, 21/358 (6%) z powodu toksyczności, 1/358 ($< 1\%$) z powodu zgonu, 23/358 (7%) z powodu AE nie związanych z leczeniem, 10/358 (3%) z powodu decyzji pacjenta, 1/358 ($< 1\%$) utrata z okresu follow-up, 5/358 (1%) z innych powodów • IA2: Ogółem: 221/358 (62%); w tym 160/358 (45%) z powodu progresji choroby, 21/358 (6%) z powodu toksyczności, 1/358 ($< 1\%$) z powodu zgonu, 24/358 (7%) z powodu AE nie związanych z leczeniem, 11/358 (3%) z powodu decyzji pacjenta, 1/358 ($< 1\%$) utrata z okresu follow-up, 3/358 (1%) z innych powodów

CheckMate-9LA		
	innych powodów	
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK	
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	Ogólne ryzyko błędu	Niskie
Sponsor badania	Bristol-Myers Squ bb Company	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu), • przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu), • odpowiedź na leczenie, w tym obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), • czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR, od momentu randomizacji do momentu CR lub PR) i czas jej trwania (DoR, od momentu osiągnięcia CR lub PR do stwierdzenia progresji choroby), • mutacje somatyczne komórek nowotworowych i ich związek z ORR, PFS i OS, • analiza mutacji w komórkach nowotworowych (TMB) przy użyciu DNA wolnego od komórek plazmatycznych i ich związek z ORR, PFS i OS • toksyczność terapii, • jakość życia 	
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji (PFS) – wg kryteriów RECIST 1.1., ocena niezależnej zaślepionej komisji, • odpowiedź na leczenie – wg kryteriów RECIST 1.1., ocena niezależnej zaślepionej komisji, • toksyczność terapii – wg NCI CTCAE, wersja 4.0., • jakość życia – europejski kwestionariusz EQ-5D-3L (ang. <i>European Quality of Life – 5 Dimensions – 3 level</i>) obejmujący wskaźnik użyteczności (ang. <i>utility index, UI</i>) i ocenę jakości życia przy użyciu wizualnej skali analogowej (ang. <i>visual analog scale, VAS</i>) oraz skala objawów raka płuca LCSS (ang. <i>lung cancer symptom score</i>) obejmująca wskaźnik objawowy (ang. <i>average symptom burden index, ASBI</i>) i wskaźnik globalny składający się z 3 domen (ang. <i>3-item global index, 3-IGI</i>) 	

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

a) Mediana okresu obserwacji 10,35 mies. oraz 9,07 mies. odpowiednio w grupach NIWO + IPI + CTH oraz CTH; okres obserwacji: minimum 8,1 mies. dla przeżycia całkowitego oraz 6,5 mies. dla pozostałych danych.

b) [redacted] okres obserwacji: minimum 12,7 mies. dla przeżycia całkowitego oraz 12,2 mies. dla pozostałych danych.

c) U 6% oraz 7% pacjentów odpowiednio w grupach NIWO + IPI + CTH oraz CTH nie udało się określić poziomu ekspresji PD-L1. Odsetki pacjentów z PD-L1 <1%, ≥1%, 1–49% oraz ≥50% przeliczono dla pacjentów z określonym poziomem ekspresji PD-L1 (N = 338 w grupie NIWO + IPI + CTH oraz N = 333 w grupie CTH).

