

Cemiplimab (Libtayo[®]) w I linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca

Analiza kliniczna

Warszawa, 2022

Autorzy

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

Wkład pracy

[REDACTED] koncepcja raportu, wyszukiwanie, selekcja i krytyczna ocena badań, ekstrakcja danych, kontrola ekstrakcji danych, synteza jakościowa i ilościowa, kontrola syntezy jakościowej i ilościowej, formułowanie wniosków;

[REDACTED] ekstrakcja danych, kontrola ekstrakcji danych, synteza jakościowa i ilościowa, formułowanie wniosków;

[REDACTED] koncepcja raportu, wyszukiwanie, selekcja i krytyczna ocena badań, kontrola ekstrakcji danych, kontrola syntezy jakościowej i ilościowej, formułowanie wniosków;

[REDACTED] koncepcja raportu, kontrola wszystkich etapów, formułowanie wniosków.

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę Sanofi Aventis Sp. z o.o. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.

ul. Mickiewicza 63

01-625 Warszawa

tel./fax +48 22 468 05 34

kontakt@healthquest.pl

<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Sanofi-Aventis Sp. z o. o.

ul. Bonifraterska 17, 00-203 Warszawa

Tel.: +48 22 280 07 62

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	7
1 Analiza problemu decyzyjnego	14
2 Cel analizy	15
3 Metodyka.....	16
3.1 Strategia wyszukiwania badań.....	16
3.2 Kryteria kwalifikacji badań	17
3.3 Strategia ekstrakcji danych.....	18
3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań.....	18
3.5 Metody syntezy danych	19
3.6 Metody porównania pośredniego	21
4 Wyniki	22
4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych	22
4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych	28
4.2.1 Charakterystyka badań włączonych do analizy	31
4.2.1.1 Metodologia badań włączonych do analizy	31
4.2.1.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań	34
4.2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach.....	36
4.2.1.4 Opis populacji	37
4.2.1.5 Opis punktów końcowych	39
4.3 Heterogeniczność badań	40
4.4 Analiza skuteczności	42
4.4.1 Skuteczność cemiplimabu w porównaniu z chemioterapią (porównanie bezpośrednie)	42
4.4.1.1 Przeżycie ogólne	42
4.4.1.1.1 Populacja z NDRP [REDACTED]	42
[REDACTED] Populacja z NDRP [REDACTED]	43
4.4.1.2 Przeżycie wolne od progresji choroby	45
4.4.1.2.1 Populacja z NDRP [REDACTED]	45
4.4.1.2.2 Populacja z NDRP [REDACTED]	46
4.4.1.3 Odpowiedź na leczenie.....	48
4.4.2 Jakość życia	50
4.4.3 Skuteczność cemiplimabu w porównaniu z pembrolizumabem (porównanie pośrednie)	50
4.4.3.1 Przeżycie ogólne	50
4.4.3.1.1 Populacja z NDRP [REDACTED]	50
[REDACTED] Populacja z NDRP [REDACTED]	51
4.4.3.2 Przeżycie wolne od progresji choroby	51

4.4.3.2.1	Populacja z NDRP [REDACTED]	51
[REDACTED]	Populacja z NDRP [REDACTED]	52
4.4.3.3	Odpowiedź na leczenie.....	53
4.4.3.3.1	Populacja z NDRP w [REDACTED]	53
4.4.3.4	Jakość życia	54
4.5	Analiza bezpieczeństwa	55
4.5.1	Bezpieczeństwo cemiplimabu w porównaniu z chemioterapią (porównanie bezpośrednie).....	55
4.5.1.1	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.....	55
4.5.1.2	Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym	75
4.5.1.3	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.....	81
4.5.2	Bezpieczeństwo cemiplimabu w porównaniu z pembrolizumabem (porównanie pośrednie)	81
4.5.2.1	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.....	82
4.5.2.2	Zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym	85
4.6	Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych EMA, FDA, URPL	87
5	Ograniczenia	91
6	Dyskusja.....	93
6.1	Dostępne dane i zastosowane metody	93
6.2	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych	94
6.3	Wyniki innych analiz	99
6.3.1	Metaanalizy i przeglądy systematyczne	99
6.3.2	Porównanie pośrednie cemiplimabu z pembrolizumabem - metaanaliza sieciowa	99
6.3.3	Inne	102
7	Wnioski	104
8	Aneks	105
8.1	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dla cemiplimabu.....	105
8.2	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla pembrolizumabu	106
8.3	Kryteria Cook'a	108
8.4	Skala AMSTAR	108
8.5	Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.....	110
8.6	Zestawienie zakwalifikowanych badań wtórnych cemiplimabu	111
8.7	Zestawienie odrzuconych badań wtórnych cemiplimabu	111
8.8	Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych cemiplimabu.....	113
8.9	Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych cemiplimabu	113
8.10	Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych pembrolizumabu	114
8.11	Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych pembrolizumabu.....	114
8.12	Charakterystyka populacji ITT w badaniu EMPOWER-Lung 1	115
8.13	Skuteczność cemiplimabu w porównaniu z chemioterapią w populacji ITT badania EMPOWER-Lung 1	117
8.13.1	Przeżycie ogólne	117

8.13.2	Przeżycie wolne od progresji choroby	119
8.13.3	Odpowiedź na leczenie	120
8.13.4	Jakość życia oceniana kwestionariuszem EORTC QLQ-C30.....	121
8.13.5	Jakość życia oceniana kwestionariuszem QLQ-LC13	124
8.14	Przegląd systematyczny badań klinicznych pembrolizumabu	124
8.14.1	Metodyka.....	124
8.14.2	Wyniki przeglądu badań pierwotnych	125
8.14.3	Metodologia badań	127
8.14.4	Wiarygodność zakwalifikowanych badań	130
8.14.5	Kryteria włączenia i wykluczenia	133
8.14.6	Opis populacji	134
8.14.7	Punkty końcowe.....	139
8.14.8	Skuteczność pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią	140
8.14.8.1	Przeżycie ogólne	140
8.14.8.2	Przeżycie wolne od progresji choroby	143
8.14.8.3	Odpowiedź na leczenie.....	146
8.14.8.4	Jakość życia	150
8.14.9	Bezpieczeństwo pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią	152
8.14.9.1	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.....	152
8.14.9.2	Zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym	169
8.15	Skale i kwestionariusze zastosowane w badaniach włączonych do analizy	179
8.15.1	Kryteria odpowiedzi na leczenie guzów litych RECIST 1.1	179
8.15.2	Skala sprawności ECOG	181
8.15.3	Kwestionariusz EORTC QLQ-C30	181
8.15.4	Kwestionariusz EORTC QLQ-LC13	183
8.16	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej	185
Spis rycin		186
Spis tabel		190
Bibliografia		195

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
CEMI	cemiplimab
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ECOG	skala sprawności wg <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EORTC QLQ-C30	Kwestionariusz oceny jakości życia pacjentów z nowotworami (ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30</i>)
EORTC QLQ-LC13	Kwestionariusz oceny jakości życia pacjentów z nowotworem płuca (ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13</i>)
EQ VAS	wizualna skala analogowa (ang. <i>visual analog scale</i> , EQ VAS)
FAERS	system zgłaszania zdarzeń niepożądanych (ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Leków i Żywności (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
HR	iloraz ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i>)
ICIs	inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych (ang. <i>immune checkpoint inhibitors</i>)
IQR	rozstęp międzykwartylowy (ang. <i>interquartile range</i>)
irAE	zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (ang. <i>immune-related adverse events</i>)
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i>)
n.d.	nie dotyczy
n/a, NE	nie do oszacowania
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NMA	metaanaliza sieciowa (ang. <i>network metaanalysis</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
ORR	obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	przeżycie ogólne (ang. <i>overall survival</i>)
PD-1	receptor programowanej śmierci 1 (ang. <i>programmed cell death-1 receptor</i>)
PD-L1	ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. <i>Programmed Death Ligand-1</i>)
PEMBR	pembrolizumab
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RECIST v1.1	Kryteria odpowiedzi w nowotworach litych, wersja 1.1 (ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
SUCRA	analiza klasyfikująca SUCRA (ang. <i>surface under the cumulative ranking curve</i>)
TEAE	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse events</i>)

TPS	odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. <i>tumour proportion score</i>)
TRAE	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment-related adverse events</i>)

Streszczenie

Tło kliniczne

Rak płuca to nowotwór złośliwy wywodzący się z komórek wyścielających drogi oddechowe, jeden z najczęściej diagnozowanych nowotworów złośliwych w Europie i na świecie. Ze względu na cechy histologiczne wyróżnia się dwa główne typy raka płuca: niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP), stanowiący około 80-85% przypadków oraz drobnokomórkowy rak płuca (DRP), odpowiedzialny za około 15% nowotworów płuca. Rak płuca najczęściej diagnozowany jest jednak w IIIB lub IV stadium zaawansowania choroby (60% chorych). Ogółem 5 lat przeżywa około 10% chorych, u których rozpoznano NDRP. U chorych kwalifikujących się do resekcji NDRP, tj. w stadium I-IIIa 40% pacjentów przeżywa 5 lat. Stopień IV zaawansowanego raka płuca to najgorzej rokująca grupa kliniczna z medianą przeżycia około 10-12 miesięcy. Rak płuca stanowi również najczęściej diagnozowany nowotwór złośliwy oraz najczęstszą przyczynę zgonu wśród wszystkich chorób nowotworowych w Polsce. Rak płuca uznawany jest za jeden z najgorzej rokujących wśród najczęściej występujących nowotworów złośliwych w Polsce. Pięcioletnie przeżycia uzyskuje się w Polsce u zaledwie 15% chorych z rakiem płuca, gdyż aż 80% wykrywanych w Polsce nowotworów złośliwych płuc jest już tak zaawansowanych, że nie nadaje się do leczenia operacyjnego.

W zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej leczenie rozsiaanej postaci NDRP może obejmować: chemioterapię, zastosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych (EGFR, ALK, ROS1), immunoterapię, radioterapię paliatywną lub wyłącznie leczenie objawowe. Wybór metody leczenia systemowego zależy od typu histologicznego (rak niepłaskonabłonkowy lub płaskonabłonkowy) oraz cech molekularnych guza. U pacjentów z aktywnymi zaburzeniami genetycznymi leczeniem z wyboru jest leczenie ukierunkowane molekularnie.

Cemiplimab jest przeciwciałem monoklonalnym będącym w pełni ludzką immunoglobuliną klasy G4 (IgG4), wiążącym się z receptorem programowanej śmierci (PD-1) i blokującym jego oddziaływanie z ligandami PD-L1 i PD-L2. Połączenie PD-1 z jego ligandami PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji w komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworowych i (lub) w innych komórkach w mikrośrodowisku nowotworu, prowadzi do zahamowania funkcji limfocytów T, takich jak proliferacja, wydzielanie cytokin i działanie cytotoksyczne. Cemiplimab nasila odpowiedzi ze strony limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie wiązania się PD-1 z ligandami PD-L1 i PD-L2.

Cel opracowania

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa cemiplimabu stosowanego u pacjentów z NDRP [REDACTED] z ekspresją PD-L1 w komórkach nowotworowych $\geq 50\%$.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu oraz zdefiniowanych komparatorów w leczeniu NDRP [REDACTED] i ekspresją PD-L1 w komórkach nowotworowych $\geq 50\%$ w bazach MEDLINE, EMBASE i Cochrane. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Poszukiwano badań z randomizacją spełniających predefiniowane kryteria. Ocenę wiarygodności badań pierwotnych przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Handbook.

W wyniku przeglądu systematycznego przeprowadzonego 23.05.2022 r. zidentyfikowano i włączono do analizy 1 randomizowane badanie cemiplimabu w porównaniu z chemioterapią dwulekową opartą na związkach platyny, które przeprowadzono w populacji pacjentów z NDRP w IIIB/C lub IV stopniu zaawansowania klinicznego (EMPOWER-Lung 1) oraz 2 randomizowane badania pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią dwulekową opartą na związkach platyny, przeprowadzone w populacji pacjentów z NDRP w IV stopniu zaawansowania (KEYNOTE-024) i III lub IV stopniu zaawansowania

(KEYNOTE-042). We wszystkich badaniach dostępne były dane w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w komórkach nowotworowych $\geq 50\%$.

Ze względu na brak danych dotyczących bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu z pembrolizumabem wykonano porównanie pośrednie metodą Buchera (1997).

Wszystkie włączone badania były międzynarodowymi próbami klinicznymi. Zarówno badanie cemiplimabu jak i badania pembrolizumabu charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu systematycznego wg Cochrane Handbook. Analizę wyników badania cemiplimabu (EMPOWER-Lung 1) przeprowadzono w populacji pacjentów z NDRP z potwierdzoną ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ będących [REDACTED]. Do przeglądu włączono dane z badań pembrolizumabu, które objęły populację z NDRP ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ będącą [REDACTED]. Porównanie bezpośrednie i pośrednie przeprowadzono w populacji wnioskowanej, tj. pacjentów nieleczonych wcześniej z NDRP [REDACTED] i ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$. Ponadto przedstawiono porównanie bezpośrednie i pośrednie w [REDACTED] i ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$. [REDACTED]

Bezpieczeństwo oceniono w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia, do którego zostali przypisani w badaniu EMPOWER-Lung 1 (N=697), KEYNOTE-024 (N=304) i KEYNOTE-042 (N=1 251), bez względu na stopień zaawansowania NDRP i poziom ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych.

W badaniu EMPOWER-Lung 1 pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie ogólne (OS) oraz przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Przeżycie ogólne zdefiniowano jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Przeżycie wolne od progresji choroby zdefiniowane jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Progresję choroby oceniano zgodnie z kryteriami *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, wersja 1.1 (RECIST 1.1). Drugorzędowymi punktami końcowymi była obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. *objective response rate*, ORR), który stanowił odsetek pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie ocenioną jako całkowita lub częściowa wg. kryteriów RECIST 1.1, czas trwania odpowiedzi na leczenie oraz jakość życia. Jakość życia pacjentów została oceniona za pomocą kwestionariuszy opracowanych przez *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) – kwestionariusza ogólnego jakości życia pacjentów z nowotworami *Quality of Life Questionnaire Core 30* (EORTC QLQ-C30) oraz chorobowo specyficznego modułu kwestionariusza EORTC dla pacjentów z nowotworem płuca *Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13* (EORTC QLQ-LC13).

Porównanie pośrednie cemiplimabu z pembrolizumabem w populacji pacjentów z NDRP w [REDACTED] i potwierdzoną ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ było możliwe w zakresie następujących punktów końcowych:

- przeżycie ogólne (OS),
- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS),

natomiast w populacji pacjentów z NDRP w IIIB/C lub IV stopniu zaawansowania i ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ w zakresie punktów końcowych:

- przeżycie ogólne (OS),
- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS),
- odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1.

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Skuteczność i bezpieczeństwo cemiplimabu w porównaniu z chemioterapią oceniono w badaniu EMPOWER-Lung 1. Pacjenci włączeni do badania EMPOWER-Lung 1 otrzymywali cemiplimab (350 mg co

trzy tyg.) przez maksymalnie 108 tygodni, tj. maksymalnie 36 cykli leczenia lub dwulekową chemioterapię opartą na platynie przez 4 do 6 cykli leczenia. Leczenie cemiplimabem kontynuowano aż do wystąpienia progresji choroby zgodnie z RECIST 1.1, nieakceptowalnej toksyczności lub do maksymalnie 108 tygodni. Dotychczas opublikowane wyniki badania EMPOWER-Lung 1 dotyczą pośredniej analizy gdy wystąpiło około 50% z 476 zdarzeń (zgonów) wymaganych do analizy końcowej. Mediana okresu obserwacji w populacji pacjentów z NDRP w IIIB/C lub IV stopniem zaawansowania wyniosła 10,8 mies. (IQR: 7,6; 15,8) w grupie cemiplimabu i 10,9 mies. (IQR: 7,8; 15,6) w grupie chemioterapii.

Skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią w populacji pacjentów z wcześniej nieleczonym NDRP oceniono na podstawie dwóch randomizowanych badań klinicznych: KEYNOTE-024 i KEYNOTE-042. Włączeni do badań pacjenci otrzymywali pembrolizumab - podanie dożylne w dawce 200 mg co 3 tyg. (do 35 cykli w każdym z badań) lub chemioterapię przez 4 do 6 cykli w wybranym przez badacza schemacie opartym na platynie. Dostępne dane z badania KEYNOTE-024 dotyczą mediany okresu obserwacji wynoszącej od 11,2 mies. (zakres 6,3; 19,7) do 59,9 mies. (55,1; 68,4). Mediana okresu obserwacji w badaniu KEYNOTE-042 wyniosła 12,8 mies. (IQR: 6,0; 20,0).

Skuteczność cemiplimabu w populacji pacjentów z NDRP [REDACTED] i ekspresją PD-L1 \geq 50%

Skuteczność cemiplimabu w porównaniu z chemioterapią w populacji pacjentów z NDRP [REDACTED] potwierdzoną ekspresją PD-L1 \geq 50% (porównanie bezpośrednie; 1 RCT, [REDACTED])

W badaniu EMPOWER-Lung 1 pierwszorzędownymi punktami końcowymi było przeżycie ogólne (OS) i przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Do czasu przeprowadzenia analizy pośredniej w badaniu EMPOWER-Lung 1 wystąpiło [REDACTED]

Leczenie cemiplimabem w porównaniu z leczeniem chemioterapią dwulekową opartą o związek platyny w populacji pacjentów z NDRP [REDACTED] i wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka:

[REDACTED]

[REDACTED]

W badaniu EMPOWER-Lung 1 obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) wg kryteriów RECIST 1.1 oceniana była [REDACTED]

Wykazano, że podczas leczenia cemiplimabem w tej populacji pacjentów prawdopodobieństwo wystąpienia ORR było statystycznie istotnie większe (RR=1,93; 95%CI: 1,47; 2,53; $p<0,001$). [REDACTED]

Podobnie dane dotyczące jakości życia z badania EMPOWER-Lung 1 dostępne były wyłącznie w populacji ITT badania EMPOWER-Lung 1 (N=710). Wykazano, że w trakcie leczenia cemiplimabem wystąpiła poprawa ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (GSH/QoL) mierzonego za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ C30, która była większa niż w grupie chemioterapii. Średnia poprawa względem stanu początkowego od 6 cyklu leczenia wyniosła ponad 9 punktów, a od 18 cyklu była > 10 punktów, co wskazywało na istotną klinicznie poprawę. W grupie chemioterapii w żadnym cyklu leczenia nie odnotowano średniej poprawy GSH/QoL o > 10 punktów. Jednocześnie u pacjentów leczonych cemiplimabem zaobserwowano w niektórych cyklach istotną kliniczną poprawę o \geq 10 punktów w odniesieniu do objawów NDRP mierzonych za pomocą kwestionariusza QLQ-LC13: duszności, bólu w klatce piersiowej i bólu w innych częściach ciała.

Porównanie skuteczności cemiplimabu z pembrolizumabem (porównanie pośrednie) (1 RCT cemiplimab vs chemioterapia, N=476; 2 RCT pembrolizumabu vs chemioterapia; N=842)

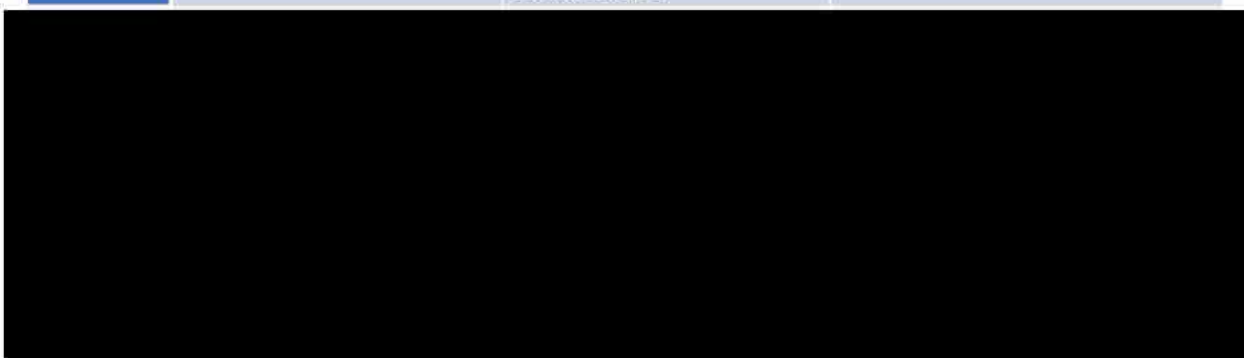
Wyniki porównania pośredniego wykazały zbliżoną skuteczność cemiplimabu w porównaniu z pembrolizumabem w populacji pacjentów z NDRP [REDACTED] i potwierdzoną

ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$. Porównanie pośrednie cemiplimabu z pembrolizumabem wykazało, że iloraz ryzyka nie różnił się istotnie w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych, tj. (Tab. 1):

- przeżycia ogólnego [redacted] dla wyników skuteczności obu leków przy medianie obserwacji wynoszącej około rok oraz [redacted] dla wyników skuteczności pembrolizumabu z około 5-letniego okresu obserwacji w badaniu KEYNOTE-042),
- przeżycia wolnego od progresji choroby ([redacted] dla wyników skuteczności obu leków przy medianie obserwacji wynoszącej około rok oraz [redacted] dla skuteczności pembrolizumabu z 5-letniej obserwacji w badaniu KEYNOTE-024).

Tab. 1. Podsumowanie wyników skuteczności cemiplimabu z chemioterapią (porównanie bezpośrednie) i cemiplimabu z pembrolizumabem (porównanie pośrednie) w populacji pacjentów z NDRP w [redacted] i z ekspresją PD-L1 w komórkach nowotworowych $\geq 50\%$.

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie		Porównanie pośrednie (Bucher 1997)
	Cemiplimab vs chemioterapia	Pembrolizumab vs chemioterapia	Cemiplimab vs pembrolizumab



Skuteczność cemiplimabu w populacji [redacted] ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$

Porównanie skuteczności cemiplimabu z chemioterapią (porównanie bezpośrednie) (1 RCT, N=563)

W populacji pacjentów z NDRP [redacted] i ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w grupie pacjentów stosujących cemiplimab, tzn. zgon wystąpił u mniej niż połowy pacjentów leczonych cemiplimabem w horyzoncie czasowym badania. W grupie stosujących chemioterapię mediana OS wyniosła 14,2 mies. (95%CI: 11,2; 17,5). Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) była większa wśród pacjentów leczonych cemiplimabem i wyniosła 8,2 mies. (95%CI: 6,1; 8,8) w porównaniu do 5,7 mies. (95%CI: 4,5; 6,2) w grupie stosujących chemioterapię

Leczenie cemiplimabem w porównaniu z chemioterapią w populacji pacjentów [redacted] ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ powodowało istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka:

- zgonu o 43% (HR=0,57; 95%CI: 0,42; 0,77; p=0,0002),
- zgonu lub progresji choroby o 46% (HR=0,54; 95%CI: 0,43; 0,68; p<0,0001).

U pacjentów [redacted] i potwierdzoną ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1. była większa o około 10 miesięcy w grupie cemiplimabu w porównaniu z chemioterapią (16,7 mies. vs 6,0 mies.). Stosowanie cemiplimabu w porównaniu z chemioterapią powodowało istotne statystycznie zwiększenie prawdopodobieństwa wystąpienia:

- obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) (RR=1,93; 95%CI: 1,47; 2,53; p<0,0010),
- częściowej odpowiedzi (PR) (RR=1,92; 1,45; 2,55; p<0,001),

oraz statystycznie istotnie mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia:

- stabilizacji choroby (SD) (RR=0,56; 95%CI: 0,44; 0,70; p<0,001).

Porównanie skuteczności cemiplimabu z pembrolizumabem (porównanie pośrednie) (1 RCT cemiplimab vs chemioterapia, N=563; 2 RCT pembrolizumabu vs chemioterapia; N=904)

Wyniki analizy porównania pośredniego przez wspólną referencję wykazały **zbliżoną skuteczność cemiplimabu względem pembrolizumabu w populacji pacjentów z NDRP** i ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$. Porównanie pośrednie wykazało brak statystycznie istotnej różnicy pomiędzy cemiplimabem a pembrolizumabem w zakresie OS (HR=0,85; 95%CI: 0,60; 1,21) oraz PFS (HR=0,83; 95%CI 0,49; 1,4) przy medianie obserwacji wynoszącej około rok w każdym z badań. Porównanie pośrednie cemiplimabu z najbardziej aktualnymi wynikami skuteczności pembrolizumabu z badania KEYNOTE-024 (mediana obserwacji około 5 lat) również wykazało brak istotnej różnicy pomiędzy lekami zarówno w zakresie OS (HR=0,92; 95%CI: 0,62; 1,37) i PFS (HR=1,08; 95%CI: 0,76; 1,54).

Leczenie cemiplimabem wiązało się z statystycznie istotnie większym prawdopodobieństwem wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) ocenianej wg RECIST 1.1. (RR=1,43; 95%CI: 1,03; 2,0) oraz częściowej odpowiedzi na leczenie (PR) (RR=1,57; 95%CI: 1,1; 2,23). W zakresie pozostałych punktów końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie (całkowitej odpowiedzi, stabilizacji choroby oraz progresji choroby) nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy cemiplimabem a pembrolizumabem.

Bezpieczeństwo cemiplimabu

Porównanie cemiplimabu z chemioterapią (porównanie bezpośrednie) (1 RCT, N=697)

Podczas mediana 13,1 miesiąca obserwacji, **leczenie cemiplimabem nie różniło się istotnie statystycznie względem chemioterapii w zakresie ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem** (ang. *treatment-related adverse events*, TRAE) i poważnych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*, TEAE), TRAE i TEAE prowadzących do zgonu, TEAE prowadzących do przerwania leczenia, a także zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym (ang. *immune-related adverse events*, irAE) jakiegokolwiek stopnia nasilenia oraz 3.-5. stopnia, z wyjątkiem jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym (RR=7,47; 95%CI: 3,63; 15,36; p<0,001), niedoczynności (RR=39,50; 95%CI: 2,40; 650,61; p=0,010) i nadczynności tarczycy (RR=4,82; 95%CI: 1,41; 16,49; p=0,012).

Terapia cemiplimabem w porównaniu z chemioterapią wiązała się z **statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia:**

- **TRAE jakiegokolwiek stopnia nasilenia** - zwiększonej kreatyniny we krwi (RR=0,39; 95%CI: 0,17; 0,86; p=0,020), hipoalbuminemii (RR=0,36; 95%CI: 0,14; 0,91; p=0,031), zmniejszonego apetytu (RR=0,35; 95%CI: 0,21; 0,59; p<0,001), zmęczenia (RR=0,34; 95%CI: 0,19; 0,61; p<0,001), astenii (RR=0,27; 95%CI: 0,12; 0,62; p=0,002), zaparć (RR=0,25; 95%CI: 0,12; 0,51; p<0,001), wymiotów (RR=0,24; 95%CI: 0,12; 0,45; p<0,001), bólu kończyn (RR=0,19; 95%CI: 0,04; 0,87; p=0,033), hipomagnezemii (RR=0,19; 95%CI: 0,07; 0,56; p=0,002), obwodowej neuropatii czuciowej (RR=0,18; 95%CI: 0,04; 0,78; p=0,023), nudności (RR=0,15; 95%CI: 0,09; 0,26; p<0,001), anemii (RR=0,11; 95%CI: 0,07; 0,18; p<0,001), zmniejszonej liczby limfocytów (RR=0,10; 95%CI: 0,01; 0,75; p=0,025), małopłytkowości (RR=0,10; 95%CI: 0,04; 0,24; p<0,001) oraz innych TRAE, w tym neutropenii, neuropatii obwodowej, zmniejszonej liczby białych krwinek, gorączki neutropenicznej, leukopenii, zmniejszonej liczby płytek krwi, tężenia, zmniejszonej liczby neutrofilii,
- **TRAE 3.-5. stopnia** - leukopenii (RR=0,11; 95%CI: 0,01; 0,84; p=0,034), neutropenii (RR=0,06; 95%CI: 0,01; 0,23; p<0,001), gorączki neutropenicznej (RR=0,06; 95%CI: 0,00; 0,98; p=0,048), anemii (RR=0,04; 95%CI: 0,01; 0,15; p<0,001), zmniejszonej liczby białych krwinek (RR=0,04;

95%CI: 0,00; 0,60; $p=0,020$), zmniejszonej liczby płytek krwi (RR=0,04; 95%CI: 0,00; 0,65; $p=0,024$), zmniejszonej liczby neutrofilii (RR=0,03; 95%CI: 0,00; 0,43; $p=0,011$), małopłytkowości (RR=0,02; 95%CI: 0,00; 0,31; $p=0,005$),

- TEAE jakiegokolwiek stopnia - jakiegokolwiek TEAE (RR=0,94; 95%CI: 0,89; 0,98; $p=0,006$),
- TEAE 3.-5. stopnia - jakiegokolwiek TEAE (RR=0,77; 95%CI: 0,64; 0,91; $p=0,003$).

Terapia cemiplimabem w porównaniu z chemioterapią wiązała się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia:

- TRAE jakiegokolwiek stopnia - zapalenia płuc (*pneumonitis*; RR=10,60; 95%CI: 1,38; 81,64; $p=0,023$) oraz zwiększonego stężenia amylazy (RR=5,30; 95%CI: 1,18; 23,73; $p=0,029$),
- irAE jakiegokolwiek stopnia - niedoczynności tarczycy (RR=39,50; 95%CI: 2,40; 650,61; $p=0,010$), jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego o podłożu immunologicznym (RR=7,47; 95%CI: 3,63; 15,36; $p<0,001$) oraz nadczynności tarczycy (RR=4,82; 95%CI: 1,41; 16,49; $p=0,012$),
- irAE 3.-5. stopnia - jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane związane o podłożu immunologicznym (RR=12,52; 95%CI: 1,65; 95,22; $p=0,015$).

Porównanie cemiplimabu z pembrolizumabem (porównanie pośrednie) (1 RCT cemiplimab vs chemioterapia, N=697; 2 RCT pembrolizumab vs chemioterapia, N=304 (KEYNOTE-024) i N=1 251 (KEYNOTE-042))

Porównanie pośrednie bezpieczeństwa cemiplimabu było możliwe do przeprowadzenia w zakresie punktów końcowych dotyczących zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz zdarzeń niepożądanych związanych z układem immunologicznym. **Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy cemiplimabem a pembrolizumabem w ryzyku wystąpienia poszczególnych TRAE, jak i irAE.**

Wyniki przeglądu badań wtórnych

W toku systematycznego wyszukiwania odnaleziono i zakwalifikowano do przeglądu systematycznego 4 opracowania wtórne dotyczące: porównania skuteczności i bezpieczeństwa I linii immunoterapii z immunoterapią skojarzoną z chemioterapią w leczeniu zaawansowanego NDRP i ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, oceny skuteczności i bezpieczeństwa immunoterapii lub immunochemioterapii w I linii leczenia NDRP, oceny długoterminowej skuteczności inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych (ang. *immune checkpoint inhibitors*, ICIs) stosowanych w I linii leczenia zaawansowanego NDRP, oraz oceny skuteczności i bezpieczeństwa monoterapii ICIs u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub zaawansowanym NDRP. W ramach każdego przeglądu przeprowadzono metaanalizę sieciową. We wszystkich zakwalifikowanych przeglądach systematycznych wyniki metaanaliz sieciowych wskazują na **brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy monoterapią cemiplimabem a monoterapią pembrolizumabem w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym NDRP i ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ w zakresie przeżycia ogólnego i przeżycia wolnego od progresji**. Wyniki jednej z metaanaliz sieciowych wskazują, że monoterapia cemiplimabem wiązała się z większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3.-5. Stopnia w porównaniu z monoterapią pembrolizumabem. Nie zostały one jednak potwierdzone w innym przeglądzie systematycznym, w którym wykazano brak istotnej różnicy cemiplimabu w porównaniu z pembrolizumabem w zakresie tego punktu końcowego.

Wnioski

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym wykazano, że monoterapia cemiplimabem w I linii leczenia pacjentów z NDRP [REDACTED] i z ekspresją PD-L1 w komórkach nowotworowych $\geq 50\%$ wiąże się z istotną statystycznie poprawą przeżycia ogólnego oraz przeżycia

wolnego od progresji choroby w porównaniu z chemioterapią dwulekową opartą na związkach platyny. Jak wskazują wyniki badania EMPOWER-Lung 1 leczenie cemiplimabem w porównaniu z chemioterapią w tej populacji pacjentów powoduje redukcję ryzyka zgonu [REDACTED] a ryzyka zgonu lub progresji choroby [REDACTED]

Terapia cemiplimabem w porównaniu z chemioterapią ma lepszy profil bezpieczeństwa. Podczas stosowania cemiplimabu ryzyko względne wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ogółem oraz 21 różnych zdarzeń niepożądanych (m.in. zmęczenia, wymiotów, neuropatii czuciowej, zaburzeń żołądkowo-jelitowych, neurologicznych (neuropatie), zaburzeń krwi i układu chłonnego) jest mniejsze względem leczenia chemioterapią. Cemiplimab, ze względu na mechanizm działania, powoduje większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym.

Wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego metodą Buchera wskazują na zbliżoną skuteczność i bezpieczeństwo cemiplimabu w porównaniu z pembrolizumabem w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych w populacji pacjentów z NDRP [REDACTED] i z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$.

Pomimo dostępnych opcji leczenia zaawansowanego NDRP, nadal istnieją niezaspokojone potrzeby medyczne na dodatkową opcję terapeutyczną w pierwszej linii leczenia w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$. Cemiplimab, w porównaniu do pembrolizumabu, jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym - zawiera 100% elementów ludzkich, co pozwala na redukcję do minimum ryzyka reakcji immunologicznej na przeciwciała monoklonalne (Kubczak 2016). Cemiplimab, tak samo jak pembrolizumab, wiąże się z receptorem programowanej śmierci (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z ligandami PD-L1 i PD-L2 (ChPL Libtayo, ChPL Keytruda). Obydwa leki nasilają odpowiedź ze strony limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zablokowanie wiązania się PD-1 z ligandami PD-L1 i PD-L2, bez istotnej statystycznie różnicy w bezpieczeństwie pomiędzy lekami.

1 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego wraz z przeglądem dostępnych wskaźników epidemiologicznych, docelowej populacji, analizowanej interwencji oraz technologii opcjonalnych z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania zawiera oddzielny dokument Analiza problemu decyzyjnego (APD).

2 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa cemiplimabu w pierwszej linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) [REDACTED] z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, bez mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genach ALK lub ROS1. Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis celu analizy przedstawiony wg schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*).

Tab. 2. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca [REDACTED] z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, bez mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genach ALK lub ROS1, kwalifikowani do pierwszej linii leczenia.
Interwencja (I)	cemiplimab
Komparator (C)	pembrolizumab, chemioterapia ([REDACTED])
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie ogólne (OS), • przeżycie wolne od progresji (PFS), • obiektywna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1, • jakość życia. Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE), • zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym, • zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE).
Typ badań (S)	Badania pierwotne, które zostały określone jako: <ul style="list-style-type: none"> • prospektywne, • z randomizacją, • z grupą kontrolną.

3 Metodyka

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych oraz wtórnych cemiplimabu w pierwszej linii leczenia NDRP [REDACTED] i ekspresją PD-L1 w komórkach nowotworowych $\geq 50\%$.

3.1 Strategia wyszukiwania badań

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem badań pierwotnych oraz wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz) dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu w pierwszej linii leczenia NDRP [REDACTED] i ekspresją PD-L1 w komórkach nowotworowych $\geq 50\%$.

- Medline (PubMed): do 23.05.2022 roku,
- EMBASE (Embase.com): do 23.05.2022 roku,
- Cochrane Library: do 23.05.2022 roku.

Następujące bazy danych przeszukiwano pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- *Center for Reviews and Dissemination*,
- strony agencji oceny technologii medycznych i organizacji zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym
 - NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
 - IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*),
 - CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
 - HAS (*Haute Autorité de Santé*),
 - PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu), w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych,
- wyszukiwarek internetowych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza ([REDACTED]), a następnie sprawdzona przez drugiego ([REDACTED]). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (aneks 8.1 i 8.2). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby ([REDACTED]). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwóch autorów ([REDACTED]).

3.2 Kryteria kwalifikacji badań

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały kryteria włączenia, wymienione w poniższej tabeli.

Do przeglądu badań wtórnych kwalifikowano przeglądy systematyczne (spełniające co najmniej 4 spośród 5 kryteriów Cook'a: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badania (aneks 8.3), a także pod warunkiem, iż miały zdefiniowane źródła danych oraz strategie wyszukiwania w co najmniej 2 bazach danych), w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo cemiplimabu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca [REDAKOWANE] z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$.

Tab. 3. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca [REDAKOWANE] z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, bez mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genach ALK lub ROS1, kwalifikowani do pierwszej linii leczenia.	Niespełnienie kryteriów włączenia
Interwencja	Cemiplimab w monoterapii w I linii leczenia w dawce 350 mg co 3 tyg.	Niespełnienie kryteriów włączenia
Komparator	Pembrolizumab w monoterapii w dawce 200 mg co 3 tyg. lub 400 mg co 6 tyg. Chemioterapia* [REDAKOWANE]	Inne komparatory
Punkty końcowe	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie ogólne (OS), • przeżycie wolne od progresji (PFS), • obiektywna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1, • jakość życia. Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE), • zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym, • zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE). 	doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • prospektywne, kontrolowane badania kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych • badania dotyczące efektywności praktycznej (pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne, rejestry pacjentów) 	<ul style="list-style-type: none"> • prace przeglądowe i pogładowe, • opisy przypadków, • badania kliniczne bez randomizacji
Stan publikacji	<ul style="list-style-type: none"> • badania opublikowane w formie pełnotekstowej 	<ul style="list-style-type: none"> • raporty badań klinicznych, • listy do redakcji • doniesienia konferencyjne

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Inne kryteria	publikacje w języku angielskim i polskim	publikacje w innych językach niż angielski i polski

* chemioterapia dwulekowa z zastosowaniem pochodnych platyny

3.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych przy użyciu przygotowanego uprzednio formularza przez jednego z autorów opracowania (██████████), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego badacza (██████████), pod kątem dokładności. Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- działania niepożądane.

3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań

Przeprowadzono ocenę jakości badań włączonych do analizy w celu określenia ich wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej. W ramach oceny rozważano kwestie takie jak:

- metodyka poszczególnych badań,
- ryzyko błędu systematycznego,
- spójność między wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu,
- stopnia w jakim wyniki z badań można uogólnić na populację objętą wnioskiem (AOT-MiT 2016).

Metodykę badań wtórnych zakwalifikowanych do analizy klinicznej oceniono za pomocą skali AMSTAR, w której uwzględniane są takie cechy badań wtórnych jak: zaprojektowanie badania *a priori*, metoda selekcji oraz ekstrakcji badań, przeszukane bazy danych i inne źródła danych, ocena jakości badań włączonych do przeglądu, ocena tendencyjności publikacyjnej, konflikt interesów (Aneks 8.2). Maksymalna nota sumaryczna możliwa do uzyskania wynosi 11 punktów, przy czym wynik <5 pkt. charakteryzuje badania o niskiej jakości, 5-8 pkt. przegląd o umiarkowanej jakości, a ≥9 pkt. przegląd o wysokiej jakości (AMSTAR).

Wiarygodność randomizowanych badań klinicznych oceniono przy użyciu procedury oceny ryzyka błędu systematycznego (Aneks 8.5) opisaną w podręczniku *Cochrane* (Cochrane Handbook).

Prace oceniano także pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania,

- populacji, w której analizowane były wyniki badania (ITT, ACA, PP),
- udziału sponsora,
- hipotezy zerowej (*superiority, non-inferiority, equivalent*).

Badania kwalifikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTMiT z 2016 roku (Tab. 4).

Tab. 4. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg Wytycznych Przeprowadzenia Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016).

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

3.5 Metody syntezy danych

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, odsetki pacjentów, średnie wartości, wartości odchylenia standardowego, współczynniki istotności statystycznej) prezentowano za pierwotnymi publikacjami. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości współczynników istotności statystycznej doliczono za pomocą dokładnego testu Fishera dla zmiennych dychotomicznych.

W odniesieniu do zmiennych dychotomicznych obliczano ryzyko względne (*relative risk, RR*) oraz różnicę ryzyka (ang. *risk difference, RD*). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku ryzyka względnego obliczano liczbę pacjentów wymagających leczenia, aby uzyskać dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (NNT, ang. *number needed to treat* lub NNH, ang. *number needed to harm*). W odniesieniu do zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*) w analizie skuteczności przedstawiano wyniki opublikowane w postaci ilorazu ryzyka (HR, ang. *hazard ratio*), wraz z 95% przedziałem ufności. W przypadku zmiennych ciągłych średnią różnicę (ang. *mean difference, MD*) obliczano na podstawie dostępnych danych.

W sytuacji, gdy dany punkt końcowy był oceniany w więcej niż jednym badaniu klinicznym, przeprowadzano metaanalizę skuteczności lub bezpieczeństwa zgodnie z zaleceniami QUOROM. Z założenia stosowano model z efektami stałymi (*fixed effect*). W sytuacji, gdy porównywane badania charakteryzowałyby się dużą heterogenicznością ($I^2 > 50\%$), stosowano model z efektami losowymi (*random effect*). Do analizy wykorzystywano program RevMan wersja 5.3 oraz Microsoft Excel 2013.

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016 przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy oceniono stopień i przyczyny niejednorodności wyników badań (AOTMiT 2016). Ocenę heterogeniczności przeprowadzono zgodnie z metodyką opisaną w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Cochrane Handbook).

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* rozważane są następujące rodzaje heterogeniczności:

- heterogeniczność metodologiczna, wynikająca z projektu badania,
- heterogeniczność kliniczna, wynikająca z odmienności kryteriów włączenia, charakterystyki pacjentów lub interwencji, definicji ocenianych punktów końcowych,
- heterogeniczność statystyczna - zmienność w wynikach leczenia, wynikająca z heterogeniczności metodologicznej lub klinicznej.

Ze względu na występowanie heterogeniczności opracowano metodę ilościowego szacowania niespójności pomiędzy badaniami. Przydatną statystyką oceny heterogeniczności jest statystyka I^2 :

$$I^2 = \frac{Q - df}{Q} \times 100\%$$

gdzie: Q - statystyka chi-kwadrat, df - liczba stopni swobody.

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration*, progi dotyczące interpretacji wartości I^2 mogą być mylące, gdyż znaczenie zmienności zależy od kilku czynników. Interpretacja wyników I^2 jest następująca:

- od 0% do 40%: może nie mieć znaczenia,
- od 30% do 60%: może reprezentować umiarkowaną różnorodność,
- od 50% do 90%: może reprezentować znaczącą różnorodność,
- od 75% do 100%: znacząca heterogeniczność.

W niniejszej analizie klinicznej przyjęto próg $I^2=50\%$. Niejednorodność $I^2>75\%$ świadczy o bardzo dużej heterogeniczności, wynik takiej analizy należy interpretować z zachowaniem szczególnej ostrożności.

3.6 Metody porównania pośredniego

Jednym z prostszych i częściej stosowanych sposobów przeprowadzania porównania pośredniego jest tworzenie wspólnej puli wyników z aktywnych ramion pierwotnych badań kontrolowanych. Takie podejście nie ma przewagi nad porównaniem danych z badań obserwacyjnych, jest podatne na błędy i nieuzasadnione metodologicznie. Rozwiązaniem problemu jest posłużenie się metodą, w której ocenia się różnice pomiędzy alternatywami i wspólną kontrolą, w dwóch zestawach badań klinicznych, zachowując w ten sposób pierwotną randomizację. Porównanie pośrednie jest tym bardziej wiarygodne, im większa jest homogeniczność badań klinicznych włączonych do analizy. Najbardziej znaną, uzasadnioną metodologicznie metodą porównania pośredniego jest metoda opracowana przez Bucher i wsp. (1997), która pierwotnie została zastosowana przez autorów do oceny miar względnych, tj. ryzyka względnego i ilorazu szans (Bucher 1997). W 2003 roku metoda ta została zaadoptowana przez Songa do oceny miar bezwzględnych (Song 2003).

W poniższej analizie porównanie pośrednie wykonano w oparciu o metodę zaproponowaną przez Buchera (1997) dla oceny miar względnych oraz metodę Buchera zaadoptowaną przez Songa (2003) do oceny miar bezwzględnych. Zastosowanie porównania pośredniego przez wspólny komparator wynikało z braku badań klinicznych porównujących bezpośrednio cemiplimab z pembrolizumabem.

4 Wyniki

4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych

W wyniku systematycznego wyszukiwania opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu w I linii leczenia NDRP [REDACTED] i ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ w porównaniu z pembrolizumabem zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 4 przeglądy systematyczne z metaanalizą sieciową (He 2022, Siciliano 2022, Zhang 2022), w tym przegląd systematyczny Freemantle 2022, opublikowany po dacie wyszukiwania. Ponadto wśród odrzuconych prac (19) zidentyfikowano publikacje Majem 2021 i Campelo 2021, które odrzucono z powodu niespełnienia kryteriów przeglądu systematycznego (przeglądy systematyczne przeprowadzony wyłącznie w bazie PubMed oraz dodatkowo w bazie abstraktów prezentowanych podczas konferencji *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), *European Society for Medical Oncology* (ESMO), *American Association for Cancer Research for Medical Oncology* (AACR) i *World Conference on Lung Cancer* (WCLC)). Praca Majem i wsp. dotyczyła skuteczności immunoterapii stosowanej w monoterapii miejscowo zaawansowanego lub zaawansowanego NDRP z wysoką ekspresją PD-L1 ($\geq 50\%$), natomiast praca Campelo 2021 - bezpieczeństwa I linii immunoterapii u osób z zaawansowanym NDRP. Wyniki prac Majem 2021 i Campelo 2021 przedstawiono w rozdziale Dyskusja 6.3.3.

Zakwalifikowane badania wtórne zestawiono w aneksie 8.6, natomiast wykluczone badania wraz z przyczynami odrzucenia w aneksie 8.7.

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016 jakość odnalezionych przeglądów systematycznych oceniono za pomocą skali AMSTAR (aneks 8.4), w której uwzględniane są takie cechy badań wtórnych jak: zaprojektowanie badania *a priori*, metoda selekcji oraz ekstrakcji badań, przeszukane bazy danych i inne źródła danych, ocena jakości badań włączonych do przeglądu, ocena błędów publikacji, konflikt interesów. Maksymalna nota sumaryczna możliwa do uzyskania wynosi 11 punktów, przy czym wynik <5 pkt. Charakteryzuje badania o niskiej jakości, 5-8 pkt. Przegląd o umiarkowanej jakości, a ≥ 9 pkt. przegląd o wysokiej jakości. Dwa z włączonych przeglądów charakteryzowały się wysoką jakością (He 2021, Siciliano 2022), jeden umiarkowaną jakością (Freemantle 2022, Zhang 2022). Obniżona punktacja wszystkich badań wynikała z braku listy badań wykluczonych oraz braku podania źródła finansowania dla każdego z badań włączonych do przeglądów. Ocenę przeglądów Freemantle 2022 i Zhang 2022 obniżono z powodu braku wartości testowych lub wykresu lejkowego do oceny tendencji publikacyjnej (Tab. 6).

Odnalezione przeglądy systematyczne dotyczyły: porównania skuteczności i bezpieczeństwa I linii immunoterapii z immunoterapią skojarzoną z chemioterapią w leczeniu zaawansowanego NDRP i ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ (He 2021), oceny skuteczności i bezpieczeństwa immunoterapii lub immunochemioterapii w I linii leczenia NDRP (Siciliano 2022), oceny długoterminowej skuteczności inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych (ang. *immune checkpoint inhibitors*, ICI) stosowanych w I linii leczenia zaawansowanego NDRP (Zhang 2022) oraz oceny skuteczności i bezpieczeństwa monoterapii ICI u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub zaawansowanym NDRP (Freemantle 2022). W ramach każdego przeglądu przeprowadzono metaanalizę sieciową. We wszystkich zakwalifikowanych przeglądach systematycznych wyniki metaanaliz sieciowych wskazują na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy monoterapią cemiplimabem a monoterapią pembrolizumabem w I linii leczenia

pacjentów z zaawansowanym NDRP i ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ w zakresie przeżycia ogólnego i przeżycia wolnego od progresji (He 2021, Siciliano 2022, Zhang 2022, Freemantle 2022). W przeglądzie Freemantle 2022 wykazano statystycznie istotną różnicę pomiędzy cemiplimabem a pembrolizumabem w zakresie PFS w modelu HR zależnym od czasu. W modelu z jednostajnym HR wynik NMA wskazywał jednak na brak istotnej różnicy w zakresie PFS pomiędzy cemiplimabem a pembrolizumabem (Freemantle 2022). Jak wskazują wyniki metaanalizy sieciowej przeprowadzonej przez He i wsp. (2021) obiektywna odpowiedź na leczenie występowała istotnie częściej podczas leczenia pembrolizumabem, jednak wynik był bliski granicy istotności statystycznej. Podobną zależność wykazano w przeglądzie Freemantle 2022. Jednocześnie wyniki metaanalizy sieciowej wskazują, że monoterapia cemiplimabem wiązała się z większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3.-5. stopnia w porównaniu z monoterapią pembrolizumabem (He 2021). Wyników tych nie potwierdzono w przeglądzie Freemantle 2022, w którym wykazano brak istotnej różnicy pomiędzy cemiplimabem a pembrolizumabem w zakresie tego punktu końcowego. Szczegółowe wyniki porównania sieciowego cemiplimabu z pembrolizumabem przedstawiono w Tab. 5.

Tab. 5. Zestawienie charakterystyki, kluczowych wyników i wniosków z odnalezionych opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu w I linii leczenia ██████████ NDRP z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$.