B.1. Charakterystyka badań dla PEMB + CTH

B.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia

Metodyka	KEYNOTE-189	KEYNOTE-407
Informacje ogólne	Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy w układzie grup równoległych, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo PEMB w stałej dawce 200 mg w skojarzeniu ze standardową CTH w porównaniu ze standardową CTH u nieleczonych systemowo pacjentów z niepłaskonabłonkowym przerzutowym NDRP z różnym statusem ekspresji PD-L1, bez mutacji EGFR lub ALK warunkujących wrażliwość.	Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy w układzie grup równoległych, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo PEMB w stałej dawce 200 mg w skojarzeniu ze standardową CTH w porównaniu ze standardową CTH u nieleczonych systemowo pacjentów z przerzutowym płaskonabłonkowym NDRP z różnym statusem ekspresji PD-L1.
Kryteria włączenia	1) Wiek ≥ 18 lat; 2) Potwierdzony patologicznie przerzutowy niepłaskonabłonkowy NDRP z co najmniej 1 mierzalną zmianą wg kryteriów oceny RECIST 1.1; 3) Brak mutacji EGFR lub ALK warunkujących wrażliwość (ang. <i>sensitizing</i>); 4) Brak uprzedniego leczenia systemowego przerzutowego NDRP; 5) Stan sprawności wg ECOG 0–1; 6) Dostarczenie materiału biologicznego ze zmiany nowotworowej do oznaczenia statusu PD-L1.	1) Wiek ≥ 18 lat; 2) Potwierdzony patologicznie przerzutowy SCC (IV stadium zaawansowania zgodnie z kryteriami AJCC 7. edycja); 3) Brak uprzedniego leczenia systemowego przerzutowego SCC; 4) Stan sprawności wg ECOG 0–1; 5) Obecność co najmniej 1 mierzalnej zmiany wg kryteriów oceny RECIST 1.1.; 6) Dostarczenie materiału biologicznego ze zmiany nowotworowej do oznaczenia statusu PD-L1.
Kryteria wykluczenia	1) Obecność objawowych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego; 2) Niezakaźne ogólne zapalenie płuc (ang. <i>pneumonitis</i>) w wywiadzie, które wymagało leczenia glikokortykosteroidami; 3) Aktywna choroba autoimmunologiczna; 4) Uprzednie leczenie systemowymi terapiami immunosupresyjnymi; 5) Uprzednia radioterapia płuc w dawce 30 Gy w ciągu 6 miesięcy poprzedzających badanie (z uwagi na zwiększone ryzyko wystąpienia ogólnego zapalenia płuc (ang. <i>pneumonitis</i>)).	1) Obecność objawowych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego; 2) Niezakaźne zapalenie płuc (ang. <i>pneumonitis</i>) w wywiadzie, które wymagało leczenia glikokortykoidami; 3) Aktywna choroba autoimmunologiczna; 4) Uprzednie leczenie systemowymi terapiami immunosupresyjnymi.

B.1.2. Metodyka

Metodyka	KEYNOTE-189	KEYNOTE-407
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA	IIA
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>	<i>Superiority</i>
Analizy pośrednie (IA): mediana okresu obserwacji (data cutoff)	<ul style="list-style-type: none"> • IA1: 10,5 mies. (8 listopada 2017 roku), • IA2: 18,7 mies. (21 września 2018 roku), • IA3: 23,1 mies. (21 września 2018 roku)^a • IA4: 31 mies. (20 maja 2019 roku) – analiza końcowa 	<ul style="list-style-type: none"> • IA1: 7,7 mies. (27 października 2018 roku), • IA2: 7,8 mies. (3 kwietnia 2018 roku) • IA3: 14,3 mies. (9 maja 2019 roku)
I° punkt końcowy	OS, PFS	OS, PFS
Randomizacja	TAK; centralna z wykorzystaniem IVRS i IWRS w układzie 2:1 ze stratyfikacją według statusu ekspresji PD-L1 ($\geq 1\%$ vs $< 1\%$), związku platyny stosowanego w schemacie leczenia (CIS vs KAR), statusu palenia tytoniu/papierosów (nigdy vs obecnie lub w przeszłości)	TAK; centralna z wykorzystaniem IVRS i IWRS w układzie 1:1 ze stratyfikacją według statusu ekspresji PD-L1 ($\geq 1\%$ vs $< 1\%$), taksanu stosowanego w schemacie leczenia (PAC vs nab-PAC), regionu geograficznego/miejsca rekrutacji pacjentów (Wschodnia Azja vs reszta świata)