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski*	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
<p>He 2022</p> <p>Źródło finansowania: nie ujawniono żadnego zewnętrznego finansowania</p>	<p>Cel: porównanie skuteczności i bezpieczeństwa I linii leczenia immunoterapią lub immunoterapią w skojarzeniu z chemioterapią u pacjentów z zaawansowanym NDRP i ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa (metaanaliza sieciowa)</p> <p>Przeszukane bazy danych (przedział czasu objęty wyszukiwaniem): PubMed, Embase, Cochrane Library, Clinicaltrials.gov (do grudnia 2020)</p>	<p>Populacja: ██████████ ekspresją PD-L1 (ekspresja $\geq 50\%$)</p> <p>Porównane interwencje: cemiplimab, pembrolizumab (w monoterapii i w skojarzeniu z chemioterapią), atezolizumab (w monoterapii i w skojarzeniu z chemioterapią), niwolumab (w monoterapii i w skojarzeniu z ipilimumabem), durwalumab, sintilimab, kamrelizumab w skojarzeniu z chemioterapią</p> <p>Punkty końcowe: OS, PFS, ORR, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 3.-5. Stopnia</p> <p>Metodyka badań: RCT</p>	<p>Włączone badania: 14 RCT w tym 1 RCT cemiplimabu w monoterapii (EMPOWER-Lung 1), 2 RCT pembrolizumabu w monoterapii (KEYNOTE-024 i KEYNOTE-042), 2 RCT pembrolizumab + chemioterapia, 1 RCT atezolizumab w monoterapii, 3 RCT atezolizumab + chemioterapia, 1 RCT niwolumab + ipilimumab, 1 RCT ipilimumab w monoterapii, 1 RCT durwalumab, 1 RCT sintilimab + chemioterapia, 1 RCT kamrelizumab + chemioterapia</p> <p>Kluczowe wyniki: Metaanaliza sieciowa wykazała brak istotnej różnicy pomiędzy cemiplimabem w monoterapii vs pembrolizumab w monoterapii w zakresie przeżycia ogólnego ($HR_{PEMBRvsCEMI}=0,85$; 95%CI: 0,61; 1,20), przeżycia wolnego od progresji choroby ($HR_{CEMIvsPEMBRO}=0,76$; 95%CI: 0,57; 1,01). Wykazano istotnie większe ryzyko względne zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem 3.-5. Stopnia w grupie cemiplimabu w porównaniu z pembrolizumabem ($RR=2,01$ (95%CI: 1,38; 2,95)). Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie wskazywał na przewagę pembrolizumabu w porównaniu z cemiplimabem ($RR_{PEMBRvsCEMI}=1,59$; 95%CI:1,00; 2,54).</p> <p>Wnioski: Spośród wszystkich ocenianych opcji terapeutycznych terapia cemiplimabem wykazywała największą korzyść kliniczną w zakresie przeżycia ogólnego względem chemioterapii. Metaanaliza sieciowa wykazała brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy monoterapią cemiplimabem a pembrolizumabem u pacjentów z zaawansowanym NDRP i ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$. Jednocześnie monoterapia cemiplimabem wiązała się z większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3.-5. Stopnia.</p>	<p>9/11 pkt.</p> <p>Przegląd wysokiej jakości</p>
<p>Freemantle 2022</p> <p>Źródło finansowania: Regeneron</p>	<p>Cel: porównanie skuteczności i bezpieczeństwa I linii leczenia immunoterapią lub immunoterapią w skojarzeniu z chemioterapią u pacjentów z zaawansowanym NDRP i ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$</p>	<p>Populacja: nie leczeni wcześniej pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP (IIIB, IIIC lub IV) i ekspresją PD-L1 (ekspresja $\geq 50\%$).</p> <p>Porównane interwencje: ICI (cemiplimab, pembrolizumab,</p>	<p>Włączone badania: 6 RCT włączonych do przeglądu systematycznego w tym 1 RCT cemiplimabu w monoterapii (EMPOWER-Lung 1) 3 RCT pembrolizumabu w monoterapii (KEYNOTE-024, KEYNOTE-042 i KEYNOTE-042 przeprowadzone w Chinach), 1 RCT durwalumabu i 1 RCT atezolizumabu. Do podstawowej NMA włączono 3 RCT (EMPOWER-Lung 1, KEYNOTE-024, KEYNOTE-042)</p> <p>Kluczowe wyniki: Metaanaliza sieciowa wykazała brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy cemiplimabem względem pembrolizumabu w zakresie OS w populacji pacjentów z miejscowo</p>	<p>8/11 pkt.</p> <p>Przegląd umiarkowanej jakości</p>

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski*	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
Pharmaceuticals, Inc., and Sanofi	<p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa (metaanaliza sieciowa)</p> <p>Przeszukane bazy danych (przedział czasu objęty wyszukiwaniem): PubMed, Embase, Central</p> <p>Register of Controlled Trials, abstrakty konferencyjne, rejestry badań klinicznych, materiały od producentów leków (do października 2020)</p>	<p>atezolizumab, durwalumab, awelumab); platyna (karboplatyna lub cisplatyna) w połączeniu z chemioterapią (docetaksel, gemcytabina, paklitaksel, pemetreksed lub winorelbina), z pemetreksedem lub bez leczenia podtrzymującego pemetreksedem; chemioterapia w monoterapii; wszelkie interwencje systemowe inne niż ICI oceniane w miejscowo zaawansowanym NDRP</p> <p>Punkty końcowe: OS, PFS, ORR, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 3.-5. Stopnia</p> <p>Metodyka badań: RCT</p>	<p>zaawansowanym lub zaawansowanym NDRP i ekspresją PD-L1 \geq 50% w modelu HR zależnym od czasu: od 3 mies. (HR=0,81; 95% CrI: 0,54; 1,19) do 30 mies. (HR=0,70; 95% CrI: 0,40; 1,22). Podobne wyniki uzyskano z zastosowaniem modelu stałego HR (HR=0,85; 95% CrI: 0,60; 1,20). Podobne wyniki uzyskano po uwzględnieniu danych z badania KEYNOTE-024 z 59,9 mies. obserwacji. W zakresie PFS, w modelu zmiennego w czasie HR, wykazano przewagę cemiplimabu względem pembrolizumabu od 6 mies. (HR=0,62; 95% CrI: 0,46; 0,83) do 30 mies. (HR=0,32; 95% CrI: 0,15; 0,68). W modelu ze stałym HR cemiplimab w porównaniu z pembrolizumabem nie różnił się istotnie w zakresie PFS (HR=0,77; 95% CrI: 0,58; 1,01). NMA wykazała przewagę cemiplimabu względem pembrolizumabu w zakresie ORR (OR=1,64; 95% CrI: 1,04; 2,62). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy cemiplimabem a pembrolizumabem w zakresie prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3-5 st. (OR=1,47; 95% CrI 0,83; 2,60), zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym (OR=1,75; 95% CrI: 0,33; 7,49) oraz przzerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (OR=1,21; 95% CrI: 0,58; 2,61).</p>	
<p>Siciliano 2022</p> <p>Źródło finansowania: fundusze instytucjonalne (brak numeru grantu)</p>	<p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa immunoterapii lub immunoterapii w skojarzeniu z chemioterapią, stosowanych w I linii leczenia NDRP</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa (metaanaliza i porównanie sieciowe)</p> <p>Przeszukane bazy danych (przedział czasu objęty wyszukiwaniem): PubMed, Embase, Cochrane Library, Clinicaltrials.gov, abstrakty konferencyjne (od stycznia 2020 do września 2021)</p>	<p>Populacja: nie leczeni wcześniej pacjenci z NDRP bez stwierdzonych mutacji EGFR/ALK</p> <p>Porównane interwencje: immunoterapia lub immunochemioterapia w NDRP stosowane w monoterapii lub terapii skojarzonej</p> <p>Punkty końcowe: OS, PFS, ORR i zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) \geq 3. Stopnia nasilenia.</p> <p>Metodyka badań: RCT</p>	<p>Włączone badania: łącznie 18 RCT III fazy i 1 RCT II fazy, w tym 16 badań w których dostępne były dane dotyczące populacji z NDRP i ekspresją PD-L1 \geq 50%, w tym 1 RCT cemiplimabu w monoterapii w porównaniu z chemioterapią (EMPOWER-Lung 1) oraz 2 RCT pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią (KEYNOTE-024 i KEYNOTE-042).</p> <p>Kluczowe wyniki: Dane dotyczące skuteczności inhibitorów punktów kontrolnych w populacji pacjentów z NDRP i ekspresją PD-L1 \geq 50% w zakresie OS pochodziły z 14 RCT (N=3 536), natomiast w zakresie PFS z 16 RCT (N=3 339). Analiza klasyfikująca SUCRA, szeregująca terapie od najlepszej do najgorszej, wykazała, że w populacji pacjentów z NDRP i ekspresją PD-L1 \geq 50%, cemiplimab w porównaniu z chemioterapią wiąże się z największym prawdopodobieństwem osiągnięcia korzyści w zakresie OS (76,6%-owym) spośród ocenianych interwencji (HR_{CEMIVSCT}=0,33; CrI: 0,14; 0,75),</p>	<p>9/11 pkt. Przegląd wysokiej jakości</p>

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski*	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
			<p>a prawdopodobieństwo osiągnięcia korzyści w zakresie PFS wyniosło 50,7%. Prawdopodobieństwo osiągnięcia korzyści z leczenia pembrolizumabem w monoterapii w porównaniu z chemioterapią wyniosło 60,4% w zakresie OS i 35,7% w zakresie PFS.</p> <p>Metaanaliza sieciowa nie wykazała istotnej różnicy pomiędzy pembrolizumabem a cemiplimabem w populacji pacjentów z NDRP i ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ w zakresie OS ($HR_{CEMIvsPEMBR}=0,75$; 95% CrI: 0,27; 2,06), jak i PFS ($HR_{PEMBRvsCEMI}=0,70$; 95% CrI: 0,23; 2,13).</p> <p>Nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy cemiplimabem w monoterapii a pembrolizumabem w monoterapii w ryzyku wystąpienia TRAE ≥ 3. Stopnia nasilenia ($HR=0,55$; 95% CrI: 0,28; 1,09) w populacji pacjentów z NDRP, bez względu na poziom ekspresji PD-L1.</p> <p>Wnioski: Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują, że leczenie I linii populacji pacjentów z zaawansowanym NDRP i ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ cemiplimabem w monoterapii nie różni się istotnie statystycznie w porównaniu z pembrolizumabem w zakresie OS i PFS.</p>	
<p>Zhang 2022</p> <p>Źródło finansowania: brak danych</p> <p>Źródło finansowania: brak danych</p>	<p>Cel: ocena długoterminowej skuteczności inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych (ICI) stosowanych w I linii leczenia NDRP; oszacowanie mediany długoterminowego przeżycia pacjentów z NDRP leczonych I linią leczenia.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa (metaanaliza i porównanie sieciowe)</p> <p>Przeszukane bazy danych (przedział czasu objęty wyszukiwaniem): PubMed, Embase, the Cochrane Central Register of Controlled</p>	<p>Populacja: nie leczeni wcześniej pacjenci z zaawansowanym NDRP, typ dziki</p> <p>Porównane interwencje: inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych (ICI)* w NDRP stosowane w monoterapii lub terapii skojarzonej</p> <p>Punkty końcowe: OE, PFS, ORR, AE ≥ 3. Stopnia nasilenia</p> <p>Metodyka badań: RCT</p>	<p>Włączone badania: 20 RCT dotyczących I linii leczenia (monoterapii i terapii skojarzonej) zaawansowanego NDRP za pomocą inhibitorów punktów kontrolnych w tym 1 RCT cemiplimabu w monoterapii (EMPOWER-Lung 1) i 2 RCT pembrolizumabu w monoterapii (KEYNOTE-024 i KEYNOTE-042).</p> <p>Kluczowe wyniki: Na podstawie danych z 13 RCT skumulowana mediana przeżycia ogólnego podczas I linii leczenia inhibitorami punktów kontrolnych zaawansowanego NDRP dzikiego typu wyniosła 16,2 mies. (95%CI: 14,79; 17,60). Do dalszej analizy autorzy przeglądu kwalifikowali badania, w których mediana OS $> 16,2$ mies. Autorzy zakwalifikowali 11 RCT, w tym 1 RCT cemiplimabu w monoterapii i 2 RCT pembrolizumabu w monoterapii, które spełniały powyższe kryterium. Analiza klasyfikująca SUCRA wykazała, że leczenie cemiplimabem w monoterapii w podgrupie pacjentów z zaawansowanym NDRP i ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ wiązało się z największym prawdopodobieństwem osiągnięcia korzyści w zakresie OS spośród wszystkich ocenianych interwencji (78,6%).</p>	<p>8/11 pkt.</p> <p>Przegląd umiarkowanej jakości</p>

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski*	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR																		
	Trials, and ClinicalTrials.gov, abstrakty konferencyjne (od stycznia 2005 do grudnia 2010)		<p>Wyniki analizy klasyfikująca SUCRA (za Zhang 2022).</p> <table border="1" data-bbox="1106 328 1814 655"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Cemiplimab w monoterapii (miejsce w rankingu/ liczba ocenianych terapii)</th> <th>Pembrolizumab w monoterapii (miejsce w rankingu/ liczba ocenianych terapii)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>OS ogółem</td> <td>78,6% (1/10)</td> <td>54,5% (6/10)</td> </tr> <tr> <td>1-roczone OS</td> <td>76,6% (2/9)</td> <td>54,9% (4/9)</td> </tr> <tr> <td>2-letnie OS</td> <td>90,9% (1/10)</td> <td>63,7% (3/10)</td> </tr> <tr> <td>PFS ogółem</td> <td>58,7% (3/8)</td> <td>44,8% (6/8)</td> </tr> <tr> <td>1-roczone PFS</td> <td>84,7% (1/8)</td> <td>43,7% (6/8)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wyniki metaanalizy sieciowej nie wykazały istotnej statystycznie różnicy pomiędzy cemiplimabem w monoterapii a pembrolizumabem w monoterapii w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 \geq 50% w zakresie następujących punktów końcowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS ogółem: $HR_{PEMBRvsCEM}=1,21$ (95%CrI: 0,30; 4,10), • OS ogółem: $HR_{PEMBRvsCEM}=1,18$ (95%CrI: 0,84; 1,65), • 1-roczone OS: $OR_{PEMBRvsCEM}=0,80$ (95%CrI: 0,52; 1,24), • 2-letnie OS: $OR_{PEMBRvsCEM}=0,71$ (0,46; 1,11), • 1-roczone PFS: $OR_{PEMBRvsCEM}=0,28$ (0,02; 4,18). <p>Wnioski: Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują, że leczenie I linii populacji pacjentów z zaawansowanym NDRP i ekspresją PD-L1 \geq 50% cemiplimabem w monoterapii nie różni się istotnie statystycznie w porównaniu z pembrolizumabem w monoterapii w zakresie OS i PFS.</p>	Punkt końcowy	Cemiplimab w monoterapii (miejsce w rankingu/ liczba ocenianych terapii)	Pembrolizumab w monoterapii (miejsce w rankingu/ liczba ocenianych terapii)	OS ogółem	78,6% (1/10)	54,5% (6/10)	1-roczone OS	76,6% (2/9)	54,9% (4/9)	2-letnie OS	90,9% (1/10)	63,7% (3/10)	PFS ogółem	58,7% (3/8)	44,8% (6/8)	1-roczone PFS	84,7% (1/8)	43,7% (6/8)	
Punkt końcowy	Cemiplimab w monoterapii (miejsce w rankingu/ liczba ocenianych terapii)	Pembrolizumab w monoterapii (miejsce w rankingu/ liczba ocenianych terapii)																				
OS ogółem	78,6% (1/10)	54,5% (6/10)																				
1-roczone OS	76,6% (2/9)	54,9% (4/9)																				
2-letnie OS	90,9% (1/10)	63,7% (3/10)																				
PFS ogółem	58,7% (3/8)	44,8% (6/8)																				
1-roczone PFS	84,7% (1/8)	43,7% (6/8)																				

* w tabeli opis wyników ograniczono do porównania cemiplimabu z pembrolizumabu w populacji pacjentów z NDRP i ekspresją PD-L1 \geq 50%; ** przeciwciała przeciwko PD-L1, PD-1 oraz przeciw białku 4 związanemu z limfocytami T cytotoksycznymi (CTLA-4); ICI - inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych (ang. *immune checkpoint inhibitors*); SUCRA - analiza klasyfikująca SUCRA (ang. *surface under the cumulative ranking curve*); CT- chemioterapia; CEMI -cemiplimab; PEMBR - pembrolizumab

Tab. 6. Wyniki oceny włączonych badań wtórnych według skali AMSTAR.

Kod badania	Domena skali AMSTAR											Suma /max
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
He 2022	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie*	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie**	9/11
Free-mantle 2022	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie*	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie**	8/11
Siciliano 2022	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie*	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie**	9/11
Zhang 2022	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie*	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie**	8/11

* Nie podano listy badań wykluczonych; ** nie podano źródła finansowania badań włączonych do przeglądu

4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania badań cemiplimabu w leczeniu NDRP [REDAKTOWANE] i z ekspresją PD-L1 w komórkach nowotworowych $\geq 50\%$ oceniono pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wykluczano publikacje napisane w językach innych niż polski i angielski.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby ([REDAKTOWANE]). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwie osoby ([REDAKTOWANE]).

Schemat kolejnych etapów wyszukiwania badań pierwotnych przedstawiono na Ryc. 1.

Do dnia 23.05.2022 zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 1 badanie kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu w porównaniu z chemioterapią dwulekową w leczeniu pacjentów z NDRP w IIIB/C lub IV stopniu zaawansowania i z ekspresją PD-L1 w komórkach nowotworowych $\geq 50\%$ opisane w:

- 1 artykule z czasopisma recenzowanego (badanie EMPOWER-Lung 1, Sezer 2021),
- 1 raporcie Europejskiej Agencji Leków (EMA 2021).

Przedstawione w niniejszej analizie wyniki pochodzą z publikacji pierwotnej Sezer 2021, a jeżeli istniała taka konieczność to dodatkowo uzupełniano wyniki opublikowane w raporcie EMA (2021).

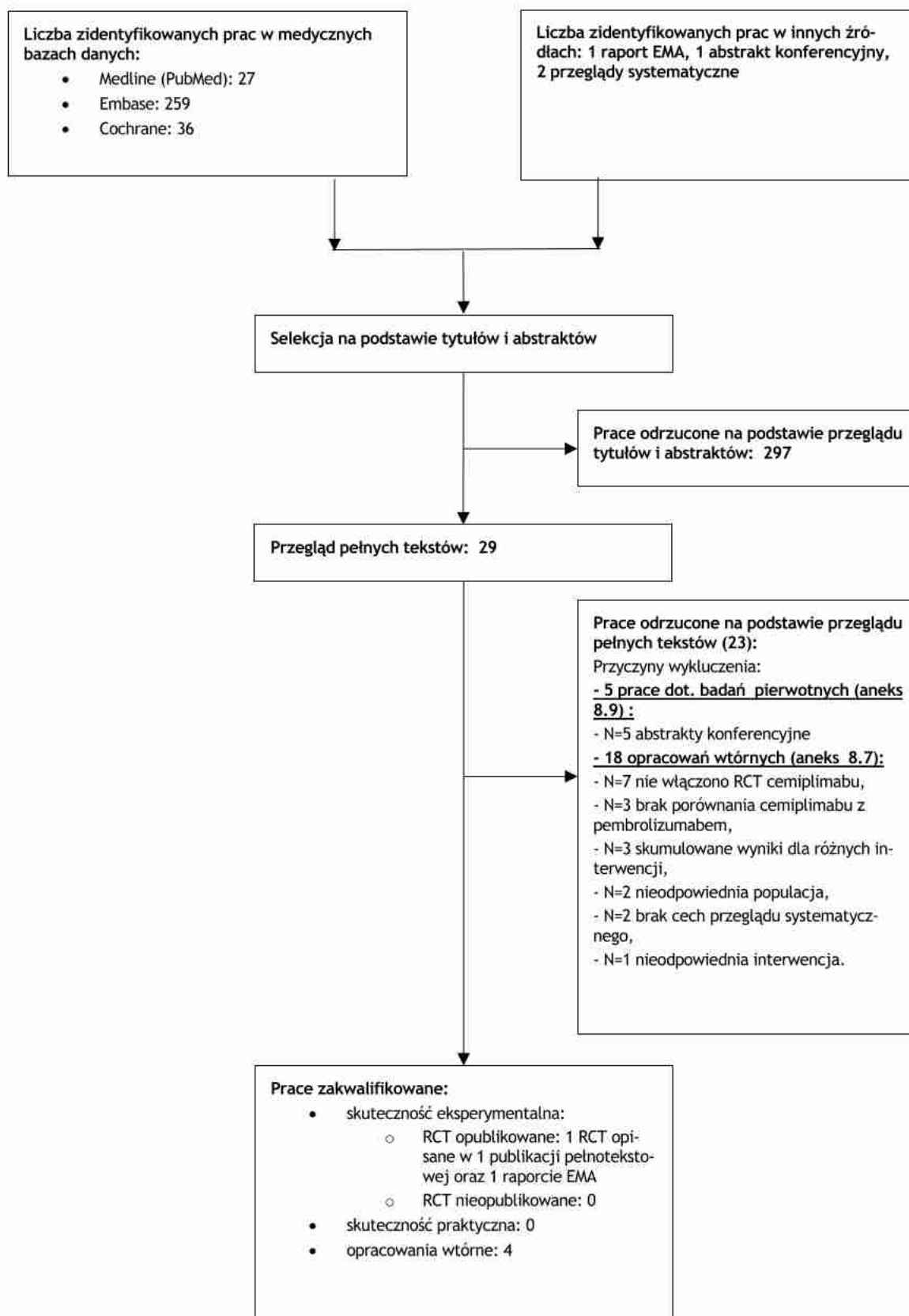
Nie odnaleziono żadnych badań efektywności praktycznej cemiplimabu, ani nieopublikowanych badań cemiplimabu z dostępnymi wynikami we wnioskowanej populacji.

Badanie pierwotne zakwalifikowane do analizy zestawiono w aneksie 8.8, natomiast badania wykluczone wraz z powodem odrzucenia w aneksie 8.9.

Wyszukiwanie badań pierwotnych dla komparatora, pembrolizumabu, przeprowadzono oddzielnie. W toku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 2 randomizowane, kontrolowane badania kliniczne dotyczące porównania skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu z

chemioterapią dwulekową w populacji pacjentów z NDRP w III lub IV stopniu zaawansowania i z ekspresją PD-L1 w komórkach nowotworowych $\geq 50\%$ (KEYNOTE-024 i KEYNOTE-042). Szczegółowy opis metodologii i wyników przeglądu badań pierwotnych dla pembrolizumabu przedstawiono w aneksie 8.14.

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania (PRISMA).



4.2.1 Charakterystyka badań włączonych do analizy

4.2.1.1 Metodologia badań włączonych do analizy

Badanie EMPOWER-Lung 1 było wieloośrodkowym randomizowanym, otwartym badaniem klinicznym, w którym porównano skuteczność monoterapii cemiplimabem z dwulekową chemioterapią opartą o związki platyny u wcześniej nieleczonych pacjentów z NDRP w IIIB/C (lokalnie zaawansowany) lub IV (przerzutowy) stopniu zaawansowania. Badanie przeprowadzono w ośrodkach w Europie Wschodniej (w tym w Polsce) i Południowej, Ameryce Południowej, Azji i Australii. Do badania włączano pacjentów z ekspresją ligandu programowanej śmierci 1 (ang. *Programmed Death Ligand-1*, PD-L1) w komórkach nowotworowych $\geq 50\%$. W badaniu porównano skuteczność cemiplimabu w dawce 350 mg co 3 tyg. (N=356) z chemioterapią dwulekową opartą o związki platyny (N=354). Cemiplimab podawano dożylnie w dawce 350 mg co 3 tyg. przez okres do 108 tyg., tj. do 36 cykli leczenia. Zmiana dawkowania cemiplimabu nie była możliwa. W przypadku progresji choroby pacjenci mogli pozostać na leczeniu cemiplimabem uzupełnionym o cztery cykle chemioterapii specyficznej dla danego typu histologicznego. W grupie kontrolnej chemioterapia była wybierana przez badacza przed randomizacją pacjentów do badania, spośród schematów wymienionych w Tab. 9. Zmiana dawkowania chemioterapii była możliwa zgodnie z lokalnymi wytycznymi. Leczenie chemioterapią kontynuowano przez 4 do 6 cykli. W przypadku progresji choroby podczas leczenia chemioterapią pacjenci mogli przejść na leczenie cemiplimabem. Progresję choroby określano zgodnie z kryteriami odpowiedzi w nowotworach litych, wersja 1.1 (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*; RECIST 1.1) (RECIST 2009).

Wyniki z badania EMPOWER-Lung 1 opublikowane przez Sezer i wsp. (2021) dotyczą drugiej, zaplanowanej analizy pośredniej (ang. *second interim analysis*). Analizę pośrednią przeprowadzono, gdy wystąpiło około 50% z 476 zdarzeń (zgonów) wymaganych do analizy końcowej. Do daty zamknięcia bazy danych badania EMPOWER-Lung 1 progresja w ramieniu cemiplimabu wystąpiła u 158 pacjentów, z których 50 (32%) kontynuowało leczenie cemiplimabem i chemioterapią. W ramieniu chemioterapii progresja wystąpiła u 203 pacjentów, z których 150 (74%) przeszło na leczenie cemiplimabem (Sezer 2021).

W trakcie badania stwierdzono odstępstwa w laboratorium centralnym w zakresie diagnostyki ekspresji PD-L1 w próbkach pochodzących od pacjentów zakwalifikowanych do badania. Sponsor badania podjął działania naprawcze zgodne z rekomendacjami FDA i ponownie przebadano próbki, w sposób zgodny z zaleceniami. Ustalono, że u 56 pacjentów poziom ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych był $< 50\%$. U 91 pacjentów niemożliwe było ponowne przeprowadzenie badania. Wobec powyższego skuteczność leczenia oceniono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*, ITT) (N=710) oraz w podgrupie pacjentów z potwierdzoną ekspresją PD-L1-1 w komórkach nowotworowych $\geq 50\%$ (N=563). Mediana okresu obserwacji w populacji pacjentów z potwierdzoną ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ wyniosła około 10,8 mies. w grupie cemiplimabu i 10,9 mies. w grupie chemioterapii, natomiast w populacji ITT 13,1 mies. W niniejszej analizie w głównej części przedstawiono wyniki w populacji z potwierdzoną ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, natomiast wyniki w populacji ITT przedstawiono w aneksie 8.13. Bezpieczeństwo oceniono w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia, do którego zostali przypisani (N=697) (Sezer 2021).

Tab. 7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu I linii leczenia NDRP

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia, n (%)	Metoda badania
EMPOWER-Lung 1	188 ośrodków w 24 krajach (Australia, Europa w tym Polska, Ameryka Płd., Azja)	710 z czego 563* pacjentów z potwierdzoną ekspresją PD-L1 \geq 50%	Mediana okresu obserwacji: - w populacji z potwierdzoną ekspresją PD-L1 \geq 50%: 10,8 mies. (IQR: 7,6; 15,8) w gr. cemiplimabu i 10,9 mies. (IQR: 7,8; 15,6) w grupie chemioterapii; - w populacji ITT 13,1 mies. (IQR: 8,6; 20,2) w grupie cemiplimabu i 13,1 (IQR: 8,7; 20,1) w grupie chemioterapii	Pacjenci z nie leczonym wcześniej NDRP i ekspresją PD-L1 \geq 50% w IIIB/C lub IV stopniu zaawansowania.	Cemiplimab 350 mg co 3 tyg. do 36 cykli leczenia (N=356)	Chemioterapia dwulekowa z zastosowaniem pochodnych platyny w 4-6 cyklach leczenia (N=354)	Cemiplimab: 210 (59,0) Chemioterapia: 207 (41,8)	Randomizowane, kontrolowane, otwarte badanie kliniczne.

* pozostali pacjenci włączeni do badania: 56 pacjentów z ekspresją PD-L1 w komórkach nowotworowych < 50% oraz 91 pacjentów, u których nie udało się ustalić poziomu ekspresji PD-L1; IQR - rozstęp międzykwartyłowy (ang. *interquartile range*)

Tab. 8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu w I linii leczenia NDRP ██████████ – cd.

Badanie	Podtyp badania*	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
EMPOWER-Lung 1	II A	Opisane	Tak	<i>superiority</i>	ITT oraz w predefiniowanej podgrupie pacjentów	Regeneron Pharmaceuticals and Sanofi

* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych z 2016 r. (Tab. 4)

Tab. 9. Schematy chemioterapii dwulekowej stosowane w ramieniu kontrolnym w badaniu EMPOWER-Lung 1.

Chemioterapia dwulekowa	Terapia podtrzymująca	Schemat podawania
Pemetreksed 500 mg/m ² + cisplatyna 75 mg/m ² *	Opcjonalnie - pemetreksed 500 mg/m ² IV co 21 dni*	co 21 dni przez 4-6 cykli
Pemetreksed 500 mg/m ² + karboplatyna AUC od 5 do 6 mg/ml/min*		co 21 dni przez 4-6 cykli
Paklitaksel 200 mg/m ² + cisplatyna 75 mg/m ²	-	co 21 dni przez 4-6 cykli
Paklitaksel 200 mg/m ² + karboplatyna AUC od 5 do 6 mg/ml/min	-	co 21 dni przez 4-6 cykli
Gemcytabina 1250 mg/m ² + cisplatyna 100 mg/m ²	-	dzień 1 i 8 (tylko gemcytabina) co 21 dni przez 4-6 cykli
Gemcytabina 1250 mg/m ² + karboplatyna AUC od 5 do 6 mg/ml/min	-	dzień 1 i 8 (tylko gemcytabina) co 21 dni przez 4-6 cykli

* schematy zalecane wyłącznie u pacjentów z niepłaskonabłonkowym rakiem płuca

4.2.1.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

Ocenę wiarygodności badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 roku, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w *Cochrane Handbook*. W analizie brano pod uwagę następujące typy błędów: błąd selekcji, błąd związany z odmiennym traktowaniem pacjentów (błąd wykonania), błąd detekcji, błąd utraty, błąd raportowania.

Badanie EMPOWER-Lung 1 było poprawnie zaprojektowaną próbą kliniczną. Ze względu na rodzaj komparatora (chemioterapia dwulekowa dobierana przez badacza), niemożliwe było zastosowanie zaślepienia. Ocena efektów leczenia dokonywana była przez zaślepiiony zespół. Wobec tego brak zaślepienia nie miało wpływu na wyniki badania. Badanie EMPOWER-Lung 1 charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego i jej podsumowanie przedstawiono w Tab. 10 i Tab. 11.

Tab. 10. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędów
EMPOWER-Lung 1	Właściwa: randomizacja centralna w stosunku 1:1, przeprowadzona przez system IVRS/IWRS ze stratyfikacją według histologicznego rodzaju nowotworu oraz regionu geograficznego.	Poprawne: randomizacja centralna przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi.	Badanie otwarte. Ze względu na charakter komparatora (chemioterapia dwulekowa podawana dożylnie wybierana przez badacza), niemożliwe było zastosowanie zaślepienia wobec pacjentów i badaczy.	Opisane i właściwe: ocena efektów leczenia oceniana przez zaślepiiony zespół.	Niskie: dla każdej z grup przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nieukończenia badania z liczbą osób, których one dotyczyły.	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.	Nie zidentyfikowano.

Tab. 11. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
EMPOWER-Lung 1	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	Niskie ryzyko błędu systematycznego

4.2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia do badania EMPOWER-Lung 1 zestawiono w Tab. 12.

Do badania EMPOWER-Lung 1 włączano pacjentów z NDRP (płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym) w IIIB/C lub w IV stopniu zaawansowania klinicznego i z ekspresją PD-L1 \geq 50% w komórkach nowotworowych. Poziom ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych został oceniony za pomocą testu diagnostycznego 22C3 pharmDx. Za pomocą tego testu określa się wartość TPS (ang. *tumor proportion score*) oznaczający procent żywych komórek nowotworowych wybarwionych całkowicie lub częściowo. Wybarwienie komórek świadczy o obecności PD-L1 na powierzchni komórki nowotworowej. Próbkę uznaje się za pozytywną, jeśli TPS \geq 50% żywych komórek w próbce wykazuje wybarwienie o dowolnej intensywności (Dako 2015). Pacjenci w stadium IIIB/C nie mogli się kwalifikować do leczenia chemioradioterapią, natomiast pacjenci w stadium IV nie mogli być wcześniej leczeni systemowo z powodu NDRP. Chorzy musieli mieć co najmniej jedną mierzalną zmianę, określoną kryteriami RECIST 1.1 (aneks 8.15.1), oraz stopień sprawności 0 lub 1 w 5-stopniowej skali sprawności wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG, aneks 8.14.7), w której wyższy stopień oznacza wyższy poziom niepełnosprawności.

Do badania włączano jedynie palących pacjentów. Pacjenci nie mogli mieć mutacji w genie EGFR, translokacji ALK lub fuzji ROS. Ponadto nie włączano pacjentów, którzy mieli aktywne lub nieleczone przerzuty do mózgu, aktywną chorobę autoimmunologiczną lub niekontrolowane/nieleczone zakażenie wirusem wątroby B, C lub HIV.

Tab. 12. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniu EMPOWER-Lung 1.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
EMPOWER-Lung 1	<ul style="list-style-type: none"> - wiek \geq 18 lat, - płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy NDRP stopnia IIIB, IIIC lub IV, - odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 \geq 50%, - pacjenci z histologicznie lub cytologicznie udokumentowanym płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP w stadium IIIB lub IIIC, którzy nie kwalifikują się do leczenia jednoczasową chemioradioterapią lub pacjenci z chorobą w stadium IV, którzy nie byli wcześniej leczeni systemowo z powodu nawrotowego lub przerzutowego NDRP. Do badania kwalifikowano pacjentów, którzy otrzymali adjuwantową lub neoadjuwantową chemioterapię pochodnymi platyny (po zabiegu chirurgicznym i/lub radioterapii), u których doszło do nawrotu lub przerzutów ponad 6 miesięcy po zakończeniu leczenia, - ocena stanu sprawności 0 lub 1 wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), - przewidywana długość życia co najmniej 3 mies., - prawidłowe funkcjonowanie narządów i szpiku kostnego, 	<ul style="list-style-type: none"> - chorzy, którzy nigdy nie palili tytoniu, tj. wypalili \leq 100 papierosów w ciągu życia, - aktywne lub nieleczone przerzuty do mózgu, - nowotwory pozytywne pod względem mutacji EGFR, translokacji ALK lub fuzji ROS, - aktywna rozpoznana lub podejrzana choroba autoimmunologiczna wymagająca leczenia ogólnoustrojowego w ciągu ostatnich dwóch lat, - niekontrolowane zakażenie wirusem wątroby typu B lub C lub HIV, - do badania dopuszczono pacjentów z odpowiednio leczonymi, klinicznie stabilnymi przerzutami do OUN, kontrolowanym zapaleniem wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C lub HIV.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	- co najmniej jedna mierzalna zmiana wg kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST), wersja 1.1.	

4.2.1.4 Opis populacji

Charakterystykę populacji z potwierdzoną ekspresją PD-L1 \geq 50%, włączoną do badania EMPOWER-Lung 1, przedstawiono w Tab. 7.

Mediana wieku pacjentów włączonych do badania EMPOWER-Lung 1 wyniosła 63 i 64 lata odpowiednio w grupie cemiplimabu i chemioterapii. Około 86% pacjentów włączonych stanowili mężczyźni. 77% pacjentów pochodziło z Europy. Status sprawności ECOG 0 i ECOG 1 miało odpowiednio 27% i 73%. Ponad połowa pacjentów (57%) miało niepłaskonabłonkowy typ histologiczny raka płuca. NDRP w IV stopniu zaawansowania klinicznego (chorobę przerzutową) miało średnio 85%, natomiast u 12% włączonych pacjentów występowały przerzuty do mózgu. Przed włączeniem do badania leczenie neoadjuwantowe i adjuwantowe miało odpowiednio 1% i 3% włączonych pacjentów.

W Tab. 15 zestawiono schematy chemioterapii, do których zostali przypisani pacjenci w ramieniu kontrolnym oraz, które ostatecznie otrzymali podczas badania EMPOWER-Lung 1. Najwięcej pacjentów przypisano do leczenia schematem paklitaksel + karboplatyna (36%) oraz pemetreksed + karboplatyna (29%). Ostatecznie podczas badania schematy te otrzymało odpowiednio 37% i 29%. Najmniej pacjentów zostało przypisanych do leczenia paklitakselem + cisplatiną (3%).

Tab. 16 zestawiono przyczyny przerwania leczenia w badaniu EMPOWER-Lung 1 w populacji ITT. Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie w badaniu w grupie cemiplimabu i chemioterapii wyniósł odpowiednio 59% i 42%. Pacjenci przerywali leczenie najczęściej z powodu progresji choroby, zgonu i zdarzeń niepożądanych.

Tab. 13. Porównanie charakterystyki pacjentów włączonych do badania EMPOWER-Lung 1: populacja z potwierdzoną ekspresją PD-L1 \geq 50%.

Badanie	Grupa (N)	Wiek		Płeć męska, n (%)	Pochodzenie			Stan sprawności		Palenie tytoniu	
		lata, mediana (IQR)	\geq 65 lat, n (%)		Europa, n (%)	Azja, n (%)	Inne, n (%)	ECOG 0, n (%)	ECOG 1, n (%)	Aktywni palacz, n (%)	Byli palacz, n (%)
EMPOWER-Lung 1	Cemiplimab (N=283)	63 (58-69)	126 (45)	248 (88)	215 (76)	31 (11)	37 (13)	77 (27)	206 (73)	105 (37)	178 (63)
	Chemioterapia (N=280)	64 (58-70)	133 (48)	231 (83)	216 (77)	29 (10)	35 (13)	75 (27)	205 (73)	92 (33)	188 (67)

ECOG - skala sprawności *Eastern Cooperative Oncology Group* IQR - rozstęp międzykwartyłowy (ang. *Interquartile range*)

Tab. 14. Porównanie charakterystyki pacjentów włączonych do badania EMPOWER-Lung 1: populacja z potwierdzoną ekspresją PD-L1 \geq 50% - cd.

Badanie	Grupa (N)	Typ histologiczny nowotworu		Przerzuty do mózgu, n (%)	Stopień zaawansowania		Wcześniejsze systemowe leczenie neoadjuwantowe, n (%)	Wcześniejsze systemowe leczenie adjuwantowe, n (%)
		Płaskonabłonkowy, n (%)	Niepłaskonabłonkowy, n (%)		Miejscowo zaawansowany, n (%)	Przerzutowy, n (%)		
EMPOWER-Lung 1	Cemiplimab (N=283)	122 (43)	161 (57)	34 (12)	45 (16)	238 (84)	3 (1)	5 (2)
	Chemioterapia (N=280)	121 (43)	159 (57)	34 (12)	42 (15)	238 (85)	4 (1)	12 (4)

Tab. 15. Chemioterapia, do której zostali przypisani pacjenci w ramieniu kontrolnym w badaniu EMPOWER-Lung 1.

Schemat chemioterapii	Pacjenci leczeni w ramieniu kontrolnym N=342*	
	n	%
Paklitaksel + karoplatyna	127	37,1
Pemetreksed + karoplatyna	98	28,7
Pemetreksed + cisplatyna	35	10,2
Gemcytabina + karoplatyna	40	11,7
Gemcytabina + cisplatyna	26	7,6
Pakliatksel + cisplatyna	9	2,6
Inny	7	2,0

* populacja ITT

Tab. 16. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu EMPOWER-Lung 1 (Sezer 2021).

Parametr	Cemiplimab (N=356)*	Chemioterapia (N=354)*
Pacjenci, którzy nie ukończyli leczenia, n (%)	210 (59,0)	148 (41,8)
Przyczyny przerwania leczenia w badaniu, n (%)		
Progresja choroby	133 (37,4)	84 (23,7)
Zgon	29 (8,1)	25 (7,1)
Zdarzenia niepożądane	23 (6,4)	14 (4,0)
Decyzja pacjenta	9 (2,5)	7 (2,0)
Wycofanie zgody na udział w badaniu	8 (2,2)	9 (2,5)
Decyzja lekarza	5 (1,4)	5 (1,4)
Utrata z obserwacji	3 (0,8)	4 (1,1)

* populacja ITT

4.2.1.5 Opis punktów końcowych

Zestawienie punktów końcowych ocenianych w badaniu EMPOWER-Lung 1 zestawiono w Tab. 17.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi w badaniu EMPOWER-Lung 1 było przeżycie ogólne (ang. *overall survival*, OS) oraz przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS). Początkowo pierwszorzędowym punktem końcowym było wyłącznie PFS. Zgodnie ze zmianą protokołu badania EMPOWER-Lung 1 zmieniono OS z drugorzędowego punktu końcowego na główny cel badania i pierwszorzędowy punkt końcowy, aby wzmocnić wsparcie dla aplikacji rejestracyjnej cemiplimabu we skazaniu NDRP w I linii leczenia w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 \geq 50% (Sezer 2021).

Progresję choroby oceniano zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. Drugorzędowymi punktami końcowymi była obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. *objective response rate*, ORR), który stanowił odsetek pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie ocenioną jako całkowita lub częściowa wg. kryteriów RECIST 1.1 (aneks 8.14.7, Tab. 79, Tab. 80), czas trwania odpowiedzi na leczenie oraz jakość życia.

Jakość życia pacjentów została oceniona za pomocą kwestionariuszy opracowanych przez *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) - kwestionariusza ogólnego jakości życia pacjentów z nowotworami *Quality of Life Questionnaire Core 30* (EORTC QLQ-C30) oraz chorobowo specyficznego modułu kwestionariusza EORTC dla pacjentów z nowotworem płuca *Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13* (EORTC QLQ-LC13).

Kwestionariusz *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30* (EORTC QLQ-C30) został zaadoptowany w ponad 80 wersjach językowych, w tym w polskiej (EORTC 1995a, Zawisza 2010). Kwestionariusz ten jest powszechnie stosowanym i zwalidowanym narzędziem oceny jakości życia pacjentów chorujących na nowotwory. Składa się on z 30 pytań i zawiera skale dotyczące wpływu choroby nowotworowej na funkcjonowanie (pięć skal), skale dotyczące objawów choroby (dziewięć skal) oraz ogólny stan zdrowia/jakości życia (ang. *Global Health Status/Quality of Life*, GHS/QoL). Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia związaną ze zdrowiem (Osoba 1994, Zawisza 2010). Pacjenci mogą uzyskać ogólny wynik od 0 do 100. Minimalna istotna różnica (MID - ang. *minimally important difference*) dla kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wynosi 10 punktów (EORTC 2009). Kopię kwestionariusza zamieszczono w aneksie 8.15.3.

Kwestionariusz EORTC QLQ-LC13 jest modulem kwestionariusza QLQ-C30 służącym do oceny nasilenia objawów choroby i ich wpływu na jakość życia u pacjentów z nowotworem płuca. Kwestionariusz składa się z 13 pytań. Pacjenci mogą uzyskać ogólny wynik od 0 do 100, wyższy wynik oznacza większe nasilenie objawów choroby (Bergman 1994). Kopię kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 zamieszczono w aneksie 8.15.4.

Tab. 17. Zestawienie punktów końcowych badań klinicznych włączonych do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
EMPOWER-Lung 1	<ul style="list-style-type: none"> - przeżycie ogólne (ang. <i>overall survival</i>, OS) zdefiniowane jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, - przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS), zdefiniowane jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. 	<ul style="list-style-type: none"> - obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. <i>objective response rate</i>, ORR), zdefiniowana jako odsetek pacjentów z całkowitą (ang. <i>complete response</i>, CR) lub częściową (ang. <i>partial response</i>, PR) odpowiedzią na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1, - czas trwania odpowiedzi na leczenie, - jakość życia mierzona za pomocą kwestionariusza <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i> (EORTC QLQ-C30) oraz EORTC QLQ-LC13, - bezpieczeństwo leczenia.

4.3 Heterogeniczność badań

Do analizy włączono jedno badanie dotyczące porównania cemiplimabu z chemioterapią (EMPOWER-Lung 1) oraz dwa badania dotyczące porównania pembrolizumabu z chemioterapią (KEYNOTE-024 i KEYNOTE-042; charakterystykę tych badań omówiono w aneksie 8.13.2). Ze względu na brak badań dotyczących bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu z pembrolizumabem przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera (Bucher 1997).

Włączone do analizy badania cemiplimabu (EMPOWER-Lung 1) i pembrolizumabu (KEYNOTE-024 i KEYNOTE-042) były porównywalne pod względem projektu badań (III faza, wieloośrodkowe, otwarte RCT). Schematy i czas trwania leczenia w poszczególnych badaniach były

podobne. W każdym z badań immunoterapię porównano z chemioterapią dwulekową opartą o związki platyny, a w podgrupach pacjentów z niepłatkonabłonkowym NDRP dopuszczano stosowanie leczenia podtrzymującego pemetrekselem. Jednak liczba dozwolonych schematów chemioterapii różniła się w poszczególnych badaniach: dwóch w badaniu KEYNOTE-042, pięciu w badaniu KEYNOTE-024 i sześciu w badaniu EMPOWER-Lung 1.

Warto zauważyć, że zarówno do badań cemiplimabu jak i badań pembrolizumabu włączano pacjentów z nieco różnych regionów świata. Badanie EMPOWER-Lung 1 przeprowadzono głównie w ośrodkach w Europie Wschodniej (w tym w Polsce) i Południowej (populacja z Europy stanowiła 77%), Ameryce Południowej, Azji i Australii. Z kolei badanie pembrolizumabu KEYNOTE-024 przeprowadzono głównie w ośrodkach w Ameryce Północnej (USA) i zachodniej Europy (łącznie 87% pacjentów). Tylko 13% pacjentów w badaniu KEYNOTE-024 pochodziło z ośrodków w Azji Wschodniej. Z kolei badanie KEYNOTE-042 przeprowadzono głównie w regionie Azji i Pacyfiku (31%), Europie Wschodniej (23%) i Ameryce Południowej.

Poszczególne badania różniły się okresem obserwacji. W badaniu EMPOWER-Lung 1 i badaniu KEYNOTE-042 mediana obserwacji wyniosła około rok (10,8 mies. w podgrupie pacjentów z PD-L1 \geq 50%). Z kolei w badaniu pembrolizumabu KEYNOTE-024 dostępne są dane z mediany okresu obserwacji wynoszącej od około roku (Reck 2016a) do 5 lat (Reck 2021).

W zakresie wyjściowej charakterystyki pacjentów włączonych do badań cemiplimabu i pembrolizumabu zidentyfikowano następujące różnice. Do wszystkich badań włączono pacjentów z zaawansowanym NDRP, przy czym do badań EMPOWER-Lung 1 i KEYNOTE-042 również pacjentów z chorobą miejscowo zaawansowaną. W każdym z badań chorzy nie byli wcześniej leczeni systemowo z powodu zaawansowanego NDRP. Zarówno w badaniu EMPOWER-Lung 1 jak i KEYNOTE-042 pacjenci z miejscowo zaawansowanym NDRP mogli wcześniej otrzymywać leczenie neoadjuwanowe/adjuwantowe, o ile terapia została zakończona co najmniej 6 mies. przed rozpoznaniem choroby miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej. Odsetek pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP i ekspresją PD-L1 \geq 50% w badaniu cemiplimabu (EMPOWER-Lung 1) wyniósł 15%, natomiast w badaniu pembrolizumabu (KEYNOTE-042) 10%.

Do każdego z badań włączano pacjentów z jakąkolwiek histologią NDRP (tj. płatkonabłonkową lub niepłatkonabłonkową). Pacjenci z histologią niepłatkonabłonkową stanowili od około 60% w badaniu EMPOWER-Lung 1 do 82% w badaniu KEYNOTE-024. Mediana wieku pacjentów włączonych do poszczególnych badań była podobna, w zakresie od około 64 lat w badaniu EMPOWER-Lung 1 do około 65 lat w badaniu KEYNOTE-024. Pacjenci w badaniu KEYNOTE-024 wykazywali nieco mniejsze ograniczenia fizyczne w porównaniu z populacją włączoną do badań EMPOWER-Lung 1 i KEYNOTE-042. Odsetek pacjentów ze statusem ECOG 1 był mniejszy w badaniu KEYNOTE-024 (64%) w porównaniu z populacją pacjentów włączonych do badań EMPOWER-Lung 1 (73%) i KEYNOTE-042 (69%). Badanie EMPOWER-Lung 1 przeprowadzono w populacji chorych palących tytoń (aktualnie lub w przeszłości), natomiast do badań KEYNOTE-024 i KEYNOTE-042 również chorych nie palących nigdy tytoniu (odpowiednio około 8% i 22%).

Pomimo powyższych różnic pomiędzy populacjami pacjentów włączonych do badań cemiplimabu i pembrolizumabu, przeprowadzono porównanie pośrednie tych leków przez wspólną referencję - chemioterapię. Główne kryteria włączenia badań były zbieżne i pozwalają na przeprowadzenie porównania pośredniego. Porównanie pośrednie cemiplimabu z pembrolizumabem przeprowadzono w zakresie tylko tych punktów końcowych, dla których dostępne

były wyniki zarówno w badaniu cemiplimabu (EMPOWER-Lung 1), jak i w co najmniej w jednym z badań pembrolizumabu (KEYNOTE-024 i/lub KEYNOTE-042) w populacji pacjentów zgodnej z wnioskowanym wskazaniem [REDAKTOWANE] i ekspresją PD-L1 \geq 50%. Wobec powyższego przeprowadzenie porównania pośredniego skuteczności cemiplimabu z pembrolizumabem było możliwe w zakresie:

- przeżycia ogólnego,
- przeżycia wolnego od progresji choroby.

Ponadto przeprowadzono porównanie pośrednie cemiplimabu z pembrolizumabem w [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE] Porównanie pośrednie dla tej populacji przeprowadzono w zakresie następujących punktów końcowych:

- przeżycie ogólne,
- przeżycie wolne od progresji choroby.
- odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1.

Jeżeli dane pochodziły z co najmniej dwóch badań o zbliżonym okresie obserwacji wówczas wyniki metaanalizowano.

4.4 Analiza skuteczności

4.4.1 Skuteczność cemiplimabu w porównaniu z chemioterapią (porównanie bezpośrednie)

Poniżej przedstawiono wyniki z badania EMPOWER-Lung 1 dotyczące skuteczności cemiplimabu w porównaniu z chemioterapią w populacji pacjentów z potwierdzoną ekspresją PD-L1 \geq 50% (N=563). Poniższe wyniki dotyczą analizy pośredniej, w której mediana okresu obserwacji w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 \geq 50% wyniosła 10,8 mies. (IQR: 7,6; 15,8) w grupie cemiplimabu i 10,9 mies. (IQR: 7,8; 15,6) w grupie chemioterapii. Przedstawione poniżej wyniki dotyczą populacji pacjentów z NDRP [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

4.4.1.1 Przeżycie ogólne

Przeżycie ogólne (ang. *Overall Survival*, OS) było pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu EMPOWER-Lung 1.

4.4.1.1.1 Populacja z NDRP [REDAKTOWANE]

W Tab. 18 przedstawiono wyniki analizy przeżycia ogólnego (OS) [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE] i potwierdzoną ekspresją PD-L1 \geq 50% z badania EMPOWER-Lung 1.

Do czasu przeprowadzenia analizy pośredniej badania EMPOWER-Lung 1, wśród pacjentów z NDRP [REDAKTOWANE] oraz z potwierdzoną ekspresją PD-L1 \geq 50% [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE] w grupie chemioterapii. Redukcja

ryzyka zgonu wyniosła [REDACTED] w grupie cemiplimabu w porównaniu z grupą leczoną chemioterapią [REDACTED]

Tab. 18. Porównanie skuteczności cemiplimabu z chemioterapią w populacji pacjentów [REDACTED] (populacja z potwierdzoną ekspresją PD-L1 \geq 50%): przeżycie ogólne (OS).

Parametr	EMPOWER-Lung 1	
	Cemiplimab [REDACTED]	Chemioterapia [REDACTED]
Mediana obserwacji (IQR), m-ce	[REDACTED]	[REDACTED]
zgony, n/N (%)	[REDACTED]	[REDACTED]
mediana OS (95% CI), m-ce	[REDACTED]	[REDACTED]
HR (95% CI) p-value	[REDACTED]	

IQR - rozstęp międzykwartyłowy (ang. *interquartile range*)

[REDACTED] Populacja z NDRP [REDACTED]

Szczegółowe wyniki OS [REDACTED] i potwierdzoną ekspresją PD-L1 \geq 50% przedstawiono w Tab. 19.

Do czasu przeprowadzenia analizy pośredniej badania EMPOWER-Lung 1, wśród pacjentów z NDRP [REDACTED] oraz z potwierdzoną ekspresją PD-L1 \geq 50% wystąpiło 70 zgonów w grupie cemiplimabu (24,7%) oraz 105 (37,5%) w grupie chemioterapii. Mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w grupie pacjentów stosujących cemiplimab, tzn. zgon wystąpił u mniej niż połowy pacjentów leczonych cemiplimabem w horyzoncie czasowym badania. W grupie stosujących chemioterapię mediana OS wyniosła 14,2 mies. Podczas leczenia cemiplimabem stwierdzono redukcję ryzyka zgonu o 43% w porównaniu z leczeniem chemioterapią (HR=0,57; 95%CI: 0,42; 0,77; p=0,0002; Ryc. 2). Współczynnik rocznego przeżycia wyniósł 72% i 54% odpowiednio w grupie cemiplimabu i chemioterapii, natomiast współczynnik 2-letniego przeżycia odpowiednio 50% i 27%.

Wyniki przeżycia ogólnego były zgodne w większości analizowanych subpopulacji, z wyjątkiem przeżycia ogólnego w populacji kobiet (HR=1,11; 95%CI: 0,49; 2,52; $p_{interakcji}=0,05$) (Ryc. 3). Warto podkreślić, że zarówno liczba zdarzeń jak i wielkość grupy kobiet w badaniu EMPOWER-Lung 1 była niewielka (25/85), wobec czego powyższy wynik należy interpretować z ostrożnością. Przeżycie ogólne w subpopulacjach pacjentów ze względu na lokalizację ośrodka wskazywało na przewagę cemiplimabu względem chemioterapii, przy czym wyniki dla pacjentów włączonych w ośrodkach w Europie były istotnie statystycznie (HR=0,54; 95%CI: 0,39; 0,77). Wartości $p_{interakcji} > 0,05$ co wskazuje, że efekt leczenia cemiplimabem w zakresie OS nie różnił się istotnie pomiędzy subpopulacjami w zależności od lokalizacji ośrodka rekrutującego.

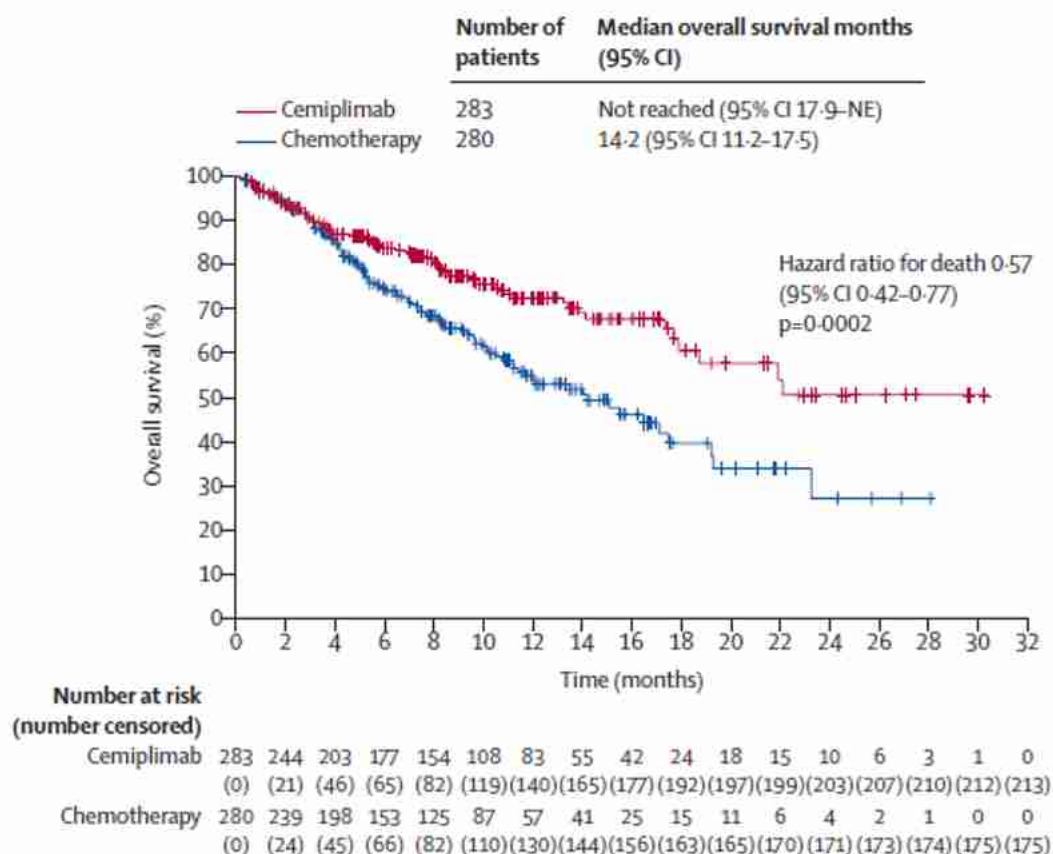
Tab. 19. Porównanie skuteczności cemiplimabu z chemioterapią [REDACTED] (populacja z potwierdzoną ekspresją PD-L1 \geq 50%): przeżycie ogólne (OS).

Parametr	EMPOWER-Lung 1	
	Cemiplimab (N=283)	Chemioterapia (N=280)
Mediana obserwacji (IQR), m-ce	10,8 (7,6; 15,8)	10,9 (7,8; 15,6)
zgony, n/N (%)	70/283 (24,7)*	105/280 (37,5)*

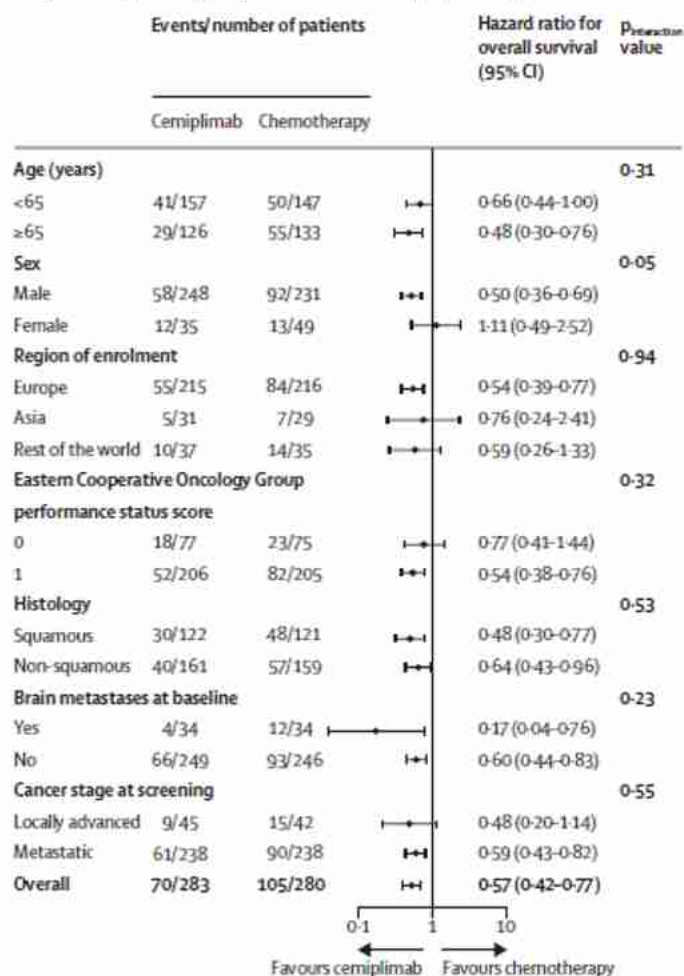
mediana OS (95% CI), m-ce	nie osiągnięto (17,9; NE)	14,2 (11,2; 17,5)
HR (95% CI) p-value	0,57 (0,42; 0,77) p=0,0002	
roczne przeżycie (95% CI), %	72 (66; 78)	54 (46; 61)
2-letnie przeżycie (95% CI), %	50 (36; 63)	27 (14; 43)

* na podstawie EMA 2021; NE- nie do oszacowania (ang. *not evaluable*); IQR - rozstęp międzykwartyłowy (ang. *interquartile range*)

Ryc. 2. Analiza przeżycia ogólnego (OS) w populacji [redacted] z potwierdzoną ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ w badaniu EMPOWER-Lung 1 (źródło: Sezer 2021).