Metodyka	KEYNOTE-189	KEYNOTE-407
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	Prawidłowe
Zaślepienie	TAK, badanie podwójnie zaślepienie (<i>double-blind</i>)	TAK, badanie podwójnie zaślepienie (<i>double-blind</i>)
Metoda analizy wyników	Sk: ITT; Bp: mITT (pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę przypisanego schematu terapii).	Sk: ITT; Bp: mITT (pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę przypisanego schematu terapii).
Utrata z badania n (%)	<p>IA1:</p> <p>Utrata z badania ogółem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PEMB + CTH: 273/410 (67%): <ul style="list-style-type: none"> ○ 5/410 (1%) nieotrzymanie zaplanowanego leczenia, ○ 268/405 (66%) zaprzestanie terapii; • CTH: 170/206 (83%): <ul style="list-style-type: none"> ○ 4/206 (2%) nieotrzymanie zaplanowanego leczenia, ○ 166/202 (82%) zaprzestanie terapii. <p>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PEMB + CTH: 5/410 (1%) – AE 2/410 (<1%), progresja choroby 1/410 (<1%), zgon 1/410 (<1%), naruszenie protokołu 1/410 (<1%); <ul style="list-style-type: none"> ○ PEMB + CIS + PMX: 2/113 (2%) ○ PEMB + KAR + PMX: 3/297 (1%) • CTH: 4/206 (2%) – wycofanie zgody na udział w badaniu 2/206 (1%), naruszenie protokołu 1/206 (<1%), decyzja lekarza 1/206 (<1%); <ul style="list-style-type: none"> ○ CIS + PMX: 1/58 (2%) ○ KAR + PMX: 3/148 (2%) <p>Zaprzestanie terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PEMB + CTH: 268/405 (66%) – radiologiczna progresja choroby 150/405 (37%), AE 78/405 (19%), wycofanie zgody 16/405 (4%), kliniczna progresja choroby 11/405 (3%), decyzja lekarza 9/405 (2%), zastosowanie nowej terapii przeciwnowotworowej 4/405 (1%); • CTH: 166/202 (82%) – radiologiczna progresja choroby 119/202 (59%), AE 21/202 (10%), wycofanie zgody 8/202 (4%), kliniczna progresja choroby 13/202 (6%), decyzja lekarza 3/202 (1%), zastosowanie nowej terapii przeciwnowotworowej 2/202 (1%) <p>IA2: bd</p> <p>IA3:</p> <p>Zaprzestanie terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PEMB + CTH: 352/405 (87%) • CTH: 199/202 (99%) <p>IA4: bd</p>	<p>IA1: bd</p> <p>IA2:</p> <p>Utrata z badania ogółem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PEMB + CTH: 157/278 (56%): <ul style="list-style-type: none"> ○ 0/278 (0%) nieotrzymanie zaplanowanego leczenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 0/169 (0%) leczonych PEMB + KAR + PAC, ▪ 0/109 (0%) leczonych PEMB + KAR + nab-PAC, ○ 157/278 (56%) zaprzestanie terapii; • CTH: 209/281 (74%): <ul style="list-style-type: none"> ○ 1/281 (<1%) nieotrzymanie zaplanowanego leczenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 0/167 (0%) leczonych KAR + PAC, ▪ 1/114 (1%) leczonych KAR + nab-PAC, ○ 208/280 (74%) zaprzestanie terapii <p>Zaprzestanie terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PEMB + CTH: 157/278 (56%) – radiologiczna progresja choroby 86/278 (31%), AE 48/278 (17%), kliniczna progresja choroby 13/278 (5%), decyzja lekarza 5/278 (2%), wycofanie zgody 5/278 (2%), utrata z okresu obserwacji 0/278 (0%); • CTH: 208/280 (74%) – radiologiczna progresja choroby 140/280 (50%), AE 25/280 (9%), kliniczna progresja choroby 26/280 (9%), decyzja lekarza 6/280 (2%), wycofanie zgody 9/280 (3%), utrata z okresu obserwacji 2/280 (<1%) <p>IA3:</p> <p>Zaprzestanie terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PEMB + CTH: 215/278 (77%) • CTH: 273/280 (98%)
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK	TAK
Sponsor badania	Merck	Merck Sharp & Dohme