Ryc. 3. Analiza skuteczności cemiplimabu w porównaniu z chemioterapią w badaniu EMPOWER-Lung 1 w populacji pacjentów z NDRP [REDACTED] i potwierdzoną ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$: przeżycie ogólne (OS) - analiza subpopulacji (źródło: Sezer 2021).



4.4.1.2 Przeżycie wolne od progresji choroby

Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *Progression-Free Survival*, PFS) było kolejnym pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu EMPOWER-Lung 1. PFS zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby wg kryteriów RECIST 1.1 lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

4.4.1.2.1 Populacja z NDRP [REDACTED]

W Tab. 21 przedstawiono wyniki analizy PFS w podgrupie pacjentów z NDRP [REDACTED] i potwierdzoną ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ z badania EMPOWER-Lung 1.

W populacji pacjentów z NDRP [REDACTED] i potwierdzoną ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ progresję choroby lub zgon odnotowano u [REDACTED] pacjentów w grupie cemiplimabu i [REDACTED] w grupie chemioterapii. Leczenie cemiplimabem wiązało się ze statystycznie istotną redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu o [REDACTED] w porównaniu z leczeniem chemioterapią w populacji pacjentów z NDRP [REDACTED] i potwierdzoną ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ [REDACTED].

Tab. 20. Porównanie skuteczności cemiplimabu z chemioterapią w populacji pacjentów [REDACTED] NDRP (populacja z potwierdzoną ekspresją PD-L1 \geq 50%): przeżycie wolne od progresji choroby.

Parametr	EMPOWER-Lung 1	
	Cemiplimab [REDACTED]	Chemioterapia [REDACTED]
Mediana obserwacji (IQR), m-ce	[REDACTED]	[REDACTED]
Zgon lub progresja choroby, n/N (%)	[REDACTED]	[REDACTED]
Mediana PFS (95% CI), m-ce	[REDACTED]	[REDACTED]
HR (95% CI) p-value	[REDACTED]	

IQR - rozstęp międzykwartyłowy (ang. *interquartile range*)

4.4.1.2.2 Populacja z NDRP [REDACTED]

W Tab. 21 przedstawiono wyniki analizy PFS w podgrupie pacjentów z [REDACTED] i potwierdzoną ekspresją PD-L1 \geq 50% z badania EMPOWER-Lung 1.

W badaniu EMPOWER-Lung 1 w podgrupie pacjentów z [REDACTED] i potwierdzoną ekspresją PD-L1 \geq 50% mediana PFS była większa w grupie stosujących cemiplimab i wyniosła 8,2 mies. (95%CI: 6,1; 8,8) w porównaniu do 5,7 mies. (95%CI: 4,5; 6,2) w grupie stosujących chemioterapię. Leczenie cemiplimabem powodowało istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka zgonu lub progresji choroby o 46% w porównaniu z leczeniem chemioterapią w populacji pacjentów z NDRP [REDACTED] a i potwierdzoną ekspresją PD-L1 \geq 50% (HR=0,54; 95%CI: 0,43; 0,68; $p < 0,0001$; Ryc. 4). Roczne i 18-mies. przeżycie wolne od progresji choroby podczas leczenia cemiplimabem wyniosło odpowiednio 41% i 28%. W grupie pacjentów stosujących chemioterapię roczne przeżycie wolne od progresji choroby osiągnęło 7%, natomiast dla dłuższego okresu czasu było niemożliwe do oszacowania.

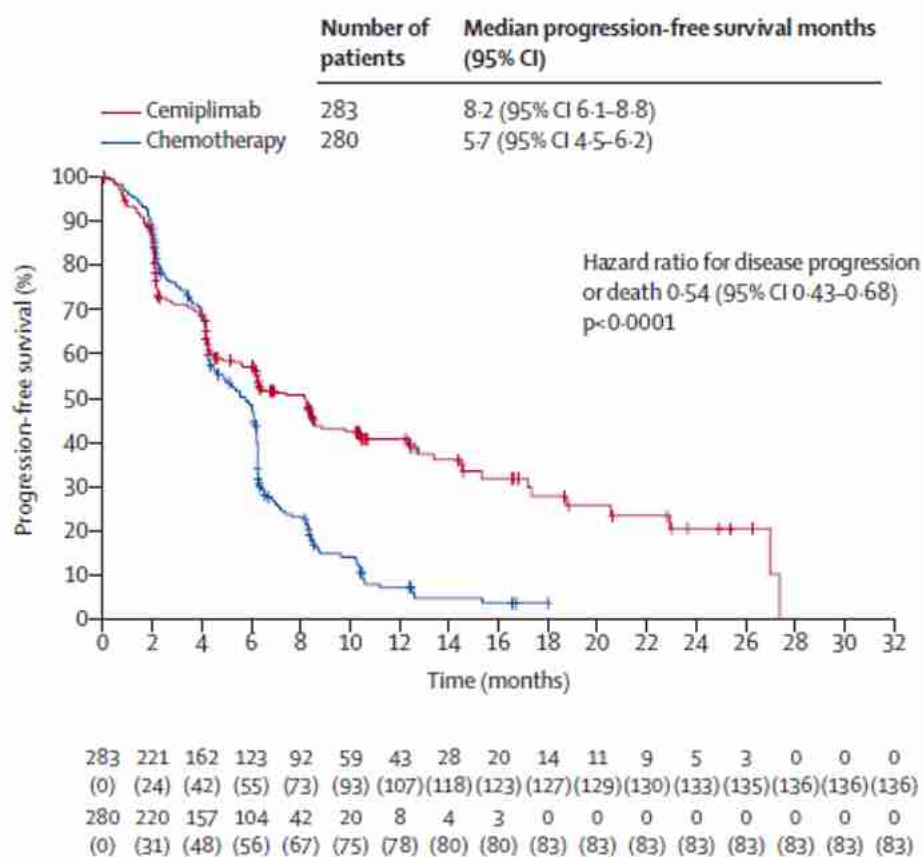
Wyniki przeżycia wolnego od progresji choroby były zgodne we wszystkich subpopulacjach testowanych w badaniu EMPOWER-Lung 1. Wartości $p_{\text{interakcji}}$ nie były istotne statystycznie (tj. $p_{\text{interakcji}} > 0,05$) dla wszystkich analizowanych zmiennych, w tym lokalizacji ośrodków, w których rekrutowani byli pacjenci (Ryc. 5).

Tab. 21. Porównanie skuteczności cemiplimabu z chemioterapią w populacji pacjentów [REDACTED] (populacja z potwierdzoną ekspresją PD-L1 \geq 50%): przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).

Parametr	EMPOWER-Lung 1	
	Cemiplimab (N=283)	Chemioterapia (N=280)
Mediana obserwacji (IQR), m-ce	10,8 (7,6; 15,8)	10,9 (7,8; 15,6)
Zgon lub progresja choroby, n/N (%)	147/283 (51,9)*	197*/280 (70,4)*
Mediana PFS (95% CI), m-ce	8,2 (6,1; 8,8)	5,7 (4,5; 6,2)
HR (95% CI) p-value	0,54 (0,43; 0,68) $p < 0,0001$	
roczne przeżycie wolne od progresji choroby (95% CI), %	41 (34; 48)	7 (4; 12)
18-mies. przeżycie wolne od progresji choroby (95% CI), %	28 (19-37)	NE

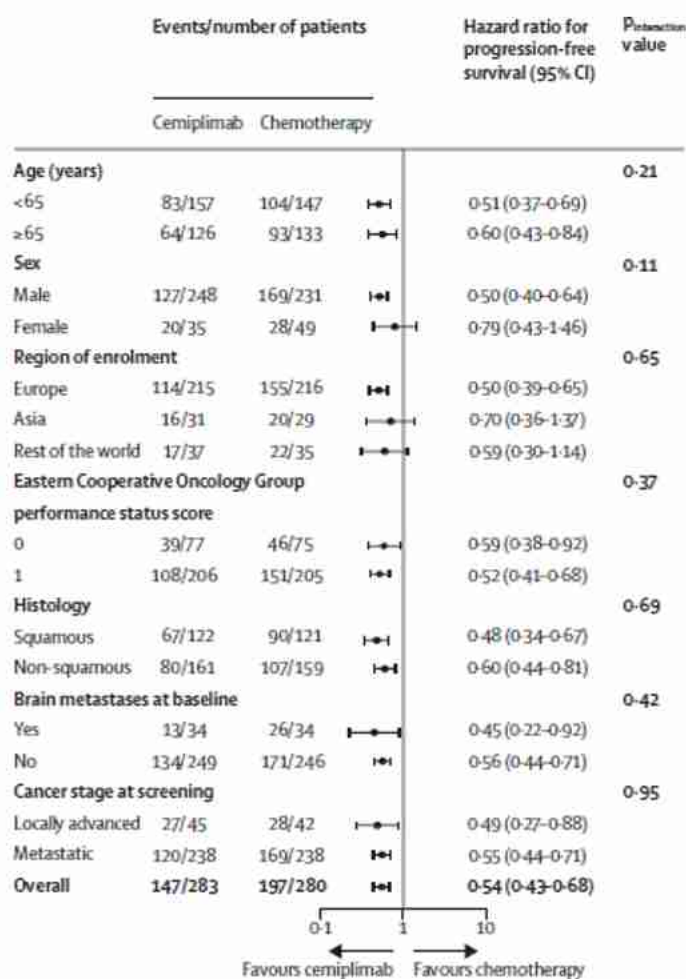
* na podstawie EMA 2021; NE- nie do oszacowania (ang. *not evaluable*); IQR - rozstęp międzykwartyłowy (ang. *interquartile range*)

Ryc. 4. Analiza przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w populacji pacjentów z NDRP w [redacted] z potwierdzoną ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ w badaniu EMPOWER-Lung 1 (źródło: Sezer 2021).



Ryc. 5. Analiza skuteczności cemiplimabu w porównaniu z chemioterapią w badaniu EMPOWER-Lung 1 w populacji pacjentów z NDRP [redacted] i potwierdzoną

ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) - analiza subpopulacji (źródło: Sezer 2021).



4.4.1.3 Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na leczenie oceniano w badaniu EMPOWER-Lung 1 za pomocą kryteriów RECIST 1.1. W badaniu EMPOWER-Lung 1 dostępne były dane dotyczące odpowiedzi na leczenie wyłącznie w populacji pacjentów z NDRP w IIIB/C lub IV stopniu zaawansowania i potwierdzoną ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$.

Populacja z NDRP

Wyniki analizy danych z badania EMPOWER-Lung 1 w populacji pacjentów z potwierdzoną ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ przedstawiono w Tab. 22.

Obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR) stwierdzono u 39,2% pacjentów leczonych cemiplimabem w porównaniu do 20,4% pacjentów leczonych chemioterapią. Prawdopodobieństwo wystąpienia ORR było statystycznie istotnie większe podczas leczenia cemiplimabem w porównaniu z leczeniem chemioterapią (RR=1,93; 95%CI: 1,47; 2,53; $p<0,001$). Obserwowana mediana czasu do wystąpienia ORR była podobna w obu grupach i wyniosła 2,1 mies. Mediana czasu trwania ORR była większa w grupie leczonych cemiplimabem i wyniosła 16,7 mies. (95%CI: 12,5; 22,8) w porównaniu do 6,0 mies. (95%CI: 4,3; 6,5) w grupie chemioterapii (Tab. 23).

Całkowitą odpowiedź na leczenie stwierdzono u 2,1% pacjentów leczonych cemiplimabem i u 1,1% pacjentów leczonych chemioterapią. Nie wykazano jednak statystycznie istotnej różnicy pomiędzy grupami dla tego punktu końcowego ($p=0,331$) (Tab. 22).

Częściową odpowiedź na leczenie (PR) stwierdzano istotnie częściej w grupie otrzymujących cemiplimab w porównaniu z chemioterapią ($RR=1,92$; 95%CI: 1,45; 2,55; $p<0,001$). Stabilizację choroby (SD) zaobserwowano u 26,9% pacjentów przyjmujących cemiplimab i 48,2% pacjentów z grupy chemioterapii. Prawdopodobieństwo wystąpienia SD było istotnie mniejsze w grupie cemiplimabu w porównaniu z grupą chemioterapii ($RR=0,56$; 95%CI 0,44; 0,70; $p<0,001$). Prawdopodobieństwo wystąpienia progresji choroby wg RECIST 1.1 nie różniło się istotnie pomiędzy grupą cemiplimabu a grupą chemioterapii ($RR=1,25$; 95%CI: 0,86; 1,82; $p=0,235$) (Tab. 22).

Tab. 22. Porównanie skuteczności cemiplimabu w porównaniu z chemioterapią (populacja z potwierdzoną ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$): odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST.

Punkt końcowy	Cemiplimab			Chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNT (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	111	283	39,2	57	280	20,4	1,93 (1,47; 2,53) $p<0,001$	0,19 (0,11; 0,26) $p<0,001$	5,30 NNT (3,81; 8,71)
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	6	283	2,1	3	280	1,1	1,98 (0,50; 7,83) $p=0,331$	0,01 (-0,01; 0,03) $p=0,320$	-
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	105	283	37,1	54	280	19,3	1,92 (1,45; 2,55) $p<0,001$	0,18 (0,11; 0,25) $p<0,001$	5,61 NNT (3,98; 9,49) NNT
Stabilizacja choroby (SD)	76	283	26,9	135	280	48,2	0,56 (0,44; 0,70) $p<0,001$	-0,21 (-0,29; -0,14) $p<0,001$	4,68 (3,43; 7,38)
Brak całkowitej odpowiedzi i/lub brak progresji (ang. non-CR/non-PD)	2	283	0,7	1	280	0,4	1,98 (0,18; 21,70) $p=0,576$	0,00 (-0,01; 0,02) $p=0,568$	-
Progresja choroby (PD)	52	283	18,4	41	280	14,6	1,25 (0,86; 1,82) $p=0,235$	0,04 (-0,02; 0,10) $p=0,232$	-

Tab. 23. Mediana czasu do uzyskania i mediana czasu trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) (populacja z potwierdzoną ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$).

Parametr	EMPOWER-Lung 1	
	Cemiplimab (N=283)	Chemioterapia (N=280)
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), n/N (%)	111/283 (39,2)	57/280 (20,4)
Obserwowana mediana czasu do uzyskania ORR (95% CI), m-ce	2,1 (2,1; 2,3)	2,1 (2,1; 3,1)
Mediana czasu trwania ORR (95% CI), m-ce*	16,7 (12,5; 22,8)	6,0 (4,3; 6,5)

* oszacowanie Kaplana-Meiera; ORR - obiektywna odpowiedź na leczenie

4.4.2 Jakość życia

W publikacji badania EMPOWER-Lung 1 dostępne były wyniki jakości życia podczas leczenia cemiplimabu w porównaniu z chemioterapią wyłącznie w populacji ITT (N=710). Wyniki analizy odnoszące się do oceny jakości życia za pomocą kwestionariusza EORT QLQ-C30 i QLQ-LC13 przedstawiono w Aneksie odpowiednio 8.13.4 i 8.13.5.

4.4.3 Skuteczność cemiplimabu w porównaniu z pembrolizumabem (porównanie pośrednie)

Poniżej przedstawiono porównanie pośrednie cemiplimabu z pembrolizumabem przez wspólny komparator chemioterapię. Porównanie przeprowadzono metodą Buchera (Bucher 1997) zaadoptowaną przez Songa do oceny miar bezwzględnych (Song 2003). Porównanie przeprowadzono w populacji pacjentów z NDRP [REDACTED] i ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$.

Główną analizę stanowi porównanie skuteczności cemiplimabu z pembrolizumabem dla podobnych okresów obserwacji (mediana obserwacji około roku w każdym z badań). Dodatkowo przeprowadzono porównanie pośrednie, w którym skuteczność pembrolizumabu stanowiły wyniki z najdłuższego okresu obserwacji dla tego leku (mediana 5 lat).

4.4.3.1 Przeżycie ogólne

4.4.3.1.1 Populacja z NDRP [REDACTED]

Porównanie pośrednie wykazało, że leczenie cemiplimabem nie różniło się istotnie statystycznie względem leczenia pembrolizumabem w zakresie przeżycia ogólnego w populacji pacjentów z NDRP [REDACTED] i ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ przy medianie okresu obserwacji wynoszącej dla pembrolizumabu około rok [REDACTED]. Podobnie, porównując skuteczność cemiplimabu z najbardziej aktualnymi wynikami dla pembrolizumabu z 5-letniej obserwacji, nie wykazało istotnej różnicy pomiędzy lekami w tym zakresie [REDACTED] (Tab. 24).

Tab. 24. Porównanie pośrednie skuteczności cemiplimabu z pembrolizumabem [REDACTED] i ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$: przeżycie ogólne (OS).

Porównanie bezpośrednie, HR (95% CI)		Porównanie pośrednie, HR (95% CI)
Cemiplimab vs chemioterapia	Pembrolizumab vs chemioterapia	Cemiplimab vs pembrolizumab
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Porównanie bezpośrednie, HR (95% CI)		Porównanie pośrednie, HR (95% CI)
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	
██████████	██████████	

██████████ Populacja z NDRP ██████████

Porównanie pośrednie cemiplimabu z pembrolizumabem przez wspólny komparator chemioterapię wykazało brak statystycznie istotnej różnicy pomiędzy lekami w zakresie przeżycia ogólnego w populacji pacjentów z ██████████ i ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ (HR=0,85; 95%CI: 0,60; 1,21). Podobnie, porównując skuteczność cemiplimabu z najbardziej aktualnymi wynikami dla pembrolizumabu z 5-letniej obserwacji, nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy lekami w tym zakresie (HR=0,92; 95%CI: 0,62; 1,37; Tab. 25).

Tab. 25. Porównanie pośrednie skuteczności cemiplimabu z pembrolizumabem ██████████ i ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$: przeżycie ogólne (OS).

Porównanie bezpośrednie, HR (95% CI)		Porównanie pośrednie, HR (95% CI)
Cemiplimab vs chemioterapia	Pembrolizumab vs chemioterapia	Cemiplimab vs pembrolizumab
0,57 (0,42; 0,77)	0,67 (0,56; 0,80)	0,85 (0,60; 1,21)
1 RCT (EMPOWER-Lung 1; N=563) Mediana obserwacji: około 10,8 mies.	Metaanaliza wyników 2 RCT ($I^2=0\%$): KEYNOTE-024 N=305 i KEYNOTE-042 N=599 Mediana obserwacji: 11,2 mies. (zakres 6,3; 19,7) w KEYNOTE-024 12,8 mies. (IQR 6,0; 20,0) w KEYNOTE-042	
0,57 (0,42; 0,77)	0,62 (0,48; 0,81)	0,92 (0,62; 1,37)
1 RCT (EMPOWER-Lung 1; N=563) Mediana obserwacji: około 10,8 mies.	1 RCT (KEYNOTE-024; N=305) Mediana obserwacji: 59,9 mies. (zakres 55,1; 68,4)	

4.4.3.2 Przeżycie wolne od progresji choroby

4.4.3.2.1 Populacja z NDRP ██████████

Wyniki porównania pośredniego cemiplimabu z pembrolizumabem w populacji pacjentów z NDRP ██████████ i ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) przedstawiono w Tab. 26.

Porównanie pośrednie w zakresie PFS w tej populacji wykazało brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy cemiplimabem a pembrolizumabem zarówno po uwzględnieniu danych z około roku obserwacji ██████████, jak i danych z 5-letniej obserwacji pembrolizumabu ██████████.

Tab. 26. Porównanie pośrednie skuteczności cemiplimabu z pembrolizumabem [REDACTED] i ekspresją PD-L1 \geq 50%: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).

Porównanie bezpośrednie, HR (95% CI)		Porównanie pośrednie, HR (95% CI)
Cemiplimab vs chemioterapia	Pembrolizumab vs chemioterapia	Cemiplimab vs pembrolizumab
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED] Populacja z NDRP [REDACTED]

Wyniki porównania pośredniego cemiplimabu z pembrolizumabem w populacji pacjentów z NDRP [REDACTED] i ekspresją PD-L1 \geq 50% w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) przedstawiono w Tab. 27.

Wyniki PFS dotyczące porównania skuteczności leczenia pembrolizumabu z chemioterapią po około roku obserwacji w populacji pacjentów z NDRP w [REDACTED] i ekspresją PD-L1 \geq 50% dostępne były w badaniu KEYNOTE-024 i KEYNOTE-042. Metaanaliza wyników uzyskanych po zbliżonym okresie obserwacji (mediana 11,2 mies. w badaniu KEYNOTE-024 i mediana 12,8 mies. w badaniu KEYNOTE-042) wykazała dużą heterogeniczność danych ($I^2=86\%$; porównaj Aneks 8.14.8.2, Ryc. 17). Z tego względu porównanie pośrednie cemiplimabu z pembrolizumabem dla tego okresu obserwacji przeprowadzono również z uwzględnieniem wyników z każdego z badań pembrolizumabu oddzielnie. Porównanie pośrednie w zakresie PFS dla danych z okresu obserwacji około roku wykazało:

- brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy cemiplimabem a pembrolizumabem przy uwzględnieniu wyników metaanalizy z obu badań (HR=0,83; 95%CI: 0,49; 1,4),
- brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy cemiplimabem a pembrolizumabem przy uwzględnieniu wyników z badania KEYNOTE-024 (HR=1,08; 95%CI 0,75; 1,57),
- istotną statystycznie przewagę PFS cemiplimabu względem pembrolizumabu przy uwzględnieniu wyników z badania KEYNOTE-042 (HR=0,66; 95%CI: 0,49; 0,89).

Porównanie pośrednie cemiplimabu z pembrolizumabem w populacji pacjentów z NDRP [REDACTED] i ekspresją PD-L1 \geq 50%, przy uwzględnieniu wyników z 5-letniego okresu obserwacji z badania KEYNOTE-024, wykazało brak istotnej statystycznie różnic pomiędzy lekami w zakresie PFS (HR=1,08; 95%CI: 0,76; 1,54) (Tab. 27).

Tab. 27. Porównanie pośrednie skuteczności cemiplimabu z pembrolizumabem [REDACTED] i ekspresją PD-L1 \geq 50%: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).

Porównanie bezpośrednie, HR (95% CI)		Porównanie pośrednie, HR (95% CI)
Cemiplimab vs chemioterapia	Pembrolizumab vs chemioterapia	Cemiplimab vs pembrolizumab
0,54 (0,43; 0,68) 1 RCT (EMPOWER-Lung 1; N=563) Mediana obserwacji: około 10,8 mies.	0,65 (0,40; 1,04) Metaanaliza 2 RCT ($I^2=86\%$): KEYNOTE-024 (N=305) i KEYNOTE-042 (N=599) Mediana obserwacji: 11,2 mies. (zakres 6,3; 19,7) w KEYNOTE-024 12,8 mies. (IQR 6,0; 20,0) w KEYNOTE-042	0,83 (0,49; 1,4)
0,54 (0,43; 0,68) 1 RCT (EMPOWER-Lung 1; N=563) Mediana obserwacji: około 10,8 mies.	0,50 (0,37; 0,68) 1 RCT (KEYNOTE-024; N=305) Mediana obserwacji 12,8 mies. (IQR 6,0; 20,0) w KEYNOTE-042	1,08 (0,75; 1,57)
0,54 (0,43; 0,68) 1 RCT (EMPOWER-Lung 1; N=563) Mediana obserwacji: około 10,8 mies.	0,81 (0,67; 0,99) 1 RCT (KEYNOTE-042; N=599) Mediana obserwacji: 12,8 mies. (IQR: 6,0; 20,0)	0,66 (0,49; 0,89)
0,54 (0,43; 0,68) 1 RCT (EMPOWER-Lung 1; N=563) Mediana obserwacji: około 10,8 mies.	0,50 (0,39; 0,65) 1 RCT (KEYNOTE-024; N=305) Mediana obserwacji 59,9 mies. (55,1; 68,4)	1,08 (0,76; 1,54)

4.4.3.3 Odpowiedź na leczenie

Porównanie pośrednie cemiplimabu z pembrolizumabem w zakresie odpowiedzi na leczenie możliwe było wyłącznie w populacji pacjentów z NDRP [REDACTED] i ekspresją PD-L1 \geq 50%.

4.4.3.3.1 Populacja z NDRP w [REDACTED]

W Tab. 28 przedstawiono wyniki porównania pośredniego cemiplimabu z pembrolizumabem w zakresie odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1 w populacji pacjentów z NDRP [REDACTED] i ekspresją PD-L1 \geq 50%. Analiza wykazała, że leczenie cemiplimabem w porównaniu z pembrolizumabem w tej populacji wiązało się z statystycznie istotnie większym prawdopodobieństwem wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie (RR=1,43; 95%CI: 1,03; 2,20) oraz częściowej odpowiedzi na leczenie (RR=1,57; 95%CI: 1,1; 2,23). W zakresie całkowitej odpowiedzi na leczenie, stabilizacji choroby i progresji choroby wyniki porównania pośredniego wskazywały na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy cemiplimabem a pembrolizumabem (Tab. 28).

Tab. 28. Porównanie pośrednie skuteczności cemiplimabu z pembrolizumabem [REDACTED] i ekspresją PD-L1 \geq 50%: odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1.

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie, RR (95% CI)		Porównanie pośrednie, RR (95% CI)
	Cemiplimab vs chemioterapia	Pembrolizumab vs chemioterapia	Cemiplimab vs pembrolizumab
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	1,93 (1,47; 2,53) 1 RCT (EMPOWER-Lung 1; N=563) Mediana obserwacji: około 10,8 mies.	1,23 (0,99; 1,53) Metaanaliza 2 RCT ($I^2=48%$): KEYNOTE-024 (N=305) i KEYNOTE-042 (N=599) Mediana obserwacji: 11,2 mies. (zakres 6,3; 19,7) w KEYNOTE-024 12,8 mies. (IQR 6,0; 20,0) w KEYNOTE-042	1,43 (1,03; 2,0)
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	1,98 (0,50; 7,83) 1 RCT (EMPOWER-Lung 1; N=563) Mediana obserwacji: około 10,8 mies.	2,01 (0,18; 22,01) 1 RCT (KEYNOTE-042; N=599) Mediana obserwacji: 12,8 mies. (6,0; 20,0)	0,98 (0,06; 15,54)
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	1,92 (1,45; 2,55) 1 RCT (EMPOWER-Lung 1; N=563) Mediana obserwacji: około 10,8 mies.	1,23 (0,98; 1,52) 1 RCT (KEYNOTE-042; N=599) Mediana obserwacji: 12,8 mies. (6,0; 20,0)	1,57 (1,1; 2,23)
Stabilizacja choroby (SD)	0,56 (0,44; 0,70) 1 RCT (EMPOWER-Lung 1; N=563) Mediana obserwacji: około 10,8 mies.	0,66 (0,53; 0,82) 1 RCT (KEYNOTE-042; N=599) Mediana obserwacji: 12,8 mies. (6,0; 20,0)	0,85 (0,62; 1,17)
Progresja choroby (PD)	1,25 (0,86; 1,82) 1 RCT (EMPOWER-Lung 1; N=563) Mediana obserwacji: około 10,8 mies.	2,12 (1,37; 3,29) 1 RCT (KEYNOTE-042; N=599) Mediana obserwacji: 12,8 mies. (6,0; 20,0)	0,59 (0,33; 1,04)

4.4.3.4 Jakość życia

Porównanie pośrednie jakości życia pomiędzy cemiplimabem a pembrolizumabem możliwe było wyłącznie w zakresie średniej zmiany ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (GHS/QoL) w 15 tyg. leczenia względem wartości początkowej [REDACTED] (Tab. 29). Wyniki analizy wskazują na brak statystycznie istotnej różnicy pomiędzy leczeniem cemiplimabem a pembrolizumabem w zakresie średniej zmiany GHS/QoL w 15 ty. Leczenia.

Tab. 29. Porównanie pośrednie skuteczności cemiplimabu z pembrolizumabem: średnia zmiana ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (GHS/QoL) w 15 tyg. leczenia (5 cykl).

Porównanie bezpośrednie, MD (95% CI)		Porównanie pośrednie, MD (95% CI)
Cemiplimab vs chemioterapia (N=457; 1 RCT*)	Pembrolizumab vs chemioterapia (N=297; 1 RCT**)	Cemiplimab vs pembrolizumab
6,10 (2,06; 10,14)	7,80 (2,54; 13,06)	-1,7 (-11,82; 8,42)

* populacja ITT badania EMPOWER-Lung 1 (pacjenci z NDRP w [REDACTED], bez względu na poziom ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych); ** populacja ITT badania KEYNOTE-024 ([REDACTED] ekspresją PD-L1 \geq 50%).

4.5 Analiza bezpieczeństwa

Poniżej zestawiono porównanie bezpośrednie bezpieczeństwa cemiplimabu z chemioterapią (podwójna chemioterapia oparta na platynie) z badania EMPOWER-Lung 1, dotyczące dawkowania zarejestrowanego przez EMA do stosowania u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 (\geq 50%) w dawce 350 mg co 3 tygodnie (Q3W) (ChPL Libtayo).

W opracowaniu przedstawiono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*, TRAE), zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (ang. *immune-related adverse events*, irAE) oraz zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*, TEAE). Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem podzielono na dwie kategorie, z uwzględnieniem stopnia nasilenia objawów - TRAE jakiegokolwiek stopnia oraz TRAE 3.-5. Stopnia.

4.5.1 Bezpieczeństwo cemiplimabu w porównaniu z chemioterapią (porównanie bezpośrednie)

Bezpieczeństwo cemiplimabu w porównaniu z chemioterapią w populacji pacjentów z NDRP oceniono na podstawie jednego randomizowanego badania EMPOWER-Lung 1 (Sezer 2021). Włączeni do badania pacjenci otrzymywali cemiplimab (350 mg Q3W) przez maksymalnie 108 tygodni, tj. maksymalnie 36 cykli leczenia lub podwójną chemioterapię opartą na platynie przez 4 do 6 cykli leczenia.

Bezpieczeństwo terapii cemiplimabem oceniano podczas mediany 13,1 miesiąca obserwacji u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przydzielonego leczenia (N=355 w grupie cemiplimabu, mediana ekspozycji: 27,3 tyg. i N=342 w grupie chemioterapii, mediana ekspozycji: w zależności od rodzaju chemioterapii - od 13,7 tyg. dla cisplatyny do 17,9 tyg. dla pemetreksedu).

4.5.1.1 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

W tabelach Tab. 30 i Tab. 31 przedstawiono szczegółowe dane dotyczące porównania bezpieczeństwa cemiplimabu z chemioterapią w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*, TRAE) wraz z uwzględnieniem stopnia nasilenia objawów. Zdarzenia niepożądane uszeregowano w kolejności od najwyższej częstości występowania w grupie cemiplimabu (TRAE jakiegokolwiek stopnia nasilenia).

Wystąpienie TRAE odnotowano u 204 z 355 (57,5%) pacjentów leczonych cemiplimabem, w tym 14,1% chorych doświadczyło zdarzeń 3.-5. Stopnia. Wśród chorych otrzymujących

chemioterapię, 303 z 342 (88,6%) pacjentów doświadczyło TRAE, a 39,2% chorych TRAE 3.-5. Stopnia.

Leczenie cemiplimabem w porównaniu do chemioterapii wiązało się z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia jakiegokolwiek TRAE zarówno 3.-5. Stopnia (RR=0,36; 95%CI: 0,27; 0,48; p<0,001), jak i jakiegokolwiek stopnia nasilenia (RR=0,65; 95%CI: 0,59; 0,71; p<0,001). Ryzyko wystąpienia poważnego TRAE lub TRAE prowadzącego do zgonu nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy grupą cemiplimabu, a chemioterapii (Tab. 30).

Ryzyko wystąpienia zwiększonego stężenia amylazy jakiegokolwiek stopnia nasilenia (RR=5,30; 95%CI: 1,18; 23,73; p=0,029) oraz zapalenia płuc jakiegokolwiek stopnia nasilenia (*pneumonitis*; RR=10,60; 95%CI: 1,38; 81,64; p=0,023) było istotnie większe w grupie cemiplimabu w porównaniu do chemioterapii.

Ponadto leczenie cemiplimabem w porównaniu do chemioterapii wiązało się z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia:

- **TRAE jakiegokolwiek stopnia nasilenia:** anemii (RR=0,11; 95%CI: 0,07; 0,18; p<0,001), zmniejszonego apetytu (RR=0,35; 95%CI: 0,21; 0,59; p<0,001), zmęczenia (RR=0,34; 95%CI: 0,19; 0,61; p<0,001), nudności (RR=0,15; 95%CI: 0,09; 0,26; p<0,001), wymiotów (RR=0,24; 95%CI: 0,12; 0,45; p<0,001), zaparc (RR=0,25; 95%CI: 0,12; 0,51; p<0,001), zwiększonej kreatyniny we krwi (RR=0,39; 95%CI: 0,17; 0,86; p=0,020), astenii (RR=0,27; 95%CI: 0,12; 0,62; p=0,002), hipoalbuminemii (RR=0,36; 95%CI: 0,14; 0,91; p=0,031), neutropenii (RR=0,08; 95%CI: 0,03; 0,19; p<0,001), małopłytkowości (RR=0,10; 95%CI: 0,04; 0,24; p<0,001), hipomagnezemii (RR=0,19; 95%CI: 0,07; 0,56; p=0,002), neuropatii obwodowej (RR=0,08; 95%CI: 0,03; 0,27; p<0,001), łysienia (RR=0,02; 95%CI: 0,01; 0,10; p<0,001), zmniejszonej liczby białych krwinek (RR=0,07; 95%CI: 0,02; 0,29; p<0,001), leukopenii (RR=0,06; 95%CI: 0,02; 0,27; p<0,001), bólu kończyn (RR=0,19; 95%CI: 0,04; 0,87; p=0,033), obwodowej neuropatii czuciowej (RR=0,18; 95%CI: 0,04; 0,78; p=0,023), zmniejszonej liczby płytek krwi (RR=0,03; 95%CI: 0,00; 0,20; p<0,001), zmniejszonej liczby limfocytów (RR=0,10; 95%CI: 0,01; 0,75; p=0,025), zmniejszonej liczby neutrofilii (RR=0,01; 95%CI: 0,00; 0,18; p=0,002) oraz gorączki neutropenicznej (RR=0,06; 95%CI: 0,00; 0,98; p=0,048),
- **TRAE 3.-5. Stopnia:** anemii (RR=0,04; 95%CI: 0,01; 0,15; p<0,001), neutropenii (RR=0,06; 95%CI: 0,01; 0,23; p<0,001), małopłytkowości (RR=0,02; 95%CI: 0,00; 0,31; p=0,005), zmniejszonej liczby białych krwinek (RR=0,04; 95%CI: 0,00; 0,60; p=0,020), leukopenii (RR=0,11; 95%CI: 0,01; 0,84; p=0,034), zmniejszonej liczby płytek krwi (RR=0,04; 95%CI: 0,00; 0,65; p=0,024), zmniejszonej liczby neutrofilii (RR=0,03; 95%CI: 0,00; 0,43; p=0,011) oraz gorączki neutropenicznej (RR=0,06; 95%CI: 0,00; 0,98; p=0,048; Tab. 31).

W trakcie badania EMPOWER-Lung 1, wśród TRAE 3.-5. Stopnia, w żadnej z badanych grup nie odnotowano wystąpienia zaparc (Sezer 2021).

Tab. 30. Porównanie bezpieczeństwa cemiplimabu z chemioterapią w badaniu EMPOWER-Lung 1: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) według oceny badacza.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE)*	cemiplimab			chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNT (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Jakiegokolwiek TRAE jakiegokolwiek stopnia	204	355	57,5	303	342	88,6	0,65 (0,59; 0,71) p<0,001	-0,31 (-0,37; -0,25) p<0,001	3,21 (2,68; 4,00)
Jakiegokolwiek TRAE 3.-5. Stopnia	50	355	14,1	134	342	39,2	0,36 (0,27; 0,48) p<0,001	-0,25 (-0,31; -0,19) p<0,001	3,98 (3,18; 5,32)
Poważne TRAE	38	355	10,7	53	342	15,5	0,69 (0,47; 1,02) p=0,062	-0,05 (-0,10; 0,00) p=0,061	-
TRAE prowadzące do zgonu	9	355	2,5	7	342	2,0	1,24 (0,47; 3,29) p=0,668	0,00 (-0,02; 0,03) p=0,666	-

* zdarzenia niepożądane uszeregowano w kolejności od najwyższej częstości występowania w grupie cemiplimabu

Tab. 31. Porównanie bezpieczeństwa cemiplimabu z chemioterapią w badaniu EMPOWER-Lung 1: szczegółowe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) według oceny badacza.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE)*	TRAE jakiegokolwiek stopnia									TRAE 3.-5. Stopnia								
	cemiplimab			chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)	cemiplimab			chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				n	N	%	n	N	%			
Zwiększona aktywność AST	22	355	6,2	12	342	3,5	1,77 (0,89; 3,51) p=0,105	0,03 (0,00; 0,06) p=0,097	-	5	355	1,4	1	342	0,3	4,82 (0,57; 41,02) p=0,150	0,01 (0,00; 0,02) p=0,106	-
Zwiększona aktywność ALT	21	355	5,9	12	342	3,5	1,69 (0,84; 3,37) p=0,140	0,02 (-0,01; 0,06) p=0,132	-	3	355	0,8	0	342	0,0	6,74 (0,35; 130,09) p=0,206	0,01 (0,00; 0,02) p=0,133	-
Anemia	18	355	5,1	152	342	44,4	0,11 (0,07; 0,18) p<0,001	-0,39 (-0,45; -0,34) p<0,001	2,54 (2,22; 2,97)	2	355	0,6	51	342	14,9	0,04 (0,01; 0,15) p<0,001	-0,14 (-0,18; -0,10) p<0,001	6,97 (5,49; 9,53)
Zmniejszony apetyt	18	355	5,1	49	342	14,3	0,35 (0,21; 0,59) p<0,001	-0,09 (-0,14; -0,05) p<0,001	10,80 (7,34; 20,41)	1	355	0,3	1	342	0,3	0,96 (0,06; 15,34) p=0,979	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,979	-
Wysypka	18	355	5,1	8	342	2,3	2,17 (0,96; 4,92) p=0,064	0,03 (0,00; 0,06) p=0,055	-	3	355	0,8	0	342	0,0	6,74 (0,35; 130,09) p=0,206	0,01 (0,00; 0,02) p=0,133	-
Zmęczenie	15	355	4,2	42	342	12,3	0,34 (0,19; 0,61) p<0,001	-0,08 (-0,12; -0,04) p<0,001	12,41 (8,25; 25,03)	3	355	0,8	4	342	1,2	0,72 (0,16; 3,20) p=0,669	0,00 (-0,02; 0,01) p=0,668	-

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE)*	TRAE jakiegokolwiek stopnia						TRAE 3.-5. Stopnia											
	cemiplimab			chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)	cemiplimab			chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				n	N	%	n	N	%			
Biegunka	15	355	4,2	23	342	6,7	0,63 (0,33; 1,18) p=0,150	-0,02 (- 0,06; 0,01) p=0,147	-	1	355	0,3	6	342	1,8	0,16 (0,02; 1,33) p=0,090	-0,01 (-0,03; 0,00) p=0,054	-
Nudności	14	355	3,9	91	342	26,6	0,15 (0,09; 0,26) p<0,001	-0,23 (- 0,28; 0,18) p=0,000	4,41 (3,60; 5,69)	0	355	0,0	4	342	1,2	0,11 (0,01; 1,98) p=0,133	-0,01 (-0,02; 0,00) p=0,070	-
Ból stawów	13	355	3,7	21	342	6,1	0,60 (0,30; 1,17) p=0,134	-0,02 (- 0,06; 0,01) p=0,130	-	0	355	0,0	1	342	0,3	0,32 (0,01; 7,86) p=0,486	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,473	-
Wymioty	11	355	3,1	45	342	13,2	0,24 (0,12; 0,45) p<0,001	-0,10 (- 0,14; 0,06) p=0,000	9,94 (7,11; 16,53)	0	355	0,0	4	342	1,2	0,11 (0,01; 1,98) p=0,133	-0,01 (-0,02; 0,00) p=0,070	-
Zwiększona amylaza	11	355	3,1	2	342	0,6	5,30 (1,18; 23,73) p=0,029	0,03 (0,01; 0,04) p=0,013	39,78 NNT (22,28; 185,74) NNT	1	355	0,3	1	342	0,3	0,96 (0,06; 15,34) p=0,979	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,979	-
Zwiększona fosfataza alkaliczna we krwi	11	355	3,1	4	342	1,2	2,65 (0,85; 8,24) p=0,092	0,02 (0,00; 0,04) p=0,076	-	2	355	0,6	1	342	0,3	1,93 (0,18; 21,15) p=0,592	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,583	-

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE)*	TRAE jakiegokolwiek stopnia									TRAE 3.-5. Stopnia								
	cemiplimab			chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)	cemiplimab			chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				n	N	%	n	N	%			
Zapalenie płuc (termin ogólny; <i>pneumonitis</i>)	11	355	3,1	1	342	0,3	10,60 (1,38; 81,64) p=0,023	0,03 (0,01; 0,05) p=0,004	35,64 NNT (21,29; 109,29) NNT	1	355	0,3	0	342	0,0	2,89 (0,12; 70,71) p=0,515	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,482	
Zaparcia	9	355	2,5	35	342	10,2	0,25 (0,12; 0,51) p<0,001	-0,08 (-0,11; -0,04) p<0,001	12,99 (8,85; 24,43)	nd.*								
Zwiększona kreatynina we krwi	8	355	2,3	20	342	5,8	0,39 (0,17; 0,86) p=0,020	-0,04 (-0,07; -0,01) p=0,016	27,82 (15,33; 149,87)	0	355	0,0	1	342	0,3	0,32 (0,01; 7,86) p=0,486	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,473	
Astenia	7	355	2,0	25	342	7,3	0,27 (0,12; 0,62) p=0,002	-0,05 (-0,08; -0,02) p=0,001	18,73 (11,83; 44,98)	0	355	0,0	1	342	0,3	0,32 (0,01; 7,86) p=0,486	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,473	
Zwiększona waga	7	355	2,0	0	342	0,0	14,45 (0,83; 252,09) p=0,067	0,02 (0,00; 0,04) p=0,012	-	2	355	0,6	0	342	0,0	4,82 (0,23; 99,99) p=0,310	0,01 (0,00; 0,02) p=0,248	
Zapalenie jamy ustnej	7	355	2,0	12	342	3,5	0,56 (0,22; 1,41) p=0,220	-0,02 (-0,04; 0,01) p=0,215	-	0	355	0,0	1	342	0,3	0,32 (0,01; 7,86) p=0,486	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,473	

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE)*	TRAE jakiegokolwiek stopnia							TRAE 3.-5. Stopnia										
	cemiplimab			chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)	cemiplimab			chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				n	N	%	n	N	%			
Ból pleców	6	355	1,7	4	342	1,2	1,45 (0,41; 5,08) p=0,566	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,562	-	0	355	0,0	1	342	0,3	0,32 (0,01; 7,86) p=0,486	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,473	-
Duszność	6	355	1,7	7	342	2,0	0,83 (0,28; 2,43) p=0,728	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,728	-	2	355	0,6	1	342	0,3	1,93 (0,18; 21,15) p=0,592	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,583	-
Hiperkaliemia	6	355	1,7	2	342	0,6	2,89 (0,59; 14,22) p=0,192	0,01 (0,00; 0,03) p=0,166	-	1	355	0,3	1	342	0,3	0,96 (0,06; 15,34) p=0,979	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,979	-
Hipoalbuminemia	6	355	1,7	16	342	4,7	0,36 (0,14; 0,91) p=0,031	-0,03 (-0,06; 0,00) p=0,025	33,46 (17,87; 263,75)	1	355	0,3	3	342	0,9	0,32 (0,03; 3,07) p=0,324	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,302	-
Neutropenia	5	355	1,4	61	342	17,8	0,08 (0,03; 0,19) p<0,001	-0,16 (-0,21; -0,12) p<0,001	6,09 (4,84; 8,20)	2	355	0,6	35	342	10,2	0,06 (0,013; 0,227) p<0,001	-0,10 (-0,13; -0,06) p<0,001	10,34 (7,71; 15,71)
Małopłytkowość	5	355	1,4	49	342	14,3	0,10 (0,04; 0,24) p<0,001	-0,13 (-0,17; -0,09) p<0,001	7,74 (5,94; 11,10)	0	355	0,0	35	342	7,3	0,02 (0,001; 0,310) p=0,005	-0,10 (-0,13; -0,07) p<0,001	9,77 (7,42; 14,31)

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE)*	TRAE jakiegokolwiek stopnia							TRAE 3.-5. Stopnia										
	cemiplimab			chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)	cemiplimab			chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				n	N	%	n	N	%			
Zapalenie płuc (spowodowane infekcją; <i>pneumonia</i>)	5	355	1,4	12	342	3,5	0,40 (0,14; 1,13) p=0,083	-0,02 (-0,04; 0,00) p=0,074	-	4	355	1,1	7	342	2,0	0,55 (0,16; 1,86) p=0,337	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,332	-
Hipokaliemia	4	355	1,1	10	342	2,9	0,39 (0,12; 1,22) p=0,104	-0,02 (-0,04; 0,00) p=0,093	-	1	355	0,3	4	342	1,2	0,24 (0,03; 2,14) p=0,202	-0,01 (-0,02; 0,00) p=0,169	-
Hipomagnezemia	4	355	1,1	20	342	5,8	0,19 (0,07; 0,56) p=0,002	-0,05 (-0,07; -0,02) p=0,001	21,18 (13,44; 49,93)	0	355	0,0	1	342	0,3	0,32 (0,01; 7,86) p=0,486	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,473	-
Zwiększona lipaza	4	355	1,1	0	342	0,0	8,67 (0,47; 160,46) p=0,147	0,01 (0,00; 0,02) p=0,072	-	1	355	0,3	0	342	0,0	2,89 (0,12; 70,71) p=0,515	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,482	-
Wysypka grudkowoplamkowa	4	355	1,1	2	342	0,6	1,93 (0,36; 10,45) p=0,447	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,436	-	1	355	0,3	0	342	0,0	2,89 (0,12; 70,71) p=0,515	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,482	-
Neuropatia obwodowa	3	355	0,8	35	342	10,2	0,08 (0,026; 0,266) p<0,001	-0,09 (-0,13; -0,06) p<0,001	10,65 (7,85; 16,56)	1	355	0,3	1	342	0,3	0,96 (0,060; 15,342) p=0,979	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,979	-

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE)*	TRAE jakiegokolwiek stopnia							TRAE 3.-5. Stopnia										
	cemiplimab			chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)	cemiplimab			chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				n	N	%	n	N	%			
Zmniejszona waga	3	355	0,8	10	342	2,9	0,29 (0,08; 1,04) p=0,058	-0,02 (-0,04; 0,00) p=0,044	-	1	355	0,3	0	342	0,0	2,89 (0,12; 70,71) p=0,515	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,482	-
Hiperurykemia	3	355	0,8	1	342	0,3	2,89 (0,30; 27,65) p=0,357	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,330	-	1	355	0,3	0	342	0,0	2,89 (0,12; 70,71) p=0,515	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,482	-
Hipokalcemia	3	355	0,8	5	342	1,5	0,58 (0,14; 2,40) p=0,450	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,447	-	0	355	0,0	3	342	0,9	0,14 (0,01; 2,65) p=0,189	-0,01 (-0,02; 0,00) p=0,129	-
Hiponatremia	3	355	0,8	9	342	2,6	0,32 (0,09; 1,18) p=0,086	-0,02 (-0,04; 0,00) p=0,072	-	2	355	0,6	6	342	1,8	0,32 (0,07; 1,58) p=0,162	-0,01 (-0,03; 0,00) p=0,143	-
Zwiększona bilirubina	3	355	0,8	3	342	0,9	0,96 (0,20; 4,74) p=0,963	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,963	-	0	355	0,0	1	342	0,3	0,32 (0,01; 7,86) p=0,486	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,473	-
Wysięk opłucnowy	3	355	0,8	2	342	0,6	1,45 (0,24; 8,60) p=0,686	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,683	-	2	355	0,6	2	342	0,6	0,96 (0,14; 6,80) p=0,970	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,970	-
Łysienie	2	355	0,6	81	342	23,7	0,02 (0,006; 0,096) p<0,001	-0,23 (-0,28; -0,19) p<0,001	4,33 (3,61; 5,39)	0	355	0,0	2	342	0,6	0,19 (0,009; 3,999) p=0,287	-0,01 (-0,02; 0,00) p=0,242	-

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE)*	TRAE jakiegokolwiek stopnia									TRAE 3.-5. Stopnia								
	cemiplimab			chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)	cemiplimab			chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				n	N	%	n	N	%			
Ostre uszkodzenie nerek	2	355	0,6	3	342	0,9	0,64 (0,11; 3,82) p=0,626	0,00 (-0,02; 0,01) p=0,625	-	0	355	0,0	2	342	0,6	0,19 (0,01; 4,00) p=0,287	-0,01 (-0,02; 0,00) p=0,242	-
Autoimmunologiczne zapalenie wątroby	2	355	0,6	0	342	0,0	4,82 (0,23; 99,99) p=0,310	0,01 (0,00; 0,02) p=0,248	-	1	355	0,3	0	342	0,0	2,89 (0,12; 70,71) p=0,515	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,482	-
Zmniejszona liczba białych krwinek	2	355	0,6	28	342	8,2	0,07 (0,02; 0,29) p<0,001	-0,08 (-0,11; -0,05) p<0,001	13,12 (9,41; 21,67)	0	355	0,0	13	342	3,8	0,04 (0,002; 0,598) p=0,020	-0,04 (-0,06; -0,02) p<0,001	26,31 (16,96; 58,59)
Zapalenie wątroby	2	355	0,6	0	342	0,0	4,82 (0,23; 99,99) p=0,310	0,01 (0,00; 0,02) p=0,248	-	1	355	0,3	0	342	0,0	2,89 (0,12; 70,71) p=0,515	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,482	-
Hipofosfatemia	2	355	0,6	2	342	0,6	0,96 (0,14; 6,80) p=0,970	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,970	-	1	355	0,3	1	342	0,3	0,96 (0,06; 15,34) p=0,979	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,979	-
Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym	2	355	0,6	0	342	0,0	4,82 (0,23; 99,99) p=0,310	0,01 (0,00; 0,02) p=0,248	-	2	355	0,6	0	342	0,0	4,82 (0,23; 99,99) p=0,310	0,01 (0,00; 0,02) p=0,248	-

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE)*	TRAE jakiegokolwiek stopnia							TRAE 3.-5. Stopnia										
	cemiplimab			chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)	cemiplimab			chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				n	N	%	n	N	%			
Leukopenia	2	355	0,6	30	342	8,8	0,06 (0,02; 0,27) p<0,001	-0,08 (-0,11; -0,05) p<0,001	12,18 (8,84; 19,57)	1	355	0,3	9	342	2,6	0,11 (0,01; 0,84) p=0,034	-0,02 (-0,04; -0,01) p=0,010	42,56 (24,19; 176,67)
Ból kończyn	2	355	0,6	10	342	2,9	0,19 (0,04; 0,87) p=0,033	-0,02 (-0,04; 0,00) p=0,018	42,36 (23,21; 242,35)	1	355	0,3	0	342	0,0	2,89 (0,12; 70,71) p=0,515	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,482	-
Obwodowa neuropatia czuciowa	2	355	0,6	11	342	3,2	0,18 (0,04; 0,78) p=0,023	-0,03 (-0,05; -0,01) p=0,010	37,69 (21,37; 159,38)	0	355	0,0	1	342	0,3	0,32 (0,013; 7,857) p=0,486	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,473	-
Niewydolność oddechowa	2	355	0,6	0	342	0,0	4,82 (0,23; 99,99) p=0,310	0,01 (0,00; 0,02) p=0,248	-	2	355	0,6	0	342	0,0	4,82 (0,23; 99,99) p=0,310	0,01 (0,00; 0,02) p=0,248	-
Zmniejszona liczba płytek krwi	1	355	0,3	35	342	10,2	0,03 (0,004; 0,200) p<0,001	-0,10 (-0,13; -0,07) p<0,001	10,05 (7,57; 14,94)	0	355	0,0	12	342	3,5	0,04 (0,002; 0,652) p=0,024	-0,04 (-0,06; -0,01) p=0,001	28,50 (18,08; 67,21)
Często-skurcz przedstonkowy	1	355	0,3	0	342	0,0	2,89 (0,12; 70,71) p=0,515	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,482	-	1	355	0,3	0	342	0,0	2,89 (0,12; 70,71) p=0,515	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,482	-

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE)*	TRAE jakiegokolwiek stopnia							TRAE 3.-5. Stopnia										
	cemiplimab			chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)	cemiplimab			chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				n	N	%	n	N	%			
Autoimmunologiczne zapalenie mięśnia sercowego	1	355	0,3	0	342	0,0	2,89 (0,12; 70,71) p=0,515	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,482	-	1	355	0,3	0	342	0,0	2,89 (0,12; 70,71) p=0,515	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,482	-
Infekcja dróg żółciowych	1	355	0,3	0	342	0,0	2,89 (0,12; 70,71) p=0,515	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,482	-	1	355	0,3	0	342	0,0	2,89 (0,12; 70,71) p=0,515	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,482	-
Zawał serca	1	355	0,3	0	342	0,0	2,89 (0,12; 70,71) p=0,515	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,482	-	1	355	0,3	0	342	0,0	2,89 (0,12; 70,71) p=0,515	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,482	-
Niewydolność krążeniowo-oddechowa	1	355	0,3	0	342	0,0	2,89 (0,12; 70,71) p=0,515	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,482	-	1	355	0,3	0	342	0,0	2,89 (0,12; 70,71) p=0,515	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,482	-
Zatrzymanie krążenia i oddechu	1	355	0,3	0	342	0,0	2,89 (0,12; 70,71) p=0,515	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,482	-	1	355	0,3	0	342	0,0	2,89 (0,12; 70,71) p=0,515	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,482	-

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE)*	TRAE jakiegokolwiek stopnia							TRAE 3.-5. Stopnia										
	cemiplimab			chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)	cemiplimab			chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				n	N	%	n	N	%			
Niewydolność naczyń mózgowych	1	355	0,3	0	342	0,0	2,89 (0,12; 70,71) p=0,515	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,482	-	1	355	0,3	0	342	0,0	2,89 (0,12; 70,71) p=0,515	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,482	-
Zgon	1	355	0,3	0	342	0,0	2,89 (0,12; 70,71) p=0,515	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,482	-	1	355	0,3	0	342	0,0	2,89 (0,12; 70,71) p=0,515	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,482	-
Zmniejszona liczba limfocytów	1	355	0,3	10	342	2,9	0,10 (0,01; 0,75) p=0,025	-0,03 (-0,05; -0,01) p=0,006	37,85 (22,17; 129,28)	0	355	0,0	4	342	1,2	0,11 (0,01; 1,98) p=0,133	-0,01 (-0,02; 0,00) p=0,070	-
Zakrzepica żył głębokich	1	355	0,3	1	342	0,3	0,96 (0,06; 15,34) p=0,979	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,979	-	0	355	0,0	1	342	0,3	0,32 (0,01; 7,86) p=0,486	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,473	-
Dekompensacja metaboliczna cukrzycy	1	355	0,3	0	342	0,0	2,89 (0,12; 70,71) p=0,515	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,482	-	1	355	0,3	0	342	0,0	2,89 (0,12; 70,71) p=0,515	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,482	-
Nadwrażliwość na lek	1	355	0,3	2	342	0,6	0,48 (0,04; 5,29) p=0,550	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,544	-	0	355	0,0	1	342	0,3	0,32 (0,01; 7,86) p=0,486	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,473	-