Metodyka	KEYNOTE-189	KEYNOTE-407
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu), • przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby zweryfikowanej centralnie w procesie niezależnej, zaślepionej oceny radiologicznej lub do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu, w zależności od tego które zdarzenie wystąpi jako pierwsze), • odpowiedź na leczenie i czas jej trwania (czas od stwierdzenia CR/PR do momentu progresji choroby lub zgonu), • jakość życia, • bezpieczeństwo terapii 	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu), • przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby zweryfikowanej centralnie w procesie niezależnej, zaślepionej oceny radiologicznej lub do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu, w zależności od tego które zdarzenie wystąpi jako pierwsze), • odpowiedź na leczenie i czas jej trwania (czas od stwierdzenia CR/PR do momentu progresji choroby lub zgonu), • jakość życia, • bezpieczeństwo terapii
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • PFS, odpowiedź na leczenie oceniana i czas jej trwania wg RECIST 1.1. (niezależna i zaślepiona centralna ocena radiologiczna); • Jakość życia (kwestionariusz EORTC QLQ-C30 i QLQ-LC13); • Zdarzenia niepożądane oraz nieprawidłowości laboratoryjne oceniane wg NCI CTCAE, wersja 4.0. 	<ul style="list-style-type: none"> • PFS, odpowiedź na leczenie oceniana i czas jej trwania wg RECIST 1.1. (niezależna i zaślepiona centralna ocena radiologiczna); • Jakość życia (kwestionariusz EORTC QLQ-C30 i QLQ-LC13); • Zdarzenia niepożądane oraz nieprawidłowości laboratoryjne oceniane wg NCI CTCAE, wersja 4.03.

a) Zarówno dla IA2, jak i IA3 podano tą samą datę cutoff 21 września 2018 roku (publikacje Gadgeel 2019a, Gadgeel 2019c oraz Gadgeel 2020).

B.1.3. Populacja

Populacja	KEYNOTE-189		KEYNOTE-407		
	PEMB + CTH	CTH	PEMB + CTH	CTH	
Liczebność grup	410	206	278	281	
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)	65,0 (34,0–84,0)	63,5 (34,0–84,0)	65 (29–87)	65 (36–88)	
Płeć (% kobiet)	38%	47%	21%	16%	
Stopień zaawansowania (%)	IIIA	0%	0%	0%	
	IIIB	0%	0%	0%	
	IV	100%	100%	100%	100%
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	45%	39%	26%	32%
	1	54%	61%	74%	68%
	2	<1%	0%	0%	0%
Miejsce rekrutacji pacjentów (%) / region of enrollment	Azja Wschodnia	1%	3%	19%	19%
	Europa	59%	64%		
	Ameryka Północna	27%	22%	81%	82%
	Inny region	13%	11%		
Pochodzenie etniczne (%) / ethnic origin	Rasa biała	bd	bd	bd	bd
	Rasa azjatycka	bd	bd	bd	bd
	Rasa czarna lub pochodzenie afrykańskie/amerykańskie	bd	bd	bd	bd
	Inne	bd	bd	bd	bd

Populacja		KEYNOTE-189		KEYNOTE-407	
		PEMB + CTH	CTH	PEMB + CTH	CTH
Palenie tytoniu (%)	Obecnie lub w przeszłości	88%	88%	92%	93%
	Nigdy	12%	12%	8%	7%
Typ histologiczny nowotworu (%)	Płaskonabłonkowy	0%	0%	98%	98%
	Niepłaskonabłonkowy	100% ^a	100% ^a	2% ^c	3% ^c
Ekspresja PD-L1 (%)	<1%	31%	31%	34%	35%
	≥1%	63%	62%	63%	63%
	1–49%	31%	28%	37%	37%
	≥50%	32%	34%	26%	26%
	Brak możliwości oceny	6% ^b	7% ^b	3% ^b	2% ^b
Przerzuty (%)	Kości	bd	bd	bd	bd
	Wątroba	bd	bd	bd	bd
	OUN/mózg	18%	17%	7%	9%
Wcześniejsza terapia (%)	CTH adjuwantowa	6%	7%	2%	3%
	CTH neoadjuwantowa	1%	3%		
	Definitywna chemioradioterapia	bd	bd	bd	bd
	Leczenie chirurgiczne	bd	bd	bd	bd
	Radioterapia	7%	10%	6%	8%

a) W tym gruczolakorak u 96% w obu grupach, NDRP nieokreślony (NOS, ang. *not otherwise specified*) u 2% w obu grupach oraz inne typy histologiczne u 2% w obu grupach (inne typy obejmują: raka wielkokomórkowego u 5 pacjentów w grupie PEMB + CTH i 2 pacjentów w grupie CTH, raka gruczolowo-płaskonabłonkowego u 2 pacjentów w grupie CTH i inne raki niepłaskonabłonkowe u 1 pacjenta w grupie PEMB + CTH).

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

c) Rak gruczolowo-płaskonabłonkowy (*adenosquamous*). Do badania kwalifikowali się pacjenci z mieszanym podtypem histologicznym NDRP, jeśli w badanej próbce znajdował się komponent płaskonabłonkowy.

B.1.4. Interwencja

Interwencja	KEYNOTE-189	KEYNOTE-407
Schemat leczenia i dawki w grupie PEMB + CTH	<ul style="list-style-type: none"> PEMB w stałej dawce 200 mg podawany i.v. we wlewie w 1. dniu cyklu (cykl trwał 3 tyg.) przez maksymalnie 35 cykli/do progresji choroby; Schemat CTH przez cztery cykle w skojarzeniu z PEMB, a następnie PMX w ramach terapii podtrzymującej do progresji choroby, analogicznie jak opisano poniżej 	<ul style="list-style-type: none"> PEMB w stałej dawce 200 mg podawany i.v. we wlewie w 1. dniu cyklu (cykl trwał 3 tyg.) przez maksymalnie 35 cykli; Schemat CTH przez cztery cykle, analogicznie jak opisano poniżej
Schemat leczenia i dawki w grupie CTH	<ul style="list-style-type: none"> PLC (sól fizjologiczna) podawane i.v. we wlewie w 1. dniu cyklu (cykl trwał 3 tyg.) przez maksymalnie 35 cykli/do progresji choroby; Schemat CTH przez cztery cykle w skojarzeniu z PLC, a następnie PMX w ramach terapii podtrzymującej do progresji choroby, analogicznie jak opisano poniżej: <ul style="list-style-type: none"> w ramach standardowego leczenia, pacjent dostawał jedną z pochodnych platyny, wybór zależał od badacza prowadzącego (ang. <i>investigator</i>), CIS (75 mg/m²)/KAR (AUC 5 mg/min) + PMX (500 mg/m²) podawane i.v. we wlewie w 1. dniu cyklu (cykl trwał 3 tyg.) przez cztery cykle; a następnie PMX w ramach terapii podtrzymującej (500 mg/m² co 3 tygodnie) do progresji choroby 	<ul style="list-style-type: none"> PLC (sól fizjologiczna) podawane i.v. we wlewie w 1. dniu cyklu (cykl trwał 3 tyg.) przez maksymalnie 35 cykli; Schemat CTH przez cztery cykle: <ul style="list-style-type: none"> KAR (AUC 6 mg/min) + PAC (200 mg/m²/p.c.) podawane i.v. we wlewie w 1. dniu cyklu (cykl trwał 3 tyg.) przez cztery cykle lub KAR (AUC 6 mg/min) podawana i.v. we wlewie w 1. dniu cyklu + nab-PAC (100 mg/m²/p.c.) podawany i.v. we wlewie w 1., 8., 15. dniu cyklu (cykl trwał 3 tyg.) przez cztery cykle
Okres leczenia	<p>Średnia czasu leczenia (SD):</p> <p>IA1:</p> <ul style="list-style-type: none"> w ramieniu PEMB + CTH: 7,4 mies. (4,7), leczenie otrzymywało 34% chorych, w ramieniu CTH: 5,4 mies. (4,3), leczenie otrzymywało 17% chorych <p>IA2: bd</p> <p>IA3:</p> <ul style="list-style-type: none"> w ramieniu PEMB + CTH: 9,8 mies. (7,8), leczenie otrzymywało 14% chorych, w ramieniu CTH: 6,2 mies. (5,7), leczenie otrzymywało 3% chorych <p>IA4:</p> <ul style="list-style-type: none"> w ramieniu PEMB + CTH: bd, leczenie otrzymywało 4% chorych, w ramieniu CTH: bd, leczenie otrzymywało <1% chorych 	<p>Średnia czasu leczenia (SD):</p> <p>IA1: bd</p> <p>IA2:</p> <ul style="list-style-type: none"> w ramieniu PEMB + CTH: 6,3 mies. (4,1), leczenie otrzymywało 44% chorych, w ramieniu CTH: 4,7 mies. (3,5), leczenie otrzymywało 26% chorych, <p>IA3:</p> <ul style="list-style-type: none"> w ramieniu PEMB + CTH: bd, leczenie otrzymywało 14% chorych, w ramieniu CTH: bd, leczenie otrzymywało 2% chorych,
Okres obserwacji	<p>Mediana okresu obserwacji (zakres):</p> <p>IA1: 10,5 mies. (0,2–20,4)</p> <p>IA2: 18,7 mies. (bd)</p> <p>IA3: 23,1 mies. (18,6–30,9)</p> <p>IA4: 31 mies. (26,5–38,8)</p>	<p>Mediana okresu obserwacji (zakres):</p> <p>IA1: 7,7 mies. (0,4–13,9)</p> <p>IA2: 7,8 mies. (0,1–19,1)</p> <p>IA3: 14,3 mies. (0,1–31,3)</p>
Kointerwencje	<p>Wszyscy pacjenci otrzymywali premedykację kwasem foliowym, witaminą B12 oraz glikokortykosteroidami zgodnie z lokalnymi wytycznymi w przypadku stosowania PMX</p>	<ul style="list-style-type: none"> PAC: premedykacja glikokortykoidami, lekami przeciwhistaminowymi typu 1 (H1-blokery) oraz typu 2 (H2-blokery) zgodnie z obowiązującymi wytycznymi, nab-PAC: nie wymagana premedykacja jak w terapii PAC.