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE)*	TRAE jakiegokolwiek stopnia							TRAE 3.-5. Stopnia										
	cemiplimab			chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)	cemiplimab			chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				n	N	%	n	N	%			
Embolizm	1	355	0,3	0	342	0,0	2,89 (0,12; 70,71) p=0,515	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,482	-	1	355	0,3	0	342	0,0	2,89 (0,12; 70,71) p=0,515	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,482	-
Encefalopatia	1	355	0,3	0	342	0,0	2,89 (0,12; 70,71) p=0,515	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,482	-	1	355	0,3	0	342	0,0	2,89 (0,12; 70,71) p=0,515	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,482	-
Hepatotoksyczność	1	355	0,3	1	342	0,3	0,96 (0,06; 15,34) p=0,979	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,979	-	0	355	0,0	1	342	0,3	0,32 (0,01; 7,86) p=0,486	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,473	-
Zapalenie jelit o podłożu immunologicznym	1	355	0,3	0	342	0,0	2,89 (0,12; 70,71) p=0,515	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,482	-	1	355	0,3	0	342	0,0	2,89 (0,12; 70,71) p=0,515	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,482	-
Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym	1	355	0,3	0	342	0,0	2,89 (0,12; 70,71) p=0,515	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,482	-	1	355	0,3	0	342	0,0	2,89 (0,12; 70,71) p=0,515	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,482	-
Śródmiąższowa choroba płuc	1	355	0,3	0	342	0,0	2,89 (0,12; 70,71) p=0,515	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,482	-	1	355	0,3	0	342	0,0	2,89 (0,12; 70,71) p=0,515	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,482	-

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE)*	TRAE jakiegokolwiek stopnia							TRAE 3.-5. Stopnia										
	cemiplimab			chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)	cemiplimab			chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				n	N	%	n	N	%			
Liszaj płaski	1	355	0,3	0	342	0,0	2,89 (0,12; 70,71) p=0,515	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,482	-	1	355	0,3	0	342	0,0	2,89 (0,12; 70,71) p=0,515	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,482	-
Limfopenia	1	355	0,3	4	342	1,2	0,24 (0,03; 2,14) p=0,202	-0,01 (-0,02; 0,00) p=0,169	-	0	355	0,0	1	342	0,3	0,32 (0,01; 7,86) p=0,486	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,473	-
Zapalenie nerek	1	355	0,3	0	342	0,0	2,89 (0,12; 70,71) p=0,515	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,482	-	1	355	0,3	0	342	0,0	2,89 (0,12; 70,71) p=0,515	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,482	-
Obrzęk obwodowy	1	355	0,3	1	342	0,3	0,96 (0,06; 15,34) p=0,979	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,979	-	1	355	0,3	0	342	0,0	2,89 (0,12; 70,71) p=0,515	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,482	-
Zatorowość płucna	1	355	0,3	2	342	0,6	0,48 (0,04; 5,29) p=0,550	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,544	-	1	355	0,3	2	342	0,6	0,48 (0,04; 5,29) p=0,550	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,544	-
Krwotok płucny	1	355	0,3	2	342	0,6	0,48 (0,04; 5,29) p=0,550	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,544	-	0	355	0,0	1	342	0,3	0,32 (0,01; 7,86) p=0,486	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,473	-
Wstrząs septyczny	1	355	0,3	1	342	0,3	0,96 (0,06; 15,34) p=0,979	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,979	-	1	355	0,3	1	342	0,3	0,96 (0,06; 15,34) p=0,979	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,979	-

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE)*	TRAE jakiegokolwiek stopnia									TRAE 3.-5. Stopnia								
	cemiplimab			chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)	cemiplimab			chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				n	N	%	n	N	%			
Hiperprogresja guza	1	355	0,3	0	342	0,0	2,89 (0,12; 70,71) p=0,515	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,482	-	1	355	0,3	0	342	0,0	2,89 (0,12; 70,71) p=0,515	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,482	-
Zakażenie dróg moczowych	1	355	0,3	3	342	0,9	0,32 (0,03; 3,07) p=0,324	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,302	-	0	355	0,0	1	342	0,3	0,32 (0,01; 7,86) p=0,486	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,473	-
Dodatkowe skurcze komorowe	1	355	0,3	0	342	0,0	2,89 (0,12; 70,71) p=0,515	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,482	-	1	355	0,3	0	342	0,0	2,89 (0,12; 70,71) p=0,515	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,482	-
Zmniejszona liczba neutrofilii	0	355	0,0	42	342	12,3	0,01 (0,001; 0,183) p=0,002	-0,12 (-0,16; -0,09) p<0,001	8,14 (6,33; 11,40)	0	355	0,0	18	342	5,3	0,03 (0,002; 0,430) p=0,011	-0,05 (-0,08; -0,03) p<0,001	19,00 (13,01; 35,20)
Nieprawidłowa czynność wątroby	0	355	0,0	3	342	0,9	0,14 (0,01; 2,65) p=0,189	-0,01 (-0,02; 0,00) p=0,129	-	0	355	0,0	1	342	0,3	0,32 (0,01; 7,86) p=0,486	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,473	-
Reakcja anafilaktyczna	0	355	0,0	1	342	0,3	0,32 (0,01; 7,86) p=0,486	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,473	-	0	355	0,0	1	342	0,3	0,32 (0,01; 7,86) p=0,486	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,473	-

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE)*	TRAE jakiegokolwiek stopnia						TRAE 3.-5. Stopnia											
	cemiplimab			chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)	cemiplimab			chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				n	N	%	n	N	%			
Zator tętnicy	0	355	0,0	1	342	0,3	0,32 (0,01; 7,86) p=0,486	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,473	-	0	355	0,0	1	342	0,3	0,32 (0,01; 7,86) p=0,486	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,473	-
Niewydolność tętnic	0	355	0,0	1	342	0,3	0,32 (0,01; 7,86) p=0,486	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,473	-	0	355	0,0	1	342	0,3	0,32 (0,01; 7,86) p=0,486	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,473	-
Zatrzymanie akcji serca	0	355	0,0	1	342	0,3	0,32 (0,01; 7,86) p=0,486	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,473	-	0	355	0,0	1	342	0,3	0,32 (0,01; 7,86) p=0,486	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,473	-
Zaćma	0	355	0,0	1	342	0,3	0,32 (0,01; 7,86) p=0,486	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,473	-	0	355	0,0	1	342	0,3	0,32 (0,01; 7,86) p=0,486	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,473	-
Odwodnienie	0	355	0,0	1	342	0,3	0,32 (0,01; 7,86) p=0,486	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,473	-	0	355	0,0	1	342	0,3	0,32 (0,01; 7,86) p=0,486	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,473	-
Delirium	0	355	0,0	1	342	0,3	0,32 (0,01; 7,86) p=0,486	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,473	-	0	355	0,0	1	342	0,3	0,32 (0,01; 7,86) p=0,486	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,473	-
Dysfagia	0	355	0,0	2	342	0,6	0,19 (0,01; 4,00) p=0,287	-0,01 (-0,02; 0,00) p=0,242	-	0	355	0,0	1	342	0,3	0,32 (0,01; 7,86) p=0,486	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,473	-

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE)*	TRAE jakiegokolwiek stopnia							TRAE 3.-5. Stopnia										
	cemiplimab			chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)	cemiplimab			chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				n	N	%	n	N	%			
Go-rączka neutropeniczna	0	355	0,0	8	342	2,3	0,06 (0,00; 0,98) p=0,048	-0,02 (-0,04; -0,01) p=0,007	42,75 (24,82; 154,18)	0	355	0,0	8	342	2,3	0,06 (0,00; 0,98) p=0,048	-0,02 (-0,04; -0,01) p=0,007	42,75 (24,82; 154,18)
Nieżyt żołądka i jelit	0	355	0,0	1	342	0,3	0,32 (0,01; 7,86) p=0,486	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,473	-	0	355	0,0	1	342	0,3	0,32 (0,01; 7,86) p=0,486	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,473	-
Hiperkalcemia	0	355	0,0	4	342	1,2	0,11 (0,01; 1,98) p=0,133	-0,01 (-0,02; 0,00) p=0,070	-	0	355	0,0	1	342	0,3	0,32 (0,01; 7,86) p=0,486	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,473	-
Nadciśnienie	0	355	0,0	2	342	0,6	0,19 (0,01; 4,00) p=0,287	-0,01 (-0,02; 0,00) p=0,242	-	0	355	0,0	2	342	0,6	0,19 (0,01; 4,00) p=0,287	-0,01 (-0,02; 0,00) p=0,242	-
Hipochloremia	0	355	0,0	1	342	0,3	0,32 (0,01; 7,86) p=0,486	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,473	-	0	355	0,0	1	342	0,3	0,32 (0,01; 7,86) p=0,486	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,473	-
Hipoestezja	0	355	0,0	3	342	0,9	0,14 (0,01; 2,65) p=0,189	-0,01 (-0,02; 0,00) p=0,129	-	0	355	0,0	1	342	0,3	0,32 (0,01; 7,86) p=0,486	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,473	-
Hipofagia	0	355	0,0	4	342	1,2	0,11 (0,01; 1,98) p=0,133	-0,01 (-0,02; 0,00) p=0,070	-	0	355	0,0	2	342	0,6	0,19 (0,01; 4,00) p=0,287	-0,01 (-0,02; 0,00) p=0,242	-

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE)*	TRAE jakiegokolwiek stopnia									TRAE 3.-5. Stopnia								
	cemiplimab			chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)	cemiplimab			chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				n	N	%	n	N	%			
Udar niedokrwienny	0	355	0,0	1	342	0,3	0,32 (0,01; 7,86) p=0,486	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,473	-	0	355	0,0	1	342	0,3	0,32 (0,01; 7,86) p=0,486	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,473	-
Ropień płucny	0	355	0,0	1	342	0,3	0,32 (0,01; 7,86) p=0,486	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,473	-	0	355	0,0	1	342	0,3	0,32 (0,01; 7,86) p=0,486	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,473	-
Oslabienie mięśni	0	355	0,0	3	342	0,9	0,14 (0,01; 2,65) p=0,189	-0,01 (-0,02; 0,00) p=0,129	-	0	355	0,0	1	342	0,3	0,32 (0,01; 7,86) p=0,486	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,473	-
Zawał mięśnia sercowego	0	355	0,0	1	342	0,3	0,32 (0,01; 7,86) p=0,486	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,473	-	0	355	0,0	1	342	0,3	0,32 (0,01; 7,86) p=0,486	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,473	-
Pancytopenia	0	355	0,0	1	342	0,3	0,32 (0,01; 7,86) p=0,486	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,473	-	0	355	0,0	1	342	0,3	0,32 (0,01; 7,86) p=0,486	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,473	-
Zakażenie opłucnej	0	355	0,0	1	342	0,3	0,32 (0,01; 7,86) p=0,486	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,473	-	0	355	0,0	1	342	0,3	0,32 (0,01; 7,86) p=0,486	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,473	-
Proteinuria	0	355	0,0	1	342	0,3	0,32 (0,01; 7,86) p=0,486	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,473	-	0	355	0,0	1	342	0,3	0,32 (0,01; 7,86) p=0,486	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,473	-

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE)*	TRAE jakiegokolwiek stopnia							TRAE 3.-5. Stopnia										
	cemiplimab			chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)	cemiplimab			chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				n	N	%	n	N	%			
Zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych	0	355	0,0	1	342	0,3	0,32 (0,01; 7,86) p=0,486	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,473	-	0	355	0,0	1	342	0,3	0,32 (0,01; 7,86) p=0,486	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,473	-
Omdlenie	0	355	0,0	1	342	0,3	0,32 (0,01; 7,86) p=0,486	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,473	-	0	355	0,0	1	342	0,3	0,32 (0,01; 7,86) p=0,486	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,473	-
Toksyczność wobec różnych czynników	0	355	0,0	1	342	0,3	0,32 (0,01; 7,86) p=0,486	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,473	-	0	355	0,0	1	342	0,3	0,32 (0,01; 7,86) p=0,486	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,473	-

* zdarzenia niepożądane uszeregowano w kolejności od najwyższej częstości występowania w grupie cemiplimabu (TRAE jakiegokolwiek stopnia nasilenia);

nd.* - w badaniu EMPOWER-Lung 1 zarówno w grupie cemiplimabu, jak i chemioterapii, nie odnotowano wystąpienia zaparc 3.-5. Stopnia;

ALT - aminotransferaza alaninowa; AST - aminotransferaza asparaginianowa

4.5.1.2 Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym

W tabeli Tab. 32 zestawiono częstość występowania zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym (ang. *immune-related adverse events*, irAE), które zostały zdefiniowane przez sponsora badania, wraz z uwzględnieniem stopnia nasilenia objawów. Zdarzenia niepożądane uszeregowano od najwyższej częstości występowania w grupie cemiplimabu (irAE jakiegokolwiek stopnia nasilenia).

Wystąpienie zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym odnotowano u 62 z 355 (17,5%) pacjentów leczonych cemiplimabem, w tym 3,7% chorych doświadczyło zdarzeń 3.-5. Stopnia. Wśród chorych otrzymujących chemioterapię, 8 z 342 (2,3%) pacjentów doświadczyło irAE, a 0,3% chorych irAE 3.-5. Stopnia.

Leczenie cemiplimabem w porównaniu do chemioterapii wiązało się z **istotnie większym ryzykiem** wystąpienia:

- **irAE jakiegokolwiek stopnia nasilenia:** jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (RR=7,47; 95%CI: 3,63; 15,36; $p<0,001$), niedoczynności tarczycy (RR=39,50; 95%CI: 2,40; 650,61; $p=0,010$) oraz nadczynności tarczycy (RR=4,82; 95%CI: 1,41; 16,49; $p=0,012$),
- **irAE 3.-5. Stopnia:** jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (RR=12,52; 95%CI: 1,65; 95,22; $p=0,015$; Tab. 32).

W trakcie badania EMPOWER-Lung 1, wśród irAE 3.-5. Stopnia, w żadnej z badanych grup nie odnotowano niedoczynności i nadczynności tarczycy, zapalenia okrężnicy oraz zwiększonej ilości hormonu stymulującego tarczycę we krwi (Sezer 2021).

Tab. 32. Porównanie bezpieczeństwa cemiplimabu z chemioterapią w badaniu EMPOWER-Lung 1: zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (irAE).

Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (irAE)*	irAE jakiegokolwiek stopnia									irAE stopnia 3.-5.								
	Cemiplimab			chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)	cemiplimab			chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				n	N	%	n	N	%			
Jakiegokolwiek irAE	62	355	17,5	8	342	2,3	7,47 (3,63; 15,36) p<0,001	0,15 (0,11; 0,19) p=0,000	6,61 (5,16; 9,21)	13	355	3,7	1	342	0,3	12,52 (1,65; 95,22) p=0,015	0,03 (0,01; 0,05) p=0,001	29,68 (18,50; 74,98)
Niedoczynność tarczycy	20	355	5,6	0	342	0,0	39,50 (2,40; 650,61) p=0,010	0,06 (0,03; 0,08) p=0,000	17,75 (12,37; 31,44)	nd.*								
Nadczynność tarczycy	15	355	4,2	3	342	0,9	4,82 (1,41; 16,49) p=0,012	0,03 (0,01; 0,06) p=0,005	29,87 (17,66; 96,72)	nd.*								
Zapalenie płuc	7	355	2,0	0	342	0,0	14,45 (0,83; 252,09) p=0,067	0,02 (0,00; 0,04) p=0,012	-	1	355	0,3	0	342	0,0	2,89 (0,12; 70,71) p=0,515	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,482	-
Zapalenie okrężnicy	3	355	0,8	0	342	0,0	6,74 (0,35; 130,09) p=0,206	0,01 (0,00; 0,02) p=0,133	-	nd.*								

Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (irAE)*	irAE jakiegokolwiek stopnia							irAE stopnia 3.-5.										
	Cemiplimab			chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)	cemiplimab			chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				n	N	%	n	N	%			
Autoimmunologiczne zapalenie wątroby	2	355	0,6	0	342	0,0	4,82 (0,23; 99,99) p=0,310	0,01 (0,00; 0,02) p=0,248	-	1	355	0,3	0	342	0,0	2,89 (0,12; 70,71) p=0,515	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,482	-
Biegunka	1	355	0,3	1	342	0,3	0,96 (0,06; 15,34) p=0,979	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,979	-	0	355	0,0	1	342	0,3	0,32 (0,01; 7,86) p=0,486	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,473	-
Wysypka plamistogrudkowa	2	355	0,6	1	342	0,3	1,93 (0,18; 21,15) p=0,592	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,583	-	1	355	0,3	0	342	0,0	2,89 (0,12; 70,71) p=0,515	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,482	-
Wysypka	3	355	0,8	0	342	0,0	6,74 (0,35; 130,09) p=0,206	0,01 (0,00; 0,02) p=0,133	-	2	355	0,6	0	342	0,0	4,82 (0,23; 99,99) p=0,310	0,01 (0,00; 0,02) p=0,248	-
Zapalenie wątroby	1	355	0,3	0	342	0,0	2,89 (0,12; 70,71) p=0,515	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,482	-	1	355	0,3	0	342	0,0	2,89 (0,12; 70,71) p=0,515	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,482	-

Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (irAE)*	irAE jakiegokolwiek stopnia						irAE stopnia 3.-5.											
	Cemiplimab			chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)	cemiplimab			chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				n	N	%	n	N	%			
Zapalenie jelit o podłożu immunologicznym	1	355	0,3	0	342	0,0	2,89 (0,12; 70,71) p=0,515	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,482	-	1	355	0,3	0	342	0,0	2,89 (0,12; 70,71) p=0,515	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,482	-
Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym	1	355	0,3	0	342	0,0	2,89 (0,12; 70,71) p=0,515	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,482	-	1	355	0,3	0	342	0,0	2,89 (0,12; 70,71) p=0,515	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,482	-
Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym	1	355	0,3	0	342	0,0	2,89 (0,12; 70,71) p=0,515	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,482	-	1	355	0,3	0	342	0,0	2,89 (0,12; 70,71) p=0,515	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,482	-

Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (irAE)*	irAE jakiegokolwiek stopnia						irAE stopnia 3.-5.											
	Cemiplimab			chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)	cemiplimab			chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				n	N	%	n	N	%			
Zwiększona aminotransferaza alani-nowa	1	355	0,3	0	342	0,0	2,89 (0,12; 70,71) p=0,515	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,482	-	1	355	0,3	0	342	0,0	2,89 (0,12; 70,71) p=0,515	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,482	-
Zwiększona aminotransferaza asparaginia-nowa	2	355	0,6	0	342	0,0	4,82 (0,23; 99,99) p=0,310	0,01 (0,00; 0,02) p=0,248	-	2	355	0,6	0	342	0,0	4,82 (0,23; 99,99) p=0,310	0,01 (0,00; 0,02) p=0,248	-
Zapalenie nerek	1	355	0,3	0	342	0,0	2,89 (0,12; 70,71) p=0,515	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,482	-	1	355	0,3	0	342	0,0	2,89 (0,12; 70,71) p=0,515	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,482	-
Neuropatia obwodowa	1	355	0,3	0	342	0,0	2,89 (0,12; 70,71) p=0,515	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,482	-	1	355	0,3	0	342	0,0	2,89 (0,12; 70,71) p=0,515	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,482	-

Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (irAE)*	irAE jakiegokolwiek stopnia						irAE stopnia 3.-5.								
	Cemiplimab			chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)	cemiplimab			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				n	N	%			
Zwiększona ilość hormonu stymulującego tarczycę we krwi	2	355	0,6	0	342	0,0	4,82 (0,23; 99,99) p=0,310	0,01 (0,00; 0,02) p=0,248	-						nd.*

* zdarzenia niepożądane uszeregowano w kolejności od najwyższej częstości występowania w grupie cemiplimabu (irAE jakiegokolwiek stopnia nasilenia);

nd.* - w badaniu EMPOWER-Lung 1 zarówno w grupie cemiplimabu, jak i chemioterapii, nie odnotowano wystąpienia poszczególnych zdarzeń 3.-5. Stopnia, tj. niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy, zapalenia okrężnicy i zwiększonej ilości hormonu stymulującego tarczycę we krwi;

4.5.1.3 Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

W tabeli Tab. 33 zestawiono częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*, TEAE) wraz z uwzględnieniem stopnia nasilenia objawów. Zdarzenia niepożądane uszeregowano od najwyższej częstości występowania w grupie cemiplimabu.

Wystąpienie zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia odnotowano u 313 z 355 (88,2%) pacjentów leczonych cemiplimabem, w tym 37,2% chorych doświadczyło zdarzeń 3.-5. Stopnia. Wśród chorych otrzymujących chemioterapię, 322 z 342 (94,2%) pacjentów doświadczyło TEAE, a 48,5% chorych TEAE 3.-5. Stopnia.

Ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek TEAE zarówno stopnia 3.-5. (RR=0,77; 95%CI: 0,64; 0,91; p=0,003), jak i jakiegokolwiek stopnia (RR=0,94; 95%CI: 0,89; 0,98; p=0,006) było istotnie mniejsze w grupie cemiplimabu w porównaniu z chemioterapią. Ryzyko wystąpienia poważnych TEAE oraz TEAE prowadzących do zgonu lub przerwania leczenia nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy grupą cemiplimabu, a chemioterapii (Tab. 33).

Tab. 33. Porównanie bezpieczeństwa cemiplimabu z chemioterapią w badaniu EMPOWER-Lung 1: zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE).

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE)*	cemiplimab			chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Jakiegokolwiek TEAE jakiegokolwiek stopnia	313	355	88,2	322	342	94,2	0,94 (0,89; 0,98) p=0,006	-0,06 (-0,10; -0,02) p=0,005	16,71 (9,84; 55,46)
Jakiegokolwiek TEAE 3.-5. Stopnia	132	355	37,2	166	342	48,5	0,77 (0,64; 0,91) p=0,003	-0,11 (-0,19; -0,04) p=0,002	8,81 (5,36; 24,68)
Poważne TEAE	100	355	28,2	94	342	27,5	1,02 (0,81; 1,30) p=0,840	0,01 (-0,06; 0,07) p=0,840	-
TEAE prowadzące do zgonu	34	355	9,6	31	342	9,1	1,06 (0,66; 1,68) p=0,816	0,01 (-0,04; 0,05) p=0,816	-
TEAE prowadzące do przerwania leczenia	23	355	6,5	14	342	4,1	1,58 (0,83; 3,02) p=0,165	0,02 (-0,01; 0,06) p=0,158	-

* zdarzenia niepożądane uszeregowano w kolejności od najwyższej częstości występowania w grupie cemiplimabu

4.5.2 Bezpieczeństwo cemiplimabu w porównaniu z pembrolizumabem (porównanie pośrednie)

Poniżej przedstawiono porównanie pośrednie cemiplimabu z pembrolizumabem przez wspólny komparator - chemioterapię. Porównanie przeprowadzono metodą Buchera (Bucher 1997). W poniższej analizie porównano wyniki z badania cemiplimabu vs chemioterapia (EMPOWER-Lung 1; mediana obserwacji 13,1 mies.) oraz dwóch badań pembrolizumabu vs chemioterapia: KEYNOTE-024 (mediana obserwacji 11,2 mies.) i KEYNOTE-042 (mediana obserwacji 12,8 mies.).

Dostępność danych w opublikowanych badaniach cemiplimabu i pembrolizumabu pozwoliła na przeprowadzenie porównania pośredniego w zakresie punktów końcowych dotyczących zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz zdarzeń niepożądanych związanych z

układem immunologicznym. W badaniu KEYNOTE-042 raportowano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE), które występowały u $\geq 5\%$ pacjentów w którymkolwiek ramieniu terapeutycznym.

4.5.2.1 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Porównanie pośrednie cemiplimabu z pembrolizumabem wykazało, że ryzyko wystąpienia TRAE jakiegokolwiek stopnia nasilenia: zapalenia jamy ustnej, zwiększonej liczby płytek krwi, zwiększonej liczby białych krwinek, neutropenii, małopłytkowości, wymiotów, zaparć, bólu stawów, zwiększonej ALT i AST, neuropatii obwodowej, obwodowej neuropatii czuciowej, wysypki i łysienia było większe w grupie cemiplimabu w porównaniu do pembrolizumabu, jednak uzyskane wyniki nie były istotne statystycznie.

Leczenie cemiplimabem w porównaniu do pembrolizumabu wiązało się z większym, ale nieistotnym statystycznie ryzykiem wystąpienia TRAE 3.-5. Stopnia: nudności, zwiększonej liczby płytek krwi, zwiększonej liczby białych krwinek, neutropenii, zmniejszonego apetytu, zmęczenia, zmniejszonej liczby neutrofilii, astenii, zwiększonego ALT i AST, neuropatii obwodowej, obwodowej neuropatii czuciowej, wysypki i łysienia (Tab. 34).

Tab. 34. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa cemiplimabu z pembrolizumabem przez chemioterapię: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE).

Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (TRAE)	TRAE jakiegokolwiek stopnia			TRAE 3.-5. Stopnia		
	Porównanie bezpośrednie, RR (95% CI)		Porównanie pośrednie, RR (95% CI)	Porównanie bezpośrednie, RR (95% CI)		Porównanie pośrednie, RR (95% CI)
	cemiplimab vs chemioterapia*	pembrolizumab vs chemioterapia**	cemiplimab vs pembrolizumab	cemiplimab vs chemioterapia*	pembrolizumab vs chemioterapia**	cemiplimab vs pembrolizumab
Jakiegokolwiek TRAE	0,65 (0,59; 0,71)	0,75 (0,64; 0,87) 2 RCT	0,87 (0,73; 1,04)	0,36 (0,27; 0,48)	0,45 (0,38; 0,53) 2 RCT	0,8 (0,58; 1,12)
Anemia	0,11 (0,07; 0,18)	0,14 (0,10; 0,19) 2 RCT	0,79 (0,45; 1,39)	0,04 (0,01; 0,15)	0,06 (0,03; 0,13) 2 RCT	0,66 (0,14; 3,12)
Nudności	0,15 (0,09; 0,26)	0,18 (0,13; 0,24) 2 RCT	0,84 (0,45; 1,53)	0,11 (0,01; 1,98)	0,09 (0,01; 0,68) 2 RCT	1,22 (0,04; 36,26)
Zapalenie jamy ustnej	0,56 (0,22; 1,41)	0,22 (0,11; 0,41) 2 RCT	2,53 (0,81; 7,9)	0,32 (0,01; 7,86)	nd.*	n/a
Zmniejszona liczba płytek krwi	0,03 (0,004; 0,200)	0,03 (0,008; 0,103) 2 RCT	1,00 (0,1; 10,3)	0,04 (0,002; 0,652)	0,03 (0,005; 0,254) 2 RCT	1,34 (0,04; 43,76)
Zmniejszona liczba białych krwinek	0,07 (0,02; 0,29)	0,04 (0,02; 0,12) 2 RCT	1,75 (0,35; 8,73)	0,04 (0,002; 0,598)	0,03 (0,004; 0,196) 2 RCT	1,34 (0,04; 42,08)
Neutropenia	0,08 (0,03; 0,19)	0,05 (0,02; 0,11) 2 RCT	1,6 (0,46; 5,61)	0,06 (0,013; 0,227)	0,02 (0,004; 0,110) 2 RCT	3,00 (0,33; 26,98)
Zmniejszony apetyt	0,35 (0,21; 0,59)	0,36 (0,27; 0,48) 2 RCT	0,97 (0,54; 1,75)	0,96 (0,06; 15,34)	0,39 (0,15; 1,06) 2 RCT	2,46 (0,13; 46,53)
Małopłytkowość	0,10 (0,04; 0,24)	0,05 (0,02; 0,13) 2 RCT	1,99 (0,55; 7,27)	0,02 (0,001; 0,310)	0,08 (0,015; 0,414) 2 RCT	0,25 (0,01; 6,84)
Wymioty	0,24 (0,12; 0,45)	0,14 (0,09; 0,23) 2 RCT	1,72 (0,77; 3,83)	0,11 (0,01; 1,98)	0,42 (0,06; 2,80) 2 RCT	0,26 (0,01; 6,91)
Zmęczenie	0,34 (0,19; 0,61)	0,44 (0,34; 0,58) 2 RCT	0,77 (0,4; 1,47)	0,72 (0,16; 3,20)	0,37 (0,13; 1,04) 2 RCT	1,95 (0,32; 12,1)
Zmniejszona liczba neutrofilii	0,01 (0,001; 0,183)	0,03 (0,011; 0,093) 2 RCT	0,33 (0,02; 5,60)	0,03 (0,002; 0,430)	0,016 (0,002; 0,114) 2 RCT	1,88 (0,07; 53,60)
Zaparcia	0,25 (0,12; 0,51)	0,19 (0,06; 0,57)	1,31 (0,35; 4,97)	nd.*	nd.*	n/a

Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (TRAE)	TRAE jakiegokolwiek stopnia			TRAE 3.-5. Stopnia		
	Porównanie bezpośrednie, RR (95% CI)		Porównanie pośrednie, RR (95% CI)	Porównanie bezpośrednie, RR (95% CI)		Porównanie pośrednie, RR (95% CI)
	cemiplimab vs chemioterapia*	pembrolizumab vs chemioterapia**	cemiplimab vs pembrolizumab	cemiplimab vs chemioterapia*	pembrolizumab vs chemioterapia**	cemiplimab vs pembrolizumab
		2 RCT				
Biegunka	0,63 (0,33; 1,18)	0,82 (0,59; 1,16) 2 RCT	0,77 (0,37; 1,59)	0,16 (0,02; 1,33)	3,98 (1,11; 14,24) 2 RCT	0,04 (0; 0,47)
Ból stawów	0,60 (0,30; 1,17)	0,57 (0,36; 0,90) 1 RCT	1,05 (0,46; 2,39)	0,32 (0,01; 7,86)	nd.*	n/a
Astenia	0,27 (0,12; 0,62)	0,44 (0,28; 0,68) 1 RCT	0,61 (0,24; 1,57)	0,32 (0,01; 7,86)	0,29 (0,08; 1,05) 1 RCT	1,11 (0,03; 39,14)
Zwiększona ALT	1,69 (0,84; 3,37)	0,82 (0,56; 1,20) 1 RCT	2,05 (0,94; 4,5)	6,74 (0,35; 130,09)	1,74 (0,59; 5,16) 1 RCT	3,86 (0,16; 90,52)
Zwiększona AST	1,77 (0,89; 3,51)	0,94 (0,62; 1,43) 1 RCT	1,88 (0,84; 4,19)	4,82 (0,57; 41,02)	1,93 (0,36; 10,52) 1 RCT	2,51 (0,16; 38,26)
Neuropatia obwodowa	0,08 (0,026; 0,266)	0,02 (0,003; 0,140) 1 RCT	4,01 (0,42; 38,24)	0,96 (0,060; 15,342)	0,09 (0,005; 1,587) 1 RCT	10,7 (0,2; 583,12)
Obwodowa neuropatia czuciowa	0,18 (0,04; 0,78)	0,07 (0,02; 0,23) 1 RCT	2,56 (0,38; 17,48)	0,32 (0,013; 7,857)	0,07 (0,004; 1,318) 1 RCT	4,57 (0,06; 341,04)
Zapalenie płuc (termin ogólny; <i>pneumonitis</i>)	10,60 (1,38; 81,64)	84,13 (5,19; 1363,66) 1 RCT	0,13 (0,00; 3,97)	2,89 (0,12; 70,71)	39,65 (2,40; 654,14) 1 RCT	0,07 (0,00; 5,12)
Wysypka	2,17 (0,96; 4,92)	1,65 (1,04; 2,62) 1 RCT	1,31 (0,51; 3,36)	6,74 (0,35; 130,09)	6,77 (0,35; 130,79) 1 RCT	1,00 (0,02; 66,31)
Łysienie	0,02 (0,006; 0,096)	0,01 (0,004; 0,057) 1 RCT	1,99 (0,29; 13,61)	0,19 (0,009; 3,999)	0,06 (0,004; 1,126) 1 RCT	3,16 (0,05; 201,38)

* dotyczy bezpieczeństwa cemiplimabu względem chemioterapii podczas mediany 13,1 miesiący obserwacji w badaniu EMPOWER-Lung 1 (N=697);

** dotyczy bezpieczeństwa pembrolizumabu względem chemioterapii podczas mediany 11,2 miesiący obserwacji w badaniu KEYNOTE-024 (N=304) i/lub mediany 12,8 miesiący obserwacji w badaniu KEYNOTE-042 (N=1 251);

nd.* - w badaniu nie odnotowano wystąpienia poszczególnych zdarzeń 3.-5. Stopnia;

n/a - nie do oszacowania

4.5.2.2 Zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym

Porównanie pośrednie cemiplimabu z pembrolizumabem wykazało, że ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek irAE, niedoczynności tarczycy oraz zapalenia okrężnicy jakiegokolwiek stopnia nasilenia było większe w grupie cemiplimabu w porównaniu do pembrolizumabu, jednak uzyskane wyniki nie były istotne statystycznie. Leczenie cemiplimabem w porównaniu do pembrolizumabu wiązało się z mniejszym, ale nieistotnym statystycznie ryzykiem wystąpienia irAE 3.-5. Stopnia, w tym jakiegokolwiek irAE, zapalenia płuc, zapalenia wątroby oraz zapalenia nerek (Tab. 35).

Tab. 35. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa cemiplimabu z pembrolizumabem przez chemioterapię: zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (irAE).

Zdarzenie niepożądane o podłożu immunologicznym (irAE)	irAE jakiegokolwiek stopnia			irAE 3.-5. Stopnia		
	Porównanie bezpośrednie, RR (95% CI)		Porównanie pośrednie, RR (95% CI)	Porównanie bezpośrednie, RR (95% CI)		Porównanie pośrednie, RR (95% CI)
	cemiplimab vs chemioterapia*	pembrolizumab vs chemioterapia**	cemiplimab vs pembrolizumab	cemiplimab vs chemioterapia*	pembrolizumab vs chemioterapia**	cemiplimab vs pembrolizumab
Jakiegokolwiek irAE	7,47 (3,63; 15,36)	6,26 (2,92; 13,44) 1 RCT	1,2 (0,42; 3,45)	12,52 (1,65; 95,22)	14,61 (1,95; 109,23) 1 RCT	0,86 (0,05; 15,05)
Niedoczynność tarczycy	39,50 (2,40; 650,61)	8,01 (4,32; 14,85) 2 RCT	4,95 (0,28; 86,63)	nd.*	2,90 (0,12; 71,08) 1 RCT	n/a
Nadczynność tarczycy	4,82 (1,41; 16,49)	8,24 (3,56; 19,08) 2 RCT	0,58 (0,13; 2,58)	nd.*	2,90 (0,12; 71,08) 1 RCT	n/a
Zapalenie płuc	14,45 (0,83; 252,09)	15,01 (5,49; 41,07) 2 RCT	0,96 (0,05; 20,05)	2,89 (0,12; 70,71)	12,60 (3,00; 52,97) 2 RCT	0,23 (0,01; 7,53)
Zapalenie okrężnicy	6,74 (0,35; 130,09)	4,07 (1,03; 16,10) 2 RCT	1,65 (0,06; 42,67)	nd.*	4,20 (0,71; 24,71) 2 RCT	n/a
Zapalenie wątroby	2,89 (0,12; 70,71)	18,37 (1,07; 315,02) 1 RCT	0,16 (0,00; 11,28)	2,89 (0,12; 70,71)	14,51 (0,83; 253,45) 1 RCT	0,2 (0,00; 14,62)
Zapalenie nerek	2,89 (0,12; 70,71)	4,85 (0,57; 41,43) 2 RCT	0,59 (0,01; 27,7)	2,89 (0,12; 70,71)	2,91 (0,30; 27,90) 2 RCT	0,99 (0,02; 49,9)

* dotyczy bezpieczeństwa cemiplimabu względem chemioterapii podczas mediany 13,1 miesiący obserwacji w badaniu EMPOWER-Lung 1 (N=697);

** dotyczy bezpieczeństwa pembrolizumabu względem chemioterapii podczas mediany 11,2 miesiący obserwacji w badaniu KEYNOTE-024 (N=304) i/lub mediany 12,8 miesiący obserwacji w badaniu KEYNOTE-042 (N=1 251);

nd.* - w badaniu EMPOWER-Lung 1 zarówno w grupie cemiplimabu, jak i chemioterapii, nie odnotowano wystąpienia poszczególnych zdarzeń 3.-5. Stopnia, tj. niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy, zapalenia okrężnicy;

n/a - nie do oszacowania;

4.6 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych EMA, FDA, URPL

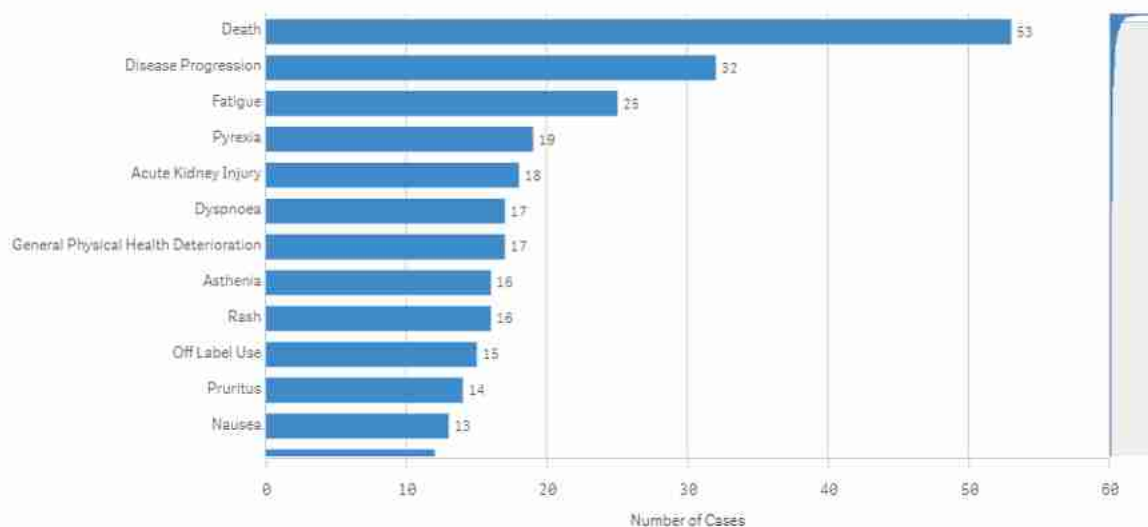
Do dnia 02.06.2022 na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie opublikowano dodatkowych informacji o bezpieczeństwie cemiplimabu.

Na stronie internetowej *Food and Drug Administration* (FDA) odnaleziono informacje o potencjalnych sygnałach poważnego ryzyka/nowych informacjach dotyczących bezpieczeństwa cemiplimabu, które zostały zidentyfikowane przez system zgłaszania zdarzeń niepożądanych (*FDA Adverse Event Reporting System*, FAERS). Od stycznia do marca 2021 roku zgłoszono informacje o potencjalnym związku cemiplimabu z twardziną skóry (ang. *scleroderma*) i stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych (ang. *cholangitis sclerosing*), a od lipca do września 2021 roku - z zespołem rozpadu guza (ang. *tumour lysis syndrome*). Jak wskazują informacje aktualne na dzień 16.06.2021 roku, FDA ocenia potrzebę podjęcia działań regulacyjnych (FAERS).

W latach 2018 - 2022, w systemie FAERS odnotowano 490 przypadków dotyczących działań niepożądanych preparatu Libtayo®. Najwięcej zdarzeń odnotowano w 2021 roku - 200 (40,8%) oraz 2019 roku - 116 (23,7%). W grupie wiekowej 65 - 85 lat raportowano 37 przypadki działań niepożądanych (7,55%). Dla 428 przypadków (87,35%) nie sprecyzowano przedziału wiekowego pacjentów, których dotyczyły odnotowane zdarzenia. Ponad 15% mężczyzn i 3% kobiet doświadczyło zdarzeń niepożądanych. Dla 81,63% zgłoszonych przypadków nie uwzględniono podziału ze względu na płeć. W latach 2018 - 2022, wśród występujących zdarzeń niepożądanych, odnotowano najwięcej zgonów (10,82%), progresji choroby (6,53%) oraz zmęczenia (5,10%). Na rycinie Ryc. 6 przedstawiono liczbę odnotowanych przypadków AE w zależności od rodzaju zdarzenia niepożądanego - przedstawiono zdarzenia występujące u ≥ 10 pacjentów (FAERS data).

Ryc. 6. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem cemiplimabem odnotowane w systemie FAERS (FAERS data).

Case Count by Reaction



Informacje na temat bezpieczeństwa cemiplimabu (Libtayo®) odnaleziono w europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków (EudraVigilance). Na stronie internetowej można przeglądać dane dotyczące zgłoszeń podejrzenia wystąpienia działań ubocznych zwanych także działaniami niepożądanymi leków / reakcjami polekowymi dla leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym. Są to dane przedstawione w tak zwanym raporcie internetowym.

Zgodnie z danymi do 28. Maja 2022 roku, odnotowano ogółem 415 doniesień o zdarzeniach niepożądanych dla Libtayo®. Najwięcej zdarzeń wystąpiło w populacji mężczyzn (62,4%) w wieku 65 - 85 lat. Większość raportowanych zdarzeń dotyczyła zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, nowotworu łagodnego, złośliwego i nieokreślonego, zaburzeń skóry i tkanki podskórnej, zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, , infekcji i zakażeń, zmian w wynikach badań, , zaburzeń żołądkowo-jelitowych, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej oraz zaburzeń układu nerwowego i zaburzeń kardiologicznych (EudraVigilance).

W Charakterystyce Produktu Leczniczego dla preparatu Libtayo® odnaleziono poniższe informacje dotyczące bezpieczeństwa (ChPL Libtayo).

Produkt leczniczy Libtayo® będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podczas stosowania cemiplimabu mogą wystąpić działania niepożądane o podłożu immunologicznym. Większość z nich, w tym ciężkie reakcje, ustąpiło po rozpoczęciu właściwego leczenia lub odstawieniu cemiplimabu.

Bezpieczeństwo stosowania cemiplimabu oceniano w grupie 816 pacjentów z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi narządów litych, którzy otrzymywali cemiplimab w monoterapii w 4 badaniach klinicznych. Mediana czasu trwania ekspozycji na cemiplimab wynosiła 30,8 tygodnia (zakres: od 2 dni do 144 tygodni).

Działania niepożądane o podłożu immunologicznym występowały u 22,1% pacjentów leczonych cemiplimabem w badaniach klinicznych i były stopnia 5 (0,4%), stopnia 4 (0,7%), stopnia 3 (5,4%) i stopnia 2 (11,8%). Działania niepożądane o podłożu immunologicznym prowadziły do trwałego odstawienia cemiplimabu u 4,0% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym były niedoczynność tarczycy (7,5%), nadczynność tarczycy (3,3%), zapalenie płuc (3,2%), zapalenie wątroby (2,0%), zapalenie okrężnicy (2,2%) oraz skórne działania niepożądane o podłożu immunologicznym (1,6%).

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 30,1% pacjentów. Działania niepożądane, które prowadziły do trwałego odstawienia cemiplimabu, wystąpiły u 8,1% pacjentów.

W związku z leczeniem cemiplimabem zgłaszano przypadki ciężkich skórnych działań niepożądanych (SCAR), w tym zespołu Stevensa-Johnsona (SJS) i martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (TEN).

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Po zastosowaniu cemiplimabu obserwowano ciężkie i prowadzące do zgonu działania niepożądane o podłożu immunologicznym. Te reakcje o podłożu immunologicznym mogą dotyczyć różnych układów i narządów. Większość reakcji o podłożu immunologicznym pojawia się w trakcie leczenia cemiplimabem, mogą one jednak również wystąpić po odstawieniu tego leku.

U pacjentów leczonych cemiplimabem lub innymi inhibitorami PD-1/PD-L1 mogą wystąpić działania niepożądane o podłożu immunologicznym dotyczące jednocześnie więcej niż jednego układu organizmu, takie jak zapalenie mięśni i zapalenie mięśnia sercowego lub miaśnienia.

Pacjentów należy monitorować pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym. Postępowanie w przypadku działań niepożądanych o podłożu immunologicznym powinno obejmować modyfikacje leczenia cemiplimabem, zastosowanie hormonalnej terapii zastępczej (w przypadku wskazań klinicznych) i stosowanie kortykosteroidów. W przypadku podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym, należy poddać pacjentów ocenie w celu potwierdzenia tych działań i wykluczenia innych możliwych przyczyn, w tym zakażeń. W zależności od nasilenia działania niepożądanego należy przerwać stosowanie cemiplimabu lub lek ten należy trwale odstawić.

Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym

U pacjentów otrzymujących cemiplimab obserwowano inne prowadzące do zgonu i zagrażające życiu działania niepożądane o podłożu immunologicznym, w tym paranowotworowe zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie mięśni.

Niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego zgłoszono także w przypadku innych inhibitorów PD-1/PD-L1.

Należy ocenić podejrzanym działania niepożądane o podłożu immunologicznym, aby wykluczyć inne przyczyny. Pacjentów należy obserwować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym i należy u nich zastosować modyfikacje leczenia cemiplimabem oraz kortykosteroidy, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki odrzucenia przeszczepu narządów mięszo-
wych u pacjentów leczonych inhibitorami PD-1. Leczenie cemiplimabem może zwiększać
ryzyko odrzucenia przeszczepu narządów mięszo-
wych u biorców przeszczepu. U tych pa-
cjentów należy rozważyć korzyści z leczenia cemiplimabem w porównaniu z ryzykiem odrzu-
cenia przeszczepu narządu. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki cho-
roby przeszczep przeciw gospodarzowi u pacjentów leczonych innymi inhibitorami PD-1/PD-
L1 w połączeniu z allogenicznym przeszczepem krwiotwórczych komórek macierzystych.

Reakcje związane z wlewem dożylnym

Cemiplimab może spowodować ciężkie lub zagrażające życiu reakcje związane z wlewem
dożylnym. Pacjentów należy obserwować pod kątem objawów przedmiotowych i podmioto-
wych reakcji związanych z wlewem dożylnym i należy u nich zastosować modyfikacje lecze-
nia cemiplimabem oraz kortykosteroidy. W razie wystąpienia łagodnych lub umiarkowanych
reakcji związanych z wlewem dożylnym należy przerwać leczenie cemiplimabem lub zwolnić
tempo wlewu. W razie wystąpienia ciężkich (stopnia 3) lub zagrażających życiu (stopnia 4)
reakcji związanych z wlewem dożylnym należy przerwać wlew i odstawić trwale cemiplimab.

Pacjenci wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych

Pacjenci z czynnymi zakażeniami, z obniżoną odpornością, z chorobami autoimmunologicz-
nymi w wywiadzie, PS \geq 2 według ECOG oraz chorobą śródmiąższową płuc w wywiadzie nie
zostali włączeni.

5 Ograniczenia

Do przeglądu systematycznego włączono 3 randomizowane badania kliniczne dotyczące pierwszej linii leczenia pacjentów z NDRP w III lub IV stopniu zaawansowania i ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$: 1 RCT dotyczące cemiplimabu w porównaniu z chemioterapią oraz 2 RCT dotyczące porównania pembrolizumabu z chemioterapią. Nie odnaleziono badań dotyczących bezpośredniego porównania cemiplimabu z pembrolizumabem we wnioskowanej populacji. Każde z badań charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego wg Cochrane.

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących stosowanie cemiplimabu z pembrolizumabem w populacji pacjentów określonej w PICO. Wnioskodawca dostarczył metaanalizę sieciową (NMA), w której porównano cemiplimab z pembrolizumabem

██████████ i z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ w komórkach nowotworowych ██████████ (wyniki analizy przedstawiono poglądowo w Dyskusji w rozdziale 6.3.2). W celu przeprowadzenia porównania skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu z pembrolizumabem w populacji pacjentów zgodnej z wnioskowaną tj. ██████████ i ekspresją PD-L1 w komórkach nowotworowych $\geq 50\%$ przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera (1997). Ze względu na ograniczenia w danych porównanie pośrednie ██████████ w zakresie przeżycia ogólnego (OS) i przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS). Wobec powyższego zaprezentowano również wyniki porównania pośredniego cemiplimabu z pembrolizumabem metodą Buchera ██████████

Porównanie pośrednie pomiędzy cemiplimabem a pembrolizumabem w zakresie wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) wg kryteriów RECIST przeprowadzono ██████████. W badaniu EMPOWER-Lung 1 dostępne były wyniki porównania cemiplimabu z chemioterapią dla odpowiedzi na leczenie w populacji ██████████

Metaanaliza PFS dla pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią (KEYNOTE-024 i KEYNOTE-042) ██████████ wykazała wysoką heterogeniczność danych ($I^2=86\%$). Przeprowadzając porównanie pośrednie PFS cemiplimabu względem wyników każdego z badań pembrolizumabu oddzielnie odnotowano niespójne wyniki, tzn. brak istotnej różnicy pomiędzy lekami po uwzględnieniu wyłącznie danych z badania KEYNOTE-024 i przewagę cemiplimabu po uwzględnieniu wyłącznie danych z badania KEYNOTE-042. Jak wskazują autorzy badania KEYNOTE-042 przyczyną heterogeniczności danych pomiędzy badaniami pembrolizumabu prawdopodobnie są różnice w populacji włączonej do obu badań. Badanie KEYNOTE-024 wykonano głównie w Ameryce Północnej i Europie Zachodniej, przy czym tylko 13% pacjentów pochodziło z Azji Wschodniej, podczas gdy KEYNOTE-042 wykonano głównie w regionie Azji i Pacyfiku, Europie Wschodniej i Ameryce Południowej, a 29% pacjentów zakwalifikowano we wschodniej Azji (Mok 2019).

Ograniczeniem analizy jest również brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy cemiplimabem z pembrolizumabem w zakresie jakości życia. Dane dotyczące jakości życia z badania EMPOWER-Lung 1 dostępne były wyłącznie dla populacji ITT (N=710), uwzględniającej również pacjentów z ekspresją PD-L1 $< 50\%$. Ponadto w publikacji źródłowej dla cemiplimabu (Sezer 2021) większość wyników omówiono jakościowo, a

porównanie pośrednie przeprowadzono tylko dla jednego punktu końcowego (zmiana GHS/QoL mierzona testem EORTC QLQ-C30 w 15 tyg. leczenia).

Pewnym ograniczeniem dostępnych danych jest wystąpienie odstępstw w trakcie badania EMPOWER-Lung 1 w ocenie ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych u włączonych pacjentów. Jak wskazuje EMA w dokumentacji rejestracyjnej dla leku Libtayo®, sponsor badania podjął wszelkie działania naprawcze i zapobiegawcze w tym zakresie. Zgodnie z zaleceniami Amerykańskiej Agencji ds. Leków i Żywności (FDA) ponownie zweryfikowano ekspresję PD-L1 u włączonych pacjentów i przeprowadzono analizę skuteczności wyłącznie w populacji z potwierdzoną ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ (N=563 czyli 79% pierwotnie włączonej populacji) (EMA 2021, Sezer 2021). Pomimo zaistniałych odstępstw w trakcie badania EMPOWER-Lung 1, zarówno EMA, jak i FDA uznały, że przedstawione dowody naukowe wskazują na istotną statystycznie korzyść cemiplimabu w porównaniu z chemioterapią w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych w populacji pacjentów z NDRP w IIIB/C lub IV stopniu zaawansowania i ekspresją PD-L1 w komórkach nowotworowych $\geq 50\%$ (EMA 2021).

6 Dyskusja

6.1 Dostępne dane i zastosowane metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa terapii cemiplimabem w I linii leczenia pacjentów z NDRP [REDACTED] i ekspresją PD-L1 w komórkach nowotworowych $\geq 50\%$ w bazach MEDLINE, EMBASE i Cochrane. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Poszukiwano badań z randomizacją spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych włączonych do przeglądu oceniano za pomocą narzędzia służącego do oceny ryzyka błędu systematycznego opisanego w Podręczniku Cochrane (Cochrane Handbook).

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) oraz wymaganiami do analiz zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku (Rozporządzenie MZ 2021). Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej, a następnie ilościowej.

W wyniku przeglądu systematycznego przeprowadzonego 23.05.2022 r. zidentyfikowano i włączono do analizy 1 randomizowane badanie cemiplimabu w porównaniu z chemioterapią dwulekową opartą na związkach platyny przeprowadzone w populacji pacjentów z NDRP w IIIB/C lub IV stopniu zaawansowania klinicznego i ekspresją PD-L1 w komórkach nowotworowych $\geq 50\%$ (EMPOWER-Lung 1) oraz 2 randomizowane badania pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią dwulekową opartą na związkach platyny, przeprowadzone w populacji pacjentów z NDRP w IV stopniu zaawansowania (KEYNOTE-024) i III lub IV stopniu zaawansowania (KEYNOTE-042).

Ze względu na brak danych dotyczących bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu z pembrolizumabem wykonano porównanie pośrednie metodą Buchera (1997).

Wszystkie włączone badania były międzynarodowymi próbami klinicznymi. Zarówno badanie cemiplimabu jak i badania pembrolizumabu charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu systematycznego wg Cochrane Handbook. Analizę wyników badania cemiplimabu (EMPOWER-Lung 1) przeprowadzono w populacji pacjentów z NDRP z potwierdzoną ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ będących w [REDACTED]

[REDACTED] Dane z badań pembrolizumabu objęły populację z NDRP ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ będącą w [REDACTED]

[REDACTED] Analizę przeprowadzono w populacji wnioskowanej, tj. pacjentów nieleczonych wcześniej z NDRP [REDACTED] i ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$. Ponadto przedstawiono porównanie pośrednie cemiplimabu z pembrolizumabem [REDACTED]

[REDACTED] i ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ [REDACTED]

[REDACTED]

W badaniu EMPOWER-Lung 1 pierwszorzędowymi punktami końcowymi było przeżycie ogólne (OS) oraz przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Drugorzędowymi punktami końcowymi było wystąpienie obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR), którą stanowiło wystąpienie całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie wg. kryteriów RECIST 1.1 (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumor 1.1*). Pozostałymi drugorzędowymi punktami końcowymi w badaniu był czas trwania odpowiedzi na leczenie oraz jakość życia oceniana za pomocą kwestionariuszy opracowanych przez *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) - kwestionariusza ogólnego jakości życia pacjentów z nowotworami *Quality of Life Questionnaire Core 30* (EORTC QLQ-C30) oraz chorobowo specyficznego modułu kwestionariusza EORTC dla pacjentów z nowotworem płuca *Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13* (QLQ-LC13).