Interwencja	KEYNOTE-189	KEYNOTE-407
Cross-over	<p>TAK</p> <p>Pacjenci w ramieniu CTH, którzy doświadczyli progresji choroby zweryfikowanej centralnie w procesie niezależnej, zaślepionej oceny radiologicznej, mogli rozpocząć monoterapię PEMB</p> <p>IA1: 67/206 (33%) z ramienia CTH do PEMB; dodatkowo 18 pacjentów (9%) otrzymało immunoterapię poza badaniem, co dało w efekcie wskaźnik terapii naprzemiennych (<i>crossover rate</i>) na poziomie 41% w populacji ITT oraz 50% wśród 170 pacjentów, którzy zaprzestali wszystkich leków stosowanych w badaniu (wskaźnik terapii naprzemiennych (<i>crossover rate</i>) był porównywalny we wszystkich podgrupach niezależnie od statusu ekspresji PD-L1); u 31% pacjentów w ramieniu PEMB + CTH oraz 47% pacjentów w ramieniu CTH zastosowano co najmniej jedną kolejną terapię przeciwnowotworową</p> <p>IA2: bd</p> <p>IA3: 84/206 (41%) z ramienia CTH do PEMB; ogółem 111 pacjentów (54%) otrzymało jakąkolwiek immunoterapię PD-1/PD-L1 w ramach badania lub poza badaniem, co dało w efekcie wskaźnik terapii naprzemiennych (<i>crossover rate</i>) na poziomie 54% w populacji ITT</p> <p>IA4: 84/206 (41%) z ramienia CTH do PEMB</p>	<p>TAK</p> <p>Pacjenci w ramieniu CTH, którzy doświadczyli progresji choroby zweryfikowanej centralnie w procesie niezależnej, zaślepionej oceny radiologicznej, mogli rozpocząć monoterapię PEMB</p> <p>IA1: 75/208 (36%) z ramienia CTH do PEMB; dodatkowo 14 pacjentów (9%) otrzymało immunoterapię PD-1/PD-L1 poza badaniem, co dało w efekcie wskaźnik terapii naprzemiennych (<i>crossover rate</i>) na poziomie 32% w populacji ITT oraz 43% wśród 208 pacjentów, którzy zaprzestali wszystkich leków stosowanych w badaniu.</p> <p>IA2: bd</p> <p>IA3: 114/208 (55%) ramienia CTH do PEMB; dodatkowo 29 pacjentów (14%) otrzymało immunoterapię PD-1/PD-L1 poza badaniem, co dało w efekcie wskaźnik terapii naprzemiennych (<i>crossover rate</i>) na poziomie 51% w populacji ITT</p>
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> Długość leczenia warunkowana była liczbą przewidzianych cykli leczenia w danym ramieniu lub leczenie trwało do momentu wystąpienia radiologicznej progresji choroby, niedopuszczalnej toksyczności, wycofania zgody na badanie przez pacjenta lub decyzji badacza. W przypadku gdy toksyczność terapii została przypisana jednej ze składowych terapii możliwe było odstawianie składowej terapii powodującej toksyczność schematu terapii 	<ul style="list-style-type: none"> Długość leczenia warunkowana była liczbą przewidzianych cykli leczenia w danym ramieniu lub leczenie trwało do momentu wystąpienia radiologicznej progresji choroby, niedopuszczalnej toksyczności, wycofania zgody na badanie przez pacjenta lub decyzji badacza. W przypadku gdy toksyczność terapii została przypisana jednej ze składowych terapii możliwe było odstawianie składowej terapii powodującej toksyczność schematu terapii. Pacjenci, u których stwierdzono radiologiczną progresję choroby, ale którzy byli klinicznie stabilni mogli kontynuować przypisane leczenie według uznania badacza do momentu potwierdzenia progresji choroby w kolejnym badaniu obrazowym wykonanym co najmniej 28 dni po ocenie obrazowania pierwotnie wskazującego na progresję choroby. Pacjenci w ramieniu PEMB + CTH, którzy doświadczyli radiologicznej progresji choroby przy równocześnie stwierdzonej klinicznej korzyści z terapii, mogli kontynuować leczenie monoterapią PEMB (niezaślepioną część badania). PEMB w monoterapii zastosowano u 12/278 (4%) pacjentów, którzy ulegli radiologicznej progresji w ramach schematu PEMB + CTH

B.1.5. Skrócona ocena wiarygodności

Ocena w skali Cochrane (RoB2)	KEYNOTE-189	KEYNOTE-407
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie	Niskie
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie	Niskie
Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie	Niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie	Niskie

Ocena w skali Cochrane (RoB2)	KEYNOTE-189	KEYNOTE-407
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie	Niskie
Ogólne ryzyko błędu	Niskie	Niskie

B.2. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań włączonych do analizy

B.2.1. Badanie CheckMate-9LA

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	CheckMate-9LA
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/> • Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych <input type="checkbox"/> • Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych <input type="checkbox"/> • Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	NIWO + IPI + CTH
Komparator:	CTH
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	I-rzędowy punkt końcowy: Przeżycie całkowite (OS)
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	HR = 0,69 95%CI [0,55; 0,87]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/> • do oceny efektu wyn kającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) <input type="checkbox"/> • do oceny efektu wyn kającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/> stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem <input type="checkbox"/> niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy <input type="checkbox"/> nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania <input checked="" type="checkbox"/> Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano) <input checked="" type="checkbox"/> Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania <input checked="" type="checkbox"/> Protokół badania <input type="checkbox"/> Plan analizy statystycznej (SAP) <input checked="" type="checkbox"/> Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov) <input type="checkbox"/> Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register) <input type="checkbox"/> "Szara literatura" (np. niepublikowane prace) <input checked="" type="checkbox"/> Abstrakty konferencyjne dot. badania <input checked="" type="checkbox"/> Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) <input type="checkbox"/> Wniosek do komisji etyki badań <input type="checkbox"/> Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research) <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja z badaczem <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja ze sponsorem	