Bezpieczeństwo leczenia cemiplimabem oraz pembrolizumabem oceniono w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, bez względu na stopień zaawansowania klinicznego NDRP oraz poziom ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych. Tym samym analiza bezpieczeństwa objęła 697 pacjentów z badania cemiplimabu EMPOWER-Lung 1 oraz łącznie 1 555 pacjentów z badań pembrolizumabu, w tym 304 pacjentów z badania KEYNOTE-024 i 1 251 pacjentów z badania KEYNOTE-042.

6.2 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

Pacjenci włączeni do badania EMPOWER-Lung 1 otrzymywali cemiplimab (350 mg Q3W) przez maksymalnie 108 tygodni, tj. maksymalnie 36 cykli leczenia lub podwójną chemioterapię opartą na platynie przez 4 do 6 cykli leczenia. Leczenie cemiplimabem kontynuowano aż do wystąpienia progresji choroby zgodnie z RECIST 1.1 (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST), nieakceptowalnej toksyczności lub do maksymalnie 108 tygodni. Dotychczas opublikowane wyniki badania EMPOWER-Lung 1 dotyczą pośredniej analizy gdy wystąpiło około 50% z 476 zdarzeń (zgonów) wymaganych do analizy końcowej. Mediana okresu obserwacji w populacji pacjentów z NDRP w IIIB/C lub IV stopniem zaawansowania wyniosła 10,8 mies. (IQR: 7,6; 15,8) w grupie cemiplimabu i 10,9 mies. (IQR: 7,8; 15,6) w grupie chemioterapii.

Skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią w populacji pacjentów z wcześniej nieleczonym NDRP oceniono na podstawie dwóch randomizowanych badań klinicznych: KEYNOTE-024 i KEYNOTE-042. Włączeni do badań pacjenci otrzymywali pembrolizumab - podanie dożylne w dawce 200 mg co 3 tyg. (do 35 cykli w każdym z badań) lub chemioterapię przez 4 do 6 cykli w wybranym przez badacza schemacie opartym na platynie. Dostępne dane z badania KEYNOTE-024 dotyczą mediany okresu obserwacji wynoszącej od 11,2 mies. (zakres 6,3; 19,7) do 59,9 mies. (55,1; 68,4). Mediana okresu obserwacji w badaniu KEYNOTE-042 wyniosła 12,8 mies. (IQR: 6,0; 20,0).

Skuteczność cemiplimabu w populacji pacjentów z NDRP [REDACTED] i ekspresją PD-L1 \geq 50%.

Porównanie skuteczności cemiplimabu z chemioterapią (porównanie bezpośrednie) (1 RCT, [REDACTED])

W badaniu EMPOWER-Lung 1 pierwszorzędowymi punktami końcowymi było przeżycie ogólne (OS) i przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Do czasu przeprowadzenia analizy pośredniej w badaniu EMPOWER-Lung 1 wystąpiło [REDACTED] zgonów oraz [REDACTED] zgonów lub progresji choroby w populacji pacjentów z NDRP w [REDACTED] i potwierdzoną ekspresją

PD-L1 \geq 50%. Leczenie cemiplimabem w porównaniu z leczeniem chemioterapią dwulekową opartą o związki platyny wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zgonu o [REDACTED] oraz ryzyka zgonu lub progresji choroby o [REDACTED].

Jak wskazują wyniki analizy eksploracyjnej badania EMPOWER-Lung 1 przewagę cemiplimabu względem chemioterapii wykazano w podgrupie pacjentów ze stabilnymi, leczonymi przerzutami do mózgu z NDRP i potwierdzoną ekspresją PD-L1 \geq 50% (N=68 spośród 563 pacjentów) (Ozguroglu 2021). W tej grupie pacjentów mediana przeżycia ogólnego podczas leczenia cemiplimabem była większa o 7 miesięcy względem leczenia chemioterapią (18,7 mies.; IQR: 17, 3; nie osiągnięto vs 11,7 mies.; IQR: 7,0; nie osiągnięto). Ryzyko zgonu podczas leczenia cemiplimabem było niższe o 83% względem leczenia chemioterapią (HR=0,17; 95%CI: 0,04; 0,76; p=0,0091). Ryzyko nawrotu lub zgonu w grupie cemiplimabu było o 55% niższe w tej subpopulacji chorych w porównaniu do grupy chemioterapii (HR=0,45; 95%CI: 0,22; 0,92; p<0,0231). Prawdopodobieństwo wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie było 4,6-razy większe w grupie cemiplimabu w porównaniu z grupą chemioterapii (41,2%; 95%CI: 24,6; 59,3 vs 8,8%; 95%CI: 1,9; 23,7) (Ozguroglu 2021).

W badaniu EMPOWER-Lung 1 obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) wg kryteriów RECIST 1.1, oceniana była [REDACTED]

[REDACTED] Wykazano, że podczas leczenia cemiplimabem w tej populacji pacjentów prawdopodobieństwo wystąpienia ORR było blisko 2-krotnie większe względem leczenia chemioterapią (RR=1,93; 95%CI: 1,47; 2,53; p<0,001 - szczegółowe wyniki opisane poniżej). [REDACTED]

Dane dotyczące jakości życia z badania EMPOWER-Lung 1 dostępne były wyłącznie w populacji ITT badania (N=710), której [REDACTED] stanowiła populacja z NDRP [REDACTED] i potwierdzoną ekspresją PD-L1 \geq 50%. W populacji ITT badania EMPOWER-Lung 1 wykazano, że w trakcie leczenia cemiplimabem wystąpiła poprawa ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (GSH/QoL), która była większa niż w grupie chemioterapii. Średnia poprawa względem stanu początkowego w grupie cemiplimabu od 6 cyklu leczenia wyniosła ponad 9 punktów, a od 18 cyklu była > 10 punktów, co wskazywało na istotną klinicznie poprawę. W grupie chemioterapii w żadnym cyklu leczenia nie odnotowano średniej poprawy GSH/QoL o > 10 punktów. Jednocześnie u pacjentów leczonych cemiplimabem zaobserwowano w części cykli leczenia istotną kliniczną poprawę (tj. o \geq 10 punktów) w odniesieniu do objawów NDRP mierzonych za pomocą kwestionariusza QLQ-LC13: duszności, bólu w klatce piersiowej i bólu w innych częściach ciała. W zakresie wpływu działań niepożądanych związanych z leczeniem, takich jak ból w jamie ustnej, dysfagia, neuropatia obwodowa i łysienie, podczas leczenia cemiplimabem średnie wyniki utrzymywały się na stałym poziomie w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Podobne wyniki zaobserwowano w ramieniu chemioterapii, z wyjątkiem znacznego nasilenia łysienia i neuropatii.

Porównanie skuteczności cemiplimabu z pembrolizumabem (porównanie pośrednie) (1 RCT cemiplimab vs chemioterapia, [REDACTED]; 2 RCT pembrolizumabu vs chemioterapia; [REDACTED])

Wyniki porównania pośredniego wykazały zbliżoną skuteczność cemiplimabu w porównaniu z pembrolizumabem w populacji pacjentów z NDRP [REDACTED] i potwierdzoną ekspresją PD-L1 \geq 50%. Iloraz ryzyka dla przeżycia ogólnego (OS) nie różnił się istotnie

między cemiplimabem a pembrolizumabem zarówno dla wyników skuteczności obu leków przy medianie obserwacji wynoszącej około rok [REDACTED], jak i dla wyników skuteczności pembrolizumabu z około 5-letniego okresu obserwacji [REDACTED]. Podobnie porównanie pośrednie nie wykazało istotnej statystycznie różnicy pomiędzy cemiplimabem a pembrolizumabem w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) zarówno po medianie obserwacji wynoszącej rok [REDACTED], jak i dla skuteczności pembrolizumabu z 5-letniej obserwacji w badaniu KEYNOTE-024 [REDACTED].

Skuteczność cemiplimabu [REDACTED] i ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$

Porównanie skuteczności cemiplimabu z chemioterapią (porównanie bezpośrednie) (1 RCT, N=563)

Do czasu przeprowadzenia analizy pośredniej badania EMPOWER-Lung 1 wystąpiło łącznie 175 zgonów. W zakresie obu pierwszorzędowych punktów końcowych wykazano istotną statystycznie przewagę leczenia cemiplimabem względem leczenia chemioterapią dwulekową. Mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w grupie pacjentów stosujących cemiplimab, podczas gdy w grupie chemioterapii wyniosła 14,2 mies. (95%CI: 11,2; 17,5). Leczenie cemiplimabem powodowało redukcję ryzyka zgonu o 43% [REDACTED] i ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ w porównaniu z leczeniem chemioterapią (HR=0,57; 95%CI: 0,42; 0,77; p=0,0002). Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) była większa wśród pacjentów leczonych cemiplimabem i wyniosła 8,2 mies. (95%CI: 6,1; 8,8) w porównaniu do 5,7 mies. (95%CI: 4,5; 6,2) w grupie stosujących chemioterapię. Leczenie cemiplimabem powodowało istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka zgonu lub progresji choroby o 46% w porównaniu z leczeniem chemioterapią w analizowanej populacji (HR=0,54; 95%CI: 0,43; 0,68; p<0,0001). Wyniki OS i PFS były zgodne w większości subpopulacji, z wyjątkiem OS w populacji kobiet (HR=1,11; 95%CI: 0,49; 2,52). Należy jednak podkreślić, że populacja kobiet w badaniu EMPOWER-Lung 1 była mało liczna i wyniosła 85 pacjentek, a liczba zgonów w tej subpopulacji do czasu przeprowadzenia analizy pośredniej wyniosła 25 (Sezer 2021).

U pacjentów [REDACTED] i potwierdzoną ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) występowała blisko 2-krotnie częściej podczas leczenia cemiplimabem (39,2%) w porównaniu do leczenia chemioterapią (20,4%) (RR=1,93; 95%CI: 1,47; 2,53; p<0,0010). Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była większa o około 10 miesięcy w grupie cemiplimabu w porównaniu z chemioterapią (16,7 mies. vs 6,0 mies.). W zakresie pozostałych punktów końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie wg RECIST 1.1. wykazano istotną statystycznie przewagę cemiplimabu względem chemioterapii w wystąpieniu częściowej odpowiedzi (PR) (RR=1,92; 1,45; 2,55; p<0,001). Częstość stabilizacji choroby (SD) w grupie cemiplimabu była istotnie mniejsza względem grupy chemioterapii (RR=0,56; 95%CI: 0,44; 0,70; p<0,001). W zakresie całkowitej odpowiedzi na leczenie i progresji choroby nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy grupą cemiplimabu a chemioterapii.

Porównanie skuteczności cemiplimabu z pembrolizumabem (porównanie pośrednie) (1 RCT cemiplimab vs chemioterapia, N=563; 2 RCT pembrolizumabu vs chemioterapia; N=904)

Wyniki analizy porównania pośredniego przez wspólną referencję wykazały zbliżoną skuteczność cemiplimabu względem pembrolizumabu w [REDACTED]

██████████ i ekspresją PD-L1 \geq 50%. Zarówno terapia cemiplimabem, jak i pembrolizumabem nie różniła się istotnie statystycznie w zakresie OS oraz PFS przy medianie obserwacji wynoszącej około rok w każdym z badań. W badaniach pembrolizumabu (KEYNOTE-024 i KEYNOTE-042) w zakresie danych dotyczących PFS ██████████ wykazano wysoką heterogeniczność ($I^2=86\%$). Przeprowadzając porównanie pośrednie PFS cemiplimabu z pembrolizumabem względem każdego z badań oddzielnie wykazało niespójne wyniki, tzn. brak istotnej różnicy pomiędzy lekami po uwzględnieniu wyłącznie danych z badania KEYNOTE-024 i przewagę cemiplimabu po uwzględnieniu wyłącznie danych z badania KEYNOTE-042 (HR=0,66; 95%CI: 0,49; 0,89). Porównanie pośrednie cemiplimabu z najbardziej aktualnymi wynikami skuteczności pembrolizumabu KEYNOTE-024 (mediana obserwacji około 5 lat) wykazało jednak brak istotnej różnicy pomiędzy lekami zarówno w zakresie OS i PFS.

Porównanie pośrednie wykazało, że ██████████ i ekspresją PD-L1 \geq 50% leczenie cemiplimabem wiązało się z statystycznie istotnie większym prawdopodobieństwem wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) ocenianej wg RECIST 1.1 (RR=1,43; 95%CI: 1,03; 2,0) oraz częściowej odpowiedzi na leczenie (PR) (RR=1,57; 95%CI: 1,1; 2,23). W zakresie pozostałych punktów końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie (całkowitej odpowiedzi, stabilizacji choroby oraz progresji choroby) nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy cemiplimabem a pembrolizumabem.

Bezpieczeństwo cemiplimabu

Porównanie cemiplimabu z chemioterapią (porównanie bezpośrednie) (1 RCT, N=697)

Podczas mediany 13,1 miesiąca obserwacji, leczenie cemiplimabem nie różniło się istotnie statystycznie względem chemioterapii w zakresie ryzyka względnego wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) i poważnych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE), TRAE i TEAE prowadzących do zgonu oraz TEAE prowadzących do przerwania leczenia, z wyjątkiem jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym (RR=7,47; 95%CI: 3,63; 15,36; $p<0,001$) w tym 3.-5. Stopnia (RR=12,52; 1,65; 95,22; $p=0,015$), niedoczynności (RR=39,50; 95%CI: 2,40; 650,61; $p=0,010$) i nadczynności tarczycy (RR=4,82; 95%CI: 1,41; 16,49; $p=0,012$).

Terapia cemiplimabem w porównaniu z chemioterapią wiązała się z **statystycznie mniejszym ryzykiem** wystąpienia:

- **TRAE jakiegokolwiek stopnia nasilenia** - zwiększonej kreatyniny we krwi (RR=0,39; 95%CI: 0,17; 0,86; $p=0,020$), hipoalbuminemii (RR=0,36; 95%CI: 0,14; 0,91; $p=0,031$), zmniejszonego apetytu (RR=0,35; 95%CI: 0,21; 0,59; $p<0,001$), zmęczenia (RR=0,34; 95%CI: 0,19; 0,61; $p<0,001$), astenii (RR=0,27; 95%CI: 0,12; 0,62; $p=0,002$), zaparc (RR=0,25; 95%CI: 0,12; 0,51; $p<0,001$), wymiotów (RR=0,24; 95%CI: 0,12; 0,45; $p<0,001$), bólu kończyn (RR=0,19; 95%CI: 0,04; 0,87; $p=0,033$), hipomagnezdemii (RR=0,19; 95%CI: 0,07; 0,56; $p=0,002$), obwodowej neuropatii czuciowej (RR=0,18; 95%CI: 0,04; 0,78; $p=0,023$), nudności (RR=0,15; 95%CI: 0,09; 0,26; $p<0,001$), anemii (RR=0,11; 95%CI: 0,07; 0,18; $p<0,001$), zmniejszonej liczby limfocytów (RR=0,10; 95%CI: 0,01; 0,75; $p=0,025$), małopłytkowości (RR=0,10; 95%CI: 0,04; 0,24; $p<0,001$), neutropenii (RR=0,08; 95%CI: 0,03; 0,19; $p<0,001$), neuropatii obwodowej (RR=0,08; 95%CI: 0,03; 0,27; $p<0,001$), zmniejszonej liczby białych krwinek (RR=0,07; 95%CI: 0,02; 0,29; $p<0,001$), gorączki neutropenicznej (RR=0,06; 95%CI: 0,00; 0,98; $p=0,048$), leukopenii (RR=0,06; 95%CI: 0,02; 0,27; $p<0,001$), zmniejszonej liczby

platek krwi (RR=0,03; 95%CI: 0,00; 0,20; p<0,001), łysienia (RR=0,02; 95%CI: 0,01; 0,10; p<0,001), zmniejszonej liczby neutrofilii (RR=0,01; 95%CI: 0,00; 0,18; p=0,002),

- **TRAE 3.-5. Stopnia** - leukopenii (RR=0,11; 95%CI: 0,01; 0,84; p=0,034), neutropenii (RR=0,06; 95%CI: 0,01; 0,23; p<0,001), gorączki neutropenicznej (RR=0,06; 95%CI: 0,00; 0,98; p=0,048), anemii (RR=0,04; 95%CI: 0,01; 0,15; p<0,001), zmniejszonej liczby białych krwinek (RR=0,04; 95%CI: 0,00; 0,60; p=0,020), zmniejszonej liczby płytek krwi (RR=0,04; 95%CI: 0,00; 0,65; p=0,024), zmniejszonej liczby neutrofilii (RR=0,03; 95%CI: 0,00; 0,43; p=0,011), małopłytkowości (RR=0,02; 95%CI: 0,00; 0,31; p=0,005),
- **TEAE jakiegokolwiek stopnia** - jakiegokolwiek TEAE (RR=0,94; 95%CI: 0,89; 0,98; p=0,006),
- **TEAE 3.-5. Stopnia** - jakiegokolwiek TEAE (RR=0,77; 95%CI: 0,64; 0,91; p=0,003).

Wykazano, że terapia cemiplimabem w porównaniu z chemioterapią wiązała się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia:

- **TRAE jakiegokolwiek stopnia** - zwiększonego stężenia amylazy (RR=5,30; 95%CI: 1,18; 23,73; p=0,029) oraz zapalenia płuc (*pneumonitis*; RR=10,60; 95%CI: 1,38; 81,64; p=0,023),
- **irAE jakiegokolwiek stopnia** - jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (RR=7,47; 95%CI: 3,63; 15,36; p<0,001), niedoczynności tarczycy (RR=39,50; 95%CI: 2,40; 650,61; p=0,010) oraz nadczynności tarczycy (RR=4,82; 95%CI: 1,41; 16,49; p=0,012),
- **irAE 3.-5. Stopnia** - jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (RR=12,52; 95%CI: 1,65; 95,22; p=0,015).

W trakcie badania EMPOWER-Lung 1, w żadnej z badanych grup nie odnotowano wystąpienia:

- TRAE 3.-5. Stopnia - zaparcie,
- irAE 3.-5. Stopnia - niedoczynności i nadczynności tarczycy, zapalenia okrężnicy oraz zwiększonej ilości hormonu stymulującego tarczycę we krwi.

Profil bezpieczeństwa cemiplimabu obserwowany w badaniu EMPOWER-Lung 1 jest zgodny z dotychczas poznanymi działaniami niepożądanymi leku, obserwowanymi podczas leczenia pacjentów z innymi nowotworami litymi. Wg ChPL Libtayo podczas leczenia cemiplimabem mogą wystąpić działania niepożądane o podłożu immunologicznym, w tym: niedoczynność tarczycy (7,5%), nadczynność tarczycy (3,3%), zapalenie płuc (3,2%), zapalenie wątroby (2,0%), zapalenie okrężnicy (2,2%) oraz skórne działania niepożądane o podłożu immunologicznym (1,6%). Większość z działań niepożądanych o podłożu immunologicznym, w tym ciężkie reakcje, ustąpiło po rozpoczęciu właściwego leczenia (ChPL Libtayo).

Porównanie cemiplimabu z pembrolizumabem (porównanie pośrednie) (1 RCT cemiplimab vs chemioterapia, N=697; 2 RCT pembrolizumab vs chemioterapia, N=304 (KEYNOTE-024) i N=1 251 (KEYNOTE-042))

Porównanie pośrednie bezpieczeństwa cemiplimabu z pembrolizumabem było możliwe do przeprowadzenia w zakresie punktów końcowych dotyczących zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz zdarzeń niepożądanych związanych z układem immunologicznym.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami w ryzyku wystąpienia poszczególnych TRAE, jak i irAE.

6.3 Wyniki innych analiz

6.3.1 Metaanalizy i przeglądy systematyczne

W toku systematycznego wyszukiwania odnaleziono i zakwalifikowano do przeglądu systematycznego 3 opracowania wtórne dotyczące: porównania skuteczności i bezpieczeństwa I linii immunoterapii z immunoterapią skojarzoną z chemioterapią w leczeniu zaawansowanego NDRP i ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ (He 2021), oceny skuteczności i bezpieczeństwa immunoterapii lub immunochemioterapii w I linii leczenia NDRP (Siciliano 2022), oceny długoterminowej skuteczności inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych (ang. *immune checkpoint inhibitors*, ICIs) stosowanych w I linii leczenia zaawansowanego NDRP (Zhang 2022) oraz oceny skuteczności i bezpieczeństwa monoterapii ICIs u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub zaawansowanym NDRP (Freemantle 2022). W ramach każdego przeglądu przeprowadzono metaanalizę sieciową. Wyniki niniejszej analizy są zgodne z wynikami zakwalifikowanych opracowań wtórnych. Wyniki metaanaliz sieciowych wskazują na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy monoterapią cemiplimabem a monoterapią pembrolizumabem w I linii leczenia [REDACTED] i ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ w zakresie przeżycia ogólnego i przeżycia wolnego od progresji. Wyniki jednej z metaanaliz sieciowych (He 2021) wskazują, że monoterapia cemiplimabem wiązała się z większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem 3.-5. stopnia w porównaniu z monoterapią pembrolizumabem. Wyników tych jednak nie potwierdzono w przeglądzie Freemantle 2022, w którym wykazano brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy monoterapią cemiplimabem a pembrolizumabem w zakresie tego punktu końcowego.

6.3.2 Porównanie pośrednie cemiplimabu z pembrolizumabem - metaanaliza sieciowa

Na zlecenie wnioskodawcy została przeprowadzona metaanaliza sieciowa (ang. *network meta-analysis*, NMA) wykonana przez [REDACTED], której celem było porównanie skuteczności monoterapii cemiplimabem z monoterapią innymi inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych (ang. *immune checkpoint inhibitors*, ICIs) u pacjentów z NDRP w IIIB/C lub IV stopniu zaawansowania i ekspresją PD-L1 w komórkach nowotworowych $\geq 50\%$.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted content]

6.3.3 Inne

W toku systematycznego przeglądu baz danych odnaleziono prace Majem i wsp. (2021) i Campelo i wsp. (2021). W pracy Majem 2021 przedstawiono wyniki porównania sieciowego skuteczności I linii monoterapii stosowanej u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub zaawansowanym NDRP i jednoczesną ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$. W pracy Campelo 2021 przedstawiono wyniki porównania sieciowego bezpieczeństwa I linii monoterapii u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub zaawansowanym NDRP i jednoczesną ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$. Randomizowane, kontrolowane badania kliniczne w obu pracach zidentyfikowano w toku przeglądu bazy Pubmed oraz bazach abstraktów konferencyjnych.

Majem i wsp. (2021) zidentyfikowali 6 RCT, w tym: 1 RCT cemiplimabu (EMPOWER-Lung 1), 2 RCT pembrolizumabu (KEYNOTE-024 i KEYNOTE-042) 1 RCT atezolizumabu, 1 RCT durwalumabu w skojarzeniu z tremelimumabem oraz 1 RCT niwolumabu. Porównanie pośrednie przeprowadzone metodą metaanalizy sieciowej wykazało, że przeżycie ogólne nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy cemiplimabem a pembrolizumabem (dane z 2 RCT) (HR=0,84, 95%CI: 0,74; 95%CI: 0,59; 1,19; =0,319) w populacji pacjentów z NDRP i ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$. Ze względu na dużą heterogeniczność danych dotyczących PFS dla pembrolizumabu, porównanie sieciowe względem pembrolizumabu przeprowadzono z uwzględnieniem odrębnie wyników badania KEYNOTE-024 i KEYNOTE-042. W zakresie PFS cemiplimab był lepszy od pembrolizumabu, ale przewaga była istotna statystycznie wyłącznie po uwzględnieniu wyników z badania KEYNOTE-042 (HR=0,67; 95%CI: 0,49; 0,90; p=0,008; porównanie pośrednie po uwzględnieniu wyników KEYNOTE-024 HR=0,93; 95%CI: 0,63; 0,36; p= 0,621). Jak wskazują autorzy analizy heterogeniczność danych dla badań pembrolizumabu wynikała z wysoce wyselekcjonowanej populacji pacjentów z NDRP w badaniu KEYNOTE-024 (pacjenci wyłącznie w IV stopniu zaawansowania), względem badania KEYNOTE-042 (pacjenci z III lub IV stopniu zaawansowania) (Majem 2021).

Campelo i wsp. (2021) zidentyfikowali 6 RCT, w tym: 1 RCT cemiplimabu (EMPOWER-Lung 1), 2 RCT pembrolizumabu (KEYNOTE-024 i KEYNOTE-042) 1 RCT atezolizumabu, 1 RCT durwalumabu oraz 1 RCT niwolumabu. Porównanie pośrednie przeprowadzone metodą analizy sieciowej wykazało, że stosowanie cemiplimabu w porównaniu z pembrolizumabem nie różniło się istotnie statystycznie w zakresie ryzyka względnego wystąpienia niedoczynności tarczycy, zapalenia płuc (*pneumonitis*), zapalenia nerek oraz podwyższonego poziomu transaminaz 3-4. Stopnia nasilenia. Ryzyko podwyższonego poziomu transaminaz jakiegokolwiek stopnia był

istotnie większy podczas leczenia cemiplimabem względem leczenia pembrolizumabem przy uwzględnieniu wyników wyłącznie z badania KEYNOTE-042 (RR=1,87; 95%CI: 1,15; 3,04). Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy lekami w porównaniu z wynikami z badania KEYNOTE-024 (Tab. 39).

Tab. 39. Wyniki porównania sieciowego I linii leczenia cemiplimabem z pembrolizumabem w zakresie bezpieczeństwa terapii w populacji osób z zaawansowanym NDRP (na podstawie Campelo 2021).

Punkt końcowy	Cemiplimab vs pembrolizumab (dane z badania KEYNOTE-024)	Cemiplimab vs pembrolizumab (dane z badania KEYNOTE-042)
Niedoczynność tarczycy jakiegokolwiek stopnia	RR=6,04 (95%CI: 0,26; 142,21)	RR=1,84 (95%CI: 0,09; 37,88)
Niedoczynność tarczycy 3-4. Stopnia nasilenia	RR=0,14 (95%CI: 0,00; 19,45)	RR=0,20 (95%CI: 0,00; 28,79)
Zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>) jakiegokolwiek stopnia	RR=1,64 (95%CI: 0,05; 55,30)	RR=0,88 (95%CI: 0,04; 19,21)
Zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>) 3-4. Stopnia nasilenia	RR=0,74 (95%CI: 0,02; 35,36)	RR=0,47 (95%CI: 0,02; 14,43)
Podwyższony poziom transaminaz jakiegokolwiek stopnia	RR=1,67 (95%CI: 0,03; 83,47)	RR=1,87 (95%CI: 1,15; 3,04)
Podwyższony poziom transaminaz 3-4. Stopnia nasilenia	RR=6,38 (95%CI: 0,10; 411,06)	RR=3,49 (95%CI: 0,61; 19,86)
Zapalenie nerek jakiegokolwiek stopnia	RR=1,64 (95%CI: 0,02; 133,71)	RR=0,13 (95%CI: 0,00; 7,95)
Zapalenie nerek 3-4. Stopnia nasilenia	RR=0,33 (95%CI: 0,00; 51,33)	RR=0,14 (95%CI: 0,00; 19,45)

7 Wnioski

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym wykazano, że monoterapia cemiplimabem w I linii leczenia pacjentów z NDRP [REDACTED] i z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ wiąże się z istotną statystycznie poprawą przeżycia ogólnego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu z chemioterapią dwulekową opartą na związkach platyny. Jak wskazują wyniki badania EMPOWER-Lung 1 leczenie cemiplimabem w porównaniu z chemioterapią w tej populacji pacjentów powoduje redukcję ryzyka zgonu [REDACTED], a ryzyka zgonu lub progresji choroby [REDACTED].

Terapia cemiplimabem w porównaniu z chemioterapią ma lepszy profil bezpieczeństwa. Podczas stosowania cemiplimabu ryzyko względne wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ogółem oraz 21 różnych zdarzeń niepożądanych (m.in.. zmęczenia, wymiotów, neuropatii czuciowej, zaburzeń żołądkowo-jelitowych, neurologicznych (neuropatie), zaburzeń krwi i układu chłonnego) jest mniejsze względem leczenia chemioterapią. Cemiplimab ze względu na mechanizm działania powoduje większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym.

Wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego metodą Buchera wskazują na zbliżoną skuteczność i bezpieczeństwo cemiplimabu w porównaniu z pembrolizumabem w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych w populacji pacjentów z NDRP [REDACTED] i z ekspresją PD-L1 50%.

Pomimo dostępnych opcji leczenia [REDACTED] NDRP, nadal istnieją niezaspokojone potrzeby medyczne na dodatkową opcję terapeutyczną w pierwszej linii leczenia w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$. Cemiplimab, w porównaniu do pembrolizumabu, jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym - zawiera 100% elementów ludzkich, co pozwala na redukcję do minimum ryzyka reakcji immunologicznej na przeciwciała monoklonalne (Kubczak 2016). Cemiplimab, tak samo jak pembrolizumab, wiąże się z receptorem programowanej śmierci (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z ligandami PD-L1 i PD-L2 (ChPL Libtayo, ChPL Keytruda). Obydwa leki nasilają odpowiedź ze strony limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zablokowanie wiązania się PD-1 z ligandami PD-L1 i PD-L2, bez istotnej statystycznie różnicy w bezpieczeństwie pomiędzy lekami.

8 Aneks

8.1 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dla cemiplimabu

Tab. 40. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu w leczeniu NDRP w bazie Medline (PubMed) na dzień 23.05.2022 r.

1.	“carcinoma, non small cell lung”[MeSH Terms]	64 490
2.	“non small cell lung carcinoma”[Text Word]	5 207
3.	“carcinomas non small cell lung”[Text Word]	8
4.	“lung carcinoma non small cell”[Text Word]	9
5.	“Lung Carcinomas, Non-Small-Cell”[Text Word]	1
6.	“non small cell lung carcinomas”[Text Word]	1 069
7.	“carcinoma non small cell lung”[Text Word]	64 643
8.	“nonsmall cell lung cancer”[Text Word]	2 676
9.	“non small cell lung cancer”[Text Word]	69 275
10.	„NSCLC”[Text Word]	53 963
11.	“carcinoma, non small cell lung”[Text Word]	64 643
12.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	91 482
13.	„cemiplimab”[Supplementary Concept]	90
14.	„cemiplimab”[Text Word]	241
15.	„REGN2810”[Text Word]	6
16.	„Libtayo” [Text Word]	8
17.	#13 OR #14 OR #15 OR #16	244
18.	#12 AND #17	27

Tab. 41. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu w leczeniu NDRP w bazie Embase na dzień 23.05.2022 r.

1.	‘non small cell lung cancer’/exp	188 590
2.	‘nscld’	99 032
3.	‘non-small cell lung carcinoma’	7 615
4.	‘non-small cell lung cancer’	157 675
5.	‘non-small-cell lung carcinomas’	1 464
6.	‘nonsmall cell lung cancer’	5 585
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	205 320
8.	‘cemiplimab’	1 049
9.	regn2810	54
10.	libtayo	83
11.	‘cemiplimab’/exp	994
12.	#8 OR #9 OR #10 OR #11	1 061
13.	#7 AND #12	262
14.	#7 AND #12 [embase]/lim	259

Tab. 42. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu w leczeniu NDRP w bazie Cochrane na dzień 23.05.2022 r.

1.	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	4 766
2.	(Non Small Cell Lung Carcinoma):ti,ab,kw	6 178
3.	(Carcinomas, Non-Small-Cell Lung):ti,ab,kw	96
4.	(Lung Carcinoma, Non-Small-Cell):ti,ab,kw	6 034
5.	(Lung Carcinomas, Non-Small-Cell):ti,ab,kw	96
6.	(Non-Small-Cell Lung Carcinomas):ti,ab,kw	96
7.	(Carcinoma, Non-Small-Cell Lung):ti,ab,kw	6 034
8.	(Nonsmall Cell Lung Cancer):ti,ab,kw	9 492
9.	(Non-Small Cell Lung Cancer):ti,ab,kw	13 960
10.	(NSCLC):ti,ab,kw	10 287
11.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	15 310
12.	(cemiplimab):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	65
13.	(regn2810):ti,ab,kw	32
14.	(libtayo):ti,ab,kw	1
15.	#12 OR #13 OR #14	77
16.	#11 AND #15	36

8.2 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla pembrolizumabu

Tab. 43. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu NDRP w bazie Medline (PubMed) na dzień 23.05.2022 r.

1.	"carcinoma, non small cell lung"[MeSH Terms]	64 490
2.	"non small cell lung carcinoma"[Text Word]	5 207
3.	"carcinomas non small cell lung"[Text Word]	8
4.	"lung carcinoma non small cell"[Text Word]	9
5.	"Lung Carcinomas, Non-Small-Cel"[Text Word]	1
6.	"non small cell lung carcinomas"[Text Word]	1 069
7.	"carcinoma non small cell lung"[Text Word]	64 643
8.	"nonsmall cell lung cancer"[Text Word]	2 676
9.	"non small cell lung cancer"[Text Word]	69 275
10.	„NSCLC”[Text Word]	53 963
11.	"carcinoma, non small cell lung"[Text Word]	64 643
12.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	91 482
13.	„pembrolizumab”[Supplementary Concept]	3 378
14.	„pembrolizumab”[Text Word]	7 192
15.	„SCH-900475”[Text Word]	2
16.	„Keytruda”[Text Word]	104
17.	„MK-3475”[Text Word]	54
18.	„lambrolizumab”[Text Word]	23
19.	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	7 217
20.	#12 AND #18	1 677

21.	"randomized controlled trial"[Publication Type]	569 978
22.	"controlled clinical trial"[Publication Type]	659 964
23.	„randomized”[Title/Abstract]	611 823
24.	„placebo”[Title/Abstract]	234 839
25.	„drug therapy”[MeSH Subheading]	2 491 184
26.	„randomly”[Title/Abstract]	383 585
27.	„trial”[Title/Abstract]	707 654
28.	„groups”[Title/Abstract]	2 386 831
29.	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	5 434 413
30.	#20 AND #29	1 124

Tab. 44. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu NDRP w bazie Embase na dzień 23.05.2022 r.

1.	'non small cell lung cancer' /exp	188 590
2.	'nsccl'	99 032
3.	'non-small cell lung carcinoma'	7 615
4.	'non-small cell lung cancer'	157 675
5.	'non-small-cell lung carcinomas'	1 464
6.	'nonsmall cell lung cancer'	5 585
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	205 320
8.	pembrolizumab:ab,ti	14 138
9.	'sch 900475':ab,ti	1
10.	keytruda:ab,ti	262
11.	'mk 3475':ab,ti	247
12.	lambrolizumab:ab,ti	28
13.	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	14 300
14.	#7 AND #13	4 349
15.	'randomized controlled trial' /syn	963 128
16.	'controlled clinical trial' /syn	907 105
17.	randomized:ab,ti	874 119
18.	placebo:ab,ti	341 672
19.	randomly:ab,ti	507 441
20.	trial:ab,ti	1 015 135
21.	groups:ab,ti	3 317 339
22.	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	4 958 730
23.	#14 AND #22	1 670

Tab. 45. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu NDRP w bazie Cochrane na dzień 23.05.2022 r.

1.	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	4 766
2.	(Non Small Cell Lung Carcinoma):ti,ab,kw	6 178
3.	(Carcinomas, Non-Small-Cell Lung):ti,ab,kw	96
4.	(Lung Carcinoma, Non-Small-Cell):ti,ab,kw	6 034
5.	(Lung Carcinomas, Non-Small-Cell):ti,ab,kw	96
6.	(Non-Small-Cell Lung Carcinomas):ti,ab,kw	96
7.	(Carcinoma, Non-Small-Cell Lung):ti,ab,kw	6 034

8.	(Nonsmall Cell Lung Cancer):ti,ab,kw	9 492
9.	(Non-Small Cell Lung Cancer):ti,ab,kw	13 960
10.	(NSCLC):ti,ab,kw	10 287
11.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	15 310
12.	(pembrolizumab):ti,ab,kw	2 296
13.	(sch 900475):ti,ab,kw	2
14.	(keytruda):ti,ab,kw	131
15.	(mk 3475):ti,ab,kw	358
16.	(lambrolizumab):ti,ab,kw	2
17.	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	2 302
18.	#11 AND #17	672

8.3 Kryteria Cook'a

Tab. 46. Ocena opracowań wtórnych wg kryteriów Cook'a (Cook 1997)

Kryteria Cook'a	He 2022	Freemantle 2022	Siciliano 2022	Zhang 2022
Sprecyzowane pytanie badawcze:	Tak	Tak	Tak	Tak
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	Tak	Tak	Tak	Tak
Predefiniowane kryteria włączenia i wykluczania dla badań klinicznych:	Tak	Tak	Tak	Tak
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	Tak	Tak	Tak	Tak
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	Tak	Tak	Tak	Tak
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	5/5	5/5	5/5	5/5

8.4 Skala AMSTAR

Tab. 47. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR (AMSTAR).

Pytanie	Kod badania
<p>1. Czy badanie zaprojektowano a priori? Badane zagadnienie oraz kryteria włączenia powinny zostać ustalone przed przystąpieniem do wykonywania przeglądu. <i>Uwaga: odpowiedź twierdząca - należy zaznaczyć, jeżeli w ocenianym przeglądzie znajdują się odniesienia do protokołu, akceptacji etycznej badania lub informacje odnośnie do wstępnie ustalonych/wcześniej opublikowanych celów badawczych.</i></p>	Tak, Nie, Nie można odpowiedzieć, Nie dotyczy
<p>2. Czy selekcja badań oraz ekstrakcja danych zostały powielone? Powinno być co najmniej dwóch niezależnych badaczy, a w przypadku niezgodności pomiędzy badaczami powinien być stosowany proces dochodzenia do konsensusu. <i>Uwaga: 2 osoby wybierają badania, 2 osoby wykonują ekstrakcję danych lub jedna osoba kontroluje pracę drugiej osoby.</i></p>	
<p>3. Czy wykonano kompleksowy przegląd dostępnej literatury?</p>	

Pytanie	Kod badania
<p>Przeszukane powinny zostać co najmniej dwa źródła elektroniczne. Autorzy powinni podać przedział czasu objęty wyszukiwaniem oraz podać dokładnie, jakie bazy zostały przeszukane. Powinny zostać podane słowa kluczowe lub terminy MESH, a tam, gdzie to możliwe, powinna zostać przedstawiona strategia wyszukiwania. Wyszukiwanie powinno zostać uzupełnione o przegląd referencji odnalezionych doniesień, informacje przedstawione w opublikowanych przeglądach, podręcznikach, wyspecjalizowanych rejestrach, bądź w oparciu o opinie ekspertów z danej dziedziny naukowej.</p> <p><i>Uwaga: jeżeli zostały przeszukane co najmniej 2 źródła danych + zastosowano 1 strategię uzupełniającą należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą (Cochrane register/Central liczą się jako 2 źródła, „szara literatura” liczy się jako uzupełniająca strategia).</i></p>	
<p>4. Czy status publikacji (tzw. szara literatura) był stosowany jako kryterium włączenia?</p> <p>Autorzy powinni podkreślić, że wyszukiwali badań niezależnie od rodzaju ich publikacji. Autorzy powinni również podać, czy wykluczali jakiegokolwiek doniesienia (z przeglądu systematycznego) w oparciu o status publikacji, język itp.</p> <p><i>Uwaga: jeżeli w przeglądzie jest zaznaczone, że poszukiwano również tzw. „szarej literatury” lub „literatury nieopublikowanej” należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą. Baza danych SIGLE, dysertacje, materiały konferencyjne oraz rejestry badań klinicznych uznawane są za „szarą literaturę”. W przypadku wyszukiwania prowadzonego w źródle zawierającym zarówno „szarą”, jak i wiarygodną literaturę, autorzy powinni sprecyzować, że poszukiwali „szarej”/nieopublikowanej literatury.</i></p>	
<p>5. Czy przedstawiono wykaz badań włączonych oraz wykluczonych?</p> <p><i>Uwaga: W przypadku badań wykluczonych z przeglądu mogą one zostać przedstawione w postaci referencji. W przypadku automatycznych odnośników, jeżeli link się nie otwiera należy zaznaczyć odpowiedź „nie”.</i></p>	
<p>6. Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu?</p> <p>Dane pochodzące z oryginalnych badań dotyczące uczestników, interwencji oraz wyników zdrowotnych powinny zostać przedstawione w formie zagregowanej (np. tabeli) (przykładowe dane: wiek, płeć, stan choroby, czas trwania choroby lub informacje na temat innych schorzeń).</p> <p><i>Uwaga: charakterystyka badań nie musi być koniecznie przedstawiona w tabeli, o ile została opisana jak wyżej.</i></p>	
<p>7. Czy dokonano oceny jakości badań włączonych do przeglądu?</p> <p><i>Uwaga: może uwzględniać narzędzia oceny jakości lub listę kontrolną (ang. checklist), np. skala oceny Jadad, ocena ryzyka błędu, analiza wrażliwości itp. lub opis elementów jakościowych, z pewnego rodzaju wynikiem dla każdego badania (np. „niski” lub „wysoki”, o ile jasno jest opisane, które badania oceniane są jako „niskiej” lub „wysokiej” jakości; niedopuszczalne jest przedstawienie jednego wyniku/zakresu dla wszystkich badań łącznie).</i></p>	
<p>8. Czy jakość badań włączonych do przeglądu została odpowiednio wykorzystana przy formułowaniu wniosków?</p> <p><i>Uwaga: np.: „wyniki należy interpretować ostrożnie ze względu na słabą jakość badań włączonych do przeglądu”, w przypadku zaznaczenia odpowiedzi negatywnej dla pytania nr 7, nie można na niniejsze pytanie zaznaczyć odpowiedzi twierdzącej.</i></p>	
<p>9. Czy użyto właściwych metod w celu wykonania metaanalizy wyników?</p> <p>W celu sprawdzenia homogeniczności analizowanych wyników autorzy przeglądu powinni wykonać odpowiednie testy (test jednorodności Chi²). W przypadku heterogeniczności, autorzy powinni zastosować model losowy.</p> <p><i>Uwaga: odpowiedź twierdzącą należy zaznaczyć, jeżeli autorzy wspomnieli lub opisali heterogeniczność badań włączonych do przeglądu, tj. jeżeli wyjaśnili, że nie mogą wykonać metaanalizy ze względu na heterogeniczność badań.</i></p>	
<p>10. Czy oceniono prawdopodobieństwo tendencyjności publikacyjnej (ang. <i>publication bias</i>)?</p> <p>Ocena błędu publikacji powinna zawierać połączenie pomocy graficznych (np. wykres lejkowy, inne dostępne testy) lub testów statystycznych (np. test regresji Eggera, test Hedgesa-Olkena).</p> <p><i>Uwaga: w przypadku braku wartości testowych lub wykresu lejkowego należy zaznaczyć odpowiedź negatywną. Wynik twierdzący można zaznaczyć, jeżeli w przeglądzie</i></p>	

Pytanie	Kod badania
<i>wspomniano, że nie można było ocenić tendencyjności publikacyjnej, ponieważ do analizy włączono mniej niż 10 badań.</i>	
11. Czy uwzględniono konflikt interesów? Potencjalne źródła wsparcia powinny zostać wyraźnie wskazane zarówno w przeglądzie systematycznym, jak i włączonych badaniach. <i>Uwaga: aby zaznaczyć odpowiedź twierdzącą należy wykazać źródła finansowania lub wsparcia dla systematycznego przeglądu oraz dla każdego z badań włączonych do przeglądu.</i>	
Podsumowanie wyników	liczba punktów/11

8.5 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane

Tab. 48. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

Bada- nie	Randomi- zacja	Ukrycie kodu ran- domizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efek- tów	Niekom- pletne dane zaadreso- wane	Selektywne raportowa- nie	Inne źródła błędów

Legenda (Cochrane Handbook):

- Randomizacja
 - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niez zaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - badanie opisane jako niez zaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Zaślepienie oceny efektów
 - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Niekompletne dane zaadresowane
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego

- różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami > 10%, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Selektywne raportowanie
 - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - niewystarczające dane dla określenia, czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Ogólna jakość
 - niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen - potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki - nieznane ryzyko błędu
 - wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników - wysokie ryzyko błędu

8.6 Zestawienie zakwalifikowanych badań wtórnych cemiplimabu

Kod badania	Referencja
He 2022	He M, Zheng T, Zhang X, Peng Y, Jiang X, Huang Y, Tan B, Yang Z. First-line treatment options for advanced non-small cell lung cancer patients with PD-L1 \geq 50%: a systematic review and network meta-analysis. <i>Cancer Immunol Immunother.</i> 2022 Jun;71(6):1345-1355.
Freemantle 2022	Freemantle N, Xu Y, Wilson FR, et al. Network meta-analysis of immune-oncology monotherapy as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer in patients with PD-L1 expression \geq 50. <i>Ther Adv Med Oncol.</i> 2022 Jun 16;14:17588359221105024. doi: 10.1177/17588359221105024. Erratum in: <i>Ther Adv Med Oncol.</i> 2022 Sep 13;14:17588359221127078.
Siciliano 2022	Siciliano MA, Caridà G, Ciliberto D, et al. Efficacy and safety of first-line checkpoint inhibitors-based treatments for non-oncogene-addicted non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. <i>ESMO Open.</i> 2022 Apr 12;7(3):100465.
Zhang 2022	Zhang X, Xu Q, Yu X, et al. What Is Long-Term Survival and Which First-Line Immunotherapy Brings Long-Term Survival for Advanced Wild-Type Non-Small Cell Lung Cancer: A Network Meta-Analysis Based on Integrated Analysis. <i>Front Immunol.</i> 2022 Apr 5;13:764643.

8.7 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych cemiplimabu

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Campelo 2021	Campelo MRG, Arriola E, Balea BC, López-Brea M, Fuentes-Pradera J, de Castro Carpeno J, et al. PD-L1 inhibitors as monotherapy for the first-line treatment of non-small-cell	Niespełnienie kryteriów przeglądu systematycznego: przeszukiwanie tylko

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
	lung cancer in PD-L1 positive patients: A safety data network meta-analysis. <i>Journal of Clinical Medicine</i> . 2021;10(19).	w bazie PubMed oraz w bazach abstraktów konf.
Chen 2022	Chen CY, Huang CH, Chen WC, Huang MS, Wei YF. Comparative safety of immune checkpoint inhibitors and chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis. <i>Int Immunopharmacol</i> . 2022 Jul;108:108848.	Skumulowane wyniki dla różnych interwencji stosowanych w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią vs chemioterapia.
Conforti 2021	Sex-based differences in response to anti-PD-1 or PD-L1 treatment in patients with non-small-cell lung cancer expressing high PD-L1 levels. A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. <i>ESMO Open</i> . 2021;6(5).	Brak porównania cemiplimabu z pembrolizumabem.
Di Federico 2021	Di Federico A, De Giglio A, Nuvola G, Deiana C, Conci N, Gelsomino F, et al. PD-(L)1 inhibitors as single-agent or in combination with chemotherapy for advanced, PD-L1-high non-small cell lung cancer: a meta-analysis. <i>Future Oncology</i> . 2021;17(32):4415-24.	Skumulowane wyniki dla różnych interwencji stosowanych w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią vs chemioterapia.
Duan 2020	Duan J, Cui L, Zhao X, Bai H, Cai S, Wang G, et al. Use of Immunotherapy with Programmed Cell Death 1 vs Programmed Cell Death Ligand 1 Inhibitors in Patients with Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>JAMA Oncology</i> . 2020;6(3):375-84.	Nie zidentyfikowano badań dotyczących cemiplimabu spełniających kryteria włączenia do przeglądu.
Ferrara 2020	Ferrara R, Imbimbo M, Malouf R, Paget-Bailly S, Calais F, Marchal C, et al. Single or combined immune checkpoint inhibitors compared to first-line platinum-based chemotherapy with or without bevacizumab for people with advanced non-small cell lung cancer. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . 2020;2020(12).	Skumulowane wyniki dla różnych interwencji vs chemioterapia
Herbst 2021	Herbst R, Jassem J, Abogunrin S, James D, McCool R, Belleli R, et al. A Network Meta-Analysis of Cancer Immunotherapies Versus Chemotherapy for First-Line Treatment of Patients With Non-Small Cell Lung Cancer and High Programmed Death-Ligand 1 Expression. <i>Frontiers in Oncology</i> . 2021;11.	Brak wyników porównania skuteczności cemiplimabu z pembrolizumabem.
Hoffner 2020	Hoffner B, Leighl NB, Davies M. Toxicity management with combination chemotherapy and programmed death 1/programmed death ligand 1 inhibitor therapy in advanced lung cancer. <i>Cancer Treatment Reviews</i> . 2020;85.	Nie zidentyfikowano badań dotyczących cemiplimabu spełniających kryteria włączenia do przeglądu.
Kim 2022	Kim J, Ha H, Park J, Cho J, Lim JH, Lee MH. Association of smoking status with efficacy of first-line immune checkpoint inhibitors in advanced non-small cell lung cancers: A systematic review and meta-Analysis. <i>Journal of Cancer</i> . 2022;13(2):364-72.	Brak porównania cemiplimabu z pembrolizumabem.
Li 2022	Li H, Han D, Zhang L, Feng X, Li H, Yang F, Song L, Li X. PD-1/L1 inhibitors may increase the risk of pericardial disease in non-small-cell lung cancer patients: a meta-analysis and systematic review. <i>Immunotherapy</i> . 2022 May;14(7):577-592.	Do przeglądu nie zakwalifikowano badań cemiplimabu.
Liu 2021	Liu L, Bai H, Wang C, Seery S, Wang Z, Duan J, Li S, Xue P, Wang G, Sun Y, Du X, Zhang X, Ma Z, Wang J. Efficacy and Safety of First-Line Immunotherapy Combinations for Advanced NSCLC: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. <i>J Thorac Oncol</i> . 2021 Jul;16(7):1099-1117.	Nieodpowiednia interwencja - przegląd dotyczy wyłącznie immunoterapii stosowanej w skojarzeniu z chemioterapią lub inną immunoterapią.
Majem 2021	Majem M, Cobo M, Isla D, Marquez-Medina D, Rodriguez-Abreu D, Casal-Rubio J, et al. Pd-(L)1 inhibitors as monotherapy for the first-line treatment of non-small-cell lung cancer patients with high pd-l1 expression: A network meta-analysis. <i>Journal of Clinical Medicine</i> . 2021;10(7).	Niespełnienie kryteriów przeglądu systematycznego: przeszukiwanie tylko w bazie PubMed oraz w bazach abstraktów konf.

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Miyashita 2020	Miyashita H, Mikami T, Satoi S, Cruz C, Galsky MD. Incidence and Risk of Colitis With Programmed Death 1 Versus Programmed Death Ligand 1 Inhibitors for the Treatment of Cancer. <i>J Immunother.</i> 2020 Nov/Dec;43(9):291-298.	Nieodpowiednia populacja.
Song 2020	Song P, Zhang D, Cui X, Zhang L. Meta-analysis of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitor therapy in cancer patients. <i>Thoracic Cancer.</i> 2020;11(9):2406-30.	Nieodpowiednia populacja - do przeglądu włączono 1 badanie cemiplimabu dot. leczenia pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym skóry.
Sun 2020	Sun YM, Wang Y, Sun XX, Chen J, Gong ZP, Meng HY. Clinical Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Older Non-small-Cell Lung Cancer Patients: A Meta-Analysis. <i>Frontiers in Oncology.</i> 2020;10.	Nie zidentyfikowano badań dotyczących cemiplimabu spełniających kryteria włączenia do przeglądu.
Wallis 2020	Wallis CJD, Lawson K, Butaney M, Satkunasivam R, Parikh J, Freedland SJ, et al. Association between PD-L1 status and immune checkpoint inhibitor response in advanced malignancies: A systematic review and meta-analysis of overall survival data. <i>Japanese Journal of Clinical Oncology.</i> 2020;50(7):800-9.	Nie zidentyfikowano badań dotyczących cemiplimabu spełniających kryteria włączenia do przeglądu.
Wang 2020	Wang X, Wu S, Chen Y, Shao E, Zhuang T, Lu L, et al. Fatal adverse events associated with programmed cell death ligand 1 inhibitors: A systematic review and meta-analysis. <i>Frontiers in Pharmacology.</i> 2020;11.	Nie zidentyfikowano badań dotyczących cemiplimabu, spełniających kryteria włączenia do przeglądu.
Zhu 2021	Zhu GL, Yang KB, Tang SQ, Peng L. Progression-free survival assessed per immune-related or conventional response criteria, which is the better surrogate endpoint for overall survival in trials of immune-checkpoint inhibitors in lung cancer: A systematic review and meta-analysis. <i>Cancer Medicine.</i> 2021;10(23):8272-87.	Do przeglądu nie zakwalifikowano badań cemiplimabu.

8.8 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych cemiplimabu

Kod badania	Referencja
EMPOWER-Lung 1	Sezer A, Kilickap S, Gümüř M, Bondarenko I, Özgürođlu M, Gogishvili M, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. <i>The Lancet.</i> 2021;397(10274):592-604. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. EMA/319413/2021. Libtayo, International non-proprietary name: cemiplimab. 20 May 2021

8.9 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych cemiplimabu

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Bondarenko 2022	Bondarenko I, Sezer A, Kilickap S, et al. Patient-reported outcomes (PROs) with first-line (1L) cemiplimab in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (laNSCLC): EMPOWER-Lung 1 subpopulation. <i>Annals of Oncology (2022)</i> 33 (suppl_2): S81-S88.	Abstrakt konferencyjny.
Gumus 2021	Gumus M, Chen CI, Ivanescu C, Kilickap S, Bondarenko I, Özgürođlu M, et al. Patient-reported symptoms, functioning, and quality of life (QoL) in patients treated with cemiplimab monotherapy for firstline treatment of advanced	Abstrakt konferencyjny.

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
	NSCLC with PD-L1 \geq 50%: Results from EMPOWER-Lung 1 study. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2021;39(15 SUPPL).	
Kilickap 2021	Kilickap S, Sezer A, Gümüş M, Bondarenko I, Özgüroğlu M, Gogishvili M, et al. OA01.03 Clinical Benefits of First-Line (1L) Cemiplimab Monotherapy by PD-L1 Expression Levels in Patients With Advanced NSCLC. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> . 2021;16(3):S101.	Abstrakt konferencyjny.
Ozguuroglu 2021	Ozguuroglu M, Sezer A, Kilickap S, Gumus M, Bondarenko I, Gogishvili M, et al. Cemiplimab monotherapy as firstline (1L) treatment of patients with brain metastases from advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with programmed cell deathligand 1 (PD-L1) \geq 50%: EMPOWERLung 1 subgroup analysis. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2021;39(15 SUPPL).	Abstrakt konferencyjny.
Sezer 2020	Sezer A, Kilickap S, Gümüş M, Bondarenko I, Özgüroğlu M, Gogishvili M, et al. EMPOWER-Lung 1: Phase III first-line (1L) cemiplimab monotherapy vs platinum-doublet chemotherapy (chemo) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) \geq 50%. <i>Annals of Oncology</i> . 2020;31:S1182-S3.	Abstrakt konferencyjny.

8.10 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych pembrolizumabu

Kod badania	Referencja
KEYNOTE-024	Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>New England journal of medicine</i> . 2016;375(19):1823-33
	Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. <i>The lancet Oncology</i> . 2017;18(12):1600-9.
	Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csozsi T, Fülöp A, et al. Updated analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab versus 114latinum-based chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score of 50% or greater. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2019;37(7):537-46.
	Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score \geq 50. <i>Journal of clinical oncology</i> . 2021;39(21):2339-49.
KEYNOTE-042	Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. <i>Lancet (london, england)</i> . 2019;393(10183):1819-30.

8.11 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych pembrolizumabu

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Addeo 2017	Addeo R. A new frontier for targeted therapy in NSCLC: clinical efficacy of pembrolizumab in the inhibition of programmed cell death 1 (PD-1). <i>Expert review of anticancer therapy</i> . 2017;17(3):199-201.	Artykuł poglądowy.
Mok 2019b	Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Final analysis of the phase III KEYNOTE-042 study:	Abstrakt konferencyjny.

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
	Pembrolizumab (Pembro) versus platinum-based chemotherapy (Chemo) as first-line therapy for patients (Pts) with PD-L1-positive locally advanced/metastatic NSCLC. <i>Annals of Oncology</i> . 2019;30:i38.	
Nosaki 2019	Nosaki K, Saka H, Hosomi Y, Baas P, de Castro G, Jr., Reck M, et al. 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. <i>Lung Cancer</i> . 2019;135:188-95. Epub 20190708.	Analiza post-hoc z badań KEYNOTE-010, 024 i 042.
Reck 2016b	Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Czoszi T, Fülöp A, et al. KEYNOTE-024: Pembrolizumab (pembro) vs platinum-based chemotherapy (chemo) as first-line therapy for advanced NSCLC with a PD-L1 tumor proportion score (TPS) \geq 50%. <i>Annals of Oncology</i> . 2016;27:vi578.	Abstrakt konferencyjny.
Satouchi 2020	Satouchi M, Nosaki K, Takahashi T, Nakagawa K, Aoe K, Kurata T, et al. First-line pembrolizumab vs chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer: KEYNOTE-024 Japan subset. <i>Cancer science</i> . 2020;111(12):4480-9.	Nieodpowiednia populacja - dotyczy populacji japońskiej z badania KEYNOTE-024.
Wakuda 2021	Wakuda K, Yabe M, Kodama H, Nishioka N, Miyawaki T, Miyawaki E, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with brain metastasis caused by previously untreated non-small cell lung cancer with high tumor PD-L1 expression. <i>Lung Cancer</i> . 2021;151:60-8.	Badanie retrospektywne.
Wu 2021	Wu YL, Zhang L, Fan Y, Zhou J, Zhang L, Zhou Q, et al. Randomized clinical trial of pembrolizumab vs chemotherapy for previously untreated Chinese patients with PD-L1-positive locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: KEYNOTE-042 China Study. <i>International Journal of Cancer</i> . 2021;148(9):2313-20.	Nieodpowiednia populacja - Faza przedłużona badania KEYNOTE-042 w populacji chińskiej.
Messori 2021	Messori A. Synthetizing Published Evidence on Survival by Reconstruction of Patient-Level Data and Generation of a Multi-Trial Kaplan-Meier Curve. <i>Cureus</i> . 2021 Nov 9;13(11):e19422.	Skumulowane dane z badań KEYNOTE-024 i KEYNOTE-042.

8.12 Charakterystyka populacji ITT w badaniu EMPOWER-Lung 1

W Tab. 49 przedstawiono charakterystykę pacjentów włączonych do badania EMPOWER-Lung 1 z populacji ITT.

Mediana wieku pacjentów włączonych do badania EMPOWER-Lung 1 wyniosła 63 i 64 lata odpowiednio w grupie cemiplimabu i chemioterapii. Około 86% pacjentów włączonych stanowili mężczyźni. 78% pacjentów pochodziło z Europy. Status sprawności ECOG 0 i ECOG 1 miało odpowiednio 27% i 73%. Ponad połowa pacjentów (56%) miało niepłaskonabłonkowy rak płuca. Przerzutową chorobę miało średnio 85%, natomiast u 12% występowały przerzuty do mózgu. Wcześniejsze leczenie neoadjuwantowe i adjuwanowe miało odpowiednio 1% i średnio 3% włączonych pacjentów.

Tab. 49. Charakterystyka populacji włączonej do badania EMPOWER-Lung 1: populacja ITT.

Badanie	Grupa (N)	Wiek		Płeć męska, n (%)	Pochodzenie			Stan sprawności		Palenie tytoniu	
		lata, mediana (IQR)	≥ 65 lat, n (%)		Europa, n (%)	Azja, n (%)	Inne, n (%)	ECOG 0, n (%)	ECOG 1, n (%)	Aktywni palacz, n (%)	Byli palacz, n (%)
EMPOWER-Lung 1	Cemiplimab (N=356)	63 (58-69)	156 (44)	312 (88)	275 (77)	39 (11)	42 (12)	96 (27)	260 (73)	133 (37)	223 (63)
	Chemioterapia (N=354)	64 (57-69)	164 (46)	294 (83)	278 (79)	38 (11)	38 (11)	96 (27)	258 (73)	120 (34)	234 (66)

Tab. 50. Charakterystyka populacji włączonej do badania EMPOWER-Lung 1: populacja ITT - cd.

Badanie	Grupa (N)	Typ histologiczny nowotworu		Przerzuty do mózgu, n (%)	Stopień zaawansowania		Wcześniejsze systemowe leczenie neoadjuwantowe, n (%)	Wcześniejsze systemowe leczenie adjuwantowe, n (%)
		Płaskonabłonkowy, n (%)	Niepłaskonabłonkowy, n (%)		Miejscowo zaawansowany, n (%)	Przerzutowy, n (%)		
EMPOWER-Lung 1	Cemiplimab (N=356)	159 (45)	197 (55)	44 (12)	63 (18)	293 (82)	4 (1)	9 (3)
	Chemioterapia (N=354)	152 (43)	202 (57)	39 (11)	52 (15)	302 (85)	7 (2)	15 (4)

8.13 Skuteczność cemiplimabu w porównaniu z chemioterapią w populacji ITT badania EMPOWER-Lung 1

Poniżej przedstawiono wyniki z badania EMPOWER-Lung 1 dotyczące skuteczności cemiplimabu w porównaniu z chemioterapią w populacji ITT (N=710), w skład której wchodziło pacjentów z potwierdzoną ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ (N=563). Poniższe wyniki dotyczą analizy pośredniej, w której mediana okresu obserwacji w populacji ITT wyniosła 13,1 mies. (IQR: 8,6; 20,2) w grupie cemiplimabu i 13,1 mies. (IQR: 8,7; 20,1) w grupie chemioterapii.

8.13.1 Przeżycie ogólne

W Tab. 51 podsumowano wyniki analizy skuteczności przeżycia ogólnego (OS) w populacji ITT badania EMPOWER-Lung 1. Po medianie okresu obserwacji wynoszącej 13,1 mies. w obu grupach wykazano istotną statystycznie przewagę cemiplimabu względem chemioterapii w zakresie przeżycia ogólnego

(HR=0,68; 95%CI: 0,53; 0,87; p=0,0022; [redacted]). Mediana przeżycia ogólnego pacjentów [redacted] leczonych cemiplimabem była dłuższa o około 7,8 mies. w porównaniu z grupą leczoną chemioterapią. Roczne i dwuletnie przeżycie wyniosło 70% i 49% w grupie cemiplimabu w porównaniu z 56% i 30% w grupie chemioterapii. W populacji ITT korzyści dotyczące przeżycia ogólnego po zastosowaniu cemiplimabu w porównaniu z chemioterapią wystąpiły we wszystkich badanych podgrupach, z wyjątkiem populacji pacjentów włączonych do badania w Azji (HR=1,34; 95%CI: 0,52; 3,42) (Ryc. 9).

Tab. 51. Porównanie skuteczności cemiplimabu z chemioterapią w populacji ITT badania EMPOWER-Lung 1: przeżycie ogólne (OS).

Parametr	EMPOWER-Lung 1	
	Cemiplimab	Chemioterapia
Mediana okresu obserwacji (IQR), m-ce	13,1 (8,6; 20,2)	13,1 (8,7; 20,1)
Populacja [redacted]		
zgony, n/N (%)	108/356 (30,2)*	141/354 (39,8)*
Mediana OS (95% CI), m-ce	22,1 (17,7; NE)	14,3 (11,7; 19,2)
HR (95% CI) p-value	0,68 (0,53; 0,87) p=0,0022	
roczne przeżycie (95% CI), %	70 (64; 75)	56 (49; 62)
2-letnie przeżycie (95% CI), %	49 (39; 57)	30 (19; 41)
Populacja [redacted]		
zgony, n/N (%)	[redacted]	[redacted]
Mediana OS (95% CI), m-ce	[redacted]	[redacted]
HR (95% CI) p-value	[redacted]	

8.13.2 Przeżycie wolne od progresji choroby

W Tab. 52 podsumowano wyniki analizy przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w populacji ITT badania EMPOWER-Lung 1. Po medianie okresu obserwacji wynoszącej 13,1 mies. wykazano istotną statystycznie przewagę cemiplimabu względem chemioterapii w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby [redacted] (HR=0,59; 95%CI: 0,49; 0,72; p<0,0001; Ryc. 10), [redacted]

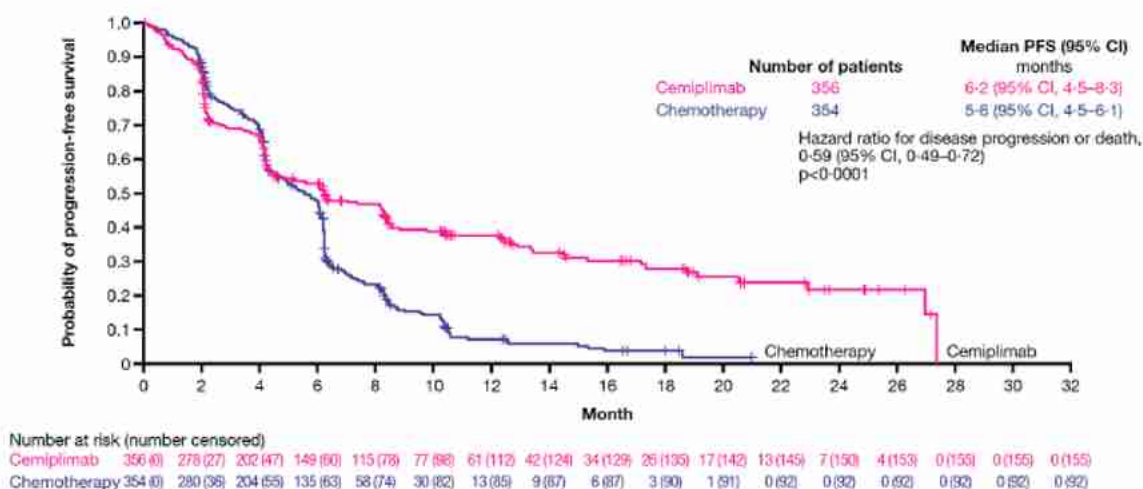
[redacted] Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji ITT badania EMPOWER-Lung 1 wyniosła 6,2 mies. w grupie cemiplimabu w porównaniu z 5,6 mies. w grupie chemioterapii. Roczne i 18-miesięczne przeżycie wolne od progresji choroby wyniosło odpowiednio 38% i 28% w grupie cemiplimabu w porównaniu z 7% i 4% w grupie chemioterapii. W populacji ITT korzyści dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby po zastosowaniu cemiplimabu w porównaniu z chemioterapią wystąpiły we wszystkich badanych podgrupach (Ryc. 11).

Tab. 52. Porównanie skuteczności cemiplimabu z chemioterapią w populacji ITT badania EMPOWER-Lung 1: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).

Parametr	EMPOWER-Lung 1	
	Cemiplimab	Chemioterapia
Mediana okresu obserwacji (IQR), m-ce	13,1 (8,6; 20,2)	13,1 (8,7; 20,1)
Populacja [redacted]		
zgony, n/N (%)	201/356 (56,5)*	262/354 (74,0)*
Mediana PFS (95% CI), m-ce	6,2 (4,5; 8,3)	5,6 (4,5; 6,1)
HR (95% CI) p-value	0,59 (0,49; 0,72) p<0,0001	
roczne przeżycie wolne od progresji choroby (95% CI), %	38 (32; 44)	7 (4; 11)
18-mies. przeżycie wolne od progresji choroby (95% CI), %	28 (22; 35)	4 (2; 8)
Populacja [redacted]		
zgony, n/N (%)	[redacted]	[redacted]
Mediana PFS (95% CI), m-ce	[redacted]	[redacted]
HR (95% CI) p-value	[redacted]	

* na postawie EMA 2021; bd - brak danych; IQR - rozstęp międzykwartyłowy (ang. *interquartile range*); NE - nie do oszacowania (ang. *not evaluable*)

Ryc. 10. Analiza przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w populacji pacjentów z NDRP w IIIB/C i IV stopniu zaawansowania (populacja ITT) w badaniu EMPOWER-Lung 1 (źródło: Sezer 2021).



Ryc. 11. Analiza skuteczności cemiplimabu w porównaniu z chemioterapią w badaniu EMPOWER-Lung 1 w populacji ITT: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) - analiza subpopulacji (źródło: Sezer 2021).

D	Events/number of patients		Hazard ratio for progression-free survival (95% CI)	P _{stratified} value
	Cemiplimab	Chemotherapy		
Overall	201/356	262/354	0.59 (0.49–0.72)	
Age (years)				0.18
<65	114/200	142/190	0.56 (0.43–0.72)	
≥65	87/156	120/164	0.65 (0.49–0.87)	
Sex				0.19
Male	175/312	224/294	0.57 (0.46–0.70)	
Female	26/44	38/60	0.75 (0.44–1.27)	
Region of enrolment				0.40
Europe	158/275	211/278	0.55 (0.44–0.68)	
Asia	22/39	27/38	0.83 (0.47–1.47)	
Rest of the world	21/42	24/38	0.70 (0.38–1.28)	
ECCO performance status score				0.37
0	52/96	65/96	0.68 (0.47–0.99)	
1	149/260	197/258	0.57 (0.46–0.72)	
Histology				0.64
Squamous	93/159	117/152	0.53 (0.40–0.70)	
Non-squamous	108/197	145/202	0.65 (0.51–0.84)	
Brain metastases at baseline				0.22
Yes	19/44	31/39	0.49 (0.27–0.90)	
No	182/312	231/315	0.62 (0.51–0.76)	
Cancer stage at screening				0.93
Locally advanced	40/63	37/52	0.59 (0.36–0.96)	
Metastatic	161/293	225/302	0.60 (0.49–0.74)	

0.1 ← 1 → 10
 Cemiplimab better Chemotherapy better

8.13.3 Odpowiedź na leczenie

W Tab. 53 przedstawiono wyniki analizy odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST w populacji ITT badania EMPOWER-Lung 1. Stosowanie cemiplimabu w porównaniu z chemioterapią wiązało się ze statystycznie istotnie większym prawdopodobieństwem wystąpienia

obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) (RR=1,77; 95%CI: 1,38; 2,26; p<0,001) oraz częściowej odpowiedzi na leczenie (CR) (RR=1,69; 95%CI: 1,31; 2,18; p<0,001). Jednocześnie podczas leczenia cemiplimabem prawdopodobieństwo wystąpienie stabilizacji choroby (SD) było statystycznie istotnie mniejsze w porównaniu z leczeniem chemioterapią (RR=0,60; 95%CI: 0,49; 0,73; p<0,001). Mediana czasu trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie w grupie cemiplimabu był dłuższy o około 15 mies. w porównaniu z grupą chemioterapii (21,0 mies. vs 6,0 mies; Tab. 54).

Tab. 53. Porównanie skuteczności cemiplimabu w porównaniu z chemioterapią w populacji ITT badania EMPOWER-Lung 1: odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1.

Punkt końcowy	Cemiplimab			Chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNT (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	130	356	36,5	73	354	20,6	1,77 (1,38; 2,26) p<0,001	0,16 (0,09; 0,22) p=0,000	6,29 (4,46; 10,69)
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	11	356	3,1	3	354	0,8	3,65 (1,03; 12,96) p=0,046	0,02 (0,00; 0,04) p=0,031	-
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	119	356	33,4	70	354	19,8	1,69 (1,31; 2,18) p<0,001	0,14 (0,07; 0,20) p=0,000	7,32 (4,98; 13,83)
Stabilizacja choroby (SD)	101	356	28,4	168	354	47,5	0,60 (0,49; 0,73) p<0,001	-0,19 (-0,26; -0,12) p=0,000	5,24 (3,83; 8,27)
Brak całkowitej odpowiedzi i/lub brak progresji (ang. non-CR/non-PD)	2	356	0,6%	4	354	1,1%	0,50 (0,09; 2,70) p=0,418	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,409	-
Progresja choroby (PD)	68	356	19,1	52	354	14,7	1,30 (0,94; 1,81) p=0,119	0,04 (-0,01; 0,10) p=0,116	-

Tab. 54. Mediana czasu do uzyskania i mediana czasu trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) w populacji ITT badania EMPOWER-Lung 1.

Parametr	EMPOWER-Lung 1	
	Cemiplimab (N=356)	Chemioterapia (N=354)
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), n/N (%)	130/356 (36,5)	73/354 (20,6)
Obserwowana mediana czasu do uzyskania ORR (95% CI), m-ce	2,1 (2,1; 4,0)	2,1 (2,0; 3,9)
Mediana czasu trwania ORR (95% CI), m-ce*	21,0 (14,9; NE)	6,0 (4,3; 6,4)

* oszacowanie Kaplana-Meiera; NE- nie do oszacowania (ang. *not evaluable*)

8.13.4 Jakość życia oceniana kwestionariuszem EORTC QLQ-C30

W badaniu EMPOWER-Lung 1 oceniano jakość życia pacjentów za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Wyniki przedstawiono w Tab. 55.

Początkowa średnia wartość ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (GHS/QoL), mierzona za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wyniosła 59,0 (SD=21,5) w grupie cemiplimabu i 59,7 (SD=20,8) w grupie chemioterapii. W zakresie skal dotyczących funkcjonowania wyjściowe wyniki wskazywały na umiarkowany lub wysoki poziom funkcjonowania pacjentów - średnie wyjściowe wyniki były podobne między grupami i wahały się od 74,0 dla funkcjonowania fizycznego do 88,5 dla funkcjonowania poznawczego w grupie cemiplimabu i od 74,6 dla funkcjonowania fizycznego do 89,3 dla funkcjonowania poznawczego w grupie chemioterapii (EMA 2021).

Średnia zmiana ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (GSH/QoL) względem poziomu wyjściowego była statystycznie istotnie większa ($p < 0,05$) w grupie leczonej cemiplimabem w porównaniu z grupą otrzymującą chemioterapię od 2 do 6 cyklu leczenia oraz w 12 i 18 cyklu (Tab. 55). Średnia zmiana GSH/QoL o ≥ 10 punktów względem stanu początkowego wskazuje na istotną klinicznie poprawę, a spadek o ≤ 10 punktów wskazuje na istotne klinicznie pogorszenie (Sezer 2021). W grupie cemiplimabu poprawę średniego GHS/QoL o 5,2 punktu zaobserwowano w drugim cyklu leczenia. Następnie średnia poprawa wzrosła do ponad 9 punktów po cyklu 6 (N=230) i powyżej 10 punktów po cyklu 18 (N=72). W ramieniu chemioterapii średnia poprawa w zakresie GHS/QoL do 12. cyklu wyniosła mniej niż 3 punkty; w 12. cyklu dane w grupie chemioterapii były dostępne tylko dla 27 pacjentów. W żadnym kolejnym cyklu średnia zmiana w grupie chemioterapii nie przekroczyła 10 punktów (Ryc. 12).

W odniesieniu do funkcjonowania emocjonalnego zaobserwowano średnią poprawę przekraczającą 11 punktów w cyklu 15 (N=92) dla cemiplimabu; w analogicznym punkcie czasowym średnia zmiana wyniosła 1,5 punktu w grupie chemioterapii (EMA 2021).

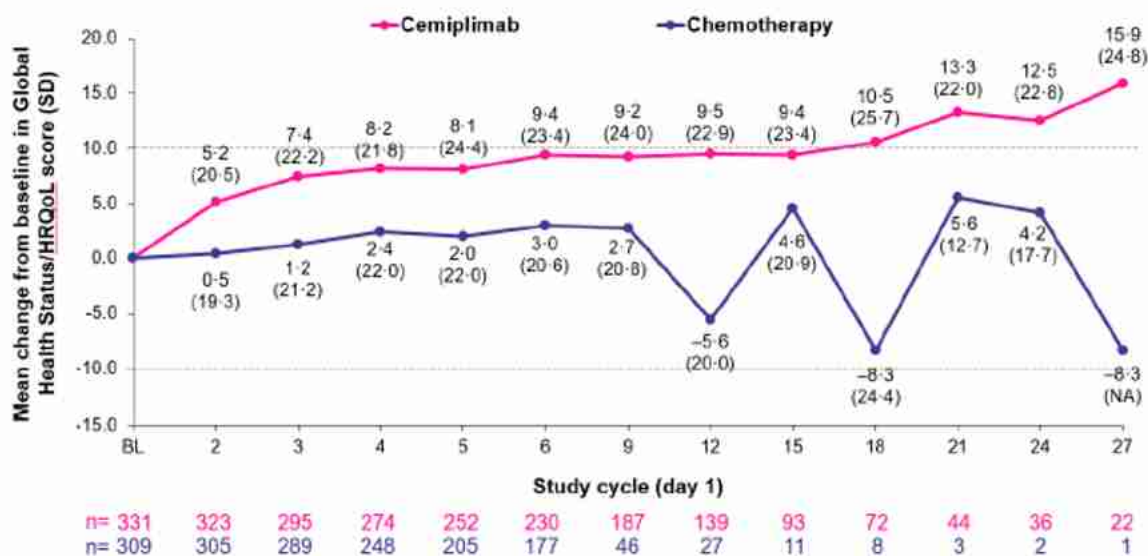
Tab. 55. Porównanie skuteczności cemiplimabu z chemioterapią: średnia zmiana ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (GHS/QoL).

Cykl leczenia	Cemiplimab			Chemioterapia			MD (95% CI), p-value
	Średnia zmiana	SD	N	Średnia zmiana	SD	N	
2 cykl	5,2	20,5	323	0,5	19,3	305	4,70 (1,59; 7,81) p=0,003
3 cykl	7,4	22,2	295	2,1	21,2	289	5,30 (1,78; 8,82) p=0,003

Cykl leczenia	Cemiplimab			Chemioterapia			MD (95% CI), p-value
	Średnia zmiana	SD	N	Średnia zmiana	SD	N	
4 cykl	8,2	21,8	274	2,4	22	248	5,80 (2,04; 9,56) p=0,003
5 cykl	8,1	21,8	252	2	22	205	6,10 (2,06; 10,14) p=0,003
6 cykl	9,4	23,4	230	3	20,6	177	6,40 (2,12; 10,68) p=0,004
9 cykl	9,2	24	187	2,7	20,8	46	6,50 (-0,43; 13,43) p=0,067
12 cykl	9,5	22,9	139	-5,6	20	27	15,10 (6,65; 23,55) p=0,001
15 cykl	9,4	23,4	93	4,6	20,9	11	4,80 (-8,43; 18,03) p=0,479
18 cykl	10,5	25,7	72	-8,3	24,4	8	18,80 (0,88; 36,72) p=0,043
21 cykl	13,3	22	44	5,6	12,7	3	7,70 (-8,07; 23,47) p=0,344
24 cykl	12,5	22,8	36	4,2	17,7	2	8,30 (-17,34; 33,94) p=0,530
27 cykl	15,9	24,8	22	-8,3	NA	1	NA

NA - nie dotyczy (ang. *not applicable*)

Ryc. 12. Średnia zmiana ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (GHS/QoL) w populacji ITT w kolejnych cyklach leczenia cemiplimabem i chemioterapią w badaniu EMPOWER-Lung 1 (Sezer 2021).



Wzrost średniej wartości o ≥ 10 punktów względem stanu początkowego wskazuje na istotną klinicznie poprawę, a spadek o ≤ 10 punktów wskazuje na istotne klinicznie pogorszenie GHS/QoL (Sezer 2021).

8.13.5 Jakość życia oceniana kwestionariuszem QLQ-LC13

W badaniu EMPOWER-Lung 1 jakość życia oceniano również za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-LC13, będącym modulem kwestionariusza QLQ-C30 do oceny nasilenia objawów choroby oraz działań niepożądanych i ich wpływu na jakość życia u pacjentów z nowotworem płuca. Dane dotyczące oceny jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza QLQ-LC13 opublikowano w raporcie EMA (2021).

Średnie wyjściowe wyniki objawów raka płuca w skali EORTC-QLQ-LC13 były podobne w obu grupach. W przypadku objawów raka płuc, w ramieniu z cemiplimabem zaobserwowano istotną kliniczną poprawę o ≥ 10 punktów w odniesieniu do duszności (cykle 12. [N=139] i 30. [N=16]), bólu w klatce piersiowej (od cyklu 6. [N=230]) i bólu w innych częściach ciała (cykle 18 [N=72], 21 [N=44] i 33 [N=9]); w ramieniu chemioterapii ból w klatce piersiowej poprawił się o ≥ 10 punktów w 6. cyklu (N=176) oraz ból w innych częściach ciała w cyklach 21 (N=3), 24 (N=2) i 27 (N=1). W przypadku kaszlu średnia poprawa często przekraczająca ≥ 10 punktów była obserwowana od 4. cyklu w obu grupach leczenia. Porównywalną niewielką poprawę (na ogół < 10 punktów) zaobserwowano w obu grupach leczenia w zakresie krwiopłucia i bólu ramienia lub barku (EMA 2021).

W przypadku działań niepożądanych związanych z leczeniem, takich jak ból w jamie ustnej, dysfagia, neuropatia obwodowa i łysienie, średnie wyniki utrzymywały się na stałym poziomie w porównaniu z wartościami wyjściowymi wśród pacjentów w ramieniu cemiplimabu. Podobne wyniki zaobserwowano w ramieniu chemioterapii, z wyjątkiem znacznego nasilenia łysienia już w 2. cyklu i neuropatii obwodowej w 5. i 6. cyklu (EMA 2021).

8.14 Przegląd systematyczny badań klinicznych pembrolizumabu

8.14.1 Metodyka

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem badań pierwotnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu:

- MEDLINE (PubMed): do 23.05.2022,
- EMBASE (EMBASE.com): do 23.05.2022,
- Cochrane Library: do 23.05.2022.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu), w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych,
- wyszukiwarek internetowych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (■), a następnie sprawdzona przez drugiego (■). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (aneks 8.2). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Pełne

teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwie osoby (██████████).

Kryteria kwalifikacji badań, strategia ekstrakcji danych, metody oceny wiarygodności i użyteczności badań, metody syntezy danych oraz metody porównania pośredniego są zgodne z opisanymi w rozdziale 3.

8.14.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania badań pembrolizumabu w I linii leczenia pacjentów ██████████ NDRP oceniono pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wykluczano publikacje napisane w językach innych niż polski i angielski.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (██████████). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwie osoby (██████████).

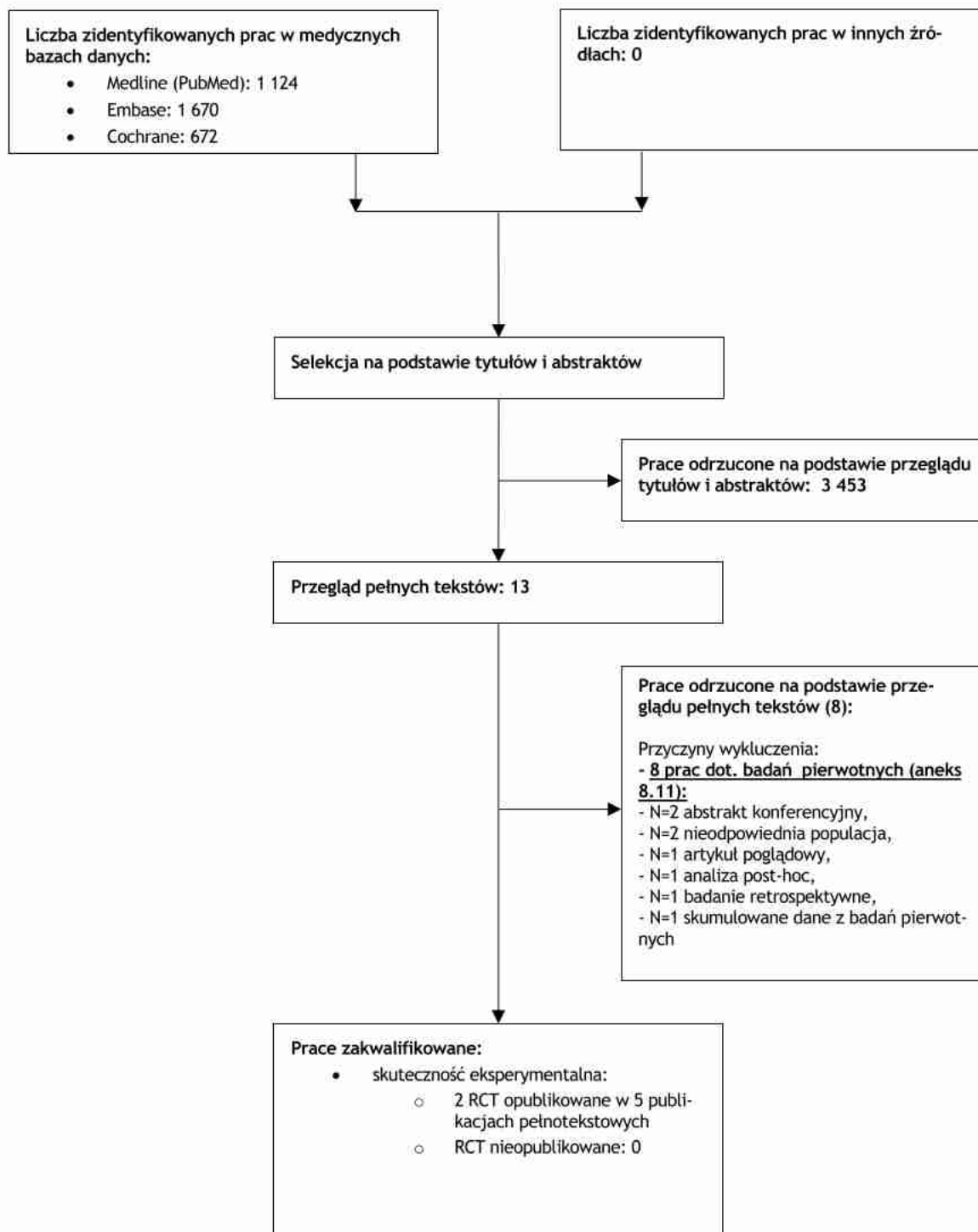
Schemat kolejnych etapów wyszukiwania badań pierwotnych dotyczących pembrolizumabu przedstawiono na Ryc. 13.

Do dnia 23.05.2022 zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej dwa badania kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią w I linii ██████████ NDRP:

- badanie KEYNOTE-024 opisane w czterech artykułach z czasopism recenzowanych (Reck 2016a, Brahmer 2017, Reck 2019, Reck 2021),
- badanie KEYNOTE-042 opisane w jednym artykule z czasopisma recenzowanego (Mok 2019).

Włączone badania pembrolizumabu zestawiono w aneksie 8.10, natomiast odrzucone, wraz z przyczynami odrzucenia, w aneksie 8.11.

Ryc. 13. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych pembrolizumabu włączonych do opracowania (PRISMA) na dzień 23.05.2022.



8.14.3 Metodologia badań

Do analizy włączono dwa randomizowane, kontrolowane, otwarte badania kliniczne dotyczące porównania skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią opartą o związki platyny w I linii leczenia NDRP (KEYNOTE-024 i KEYNOTE-042). Każde z badań było badaniem wielośrodkiem.

Badanie KEYNOTE-024 dotyczyło pacjentów z zaawansowanym NDRP, u których poziom ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$. Włączeni chorzy nie byli leczeni systemowo z powodu NDRP (N=305). Z kolei badanie KEYNOTE-042 dotyczyło pacjentów miejscowo zaawansowanym lub zaawansowanym NDRP, u których ekspresja PD-L1 $\geq 1\%$ (N=1 274).

Zarówno w badaniu KEYNOTE-024, jak i KEYNOTE-042 porównano skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu w dawce 200 mg co 3 tyg. z chemioterapią dwulekową, opartą o związki platyny. W badaniu KEYNOTE-024 badacz miał do wyboru 5 różnych schematów chemioterapii (pemetrexed + cisplatylna, pemetrexed + karboplatyna, paklitaksel + karboplatyna, gemcytabina + cisplatylna lub gemcytabina + karboplatyna). W badaniu KEYNOTE-042 pembrolizumab porównano z chemioterapią dwulekową w schemacie karboplatyna + paklitaksel lub karboplatyna + pemetrexed z/bez terapii podtrzymującej pemetrexedem (Tab. 58). W każdym z badań schematy z zastosowaniem pemetrexedu stosowane były wyłącznie u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP.

W obu badaniach leczenie było kontynuowane do czasu wystąpienia progresji choroby potwierdzonej radiologicznie wg kryteriów RECIST 1.1, toksyczności leczenia, decyzji badacza o zaprzestaniu leczenia lub wycofania zgody przez pacjenta na udział w badaniu, jednak nie dłużej niż 35 cykli leczenia pembrolizumabem i 4-5 cykli leczenia chemioterapią. W badaniu KEYNOTE-024 u pacjentów leczonych chemioterapią, u których wystąpiła progresja potwierdzona radiologicznie, możliwe było przejście na leczenie pembrolizumabem (ang. *cross-over*), o ile zostały spełnione kryteria bezpieczeństwa stosowania leku (Reck 2016a). W badaniu KEYNOTE-042 nie było możliwe *cross-over* z grupy kontrolnej do ramienia pembrolizumabu (Mok 2019).

Dostępne dane z badania KEYNOTE-024 dotyczą mediany okresu obserwacji wynoszącej 11,2 mies. (zakres 6,3; 19,7) (Reck 2016a), 25,5 mies. (20,4; 33,7) (Reck 2019) oraz 59,9 mies. (55,1; 68,4) (Reck 2021). Mediana okresu obserwacji w badaniu KEYNOTE-042 wyniosła 12,8 mies. (IQR: 6,0; 20,0).

Analizę danych w badaniach KEYNOTE-024 i KEYNOTE-042 przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT), natomiast analizę bezpieczeństwa w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku przydzielonego podczas randomizacji (ang. *as-treated*). W niniejszej analizie przytoczono wyniki z badania KEYNOTE-042 wyłącznie dla populacji pacjentów z poziomem ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$ (N=599). Wobec powyższego łączna liczba pacjentów, którą objęła niniejsza analiza wynosi 509. [REDACTED]

Tab. 56. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w I linii leczenia NDRP.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie, n (%)	Metoda badania
KEYNOTE-024	102 ośrodki (Australia, Europa, Ameryka Płn., Azja)	305	Mediana okresu obserwacji od 11,2 mies. (Reck 2016) do 59,9 mies. (Reck 2021)	Pacjenci z nie leczonym wcześniej NDRP i ekspresją PD-L1 \geq 50% w IV stopniu zaawansowania	pembrolizumab 200 mg co 3 tyg. do 35 cykli leczenia (N=154)	Chemioterapia dwulekowa z zastosowaniem pochodnych platyny w 4-6 cyklach leczenia (szczegóły w Tab. 58) (N=151)	Mediana obserwacji 11,2 mies. (Reck 2016): Pembrolizumab: 80 (51,9) Chemioterapia: 106 (70,2) Mediana obserwacji 59,9 mies. (Reck 2021): Pembrolizumab: 120 (77,9) Chemioterapia: 121 (80,1)	Randomizowane, kontrolowane, otwarte badanie kliniczne.
KEYNOTE-042	213 ośrodków (Ameryka Płd., Ameryka Płn., Azja, Europa)	1 274 (w tym 599 pacjentów z ekspresją PD-L1 \geq 50%)	Mediana okresu obserwacji 12,8 mies.	Pacjenci z nie leczonym wcześniej NDRP i ekspresją PD-L1 \geq 1% w stadium miejscowo zaawansowanym lub zaawansowanym.	pembrolizumab 200 mg co 3 tyg. do 35 cykli leczenia (N=637 w tym pacjenci z ekspresją PD-L1 \geq 50% N=299)	Chemioterapia dwulekowa z zastosowaniem pochodnych platyny w 4-6 cyklach leczenia (szczegóły w Tab. 58) (N=637 w tym pacjenci z ekspresją PD-L1 \geq 50% N=300)	Pembrolizumab: 218 (72,9) Chemioterapia: 208 (69,3)	Randomizowane, kontrolowane, otwarte badanie kliniczne.

Tab. 57. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w I linii leczenia NDRP – cd.

Badanie	Podtyp badania*	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
KEYNOTE-024	II A	Opisane	Tak	<i>superiority</i>	ITT oraz w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisanego leku	Merck Sharp & Dohme.
KEYNOTE-042	II A	Opisane	Tak	<i>superiority</i>	ITT oraz w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisanego leku	Merck Sharp & Dohme.

* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych z 2016 r. (Tab. 4)

Tab. 58. Schematy chemioterapii dwulekowej stosowane w badaniach pembrolizumabu zakwalifikowanych do analizy.

Chemioterapia dwulekowa	Terapia podtrzymująca	Schemat podawania	Badanie
Pemetreksed 500 mg/m ² + cisplatyna 75 mg/m ² *	Opcjonalnie - pemetreksed 500 mg/m ² IV co 21 dni*	co 21 dni przez 4-6 cykli	KEYNOTE-024
Pemetreksed 500 mg/m ² + karboplatyna AUC od 5 do 6 mg/ml/min*		co 21 dni przez 4-6 cykli	KEYNOTE-024, KEYNOTE-042.
Paklitaksel 200 mg/m ² + karboplatyna AUC od 5 do 6 mg/ml/min	-	co 21 dni przez 4-6 cykli	KEYNOTE-024, KEYNOTE-042
Gemcytabina 1250 mg/m ² + cisplatyna 75 mg/m ²	-	dzień 1 i 8 (tylko gemcytabina) co 21 dni przez 4-6 cykli	KEYNOTE-024
Gemcytabina 1250 mg/m ² + karboplatyna AUC od 5 do 6 mg/ml/min	-	dzień 1 i 8 (tylko gemcytabina) co 21 dni przez 4-6 cykli	KEYNOTE-024

* dozwolony wyłącznie u pacjentów z nieplaskonabłonkowym NDRP.

8.14.4 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

Ocenę wiarygodności badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 roku, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*. W analizie brano pod uwagę następujące typy błędów: błąd selekcji, błąd związany z odmiennym traktowaniem pacjentów (błąd wykonania), błąd detekcji, błąd utraty, błąd raportowania.

Zarówno badanie KEYNOTE-024, jak i KEYNOTE-042 były poprawnie zaprojektowanymi, kontrolowanymi, randomizowanymi próbami klinicznymi. Ze względu na rodzaj komparatora (różne schematy chemioterapii dwulekowej), niemożliwe było zastosowanie zaślepienia. W obu badaniach ocena efektów leczenia dokonywana była przez zaślepiiony zespół. Wobec tego brak zaślepienia nie miało wpływu na wyniki badania. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego i jej podsumowanie dla badań KEYNOTE-024 i KEYNOTE-042 przedstawiono w Tab. 59 i Tab. 60.

Tab. 59. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych pembrolizumabu włączonych do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędów
KEYNOTE-024	Właściwa: randomizacja centralna w stosunku 1:1, przeprowadzona przez system IVRS/IWRS ze stratyfikacją według regionu pochodzenia, statusu ECOG oraz typu histologicznego NDRP	Poprawne: randomizacja centralna przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi.	Badanie otwarte. Ze względu na charakter komparatora (chemioterapia dwulekowa podawana dożylnie wybierana przez badacza), niemożliwe było zastosowanie zaślepienia wobec pacjentów i badaczy.	Opisane i właściwe: ocena efektów leczenia oceniana przez zaślepiony zespół.	Niskie: Dla każdej z grup przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nieukończenia badania z liczbą osób, których one dotyczyły. Wartości przedstawiono w rozdziale opisującym populację.	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.	Nie zidentyfikowano.
KEYNOTE-042	Właściwa: randomizacja centralna w stosunku 1:1, przeprowadzona przez system IVRS/IWRS ze stratyfikacją według regionu pochodzenia, statusu ECOG oraz typu histologicznego NDRP oraz poziomu ekspresji PD-L1	Poprawne: randomizacja centralna przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi.	Badanie otwarte. Ze względu na charakter komparatora (chemioterapia dwulekowa podawana dożylnie wybierana przez badacza), niemożliwe było zastosowanie zaślepienia wobec pacjentów i badaczy.	Opisane i właściwe: ocena efektów leczenia oceniana przez zaślepiony zespół.	Niskie: Dla każdej z grup przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nieukończenia badania z liczbą osób, których one dotyczyły.	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.	Nie zidentyfikowano.

Tab. 60. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych pembrolizumabu włączonych do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
KEYNOTE-024	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	Niskie ryzyko błędu systematycznego
KEYNOTE-042	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	Niskie ryzyko błędu systematycznego

8.14.5 Kryteria włączenia i wykluczenia

W Tab. 61 zestawiono kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów do badań KEYNOTE-024 i KEYNOTE-042.

Zarówno do badania KEYNOTE-024, jak i do badania KEYNOTE-042 włączano pacjentów z NDRP bez mutacji EGFR lub translokacji ALK. Do badania KEYNOTE-024 kwalifikowano wyłącznie wcześniej nieleczonych pacjentów z NDRP w IV stopniu zaawansowania klinicznego, u których poziom ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych był $\geq 50\%$. Z kolei do badania KEYNOTE-042 włączano szerszą populację pacjentów, tj. chorych wcześniej nieleczonych z NDRP w stadium miejscowo zaawansowanym lub zaawansowanym oraz poziomem ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych $\geq 1\%$. Poziom ekspresji w obu badaniach pembrolizumabu oceniano za pomocą testu diagnostycznego 22C3 pharmDx. Pacjenci z chorobą miejscowo zaawansowaną nie mogli kwalifikować się do radykalnej resekcji lub radiochemioterapii. Do obu badań włączano pacjentów, z co najmniej jedną zmianą mierzalną wg kryteriów RECIST 1.1 oraz będących w stopniu sprawności 0 lub 1 wg ECOG.

Kryteria wykluczenia w obu badaniach pembrolizumabu były zbieżne. Do badań KEYNOTE-024 i KEYNOTE-42 nie włączano pacjentów z mutacją uwrażliwiającą EGFR lub translokacją ALK, nieleczonymi/niestabilnymi przerzutami do mózgu, czynną chorobą autoimmunologiczną i in.

Tab. 61. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach dotyczących porównania skuteczności pembrolizumabu z chemioterapią w I linii leczenia pacjentów z NDRP.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
KEYNOTE-024 (Reck 2016)	<ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat, - NDRP stopnia IV bez mutacji uwrażliwiającej EGFR lub translokacji ALK, - brak wcześniejszego leczenia systemowego choroby przerzutowej, - ocena stanu sprawności 0 lub 1 wg <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG), - co najmniej jedna mierzalna zmiana zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST), wersja 1.1, - przewidywana długość życia 3 miesiące lub dłużej, - odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$. 	<ul style="list-style-type: none"> - mutacja uwrażliwiająca EGFR lub translokacja ALK, - wcześniejsze leczenie systemowe zaawansowanego NDRP, - systemowe leczenie glikokortykosteroidami (z wyłączeniem codziennej terapii zastępczej glikokortykosteroidami w takich stanach, jak niewydolność nadnerczy lub przysadki) lub inne leczenie immunosupresyjne, - ogólnoustrojowa steroidoterapia < 3 dni przed pierwszą dawką leczenia lub jakkolwiek inna forma leczenia immunosupresyjnego, - nielezione przerzuty do mózgu, - czynna chorobę autoimmunologiczną, z powodu której przyjmowano leczenie systemowe w ciągu ostatnich 2 lat, - aktywna śródmiąższowa choroba płuc lub historia zapalenia płuc, z powodu którego przyjmowano leczenie glikokortykosteroidami, - aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu B, C lub aktywna gruźlica, zakażenie wirusem HIV, - allogeniczny przeszczep tkanki/organu.
KEYNOTE-042 (Mok 2019)	<ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat, - miejscowo zaawansowany lub przerzutowy niedrobnokomórkowy rak płuca bez 	<ul style="list-style-type: none"> - mutacja uwrażliwiająca EGFR lub translokacja ALK, - niestabilne lub nielezione przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego,

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	mutacji uwrażliwiającej EGFR lub translokacji ALK, - odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 \geq 1%, - co najmniej jedna mierzalna zmiana zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST), wersja 1.1, - brak wcześniejszego leczenia z powodu miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej choroby. Wcześniejsze leczenie chemioterapią i/lub radioterapią jako część terapii neoadjuwantowej/adjuwantowej jest dozwolone, o ile terapia została zakończona co najmniej 6 mies. przed rozpoznaniem choroby zaawansowanej lub przerzutowej, - ocena stanu sprawności 0 lub 1 wg <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG), - przewidywana długość życia 3 miesiące lub dłużej.	nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, - w wywiadzie niezakaźne zapalenie płuc, wymagające ogólnoustrojowych glikokortykosteroidów, - czynna choroba autoimmunologiczna, ogólnoustrojowe leczenie immunosupresyjne lub znane aktywne zapalenie wątroby typu B lub zakażenie wirusem C, - ogólnoustrojowa steroidoterapia < 3 dni przed pierwszą dawką leczenia lub jakakolwiek inna forma leczenia immunosupresyjnego, - leczenie karboplatiną w połączeniu z paklitaksellem w leczeniu uzupełniającym (adjuwantowym) u osób z histologią płaskonabłonkową, - możliwość wyleczenia za pomocą resekcji chirurgicznej i/lub radiochemioterapii, - konieczność jakiegokolwiek innej ogólnoustrojowej lub zlokalizowanej terapii przeciwnowotworowej (w tym leczenia podtrzymującego innym lekiem na NDRP, radioterapii i/lub resekcji chirurgicznej), - śródmiąższowa choroba płuc lub zapalenie płuc w wywiadzie, które wymagało podania doustnego lub dożylnego sterydów, - allogeniczny przeszczep tkanki/organu.

8.14.6 Opis populacji

W Tab. 62 i Tab. 63 przedstawiono charakterystykę populacji chorych włączonych do badań KEYNOTE-024 i KEYNOTE-042. Mediana wieku pacjentów włączonych do badań była zbliżona i wyniosła od 63 lat w grupie pembrolizumabu w badaniu KEYNOTE-042 do 66 lat w grupie chemioterapii w badaniu KEYNOTE-042. Odsetek mężczyzn był wyższy w badaniu KEYNOTE-042 i wyniósł 70% w porównaniu do około 61% w badaniu KEYNOTE-024. W badaniu KEYNOTE-042 najwięcej (31%) pacjentów pochodziło z Azji Wschodniej, a około 23% pacjentów z Europy. Pozostali pacjenci w badaniu KEYNOTE-042 pochodzili z innych regionów (27%) i Ameryki Południowej (19%). W badaniu KEYNOTE-024 około 87% pacjentów pochodziło z Europy i Stanów Zjednoczonych, pozostali pacjenci (13%) z Azji Wschodniej. W badaniu KEYNOTE-024 około 65% włączonych pacjentów miało stopień sprawności ECOG 1, natomiast w badaniu KEYNOTE-042 – 69%. Odsetek włączonych chorych, którzy w przeszłości w ogóle nie palili tytoniu wyniósł 21% w badaniu KEYNOTE-042 i około 8% w badaniu KEYNOTE-024. Jednocześnie w badaniu KEYNOTE-024 odsetek niepalących był większy w grupie chemioterapii (12%) względem pacjentów włączonych do grupy pembrolizumabu (3%). Odsetek pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP był większy w badaniu KEYNOTE-024 (około 81%) w porównaniu z pacjentami włączonymi do badania KEYNOTE-042 (63%). W badaniu KEYNOTE-024 wszyscy włączeni pacjenci mieli zaawansowany NDRP, natomiast w badaniu KEYNOTE-042 około 90%.

W badaniu KEYNOTE-024 w grupie kontrolnej najwięcej pacjentów otrzymywało pemetrekseid + karboplatinę bez terapii podtrzymującej pemetrekseidem (25%), natomiast w badaniu KEYNOTE-042 paklitaksel + karboplatinę bez terapii podtrzymującej pemetrekseidem (46%).

Szczegółowe dane dotyczące schematów chemioterapii stosowanych w grupie kontrolnej w badaniach KEYNOTE-024 i KEYNOTE-041 przedstawiono w Tab. 64.

W Tab. 65 przedstawiono dane dotyczące odsetka pacjentów, którzy przerwali leczenie w badaniach KEYNOTE-024 i KEYNOTE-042. Najczęściej pacjenci przerywali terapię z powodu progresji choroby oraz zdarzeń niepożądanych.

Tab. 62. Charakterystyka populacji włączonej do badań pembrolizumabu, zakwalifikowanych do przeglądu.

Badanie	Grupa (N)	Wiek		Płeć męska, n (%)	Pochodzenie				Stan sprawności		Palenie tytoniu		
		lata, mediana (IQR)	≥ 65 lat, n (%)		Europa, n (%)	Azja Wschodnia, n (%)	Ameryka pld., n (%)	Inne, n (%)	ECOG 0, n (%)	ECOG 1, n (%)	Aktywni palacz, n (%)	Byli palacz, n (%)	Nigdy nie palący, n (%)
KEY-NOTE-024	Pembrolizumab (N=154)	64,5 (33-90)*	-	92 (59,7)	-	21 (13,6)**	-	133 (86,4)†	54 (35,1)	99 (64,3)	34 (22,1)	115 (74,7)	5 (3,2)
	Chemioterapia (N=151)	66,0 (38-85)*	-	95 (62,9)	-	19 (12,6)**	-	132 (87,4)†	53 (35,1)	98 (64,9)	31 (20,5)	101 (66,9)	19 (12,6)
KEY-NOTE-042	Pembrolizumab (N=299)	63 (56-68)	132 (44)	205 (69)	71 (24)	92 (31)	53 (18)	83 (28)	96 (32)	203 (68)	57 (19)	178 (60)	64 (21)
	Chemioterapia (N=300)	64 (57-69)	139 (46)	285 (70)	66 (22)	94 (31)	63 (21)	77 (26)	91 (30)	209 (70)	59 (20)	174 (58)	67 (22)

* zakres; ** Azja Wschodniej; † regiony inne niż Azja Wschodnia, w tym Europa; ECOG - skala sprawności *Eastern Cooperative Oncology Group*; IQR - rozstęp międzykwartyłowy (ang. *interquartile range*)

Tab. 63. Charakterystyka populacji włączonej do badań pembrolizumabu, zakwalifikowanych do przeglądu - cd.

Badanie	Grupa (N)	Typ histologiczny nowotworu		Przerzuty do mózgu, n (%)	Stopień zaawansowania		Wcześniejsze systemowe leczenie neoadjuwantowe, n (%)	Wcześniejsze systemowe leczenie adjuwantowe, n (%)	Radioterapia, n (%)
		Płaskonabłonkowy, n (%)	Nieplaskonabłonkowy, n (%)		Miejscowo zaawansowany, n (%)	Przerzutowy, n (%)			
KEYNOTE-024	Pembrolizumab (N=154)	29 (18,8)	125 (81,2)	18 (11,7)	0	154 (100)	3 (1,9)	6 (3,9)	-
	Chemioterapia (N=151)	27 (17,9)	124 (82,1)	10 (6,6)	0	151 (100)	1 (0,7)	3 (2,0)	-
KEYNOTE-042	Pembrolizumab (N=299)	107 (36)	192 (64)	19 (6)	27 (9)	272 (91)	1 (<1)	8 (3)	40 (13)
	Chemioterapia (N=300)	114 (38)	186 (62)	15 (5)	35 (12)	265 (88)	5 (2)	4 (1)	39 (13)

Tab. 64. Schematy chemioterapii, które otrzymali pacjenci leczeni w badaniach pembrolizumabu zakwalifikowanych do opracowania.

Schemat chemioterapii	Pacjenci, którzy otrzymali leczenie w grupie kontrolnej			
	KEYNOTE-024 (N=150)		KEYNOTE-042 (N=615)*	
	n	%	n	%
paklitaksel + karoplatyna	17	11,3	-	-
paklitaksel + karboplatyna z terapią podtrzymującą pemetreksedem	-	-	20	3,3
paklitaksel + karboplatyna bez terapii podtrzymującej pemetreksedem	-	-	283	46,0
pemetreksed + karboplatyną z terapią podtrzymującą pemetreksedem	28	18,7	178	28,9
pemetreksed + karboplatyną bez terapii podtrzymującej pemetreksedem	38	25,3	134	21,8
pemetreksed + cisplatyna z terapią podtrzymującą pemetreksedem	18	12,0	-	-
pemetreksed + cisplatyna bez terapii podtrzymującej pemetreksedem	18	12,0	-	-
gemcytabina + karboplatyna	20	13,3	-	-
gemcytabina + cisplatyna	11	7,3	-	-

* dotyczy całej populacji włączonej do badania, tj. populacja chorych z ekspresją PD-L1 \geq 1%

Tab. 65. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia, wraz z przyczynami przerwania leczenia, w badaniach pembrolizumabu zakwalifikowanych do analizy.