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja w układzie 1:1, ze stratyfikacją ze względu na poziom ekspresji PD-L1 (≥1% vs <1%), płeć oraz typ histologiczny (niepłaskonabłonkowy vs płaskonabłonkowy) z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi IWRS	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Brak zaślepienia	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Wszyscy pacjenci przyjmowali leczenie zgodnie z przydziałem	N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT, nieotrzymanie zaplanowanego leczenia u 1% oraz 3% pacjentów odpowiednio z grup NIWO + IPI + CTH oraz CTH, prawidłowy opis przyczyn utraty z badania	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Przeżycie całkowite oceniane jako przeżycie od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach	N

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

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

B.2.2. Badanie KEYNOTE-189

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-rzędowy punkt końcowy:
Przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie wolne od progresji (PFS)

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

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

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

- do oceny efektu wyn kającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- do oceny efektu wyn kającego 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 wyn kami 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 centralna w układzie 2:1 z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi IWRS oraz IWRS, ze stratyfikacją ze względu na status ekspresji PD-L1 ($\geq 1\%$ vs $< 1\%$), związek platyny stosowany w schemacie leczenia (CIS vs KAR) oraz status palenia tytoniu (nigdy vs obecnie lub w przeszłości)	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Występowała istotna statystycznie różnica między grupami odnośnie do odsetka mężczyzn (p = 0,04) w charakterystyce wyjściowej populacji badania (62% vs 53% mężczyzn odpowiednio w grupach PEMB + CTH vs CTH). Nie było istotnych statystycznie różnic między grupami w pozostałych składowych charakterystyki wyjściowej populacji badania przy dwustronnym poziomie alfa wynoszącym 0,05.	PN
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepienie, PLC identyczne z ocenianą interwencją.	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Pacjenci, badacze i wszystkie osoby zaangażowane w proces przebiegu badania lub analizę danych byli zaślepieni	N
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	-	ND
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT, nieotrzymanie zaplanowanego leczenia u 1% oraz 2% pacjentów odpowiednio z grup PEMB + CTH oraz CTH, prawidłowy opis przyczyn utraty z badania	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	OS oraz PFS oceniane poprawnie, niezależna zaślepią centralna ocena radiologiczna zgodna z kryteriami RECIST 1.1.	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkty końcowe mierzono w ten sam sposób w obu grupach	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Pacjenci, badacze i wszystkie osoby zaangażowane w proces przebiegu badania lub analizę danych byli zaślepieni	N
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezależne dane?	Ocenę I-rzędowego punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z protokołem, wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa. Podano jasne definicje, skale oraz punkty czasowe, dla których przedstawiono wyniki	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

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

B.2.3. Badanie KEYNOTE-407

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

Szczegóły badania

Referencja: KEYNOTE-407

Projekt badania

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

Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:

Interwencja: PEMB + CTH

Komparator: CTH

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu

I-rzędowy punkt końcowy: Przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie wolne od progresji (PFS)

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

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

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

- do oceny efektu wyn kającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- do oceny efektu wyn kającego 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 wyn kami 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 centralna w układzie 1:1 z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi IWRS oraz IWRS, ze stratyfikacją ze względu na status ekspresji PD-L1 ($\geq 1\%$ vs $< 1\%$), taksan stosowany w schemacie leczenia (PAC vs nab-PAC) oraz region geograficznego/miejsce rekrutacji pacjentów (Wschodnia Azja vs reszta świata)	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepiione, PLC identyczne z ocenianą interwencją. Pacjenci, badacze i wszystkie osoby zaangażowane w proces przebiegu badania lub analizę danych byli zaślepieni	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		N
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	-	ND
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT, nieotrzymanie zaplanowanego leczenia tylko u 1 pacjenta z grupy CTH, prawidłowy opis przyczyn utraty z badania	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
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?	OS oraz PFS oceniane poprawnie, niezależna zaślepiiona centralna ocena radiologiczna zgodna z kryteriami RECIST 1.1.	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkty końcowe mierzono w ten sam sposób w obu grupach	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Pacjenci, badacze i wszystkie osoby zaangażowane w proces przebiegu badania lub analizę danych byli zaślepieni	N
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	ND

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?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Ocenę I-rzędowego punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z protokołem, wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa. Podano jasne definicje, skale oraz punkty czasowe, dla których przedstawiono wyniki	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

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