Parametr	KEYNOTE-024 Mediana obserwacji 11,3 mies. (Reck 2016a)		KEYNOTE-024 Mediana obserwacji 59,9 mies. (Reck 2021)		KEYNOTE-042 Mediana obserwacji 12,8 mies. (Mok 2019)	
	Pembrolizumab (N=154)	Chemioterapia (N=151)	Pembrolizumab (N=154)	Chemioterapia (N=151)	Pembrolizumab (N=299)	Chemioterapia (N=300)
pacjenci, którzy nie ukończyli leczenia, n (%)	80 (51,9)	106 (70,2)	120 (77,9)	121 (80,1)	218 (72,9)*	208** (69,3)
Przyczyny przerwania leczenia w badaniu, n (%)						
zgon	6 (3,9)	9 (6)	6 (3,9)	9 (6,0)	0 (0)	2 (0,7)
zdarzenia niepożądane	17 (11)	16 (10,6)	31 (20,1)	18 (11,9)	61 (20,4)	63 (21)
decyzja lekarza	1 (0,6)	7 (4,6)	1 (0,6)	11 (7,3)	2 (0,7)	5 (1,7)
progresja choroby	51 (33,1)	69 (45,7)	72 (46,8)	77 (51,0)	143 (47,8)	133 (44,3)
wycofanie zgody na udział w badaniu	4 (2,6)	5 (3,3)	7 (4,5)	6 (4,0)	5 (1,7)	21 (7)

Parametr	KEYNOTE-024 Mediana obserwacji 11,3 mies. (Reck 2016a)		KEYNOTE-024 Mediana obserwacji 59,9 mies. (Reck 2021)		KEYNOTE-042 Mediana obserwacji 12,8 mies. (Mok 2019)	
	Pembroli- zumab (N=154)	Chemio- terapia (N=151)	Pembroli- zumab (N=154)	Chemio- terapia (N=151)	Pembroli- zumab (N=299)	Chemio- terapia (N=300)
całkowita od- powiedź na leczenie	1 (0,6)	-	2 (1,3)	0 (0)	-	-
inne	-	-	-	-	1 (0,3)	1 (0,3)

* w tym 1 pacjent, który nie otrzymał przypisanego leczenia; ** w tym 14 pacjentów, którzy nie otrzymali przypisanego leczenia

8.14.7 Punkty końcowe

W Tab. 66 zestawiono punkty końcowe oceniane w badaniach klinicznych KEYNOTE-024 i KEYNOTE-042. Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu KEYNOTE-024 było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), natomiast w badaniu KEYNOTE-042 przeżycie ogólne (OS) oceniane w populacjach pacjentów z poziomem ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych $\geq 50\%$, $\geq 20\%$ i $\geq 1\%$. Drugorzędowe punkty końcowe stanowiło OS w badaniu KEYNOTE-024 i PFS w badaniu KEYNOTE-042. W obu badaniach oceniono wystąpienie obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) jako drugorzędowy punkt końcowy oraz bezpieczeństwo leczenia. W badaniu KEYNOTE-024 oceniano szereg eksploracyjnych punktów końcowych w tym przeżycie wolne od progresji choroby u pacjentów po inicjacji nowego leczenia przeciwnowotworowego (PFS2), czas trwania odpowiedzi na leczenie, czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie i jakość życia za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C0, EORTC QLQ-LC13 i EQ VAS w ogólnej populacji badania. Ponadto jako eksploracyjne punkty końcowe oceniono skuteczność leczenia w podgrupie pacjentów którzy przeszli na leczenie pembrolizumabem z grupy kontrolnej w zakresie: czas trwania odpowiedzi na leczenie, wskaźnik kontroli choroby, PFS i OS. W badaniu KEYNOTE-042 eksploracyjny punkt końcowy stanowił czas trwania odpowiedzi na leczenie.

Tab. 66. Zestawienie punktów końcowych badań klinicznych pembrolizumabu włączonych do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe	Eksploracyjne punkty końcowe
KEYNOTE-024	- przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i> , PFS), zdefiniowane jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.	- przeżycie ogólne (ang. <i>overall survival</i> , OS) zdefiniowane jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, - obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. <i>objective response rate</i> , ORR), zdefiniowana jako odsetek pacjentów z całkowitą (ang. <i>complete response</i> , CR) lub częściową (ang. <i>partial response</i> , PR) odpowiedzią na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1, - bezpieczeństwo leczenia.	- PFS2 zdefiniowany jako czas do kolejnej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny po inicjacji nowego leczenia przeciwnowotworowego, - czas trwania odpowiedzi na leczenie, - czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, - wskaźnik kontroli choroby, - jakość życia oceniana za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 i wizualnej skali analogowej (ang. <i>visual analog scale</i> , EQ VAS),

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe	Eksploracyjne punkty końcowe
			- ocena skuteczności leczenia w populacji pacjentów, którzy przeszli na leczenie pembrolizumabem z grupy kontrolnej w zakresie: czas trwania odpowiedzi na leczenie, wskaźnik kontroli choroby, PFS i OS.
KEYNOTE-042	- przeżycie ogólne (ang. <i>overall survival</i> , OS) zdefiniowane jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, u pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, $\geq 20\%$ i $\geq 1\%$	- przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i> , PFS), zdefiniowane jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, u pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, $\geq 20\%$ i $\geq 1\%$, - wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. <i>objective response rate</i> , ORR), zdefiniowana jako odsetek pacjentów z całkowitą (ang. <i>complete response</i> , CR) lub częściową (ang. <i>partial response</i> , PR) odpowiedzią na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1, u pacjentów z PD-L1 $\geq 50\%$, $\geq 20\%$ i $\geq 1\%$, - bezpieczeństwo leczenia.	- czas trwania odpowiedzi na leczenie

8.14.8 Skuteczność pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią

Poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią, przeprowadzoną na podstawie danych z badań KEYNOTE-024 i KEYNOTE-024). Do przeglądu włączono dane, które objęły [REDACTED]

8.14.8.1 Przeżycie ogólne

Populacja z NDRP [REDACTED]

Zarówno w badaniu KEYNOTE-024, jak i w badaniu KEYNOTE-042 wykazano istotną statystycznie przewagę leczenia pembrolizumabem w porównaniu z chemioterapią w zakresie przeżycia ogólnego (OS) w populacji pacjentów z NDRP [REDACTED] i ekspresją PD-L1 w komórkach nowotworowych $\geq 50\%$. Po medianie obserwacji wynoszącej 11,2 mies. w badaniu KEYNOTE-024 i 12,8 mies. w badaniu KEYNOTE-042 iloraz ryzyka dla OS w grupie pembrolizumabu w porównaniu z grupą chemioterapii wyniósł odpowiednio [REDACTED]. Metaanaliza wyników OS obu badań dla ww. median okresu obserwacji wykazała przewagę pembrolizumabu względem chemioterapii [REDACTED]. Heterogeniczność danych była niska ($I^2=0\%$). Istotną statystycznie przewagę pembrolizumabu względem chemioterapii w zakresie OS wykazano w badaniu KEYNOTE-024 również po medianie okresu

obserwacji wynoszącej 25,5 mies. [REDACTED]
[REDACTED] (Tab. 67).

Populacja z NDRP [REDACTED]

W badaniu KEYNOTE-042 po medianie obserwacji wynoszącej 12,8 mies. w podgrupie pacjentów z NDRP w III lub IV stopniu zaawansowania i ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ wykazano przewagę pembrolizumabu względem chemioterapii w zakresie przeżycia ogólnego (HR=0,69; 95%CI: 0,56; 0,85; $p=0,0003$). W badaniu KEYNOTE-024 skuteczność pembrolizumabu oceniono wyłącznie w populacji NDRP w IV stopniu zaawansowania [REDACTED]. Metaanaliza wyników OS z badań KEYNOTE-024 (mediana obserwacji 11,2 mies.) i KEYNOTE-042 (mediana obserwacji 12,8 mies.) wykazała przewagę pembrolizumabu względem chemioterapii (0,67; 95%CI: 0,56; 0,80; $p<0,0001$; Tab. 68). Dane charakteryzowały się niską heterogenicznością ($I^2=0\%$; Ryc. 14). Jak wskazują wyniki z badania KEYNOTE-042 korzyść ze stosowania pembrolizumabu w porównaniu z chemoterapią w zakresie OS wystąpiła we wszystkich analizowanych subpopulacjach (Ryc. 16).

Tab. 67. Porównanie skuteczności pembrolizumabu z chemioterapią [REDACTED] [REDACTED] NDRP z ekspresją PD-L1 ≥ 50%: przeżycie ogólne (OS).

Badanie	Mediana obserwacji (zakres), m-ce	Pembrolizumab		Chemioterapia		HR (95% CI), p-value
		zgony, n/N (%)	Mediana OS (95% CI), m-ce	zgony, n/N (%)	Mediana OS (95% CI), m-ce	
Populacja z NDRP [REDACTED]						
KEYNOTE-042	12,8 (6,0; 20,0)†	bd/299 [†] (bd)	20,0 (15,4; 24,9)	bd/300 [†] (bd)	12,2 (10,4; 14,2)	0,69 (0,56; 0,85) p=0,0003
Populacja z NDRP [REDACTED]						
KEYNOTE-024	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
KEYNOTE-042	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

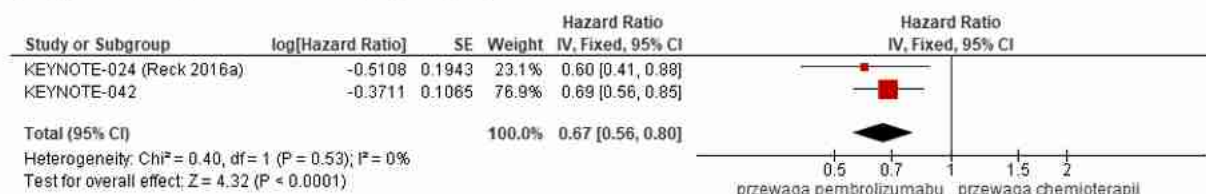
†w badaniu KEYNOTE-024 w [REDACTED] z ekspresją PD-L1 ≥ 50 (N=599) wystąpiło ogółem 356 zgonów; *w badaniu KEYNOTE-024 w populacji pacjentów w [REDACTED]; † odstęp międzykwartylowy (IQR); ** w badaniu KEYNOTE-042 w populacji pacjentów [REDACTED]

Tab. 68. Metaanaliza skuteczności pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią w populacji pacjentów z NDRP i z ekspresją PD-L1 ≥ 50% w zależności od stopnia zaawansowania choroby: przeżycie ogólne (OS); miara wyniku - iloraz ryzyka (HR).

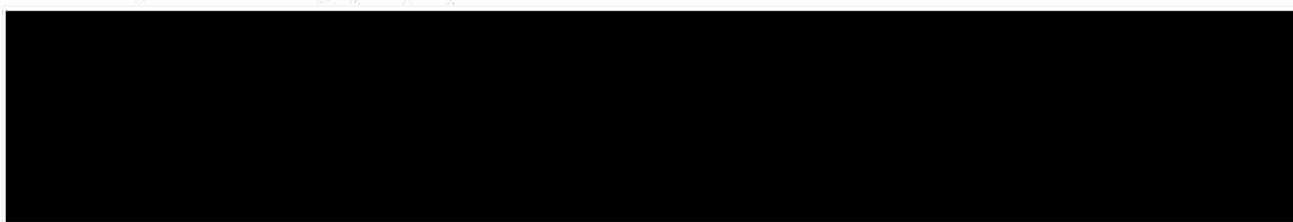
Populacja	Badanie	Mediana obserwacji (zakres), m-ce	Pembrolizumab vs chemioterapia HR (95%CI)*, p -value	Metaanaliza HR (95%CI)
Populacja z NDRP [REDACTED]	KEYNOTE-024	11,2 (6,3; 19,7)	0,60 (0,41; 0,88) p=0,005	0,67 (0,56; 0,80) p<0,0001 I ² =0%
	KEYNOTE-042	12,8 (6,0; 20,0)†	0,69 (0,56; 0,85) p=0,0003	
Populacja z NDRP [REDACTED]	KEYNOTE-024	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	KEYNOTE-042	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* wartość HR oszacowana w programie RevMan na podstawie publikacji źródłowej; † odstęp międzykwartylowy (IQR)

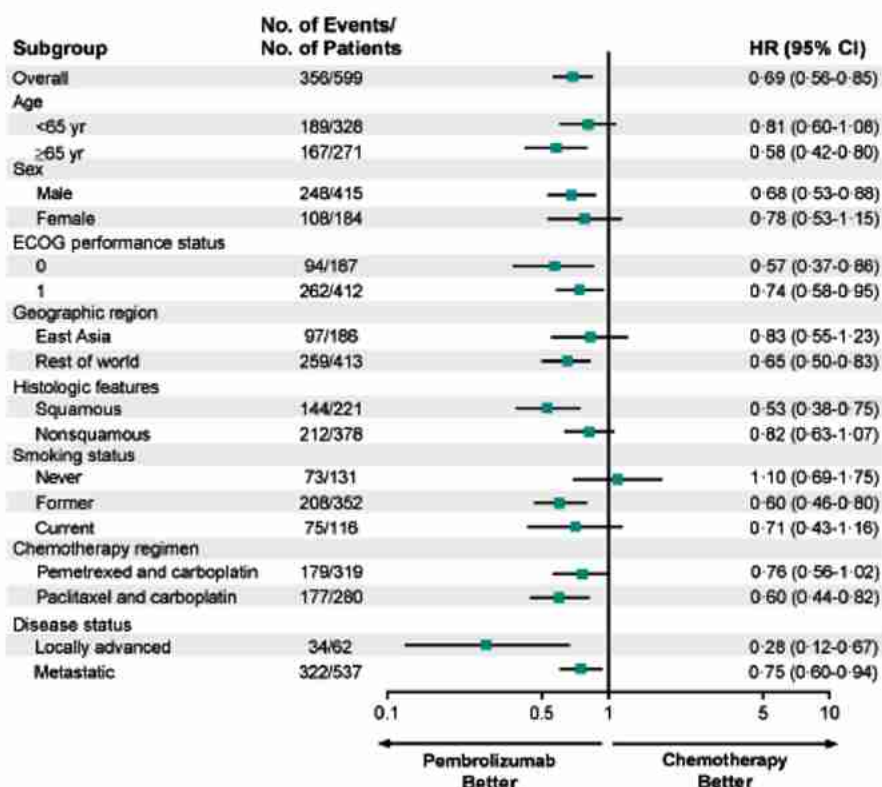
Ryc. 14. Metaanaliza skuteczności pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią w populacji pacjentów z NDRP [redacted] i ekspresją PD-L1 \geq 50%: przeżycie ogólne (OS); miara wyniku - iloraz ryzyka (HR).



Ryc. 15. Metaanaliza skuteczności pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią w populacji pacjentów z NDRP [redacted] ekspresją PD-L1 \geq 50%: przeżycie ogólne (OS); miara wyniku - iloraz ryzyka (HR).



Ryc. 16. Analiza skuteczności pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią w badaniu KEYNOTE-042 w [redacted] i ekspresją PD-L1 \geq 50%: przeżycie ogólne (OS) - analiza subpopulacji (źródło: Mok 2019).



8.14.8.2 Przeżycie wolne od progresji choroby

Populacja z NDRP [redacted]

Dane dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w populacji pacjentów z NDRP [redacted] i ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ były dostępne wyłącznie w badaniu KEYNOTE-024 (Tab. 69). Wyniki badania KEYNOTE-024 wskazują, że zarówno po medianie obserwacji wynoszącej 11,2 mies., jak i po 59,9 mies. wykazano istotną statystycznie przewagę pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią w zakresie PFS [redacted].

Populacja z NDRP [redacted]

Zarówno w badaniu KEYNOTE-024, jak i w KEYNOTE-042 wykazano istotną statystycznie przewagę pembrolizumabu względem chemioterapii w zakresie PFS w populacji pacjentów z NDRP [redacted] i ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$. Po medianie obserwacji wynoszącej 11,2 mies. w badaniu KEYNOTE-024 i 12,8 mies. w badaniu KEYNOTE-042 iloraz ryzyka dla zgonu lub progresji choroby w grupie pembrolizumabu w porównaniu z grupą chemioterapii wyniósł odpowiednio HR=0,50 (95%CI: 0,37; 0,68; $p<0,001$) i HR=0,81 (95%CI: 0,67; 0,99; $p=0,017$). Metaanaliza wyników badań wykazała jednak brak istotnej różnicy pomiędzy grupami (HR=0,65; 95%CI: 0,40; 1,04; $p=0,07$; Tab. 70). Heterogeniczność danych była wysoka ($I^2=86\%$; Ryc. 17).

Po medianie obserwacji wynoszącej 59,9 mies. w badaniu KEYNOTE-024 (pacjenci z NDRP wyłącznie w IV stopniu zaawansowania) przeżycie wolne od progresji choroby było statystycznie istotnie większe w grupie leczonych pembrolizumabem w porównaniu z chemioterapią (HR=0,50; 95%CI: 0,39; 0,65; $p=bd$). Jak wskazują wyniki z badania KEYNOTE-024 korzyść ze stosowania pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią w zakresie PFS wystąpiła we wszystkich analizowanych subpopulacjach (Ryc. 18).

Tab. 69. Porównanie skuteczności pembrolizumabu z chemioterapią [REDACTED] i z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).

Badanie	Mediana obserwacji (zakres), m-ce	Pembrolizumab		Chemioterapia		HR (95% CI), p-value
		Progresja choroby lub zgon, n/N (%)	Mediana PFS (95% CI), m-ce	Progresja choroby lub zgon, n/N (%)	Mediana PFS (95% CI), m-ce	
Populacja z NDRP [REDACTED]						
KEYNOTE-042	12,8 (6,0; 20,0)†	bd/299† (bd)	7,1 (5,9; 9,0)	bd/300† (bd)	6,4 (6,1; 6,9)	0,81 (0,67; 0,99) p=0,017
Populacja z NDRP [REDACTED]						
KEYNOTE-024	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

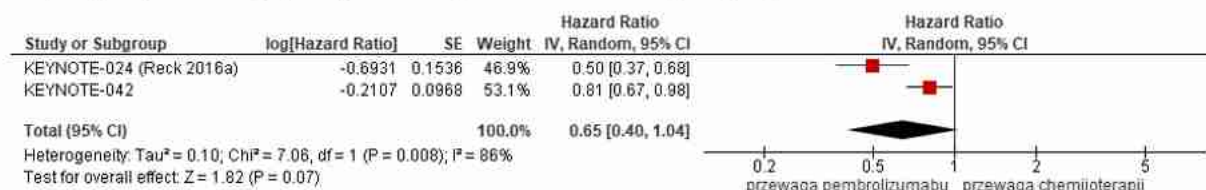
† w badaniu KEYNOTE-042 w populacji pacjentów w [REDACTED] i z ekspresją PD-L1 ≥ 50 (N=599) wystąpiło ogółem 454 zgonów lub progresji choroby; † odstęp międzykwartyłowy (IQR); * w badaniu KEYNOTE-024 w populacji pacjentów [REDACTED] odnotowano ogółem [REDACTED] progresji choroby lub zgonów

Tab. 70. Metaanaliza skuteczności pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią w populacji pacjentów z NDRP i z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ w zależności od stopnia zaawansowania choroby: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); miara wyniku - iloraz ryzyka (HR).

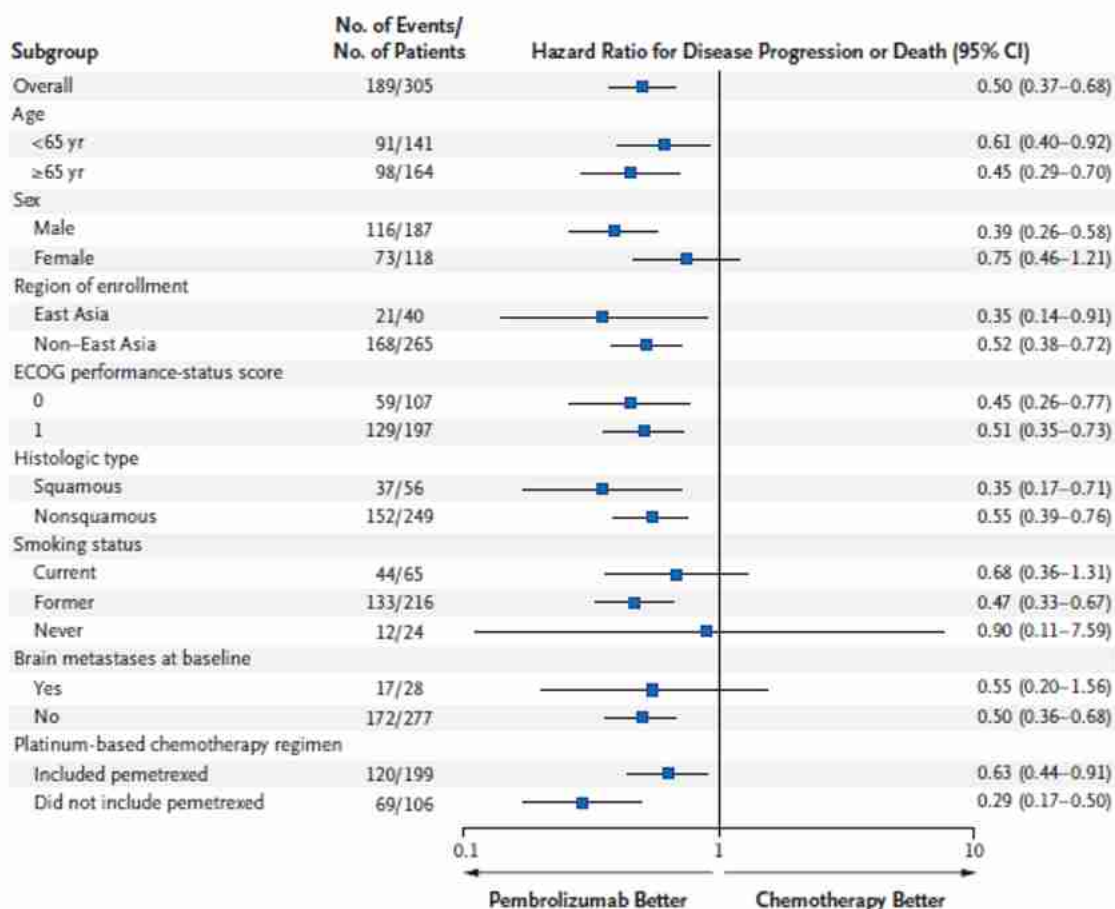
Populacja	Badanie	Mediana obserwacji (zakres), m-ce	Pembrolizumab vs chemioterapia HR (95%CI), p -value	Metaanaliza HR (95%CI)
Populacja z NDRP [REDACTED]	KEYNOTE-024	11,2 (6,3; 19,7)	0,50 (0,37; 0,68) p< 0,001	0,65 (95%CI: 0,40; 1,04) p=0,07
	KEYNOTE-042	12,8 (6,0; 20,0)†	0,81 (0,67; 0,99) p=0,017	

† odstęp międzykwartyłowy (IQR)

Ryc. 17. Metaanaliza skuteczności pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią w populacji pacjentów z NDRP w [redacted] i ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); miara wyniku - iloraz ryzyka (HR).



Ryc. 18. Analiza skuteczności pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią w badaniu KEYNOTE-024 w populacji pacjentów z NDRP [redacted] i ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) - analiza subpopulacji (źródło: Reck 2016a).



8.14.8.3 Odpowiedź na leczenie

Populacja z NDRP [redacted]

Dane dotyczące obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) wg kryteriów RECIST 1.1 w populacji pacjentów z NDRP [redacted] dostępne były wyłącznie w badaniu KEYNOTE-024. Dla mediany czasu obserwacji wynoszącej 11,2 mies. prawdopodobieństwo wystąpienia ORR było statystycznie istotnie większe w grupie pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią [redacted]. Podobnie, po medianie czasu obserwacji wynoszącej 59,9 mies. wykazano istotną statystycznie przewagę pembrolizumabu

względem chemioterapii w zakresie wystąpienia ORR [REDACTED].
 Prawdopodobieństwo wystąpienia stabilizacji choroby było statystycznie istotnie mniejsze podczas leczenia pembrolizumabem w porównaniu z chemioterapią. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami pod względem wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR), częściowej odpowiedzi na leczenie (PR) i progresji choroby (PD) (Tab. 71).
 Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie po około 5-letnim okresie obserwacji wyniosła 29,1 mies. w grupie pembrolizumabu w porównaniu do 6,3 mies. w grupie chemioterapii (Tab. 74).

Tab. 71. Porównanie skuteczności pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią [REDACTED] i z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$: odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1.

Punkt końcowy	Mediana obserwacji (zakres), m-ce	Pembrolizumab			Chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNT (95% CI)
		n	N	%	n	N	%			
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Stabilizacja choroby (SD)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Progresja choroby (PD)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 72. Mediana czasu do uzyskania i mediana czasu trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) w populacji pacjentów z NDRP i ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$.

Parametr	KEYNOTE-024 Mediana obserwacji 11,2 mies.		KEYNOTE-024 Mediana obserwacji 59,9 mies.	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), n/N (%)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Mediana czasu do uzyskania ORR (zakres), m-ce	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Parametr	KEYNOTE-024 Mediana obserwacji 11,2 mies.		KEYNOTE-024 Mediana obserwacji 59,9 mies.	
	██████████	██████████	██████████	██████████
Mediana czasu trwania ORR (zakres), m-ce*	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████

* oszacowanie Kaplana-Meiera; NE- nie do oszacowania (ang. *not evaluable*); ORR - obiektywna odpowiedź na leczenie

Populacja z NDRP ██████████

W badaniu KEYNOTE-042 w ██████████ NDRP i ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ odsetek pacjentów, u których wystąpiła ORR wg kryteriów RECIST 1.1 był większy podczas leczenia pembrolizumabem (39,5%) w porównaniu z leczeniem chemioterapią (32,0), jednak nie wykazano statystycznie istotnej różnicy pomiędzy grupami (RR=1,23; 95%CI: 0,99; 1,53; p=0,058). Natomiast w badaniu KEYNOTE-024 wykazano istotną statystycznie przewagę pembrolizumabu względem chemioterapii dla tego punktu końcowego (RR=1,61; 95%CI: 1,18; 2,20; p=0,003). Mediana wyników obu badań wykazała istotną statystycznie przewagę pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią w zakresie tego punktu końcowego (RR=1,35; 95%CI: 1,13; 1,61; p=0,0009; Ryc. 19).

Ponadto leczenie pembrolizumabem w porównaniu z chemioterapią ██████████ i ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ wiązało się z statystycznie istotnie mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia stabilizacji choroby (RR=0,66; 95%CI: 0,53; 0,82; p<0,001) i istotnie większym prawdopodobieństwem wystąpienia progresji choroby (RR=2,12; 95%CI: 1,37; 3,29; p=0,001) (Tab. 73).

W badaniu KEYNOTE-042 w ██████████ mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wyniosła 20,2 w grupie pembrolizumabu w porównaniu do 10,8 mies. w grupie chemioterapii (Tab. 74).

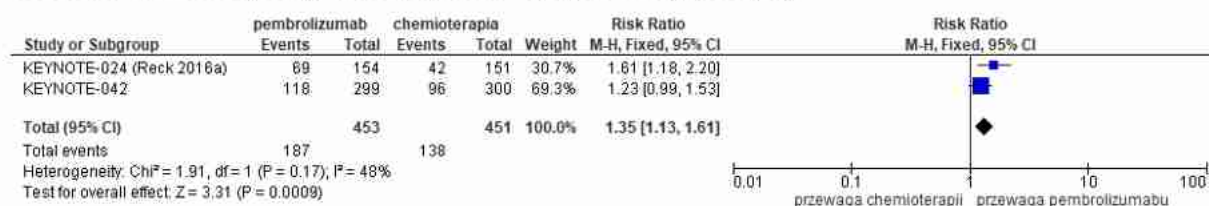
Tab. 73. Porównanie skuteczności pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią ██████████ i z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$: odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1.

Punkt końcowy	Badanie	Pembrolizumab			Chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNT (95% CI)
		n	N	%	n	N	%			
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	KEYNOTE-024*	69	154	44,8	42	151	27,8	1,61 (1,18; 2,20) p=0,003	0,17 (0,06; 0,28) p=0,002	5,89 (3,62; 15,70)
	KEYNOTE-042	118	299	39,5	96	300	32,0	1,23 (0,99; 1,53) p=0,058	0,07 (0,00; 0,15) p=0,056	-
Metaanaliza (model fixed)								1,35 (1,13; 1,61) p=0,0009	0,11 (0,04; 0,17) p=0,0007	Nd

Punkt końcowy	Badanie	Pembrolizumab			Chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNT (95% CI)
		n	N	%	n	N	%			
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	KEYNOTE-042	2	299	0,7	1	300	0,3	2,01 (0,18; 22,01) p=0,569	0,00 (- 0,01; 0,01) p=0,561	-
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	KEYNOTE-042	116	299	38,8	95	300	31,7	1,23 (0,98; 1,52) p=0,069	0,07 (- 0,01; 0,15) p=0,067	-
Stabilizacja choroby (SD)	KEYNOTE-042	88	299	29,4	133	300	44,3	0,66 (0,53; 0,82) p<0,001	-0,15 (- 0,23; - 0,07) p=0,000	6,71 (4,44; 13,76)
Progresa choroby (PD)	KEYNOTE-042	55	299	18,4	26	300	8,7	2,12 (1,37; 3,29) p=0,001	0,10 (0,04; 0,15) p=0,000	10,28 (6,60; 23,24)

* dotyczy wyników dla mediany obserwacji wynoszącej 11,2 mies. (6,3; 19,7).

Ryc. 19. Metaanaliza skuteczności pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią i ekspresją PD-L1 ≥ 50%: obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR); miara wyniku - ryzyko względne (RR).



Tab. 74. Mediana czasu do uzyskania i mediana czasu trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) w populacji pacjentów z NDRP i ekspresją PD-L1 ≥ 50%.

Parametr	KEYNOTE-042 Mediana obserwacji 12,8 mies.	
	Pembrolizumab (N=299)	Chemioterapia (N=300)
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), n/N (%)	118/299 (39,5)	96/300 (32,0)
Mediana czasu do uzyskania ORR (IQR), m-ce	2,1 (2,0; 4,1)	2,1 (2,0; 2,7)
Mediana czasu trwania ORR (95% CI), m-ce**	20,2 (19,6; NE)	10,8 (6,1; 13,4)

* oszacowanie Kaplana-Meiera; IQR - odstęp międzykwartylowy; NE- nie do oszacowania (ang. *not evaluable*); ORR - obiektywna odpowiedź na leczenie

8.14.8.4 Jakość życia

Jakość życia oceniana była wyłącznie w badaniu KEYNOTE-024, dotyczącym pacjentów z NDRP w IV stopniu zaawansowania i ekspresją PD-L1 \geq 50%.

W badaniu KEYNOTE-024 w 15 tyg. leczenia w grupie pembrolizumabu wystąpiła poprawa (średnia zmiana 7,8 punktów) w ogólnym stanie zdrowia/jakości życia (GHS/QoL), podczas gdy w grupie chemioterapii pogorszenie (średnia zmiana -0,9 punktów) względem stanu początkowego. Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie i wskazywała na przewagę leczenia pembrolizumabem (MD=7,80; 95%CI: 2,54; 13,06; p=0,004). Przez większość okresu leczenia w grupie pacjentów leczonych pembrolizumabem odnotowywano poprawę GHS/QoL, która była największa w 15. i 24 tyg. leczenia. jednocześnie w grupie chemioterapii przez cały okres leczenia średnia zmiana była podobna do poziomu zbliżonego do wyjściowego (Ryc. 20).

Średnie zmiany w 15 tyg. leczenia względem wartości wyjściowych wskazywały na poprawę w większości skal kwestionariusza QLQ-C30 dotyczących funkcjonowania (większe średnie wartości względem wyjściowych) i objawów choroby (mniejsze średnie wartości względem wyjściowych) w grupie leczonych pembrolizumabem w porównaniu z grupą leczonych chemioterapią (Ryc. 21A). Podobnie w większości skal dotyczących objawów choroby i działań niepożądanych związanych z leczeniem ocenianych kwestionariuszem QLQ-LC13 w 15 tyg. leczenia wskazywało na poprawę w grupie pembrolizumabu i pogorszenie w grupie chemioterapii. Różnice pomiędzy pembrolizumabem a chemioterapią w zakresie neuropatii obwodowej, łysienia i bólu w klatce piersiowej były nominalnie znacząco różne między grupami (tj. 95%CI dla każdej z grup nie pokrywały się; Ryc. 21 B).

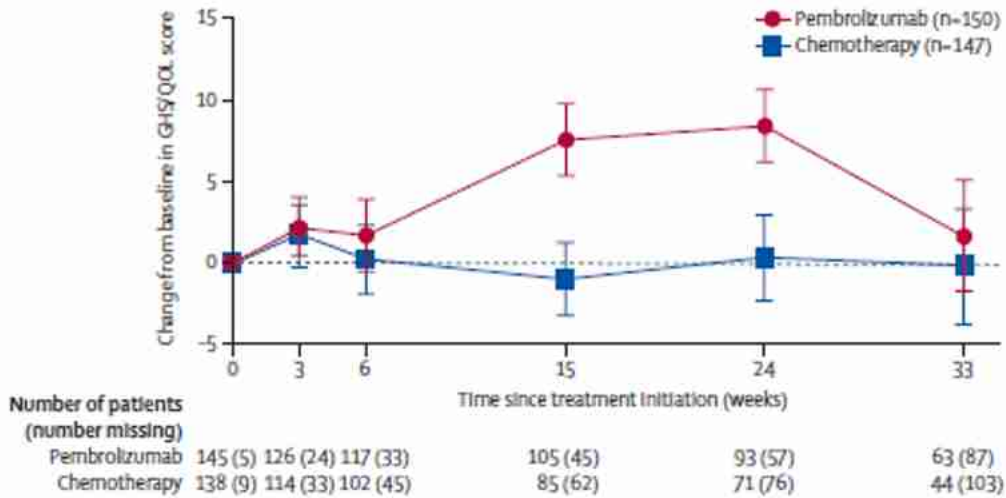
Zarówno w grupie pembrolizumabu, jak i grupie chemioterapii w 15 tyg. leczenia odnotowano poprawę względem wartości wyjściowej w wizualnej skali analogowej EQ-5D-3L (odpowiednio o 6,8 i 3,0 punkty). Różnica pomiędzy grupami nie była jednak istotna statystycznie (MD=3,9; 95%CI: -0,7; 8,4) (Brahmer 2017).

Tab. 75. Porównanie skuteczności pembrolizumabu z chemioterapią w badaniu KEYNOTE-024: średnia zmiana ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (GHS/QoL).

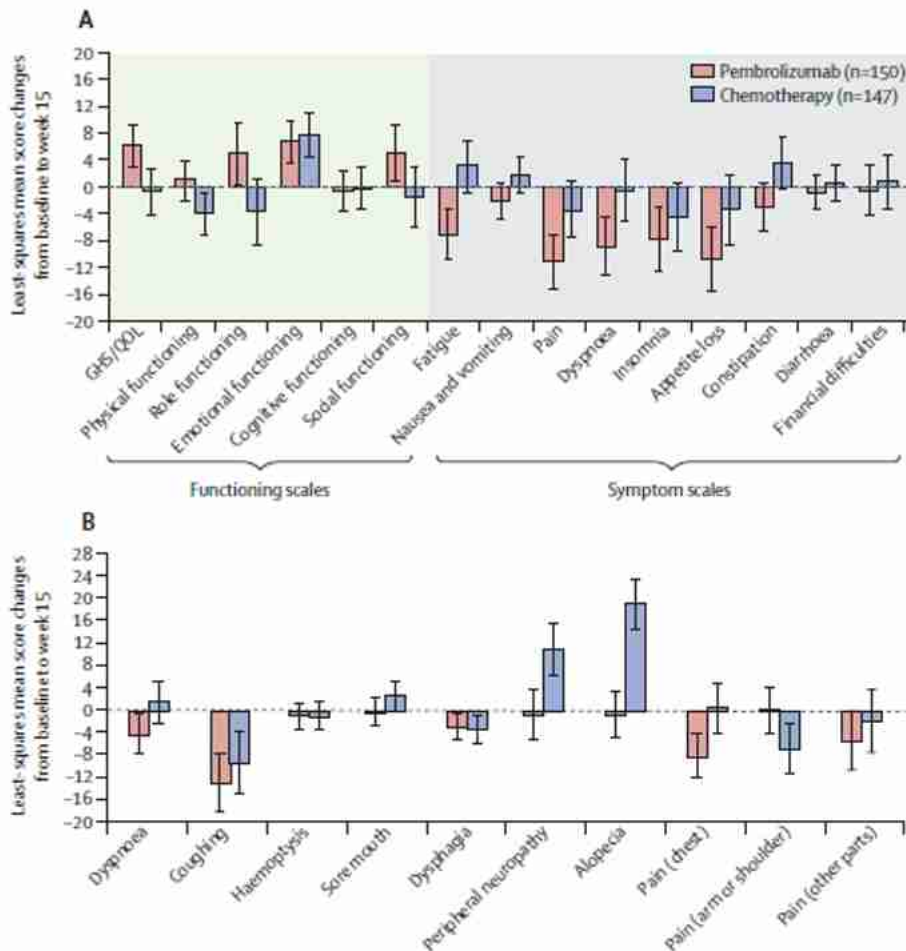
Czas oceny (cykl leczenia)	Pembrolizumab			Chemioterapia			MD (95% CI), p-value
	Średnia zmiana	95%CI	N	Średnia zmiana	95%CI	N	
15 tydz. (5 cykl)	6,9*	3,3; 10,6	150	-0,9*	-4,8; 3,0	147	7,80 (2,54; 13,06) p=0,004

* średnia, oszacowana metodą najmniejszych kwadratów

Ryc. 20. Średnia zmiana ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (GHS/QoL) podczas leczenia pembrolizumabem i chemioterapią w populacji pacjentów z NDRP w IV stopniu zaawansowania i ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ w badaniu KEYNOTE-024 (Brahmer 2017).



Ryc. 21. Zmiana w 15 tyg. leczenia względem poziomu wyjściowego w skalach QLQ-C30 i QLQ-LC13 w populacji pacjentów z NDRP w IV stopniu zaawansowania i ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ w badaniu KEYNOTE-024 (Brahmer 2017).



8.14.9 Bezpieczeństwo pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią

Bezpieczeństwo pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią w populacji pacjentów z wcześniej nieleczonym NDRP oceniono na podstawie dwóch randomizowanych badań klinicznych: KEYNOTE-024 (Reck 2016) i KEYNOTE-042 (Mok 2019). Włączeni do badania pacjenci otrzymywali pembrolizumab - podanie dożylnie w dawce 200 mg co 3 tyg. (do 35 cykli w każdym z badań) lub chemioterapię przez 4 do 6 cykli w wybranym przez badacza schemacie opartym na platynie.

Bezpieczeństwo terapii pembrolizumabem oceniano u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przydzielonego leczenia (KEYNOTE-024: N=154 i N=150, KEYNOTE-042: N=636 i N=615 odpowiednio dla pembrolizumabu i chemioterapii).

8.14.9.1 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

W tabeli Tab. 76 zestawiono częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*, TRAE) wraz z uwzględnieniem stopnia nasilenia objawów. W badaniach przedstawiono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE), zgłoszone u co najmniej 10% (KEYNOTE-024) i $\geq 5\%$ pacjentów (KEYNOTE-042) (jakiegokolwiek stopnia nasilenia) w którymkolwiek ramieniu terapeutycznym (stopień 3-5).

W badaniu KEYNOTE-024, wystąpienie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem odnotowano u 113 z 154 (73,4%) pacjentów leczonych pembrolizumabem, w tym 26,6% chorych doświadczyło zdarzeń 3.-5. stopnia. Wśród chorych otrzymujących chemioterapię, 135 ze 150 (90,0%) pacjentów doświadczyło TRAE, a 53,3% TRAE 3.-5. stopnia. W badaniu KEYNOTE-042, TRAE wystąpiły u 399 z 636 (62,7%) pacjentów w grupie pembrolizumabu (u 17,8% chorych zdarzenia 3.-5. stopnia) i 553 z 615 (89,9%) w grupie chemioterapii (u 41,0% pacjentów zdarzenia 3.-5. stopnia).

Leczenie pembrolizumabem w porównaniu z chemioterapią wiązało się z **istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia zarówno TRAE jakiegokolwiek stopnia nasilenia (RR=0,75; 95%CI: 0,64; 0,87; $p<0,0012$), jak i TRAE stopnia 3.-5. (RR=0,45; 95%CI: 0,38; 0,53; $p<0,00001$).**

Leczenie pembrolizumabem w porównaniu do chemioterapii wiązało się z **istotnie większym ryzykiem wystąpienia:**

- **TRAE jakiegokolwiek stopnia nasilenia:** nadczynności tarczycy (RR=35,78; 95%CI: 4,92; 259,97; $p<0,001$), niedoczynności tarczycy (RR=33,36; 95%CI: 8,21; 135,49; $p<0,001$), zapalenia płuc (RR=84,13; 95%CI: 5,19; 1363,66; $p=0,002$), świądu (RR=2,97; 95%CI: 1,67; 5,25; $p<0,001$) oraz wysypki (RR=1,65; 95%CI: 1,04; 2,62; $p=0,034$),
- **TRAE 3.-5. stopnia:** biegunki (RR=3,98; 95%CI: 1,11; 14,24; $p=0,03$) i zapalenia płuc (RR=39,65; 95%CI: 2,40; 654,14; $p=0,010$; Tab. 76).

Ponadto leczenie pembrolizumabem w porównaniu do chemioterapii wiązało się z **istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia:**

- **TRAE jakiegokolwiek stopnia nasilenia:** anemii (RR=0,14; 95%CI: 0,10; 0,19; $p<0,00001$), nudności (RR=0,18; 95%CI: 0,13; 0,24; $p<0,00001$), łysienia (RR=0,01;

95%CI: 0,00; 0,06; $p < 0,001$), neutropenii (RR=0,05; 95%CI: 0,02; 0,11; $p < 0,00001$), zmniejszonego apetytu (RR=0,36; 95%CI: 0,27; 0,48; $p < 0,00001$), małopłytkowości (RR=0,05; 95%CI: 0,02; 0,13; $p < 0,00001$), wymiotów (RR=0,14; 95%CI: 0,09; 0,23; $p < 0,00001$), zmęczenia (RR=0,44; 95%CI: 0,34; 0,58; $p < 0,00001$), zmniejszonej liczby neutrofilii (RR=0,03; 95%CI: 0,01; 0,09; $p < 0,00001$), zaparć (RR=0,19; 95%CI: 0,06; 0,57; $p = 0,003$), zmniejszonej liczby płytek krwi (RR=0,03; 95%CI: 0,01; 0,10; $p < 0,00001$), zmniejszonej liczby białych krwinek (RR=0,04; 95%CI: 0,02; 0,12; $p < 0,00001$), zapalenia jamy ustnej (RR=0,22; 95%CI: 0,11; 0,41; $p < 0,00001$), zaburzenia smaku (RR=0,06; 95%CI: 0,01; 0,49; $p = 0,008$), zwiększonej kreatyniny we krwi (RR=0,19; 95%CI: 0,06; 0,66; $p = 0,009$), bólu stawów (RR=0,57; 95%CI: 0,36; 0,90; $p = 0,016$), astenii (RR=0,44; 95%CI: 0,28; 0,68; $p < 0,001$), leukopenii (RR=0,28; 95%CI: 0,14; 0,55; $p < 0,001$), bólu mięśni (RR=0,39; 95%CI: 0,23; 0,64; $p < 0,001$), neuropatii obwodowej (RR=0,02; 95%CI: 0,00; 0,14; $p < 0,001$) oraz obwodowej neuropatii czuciowej (RR=0,07; 95%CI: 0,02; 0,23; $p < 0,001$),

TRAE 3.-5. stopnia: anemii (RR=0,06; 95%CI: 0,03; 0,13; $p < 0,00001$), nudności (RR=0,09; 95%CI: 0,01; 0,68; $p = 0,02$), neutropenii (RR=0,02; 95%CI: 0,00; 0,11; $p < 0,00001$), małopłytkowości (RR=0,08; 95%CI: 0,01; 0,41; $p = 0,003$), zmniejszonej liczby neutrofilii (RR=0,02; 95%CI: 0,00; 0,11; $p < 0,00001$), zmniejszonej liczby płytek krwi (RR=0,03; 95%CI: 0,00; 0,24; $p = 0,0007$), zmniejszonej liczby białych krwinek (RR=0,03; 95%CI: 0,00; 0,20; $p = 0,0004$) oraz leukopenii (RR=0,05; 95%CI: 0,00; 0,78; $p = 0,033$).

Tab. 76. Porównanie bezpieczeństwa pembrolizumabu z chemioterapią w badaniach KEYNOTE-024 i KEYNOTE-042: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE).

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE)	Badanie	TRAE jakiegokolwiek stopnia									TRAE stopnia 3.-5.								
		pembrolizumab			chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)	pembrolizumab			chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
		n	N	%	n	N	%				n	N	%	n	N	%			
Jakiegokolwiek TRAE	KEY-NOTE-024	113	154	73,4	135	150	90,0	0,82 (0,73; 0,91) p<0,001	-0,17 (-0,25; -0,08) p<0,001	6,02 (3,98; 12,27)	41	154	26,6	80	150	53,3	0,50 (0,37; 0,68) p<0,001	-0,27 (-0,37; -0,16) p<0,001	3,74 (2,68; 6,21)
	KEY-NOTE-042	399	636	62,7	553	615	89,9	0,70 (0,65; 0,74) p<0,001	-0,27 (-0,32; -0,23) p<0,001	3,68 (3,16; 4,40)	113	636	17,8	252	615	41,0	0,43 (0,36; 0,53) p<0,001	-0,23 (-0,28; -0,18) p<0,001	4,31 (3,56; 5,46)
Metaanaliza (random effect model)								0,75 (0,64; 0,87) p<0,0012	-0,23 (-0,33; -0,12) p<0,0001	4,44 (3,05; 8,16)	Metaanaliza (fixed effect model)						0,45 (0,38; 0,53) p<0,00001	-0,24 (-0,28; -0,19) p<0,00001	4,20 (3,54; 5,16)
Anemia	KEY-NOTE-024	8	154	5,2	66	150	44,0	0,12 (0,06; 0,24) p<0,001	-0,39 (-0,47; -0,30) p<0,001	2,58 (2,11; 3,32)	3	154	1,9	29	150	19,3	0,10 (0,03; 0,32) p<0,001	-0,17 (-0,24; -0,11) p<0,001	5,75 (4,15; 9,35)
	KEY-NOTE-042	35	636	5,5	229	615	37,2	0,15 (0,11; 0,21) p<0,001	-0,32 (-0,36; -0,28) p<0,001	3,15 (2,78; 3,63)	4	636	0,6	80	615	13,0	0,05 (0,02; 0,13) p<0,001	-0,12 (-0,15; -0,10) p<0,001	8,08 (6,62; 10,36)
Metaanaliza (fixed effect model)								0,14 (0,10; 0,19) p<0,00001	-0,33 (-0,17; -0,29) p<0,00001	2,92 (2,45; 3,62)	Metaanaliza (fixed effect model)						0,06 (0,03; 0,13) p<0,00001	-0,13 (-0,16; -0,11) p<0,00001	7,18 (5,40; 10,70)
Nudności	KEY-NOTE-024	15	154	9,7	65	150	43,3	0,22 (0,13; 0,38) p<0,001	-0,34 (-0,43; -0,24) p<0,001	2,98 (2,34; 4,10)	0	154	0,0	3	150	2,0	0,14 (0,01; 2,67) p=0,191	-0,02 (-0,05; 0,01) p=0,126	50,00 (21,93; 178,35)
	KEY-NOTE-042	31	636	4,9	184	615	29,9	0,16 (0,11; 0,23) p<0,001	-0,25 (-0,29; -0,21) p<0,001	3,99 (3,44; 4,75)	0	636	0,0	7	615	1,1	0,06 (0,00; 1,13) p=0,060	-0,01 (-0,02; 0,00) p=0,012	87,86 (49,23; 407,72)

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE)	Badanie	TRAE jakiegokolwiek stopnia									TRAE stopnia 3.-5.								
		pembrolizumab			chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)	pembrolizumab			chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
		n	N	%	n	N	%				n	N	%	n	N	%			
Metaanaliza (fixed effect model)								0,18 (0,13; 0,24) p<0,00001	-0,27 (-0,30; -0,23) p<0,00001	3,54 (2,74; 4,97)	Metaanaliza (fixed effect model)			0,09 (0,01; 0,68) p=0,02			-0,01 (-0,02; -0,00) p=0,004	81,19 (48,20; 257,41)	
Łysienie	KEY-NOTE-042	2	636	0,3	136	615	22,1	0,01 (0,004; 0,057) p<0,001	-0,22 (-0,25; -0,18) p<0,001	4,59 (3,98; 5,41)	0	636	0,0	7	615	1,1	0,06 (0,004; 1,126) p=0,060	-0,01 (-0,02; 0,00) p=0,012	87,86 (49,23; 407,72)
Neutropenia	KEY-NOTE-024	1	154	0,6	34	150	22,7	0,03 (0,00; 0,21) p<0,001	-0,22 (-0,29; -0,15) p<0,001	4,54 (3,47; 6,58)	0	154	0,0	20	150	13,3	0,02 (0,00; 0,39) p=0,009	-0,13 (-0,19; -0,08) p<0,001	7,50 (5,30; 12,82)
	KEY-NOTE-042	5	636	0,8	88	615	14,3	0,05 (0,02; 0,13) p<0,001	-0,14 (-0,16; -0,11) p<0,001	7,39 (6,11; 9,37)	1	636	0,2	46	615	7,5	0,02 (0,00; 0,15) p<0,001	-0,07 (-0,09; -0,05) p<0,001	13,66 (10,61; 19,15)
Metaanaliza (fixed effect model)								0,05 (0,02; 0,11) p<0,00001	-0,15 (-0,18; -0,13) p<0,00001	5,82 (3,92; 11,27)	Metaanaliza (fixed effect model)			0,02 (0,004; 0,110) p<0,00001			-0,08 (-0,11; -0,06) p<0,00001	10,22 (6,37; 25,90)	
Zmniejszony apetyt	KEY-NOTE-024	15	154	9,1	39	150	26,0	0,35 (0,20; 0,62) p<0,001	-0,17 (-0,25; -0,09) p<0,001	6,15 (4,05; 12,79)	0	154	0,0	4	150	2,7	0,11 (0,01; 1,99) p=0,135	-0,03 (-0,06; 0,00) p=0,067	-
	KEY-NOTE-042	40	636	6,3	109	615	17,7	0,35 (0,25; 0,50) p<0,001	-0,11 (-0,15; -0,08) p<0,001	8,75 (6,67; 12,70)	5	636	0,8	9	615	1,5	0,54 (0,18; 1,59) p=0,263	-0,01 (-0,02; 0,00) p=0,257	-
Metaanaliza (fixed effect model)								0,36 (0,27; 0,48) p<0,00001	-0,12 (-0,16; -0,09) p<0,00001	8,14 (6,28; 11,56)	Metaanaliza (fixed effect model)			0,39 (0,15; 1,06) p=0,06			-0,01 (-0,02; 0,00) p=0,06	-	
Małopłytkowość	KEY-NOTE-024	0	154	0,0	17	150	11,3	0,03 (0,00; 0,46) p=0,012	-0,11 (-0,17; -)	8,82 (6,05; 16,26)	0	154	0,0	8	150	5,3	0,06 (0,00; 0,98) p=0,049	-0,05 (-0,09; -0,02) p=0,006	18,75 (10,97; 64,51)

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE)	Badanie	TRAE jakiegokolwiek stopnia									TRAE stopnia 3.-5.								
		pembrolizumab			chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)	pembrolizumab			chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
		n	N	%	n	N	%				n	N	%	n	N	%			
									0,06) p<0,001										
	KEY-NOTE-042	3	636	0,5	56	615	9,1	0,05 (0,02; 0,16) p<0,001	-0,09 (-0,11; -0,06) p<0,001	11,58 (9,12; 15,88)	1	636	0,2	10	615	1,6	0,10 (0,01; 0,75) p=0,026	-0,01 (-0,03; 0,00) p=0,006	68,08 (39,77; 236,50)
Metaanaliza (fixed effect model)								0,05 (0,02; 0,13) p<0,00001	-0,09 (-0,11; -0,07) p<0,00001	11,00 (8,91; 14,37)	Metaanaliza (fixed effect model dla RR, random effect model dla RD)					0,08 (0,015; 0,414) p=0,003	-0,03 (-0,07; 0,01) p=0,15	-	
Wymioty	KEY-NOTE-024	4	154	2,6	30	150	20,0	0,13 (0,05; 0,36) p<0,001	-0,17 (-0,24; -0,11) p<0,001	5,75 (4,12; 9,50)	1	154	0,6	1	150	0,7	0,97 (0,06; 15,43) p=0,985	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,985	5775,00 (54,48; 55,53)
	KEY-NOTE-042	15	636	2,4	97	615	15,8	0,15 (0,09; 0,25) p<0,001	-0,13 (-0,17; -0,10) p<0,001	7,45 (6,05; 9,71)	0	636	0,0	2	615	0,3	0,19 (0,01; 4,02) p=0,289	0,00 (-0,01; 0,00) p=0,244	307,50 (114,63; 450,56)
Metaanaliza (fixed effect model)								0,14 (0,09; 0,23) p<0,00001	-0,14 (-0,17; -0,11) p<0,00001	7,05 (5,79; 9,02)	Metaanaliza (fixed effect model)					0,42 (0,06; 2,80) p=0,37	-0,00 (-0,01; 0,00) p=0,36	-	
Zmęczenie	KEY-NOTE-024	16	154	10,4	43	150	28,7	0,36 (0,21; 0,61) p<0,001	-0,18 (-0,27; -0,10) p<0,001	5,47 (3,71; 10,44)	2	154	1,3	5	150	3,3	0,39 (0,08; 1,98) p=0,255	-0,02 (-0,05; 0,01) p=0,239	-
	KEY-NOTE-042	50	636	7,9	102	615	16,6	0,47 (0,34; 0,65) p<0,001	-0,09 (-0,12; -0,05) p<0,001	11,46 (8,11; 19,55)	3	636	0,5	8	615	1,3	0,36 (0,10; 1,36) p=0,133	-0,01 (-0,02; 0,00) p=0,119	-
Metaanaliza (fixed effect model)								0,44 (0,34; 0,58) p<0,00001	-0,11 (-0,14; -0,07) p<0,00001	7,90 (4,55; 29,77)	Metaanaliza (fixed effect model)					0,37 (0,13; 1,04) p=0,06	-0,01 (-0,02; 0,00) p=0,05	-	

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE)	Badanie	TRAE jakiegokolwiek stopnia									TRAE stopnia 3.-5.								
		pembrolizumab			chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)	pembrolizumab			chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
		n	N	%	n	N	%				n	N	%	n	N	%			
Zmniejszona liczba neutrofilii	KEY-NOTE-024	0	154	0,0	20	150	13,3	0,02 (0,00; 0,39) p=0,009	-0,13 (-0,19; -0,08) p<0,001	7,50 (5,30; 12,82)	0	154	0,0	6	150	4,0	0,07 (0,00; 1,32) p=0,077	-0,04 (-0,07; -0,01) p=0,020	-
	KEY-NOTE-042	3	636	0,3	86	615	14,0	0,02 (0,01; 0,09) p<0,001	-0,14 (-0,16; -0,11) p<0,001	7,40 (6,13; 9,33)	0	636	0,0	54	615	8,8	0,01 (0,00; 0,14) p=0,001	-0,09 (-0,11; -0,07) p<0,001	-
Metaanaliza (fixed effect model)							0,03 (0,011; 0,093) p<0,00001	-0,13 (-0,16; -0,11) p<0,00001	7,42 (6,26; 9,11)	Metaanaliza (fixed effect model)						0,02 (0,002; 0,114) p<0,00001	-0,08 (-0,10; -0,06) p<0,00001	15,27 (8,80; 57,65)	
Zaparcia	KEY-NOTE-024	6	154	3,9	17	150	11,3	0,34 (0,14; 0,85) p=0,020	-0,07 (-0,13; -0,02) p=0,014	13,45 (7,49; 66,02)								nd.*	
	KEY-NOTE-042	8	636	1,3	68	615	11,1	0,11 (0,06; 0,23) p<0,001	-0,10 (-0,12; -0,07) p<0,001	10,21 (8,05; 13,94)									
Metaanaliza (random effect model)							0,19 (0,06; 0,57) p=0,003	-0,09 (-0,12; -0,07) p<0,00001	10,63 (8,47; 14,26)	Metaanaliza						n/a			
Zmniejszona liczba płytek krwi	KEY-NOTE-024	0	154	0,0	18	150	12,0	0,03 (0,00; 0,43) p=0,011	-0,12 (-0,17; -0,07) p<0,001	8,33 (5,78; 14,94)	0	154	0,0	9	150	6,0	0,05 (0,00; 0,87) p=0,040	-0,06 (-0,10; -0,02) p=0,003	16,67 (10,03; 49,37)
	KEY-NOTE-042	2	636	0,3	64	615	10,4	0,03 (0,01; 0,12) p<0,001	-0,10 (-0,13; -0,08) p<0,001	9,91 (7,97; 13,09)	0	636	0,0	20	615	3,3	0,02 (0,00; 0,39) p=0,009	-0,03 (-0,05; -0,02) p<0,001	30,75 (21,34; 54,98)
Metaanaliza (fixed effect model)							0,03 (0,008; 0,103) p<0,00001	-0,10 (-0,13; -0,08) p<0,00001	9,59 (7,90; 12,19)	Metaanaliza (fixed effect model)						0,03 (0,005; 0,254) p<0,0017	-0,04 (-0,05; -0,02) p<0,00001	24,91 (15,38; 65,53)	

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE)	Badanie	TRAE jakiegokolwiek stopnia									TRAE stopnia 3.-5.								
		pembrolizumab			chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)	pembrolizumab			chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
		n	N	%	n	N	%				n	N	%	n	N	%			
Zmniejszona liczba białych krwinek	KEY-NOTE-024	1	154	0,6	16	150	10,7	0,06 (0,01; 0,45) p=0,006	-0,10 (-0,15; -0,05) p<0,001	9,98 (6,61; 20,34)	0	154	0,0	3	150	2,0	0,14 (0,01; 2,67) p=0,191	-0,02 (-0,05; 0,01) p=0,126	50,00 (21,93; 178,35)
	KEY-NOTE-042	3	636	0,5	71	615	11,5	0,04 (0,01; 0,13) p<0,001	-0,11 (-0,14; -0,08) p<0,001	9,03 (7,32; 11,78)	0	636	0,0	32	615	5,2	0,01 (0,00; 0,24) p=0,003	-0,05 (-0,07; -0,03) p<0,001	19,22 (14,32; 29,20)
Metaanaliza (fixed effect model)							0,04 (0,02; 0,12) p<0,00001	-0,11 (-0,13; -0,09) p<0,00001	9,21 (7,60; 11,69)	Metaanaliza (fixed effect model)						0,03 (0,004; 0,196) p<0,0014	-0,05 (-0,06; -0,03) p<0,00001	26,81 (14,34; 206,66)	
Biegunka	KEY-NOTE-024	22	154	14,3	20	150	13,3	1,07 (0,61; 1,88) p=0,810	0,01 (-0,07; 0,09) p=0,810	105,00 (14,70; 11,48)	6	154	3,9	2	180	1,3	2,92 (0,60; 14,25) p=0,185	0,03 (-0,01; 0,06) p=0,110	-
	KEY-NOTE-042	34	636	5,3	46	615	7,5	0,71 (0,47; 1,10) p=0,125	-0,02 (-0,05; 0,01) p=0,124	46,87 (20,62; 171,62)	5	636	0,8	1	615	0,2	4,83 (0,57; 41,27) p=0,150	0,01 (0,00; 0,01) p=0,106	-
Metaanaliza (fixed effect model)							0,82 (0,59; 1,16) p=0,26	-0,02 (-0,04; 0,01) p=0,26	-	Metaanaliza (fixed effect model dla RR, random effect model dla RD)						3,98 (1,11; 14,24) p=0,03	0,01 (-0,01; 0,04) p=0,31	-	
Zapalenie jamy ustnej	KEY-NOTE-024	4	154	2,6	18	150	12,0	0,22 (0,08; 0,62) p=0,005	-0,09 (-0,15; -0,04) p=0,001	10,64 (6,59; 27,57)	0	154	0,0	2	150	1,3	0,19 (0,01; 4,03) p=0,290	-0,01 (-0,04; 0,01) p=0,240	-
	KEY-NOTE-042	7	636	1,1	31	615	5,0	0,22 (0,10; 0,49) p<0,001	-0,04 (-0,06; -0,02) p<0,001	25,38 (17,09; 49,26)									
Metaanaliza (fixed effect model)							0,22 (0,11; 0,41) p<0,00001	-0,05 (-0,07; -0,03) p<0,00001	16,58 (8,69; 179,01)	Metaanaliza									n/a

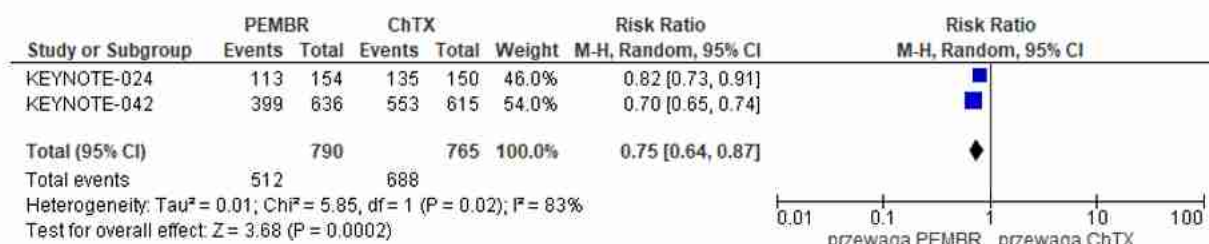
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE)	Badanie	TRAE jakiegokolwiek stopnia									TRAE stopnia 3.-5.									
		pembrolizumab			chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)	pembrolizumab			chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)	
		n	N	%	n	N	%				n	N	%	n	N	%				
TRAE prowadzące do zgonu	KEY-NOTE-024	1	154	0,6	3	150	2,0	0,32 (0,03; 3,09) p=0,328	-0,01 (-0,04; 0,01) p=0,304	-	1	154	0,6	3	150	2,0	0,32 (0,03; 3,09) p=0,328	-0,01 (-0,04; 0,01) p=0,304	-	
	KEY-NOTE-042	13	636	2,0	14	615	2,3	0,90 (0,43; 1,89) p=0,777	0,00 (-0,02; 0,01) p=0,778	-	13	636	2,0	14	615	2,3	0,90 (0,43; 1,89) p=0,777	0,00 (-0,02; 0,01) p=0,778	-	
Metaanaliza (fixed effect model)							0,80 (0,40; 1,61) p=0,53	-0,00 (-0,02; 0,01) p=0,53	-	Metaanaliza (fixed effect model)						0,80 (0,40; 1,61) p=0,53	-0,00 (-0,02; 0,01) p=0,53	-		
TRAE prowadzące do przerwania leczenia	KEY-NOTE-024	11	154	7,1	16	150	10,7	0,67 (0,32; 1,40) p=0,284	-0,04 (-0,10; 0,03) p=0,280	-	8	154	5,2	9	150	6,0	0,87 (0,34; 2,18) p=0,760	-0,01 (-0,06; 0,04) p=0,760	-	
	KEY-NOTE-042	57	636	9,0	58	615	9,4	0,95 (0,67; 1,35) p=0,774	0,00 (-0,04; 0,03) p=0,774	-	48	636	7,5	43	615	7,0	1,08 (0,73; 1,60) p=0,705	0,01 (-0,02; 0,03) p=0,705	-	
Metaanaliza (fixed effect model)							0,89 (0,65; 1,22) p=0,47	-0,01 (-0,04; 0,02) p=0,47	-	Metaanaliza (fixed effect model)						1,04 (0,72; 1,50) p=0,82	0,00 (-0,02; 0,03) p=0,82	-		
Zaburzenia smaku	KEY-NOTE-024	1	154	0,6	15	150	10,0	0,06 (0,01; 0,49) p=0,008	-0,09 (-0,14; -0,04) p<0,001	10,69 (6,98; 22,81)										nd.*
Zwiększona kreatynina we krwi	KEY-NOTE-024	3	154	1,9	15	150	10,0	0,19 (0,06; 0,66) p=0,009	-0,08 (-0,13; -0,03) p=0,003	12,42 (7,50; 36,00)	0	154	0,0	1	150	0,7	0,32 (0,01; 7,91) p=0,490	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,472		
Gorączka	KEY-NOTE-024	16	154	10,4	8	150	5,3	1,95 (0,86; 4,42) p=0,110	0,05 (-0,01; 0,11) p=0,099	-										nd.*

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE)	Badanie	TRAE jakiegokolwiek stopnia									TRAE stopnia 3.-5.								
		pembrolizumab			chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)	pembrolizumab			chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
		n	N	%	n	N	%				n	N	%	n	N	%			
Poważne TRAE	KEY-NOTE-024	33	154	21,4	31	150	20,7	1,04 (0,67; 1,60) p=0,871	0,01 (-0,08; 0,10) p=0,871	-	29	154	18,8	29	150	19,3	0,97 (0,61; 1,55) p=0,911	-0,01 (-0,09; 0,08) p=0,911	-
Ból stawów	KEY-NOTE-042	27	636	4,2	46	615	7,5	0,57 (0,36; 0,90) p=0,016	-0,03 (-0,06; -0,01) p<0,015	30,92 (17,13; 158,50)	nd.*								
Astenia	KEY-NOTE-042	27	636	4,2	60	615	9,8	0,44 (0,28; 0,68) p<0,001	-0,06 (-0,08; -0,03) p<0,000	18,15 (12,00; 37,17)	3	636	0,5	10	615	1,6	0,29 (0,08; 1,05) p=0,059	-0,01 (-0,02; 0,00) p=0,046	-
Nadczynność tarczycy	KEY-NOTE-042	37	636	5,8	1	615	0,2	35,78 (4,92; 259,97) p<0,001	0,06 (0,04; 0,08) p<0,000	17,68 (13,33; 26,26)	1	636	0,2	0	615	0,0	2,90 (0,12; 71,08) p=0,514	0,00 (0,00; 0,01) p=0,482	-
Niedoczynność tarczycy	KEY-NOTE-042	69	636	10,8	2	615	0,3	33,36 (8,21; 135,49) p<0,001	0,11 (0,08; 0,13) p<0,000	9,50 (7,70; 12,40)	1	636	0,2	0	615	0,0	2,90 (0,12; 71,08) p=0,514	0,00 (0,00; 0,01) p=0,482	-
Zwiększona aminotransferaza alaninowa	KEY-NOTE-042	45	636	7,1	53	615	8,6	0,82 (0,56; 1,20) p=0,311	-0,02 (-0,05; 0,01) p=0,311	-	9	636	1,4	5	615	0,8	1,74 (0,59; 5,16) p=0,318	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,309	-
Zwiększona aminotransferaza asparaginianowa	KEY-NOTE-042	41	636	6,4	42	615	6,8	0,94 (0,62; 1,43) p=0,786	0,00 (-0,03; 0,02) p=0,786	-	4	636	0,6	2	615	0,3	1,93 (0,36; 10,52) p=0,445	0,00 (0,00; 0,01) p=0,434	-
Leukopenia	KEY-NOTE-042	10	636	1,6	35	615	5,7	0,28 (0,14; 0,55) p<0,001	-0,04 (-0,06; -0,02) p<0,001	24,28 (16,16; 48,83)	0	636	0,0	10	615	1,6	0,05 (0,00; 0,78) p=0,033	-0,02 (-0,03; -0,01) p=0,002	61,50 (37,44; 172,14)
Ból mięśni	KEY-NOTE-042	20	636	3,1	50	615	8,1	0,39 (0,23; 0,64) p<0,001	-0,05 (-0,08; -0,02) p<0,001	20,06 (13,27; 41,07)	1	636	0,2	0	615	0,0	2,90 (0,12; 71,08) p=0,514	0,00 (0,00; 0,01) p=0,482	-

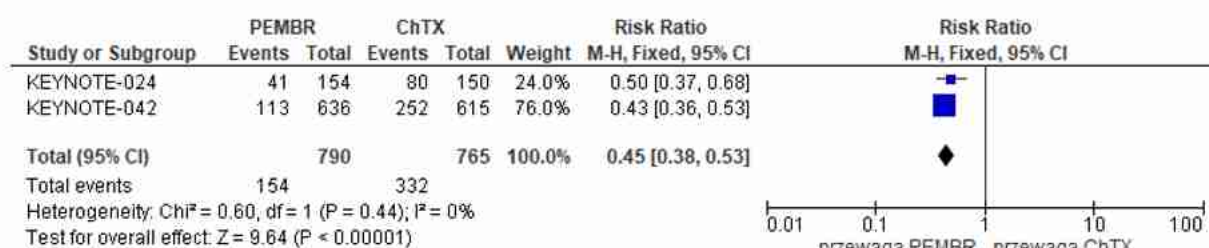
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE)	Badanie	TRAE jakiegokolwiek stopnia									TRAE stopnia 3.-5.								
		pembrolizumab			chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)	pembrolizumab			chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
		n	N	%	n	N	%				n	N	%	n	N	%			
Neuropatia obwodowa	KEY-NOTE-042	1	636	0,2	50	615	8,1	0,02 (0,003; 0,140) p<0,001	-0,08 (- 0,10; - 0,06) p<0,001	12,54 (9,85; 17,27)	0	636	0,0	5	615	0,8	0,09 (0,005; 1,587) p=0,099	-0,01 (-0,02; 0,00) p=0,040	-
Obwodowa neuropatia czuciowa	KEY-NOTE-042	3	636	0,5	41	615	6,7	0,07 (0,02; 0,23) p<0,001	-0,06 (- 0,08; - 0,04) p<0,001	16,14 (12,14; 24,08)	0	636	0,0	6	615	1,0	0,07 (0,004; 1,318) p=0,076	-0,01 (-0,02; 0,00) p=0,022	-
Zapalenie płuc (termin ogólny; <i>pneumonitis</i>)	KEY-NOTE-042	43	636	6,8	0	615	0,0	84,13 (5,19; 1363,66) p=0,002	0,07 (0,05; 0,09) p<0,001	14,79 (11,45; 20,88)	20	636	3,1	0	615	0,0	39,65 (2,40; 654,14) p=0,010	0,03 (0,02; 0,05) p=0,000	31,80 (22,06; 56,95)
Świąd	KEY-NOTE-042	46	636	7,2	15	615	2,4	2,97 (1,67; 5,25) p<0,001	0,05 (0,02; 0,07) p<0,001	20,86 (13,99; 40,98)	2	636	0,3	0	615	0,0	4,84 (0,23; 100,52) p=0,309	0,00 (0,00; 0,01) p=0,249	-
Wysypka	KEY-NOTE-042	46	636	7,2	27	615	4,4	1,65 (1,04; 2,62) p=0,034	0,03 (0,00; 0,05) p=0,031	35,18 (18,43; 386,23)	3	636	0,5	0	615	0,0	6,77 (0,35; 130,79) p=0,206	0,00 (0,00; 0,01) p=0,134	-

nd.* - w badaniu KEYNOTE-024 i/lub KEYNOTE-042 zarówno w grupie pembrolizumabu, jak i chemioterapii, nie odnotowano wystąpienia poszczególnych zdarzeń 3.-5. stopnia;
n/a - nie do oszacowania

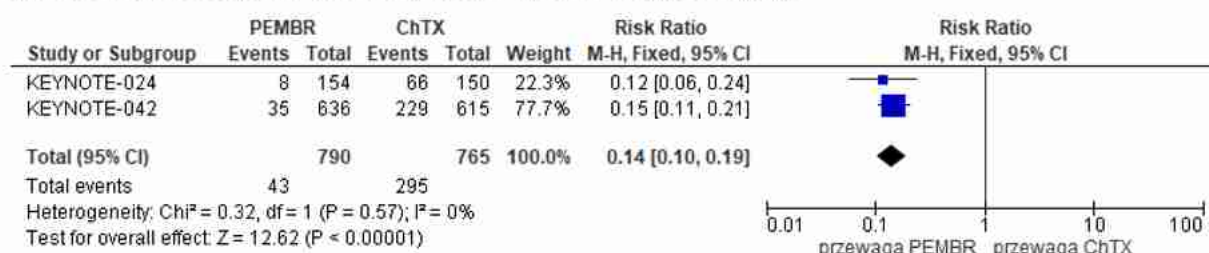
Ryc. 22. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: jakiegokolwiek TRAE jakiegokolwiek stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).



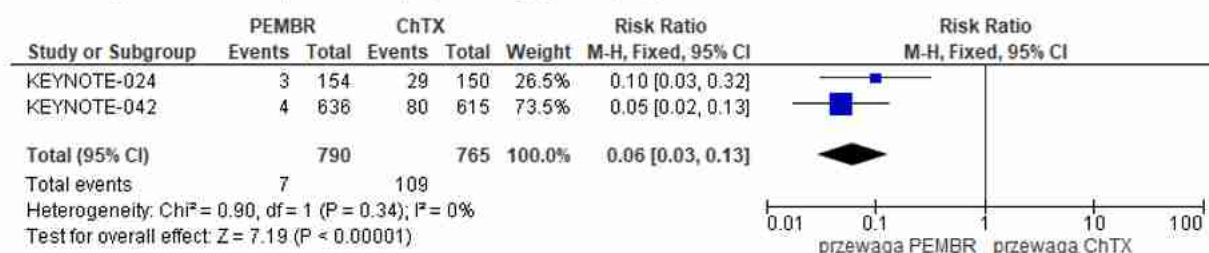
Ryc. 23. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: jakiegokolwiek TRAE 3.-5. stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).



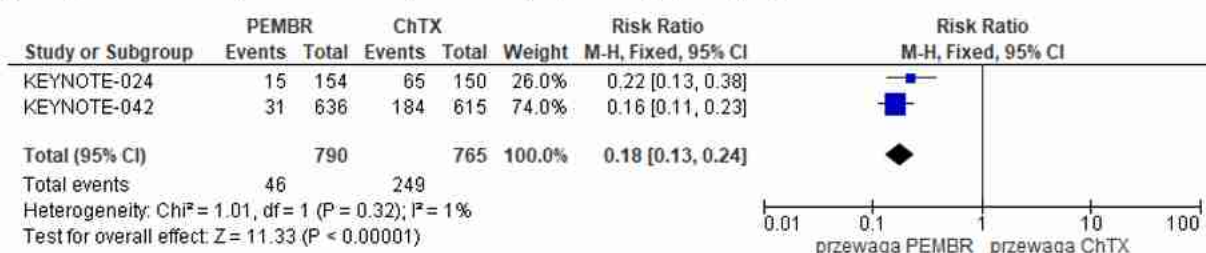
Ryc. 24. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: anemia jakiegokolwiek stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).



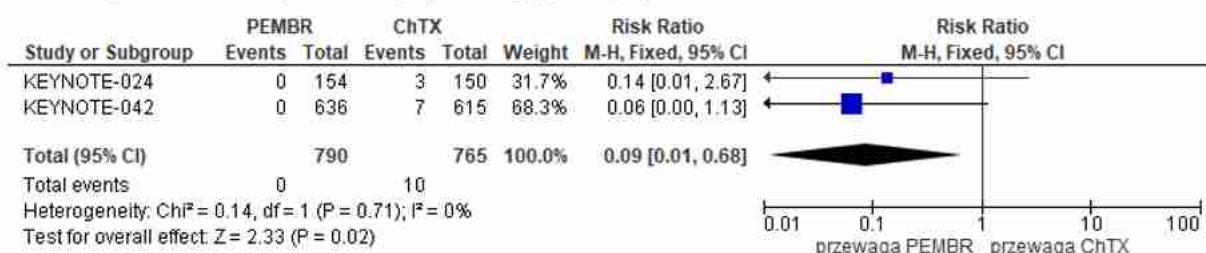
Ryc. 25. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: anemia 3.-5. stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).



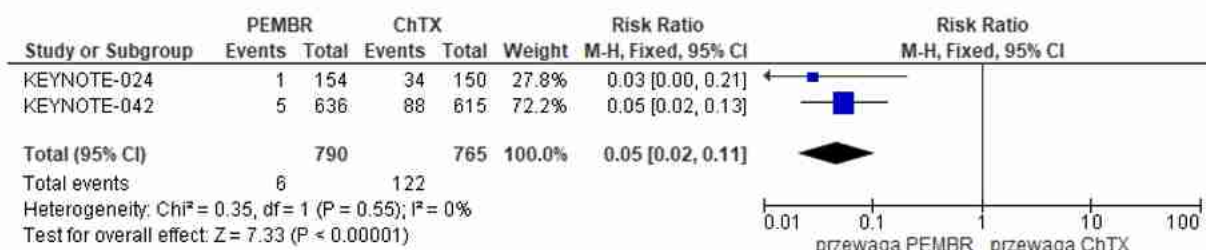
Ryc. 26. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: nudności jakiegokolwiek stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).



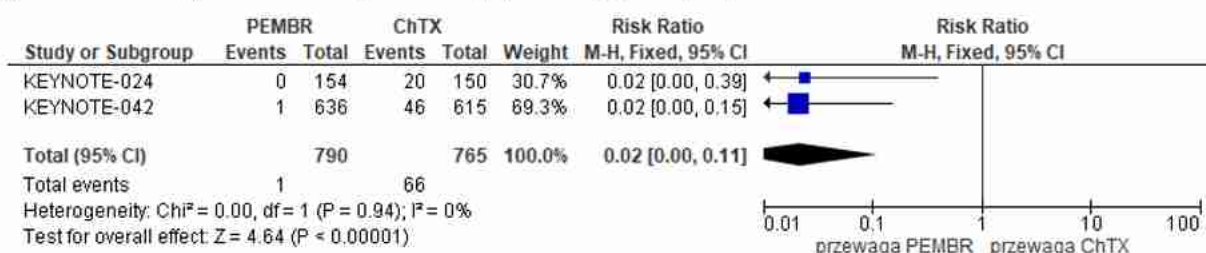
Ryc. 27. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: nudności 3.-5. stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).



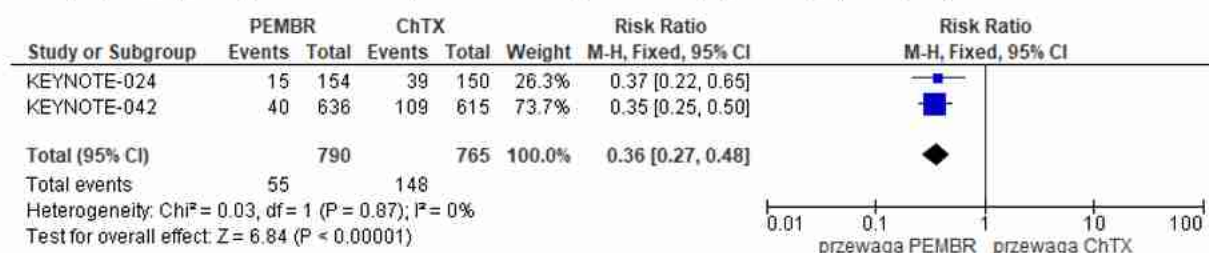
Ryc. 28. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: neutropenia jakiegokolwiek stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).



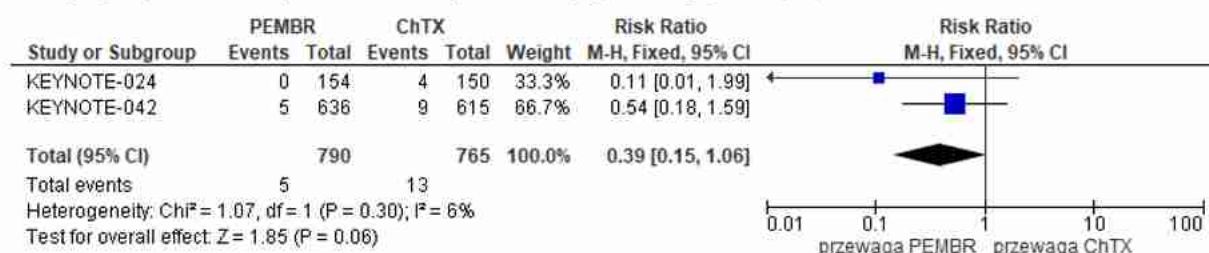
Ryc. 29. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: neutropenia 3.-5. stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).



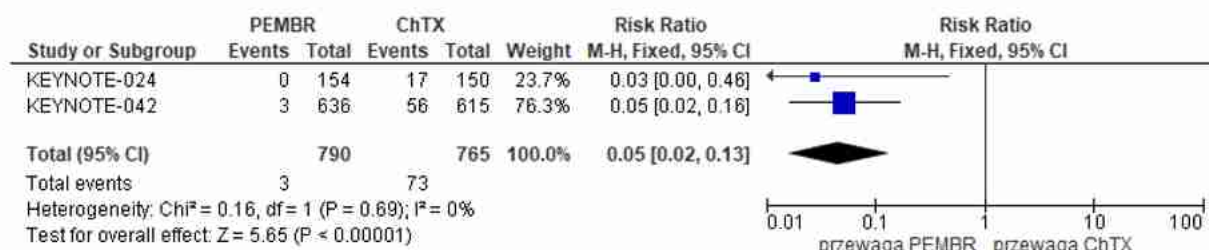
Ryc. 30. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: zmniejszony apetyt jakiegokolwiek stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).



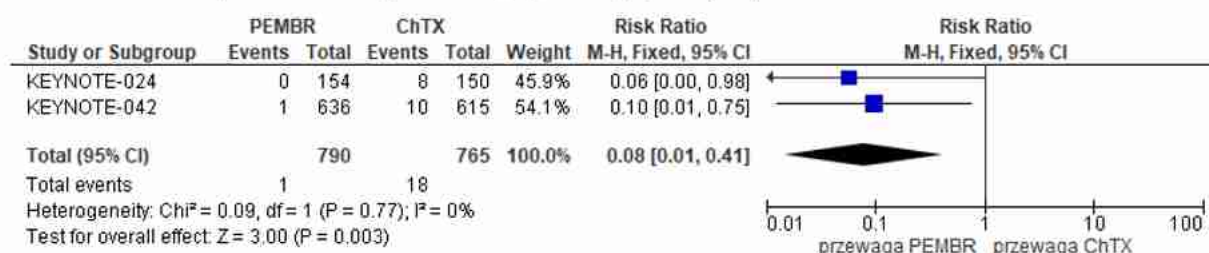
Ryc. 31. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: zmniejszony apetyt 3.-5. stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).



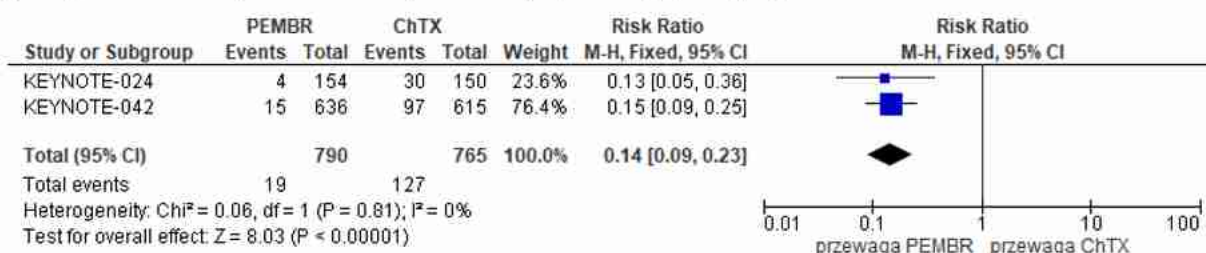
Ryc. 32. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: małopłytkowość jakiegokolwiek stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).



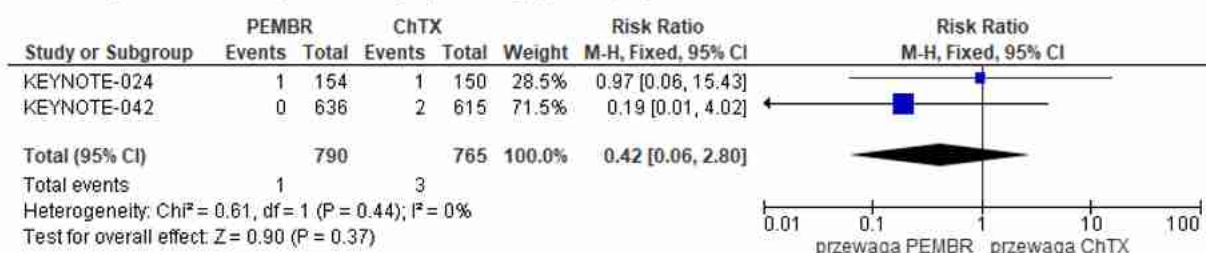
Ryc. 33. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: małopłytkowość 3.-5. stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).



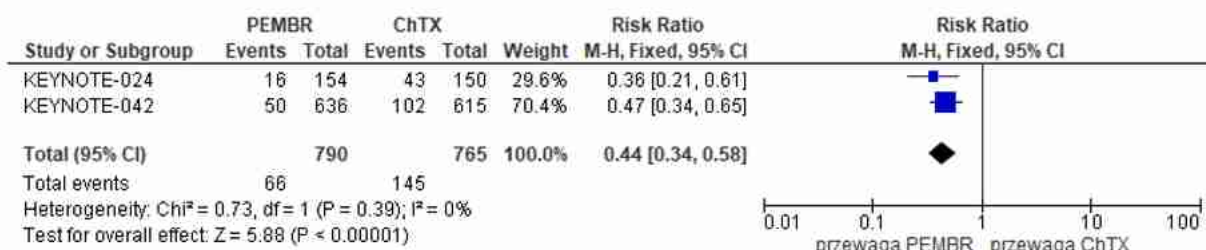
Ryc. 34. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: wymioty jakiegokolwiek stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).



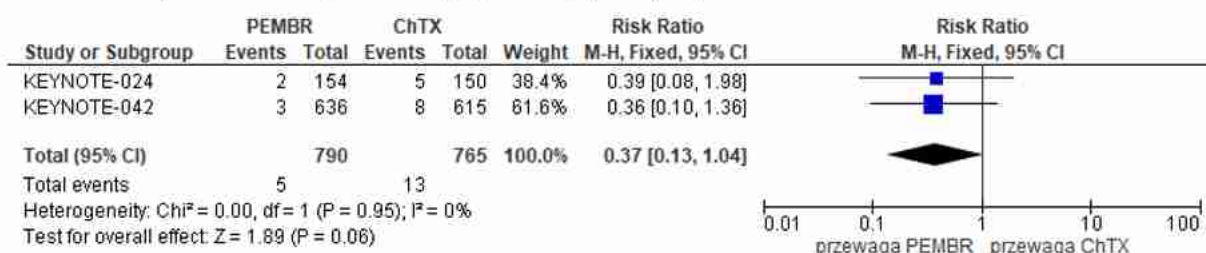
Ryc. 35. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: wymioty 3.-5. stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).



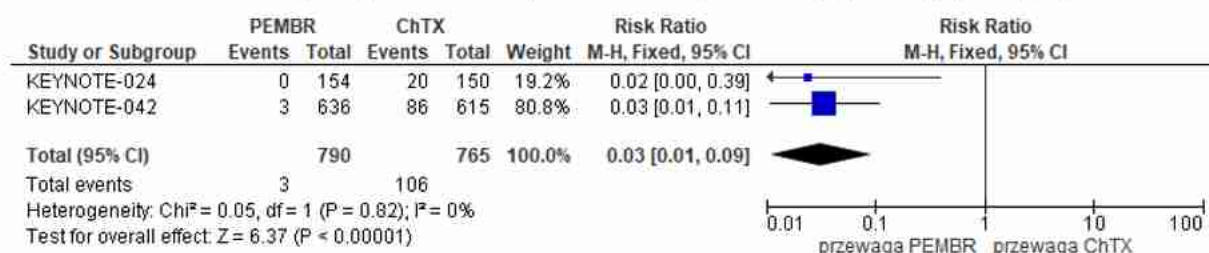
Ryc. 36. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: zmęczenie jakiegokolwiek stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).



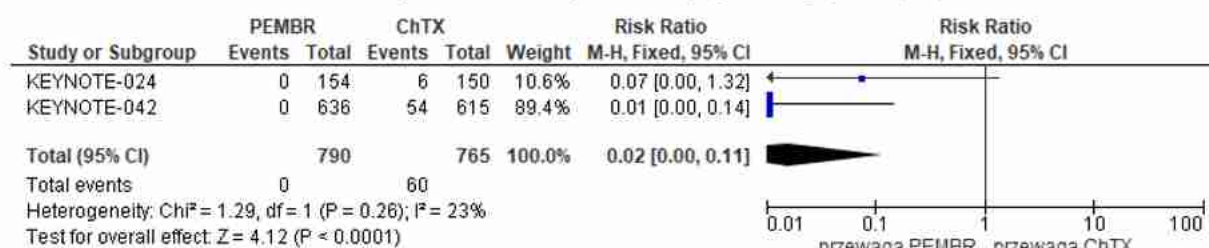
Ryc. 37. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: zmęczenie 3.-5. stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).



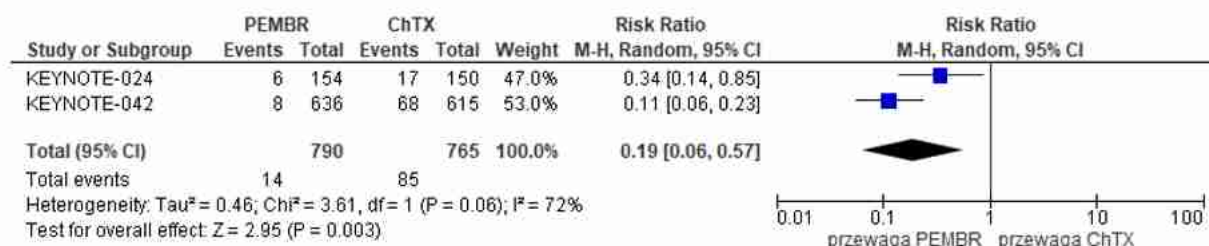
Ryc. 38. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: zmniejszona liczba neutrofilii jakiegokolwiek stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).



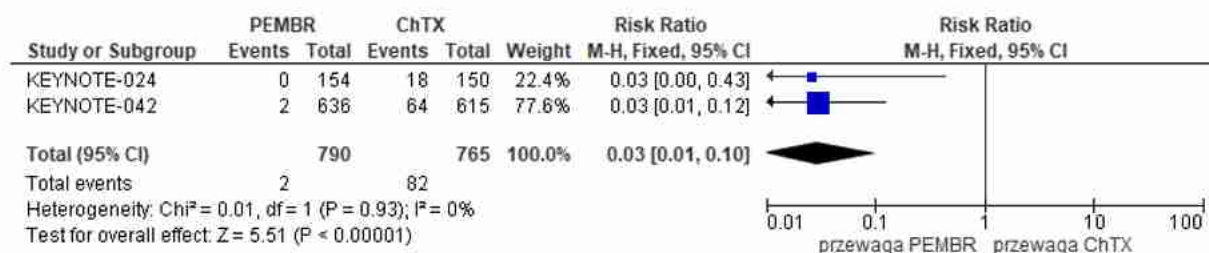
Ryc. 39. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: zmniejszona liczba neutrofilii 3.-5. stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).



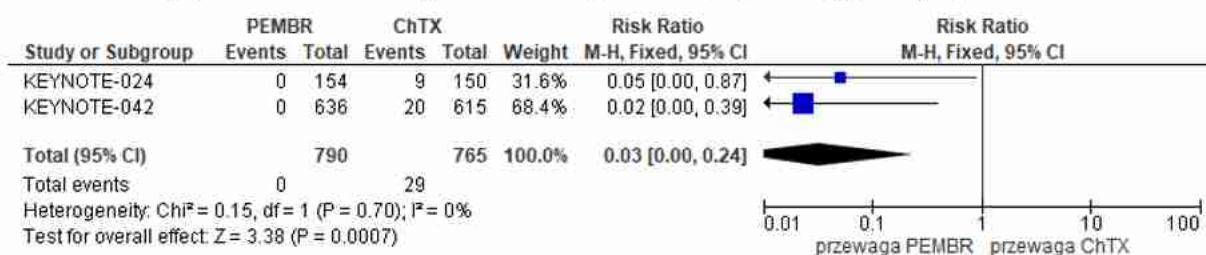
Ryc. 40. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: zaparcia jakiegokolwiek stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).



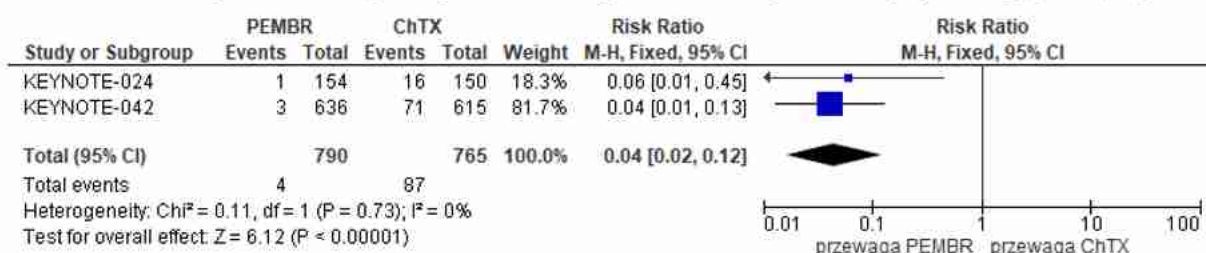
Ryc. 41. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: zmniejszona liczba płytek krwi jakiegokolwiek stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).



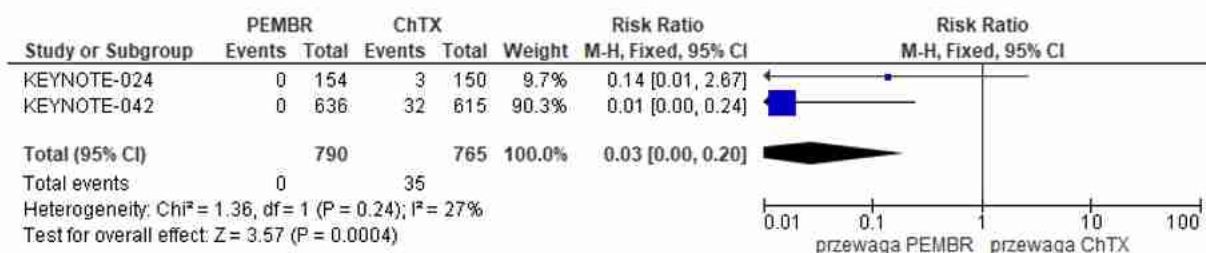
Ryc. 42. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: zmniejszona liczba płytek krwi 3.-5. stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).



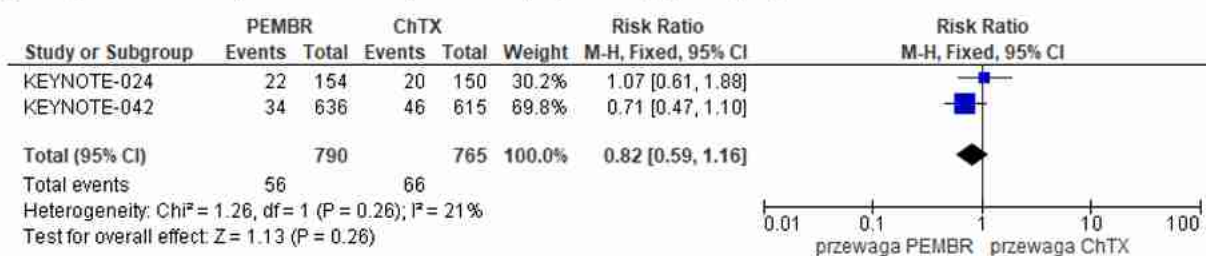
Ryc. 43. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: zmniejszona liczba białych krwinek jakiegokolwiek stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).



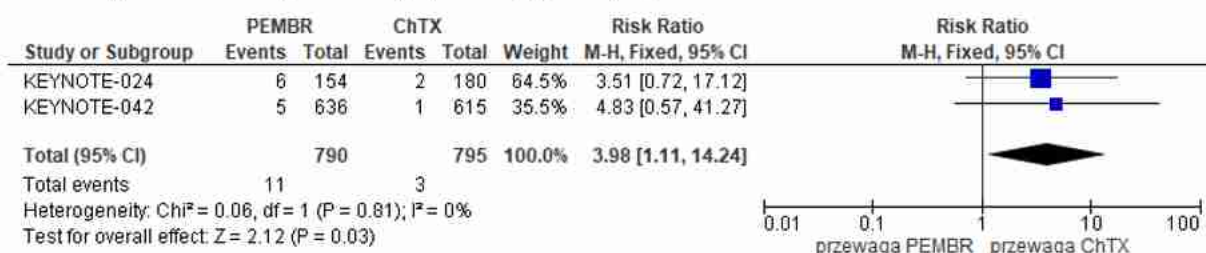
Ryc. 44. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: zmniejszona liczba białych krwinek 3.-5. stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).



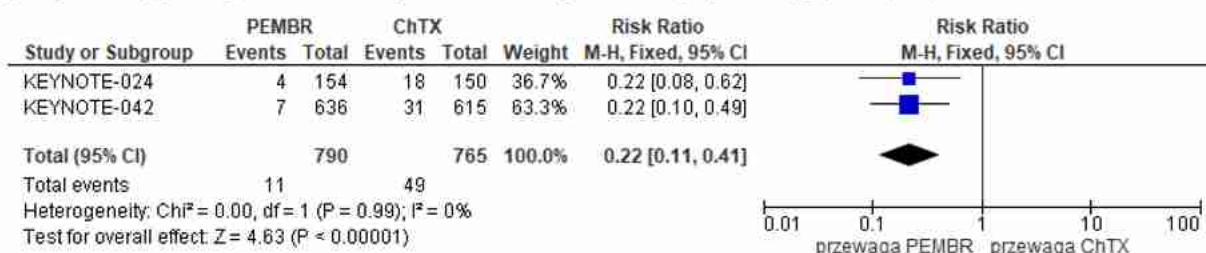
Ryc. 45. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: biegunka jakiegokolwiek stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).



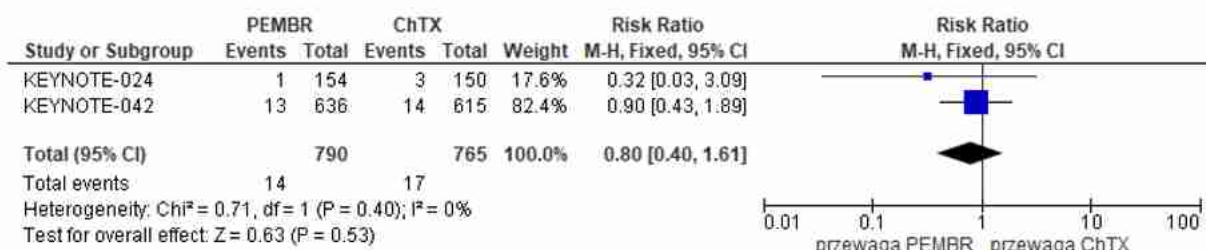
Ryc. 46. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: biegunka 3.-5. stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).



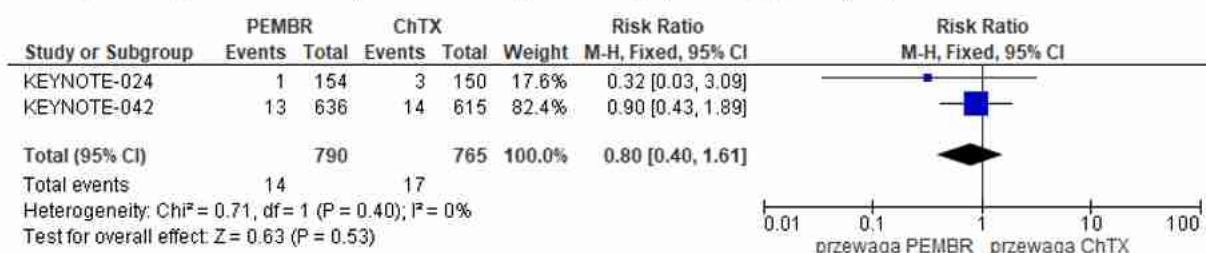
Ryc. 47. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: zapalenie jamy ustnej jakiegokolwiek stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).



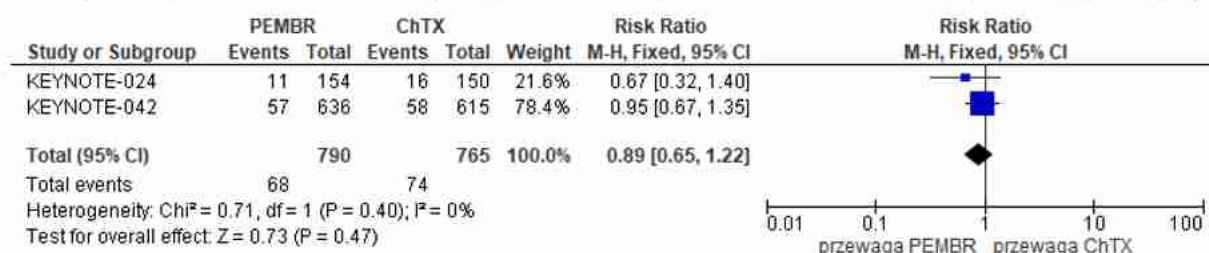
Ryc. 48. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: TRAE prowadzące do zgonu jakiegokolwiek stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).



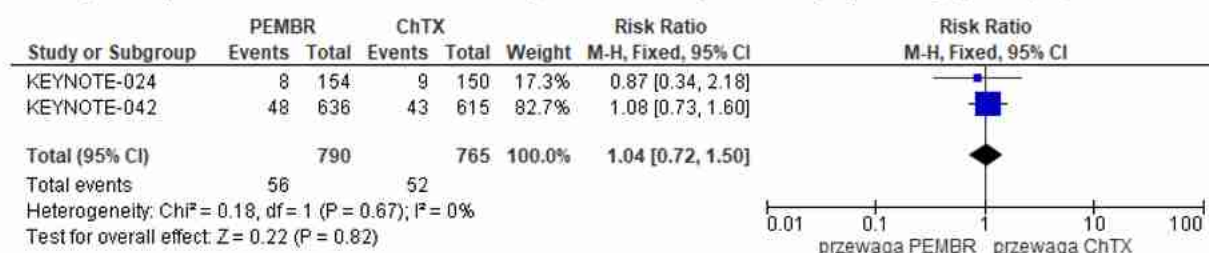
Ryc. 49. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: TRAE prowadzące do zgonu 3.-5. stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).



Ryc. 50. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: TRAE prowadzące do przerwania leczenia jakiegokolwiek stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).



Ryc. 51. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: TRAE prowadzące do przerwania leczenia 3.-5. stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).



8.14.9.2 Zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym

W tabeli Tab. 77 zestawiono częstość występowania zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym (ang. *immune-related adverse events*, irAE; KEYNOTE-024) i zdarzeń niepożądanych będących przedmiotem zainteresowania (ang. *adverse events of interest*; KEYNOTE-042), wśród których wyróżniono reakcje na wlew i zdarzenia o podłożu immunologicznym. Odnotowane zdarzenia niepożądane przedstawiono wraz z uwzględnieniem stopnia nasilenia objawów.

W badaniu KEYNOTE-024, wystąpienie zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym odnotowano u 45 z 154 (29,2%) pacjentów leczonych pembrolizumabem, w tym 9,7% chorych doświadczyło zdarzeń 3.-5. stopnia. Wśród chorych otrzymujących chemioterapię, 7 z 150 (4,7%) pacjentów doświadczyło irAE, a 0,7% chorych irAE 3.-5. stopnia. W badaniu nie odnotowano irAE 5. stopnia. W badaniu KEYNOTE-042, zdarzenia niepożądane będące przedmiotem zainteresowania wystąpiły u 177 z 636 (27,8%) pacjentów w grupie pembrolizumabu (u 8% chorych zdarzenia 3.-5. stopnia) i 44 z 615 (7,2%) w grupie chemioterapii (u 1,5% pacjentów zdarzenia 3.-5. stopnia).

Metaanaliza wyników badań KEYNOTE-024 i KEYNOTE-042 dotyczących reakcji na wlew wykazała brak istotnej różnicy pomiędzy grupą pembrolizumabu, a chemioterapii (RR=1,01; 0,12; 8,80; p=0,99), jednak dane charakteryzowały się znaczącą heterogenicznością (I²=85%).

Leczenie pembrolizumabem w porównaniu do chemioterapii wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia:

- jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego będącego przedmiotem zainteresowania zarówno 3.-5. stopnia (RR=5,48; 95%CI: 2,72; 11,03; p<0,001), jak i jakiegokolwiek stopnia (RR=3,89; 95%CI: 2,85; 5,31; p<0,001),

- **irAE jakiegokolwiek stopnia nasilenia:** jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego o podłożu immunologicznym (RR=6,26; 95%CI: 2,92; 13,44; p<0,001), niedoczynności tarczycy (RR=8,01; 95%CI: 4,32; 14,85; p<0,00001), zapalenia płuc (RR=15,01; 95%CI: 5,49; 41,07; p<0,00001), nadczynności tarczycy (RR=8,24; 95%CI: 3,56; 19,08; p<0,00001), ciężkiej reakcji skórnej (RR=8,33; 95%CI: 2,26; 30,74; p=0,001), zapalenia tarczycy (RR=14,55; 95%CI: 1,93; 109,89; p=0,009), zapalenia okrężnicy (RR=4,07; 95%CI: 1,03; 16,10; p=0,05) oraz zapalenia wątroby (RR=18,37; 95%CI: 1,07; 315,02; p=0,045),
- **irAE 3.-5. stopnia:** jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego związanego o podłożu immunologicznym (RR=14,61; 95%CI: 1,95; 109,23; p=0,009), zapalenia płuc (RR=12,60; 95%CI: 3,00; 52,97; p<0,0005) oraz ciężkiej reakcji skórnej (RR=11,31; 95%CI: 2,14; 59,72; p=0,004; Tab. 77).

W badaniu KEYNOTE-024, wśród irAE 3.-5. stopnia, w żadnej z badanych grup nie odnotowano wystąpienia niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy, reakcji na wlew, zapalenia tarczycy oraz zapalenia mięśni (Reck 2016). W badaniu KEYNOTE-042, wśród zdarzeń niepożądanych 3.-5. stopnia będących przedmiotem zainteresowania, w żadnej z badanych grup nie odnotowano zapalenia tarczycy oraz zapalenia trzustki (Mok 2019).

Tab. 77. Porównanie bezpieczeństwa pembrolizumabu z chemioterapią w badaniach KEYNOTE-024 i KEYNOTE-042: zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (irAE) oraz zdarzenia niepożądane będące przedmiotem zainteresowania.

Zdarzenia niepożądane	Badanie*^	AE jakiegokolwiek stopnia									AE stopnia 3.-5.								
		pembrolizumab			chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)	pembrolizumab			chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
		n	N	%	n	N	%				n	N	%	n	N	%			
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane związane o podłożu immunologicznym (irAE)	KEYNOTE-024	45	154	29,2	7	150	4,7	6,26 (2,92; 13,44) p<0,001	0,25 (0,17; 0,32) p<0,001	4,07 (3,08; 6,02)	15	154	9,7	1	150	0,7	14,61 (1,95; 109,23) p=0,009	0,09 (0,04; 0,14) p<0,001	11,02 (7,18; 23,74)
Jakiegokolwiek zdarzenia będące przedmiotem zainteresowania	KEYNOTE-042	177	636	27,8	44	615	7,2	3,89 (2,85; 5,31) p<0,001	0,21 (0,17; 0,25) p<0,001	4,84 (4,05; 6,01)	51	636	8,0	9	615	1,5	5,48 (2,72; 11,03) p<0,001	0,07 (0,04; 0,09) p<0,001	15,25 (11,27; 23,58)
Niedoczynność tarzczy	KEYNOTE-024	14	154	9,1	2	150	1,3	6,82 (1,58; 29,49) p=0,010	0,08 (0,03; 0,13) p=0,002	12,89 (7,90; 34,96)	nd.*								
	KEYNOTE-042	77	636	12,1	9	615	1,5	8,27 (4,18; 16,35) p<0,001	0,11 (0,08; 0,13) p<0,001	9,40 (7,49; 12,60)	1	636	0,2	0	615	0,0	2,90 (0,12; 71,08) p=0,514	0,00 (0,00; 0,01) p=0,482	-
Metaanaliza (fixed effect model)								8,01 (4,32; 14,85) p<0,00001	0,10 (0,08; 0,12) p<0,00001	10,05 (8,08; 13,31)	n/a								
Zapalenie płuc	KEYNOTE-024	9	154	5,8	1	150	0,7	8,77 (1,12; 68,35) p=0,038	0,05 (0,01; 0,09) p=0,010	19,31 (10,98; 79,98)	4	154	2,6	1	150	0,7	3,90 (0,44; 34,46) p=0,221	-	-
	KEYNOTE-042	53	636	8,3	3	615	0,5	17,08 (5,37; 54,38) p<0,001	0,08 (0,06; 0,10) p<0,001	12,75 (9,94; 17,77)	22	636	3,5	1	615	0,2	21,27 (2,88; 157,35) p=0,003	0,03 (0,02; 0,05) p<0,001	30,34 (21,04; 54,32)
Metaanaliza (fixed effect model)								15,01 (5,49; 41,07) p<0,00001	0,07 (0,05; 0,09) p<0,00001	14,25 (10,58; 21,81)	Metaanaliza (fixed effect model)			12,60 (3,00; 52,97) p<0,0005	0,03 (0,02; 0,04) p<0,00001			33,21 (23,23; 58,26)	

Zdarzenia niepożądane	Badanie*^	AE jakiegokolwiek stopnia									AE stopnia 3.-5.								
		pembrolizumab			chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)	pembrolizumab			chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
		n	N	%	n	N	%				n	N	%	n	N	%			
Nadczynność tarczycy	KEYNOTE-024	12	154	7,8	2	150	1,3	5,84 (1,33; 25,67) p=0,019	0,06 (0,02; 0,11) p=0,006	15,48 (9,03; 54,22)	nd.*								
	KEYNOTE-042	39	636	6,1	4	615	0,7	9,43 (3,39; 26,23) p<0,001	0,05 (0,04; 0,07) p<0,001	18,24 (13,42; 28,48)	1	636	0,2	0	615	0,0	2,90 (0,12; 71,08) p=0,514	0,00 (0,00; 0,01) p=0,482	-
Metaanaliza (fixed effect model)								8,24 (3,56; 19,08) p<0,00001	0,06 (0,04; 0,07) p<0,00001	17,75 (13,43; 26,17)	n/a								
Ciężka reakcja skórna	KEYNOTE-024	6	154	3,9	0	150	0,0	12,66 (0,72; 222,86) p=0,083	0,04 (0,01; 0,07) p=0,020	25,67 (13,92; 163,89)	6	154	3,9	0	150	0,0	12,66 (0,72; 222,86) p=0,083	0,04 (0,01; 0,07) p=0,020	25,67 (13,92; 163,89)
	KEYNOTE-042	15	636	2,4	2	615	0,3	7,25 (1,67; 31,58) p=0,008	0,02 (0,01; 0,03) p=0,002	49,18 (30,34; 129,71)	11	636	1,7	1	615	0,2	10,64 (1,38; 82,14) p=0,023	0,02 (0,01; 0,03) p=0,004	63,82 (38,04; 198,07)
Metaanaliza (fixed effect model)								8,33 (2,26; 30,74) p=0,001	0,02 (0,01; 0,04) p<0,0001	42,61 (26,73; 104,96)	Metaanaliza (fixed effect model)			11,31 (2,14; 59,72) p=0,004	0,02 (0,01; 0,03) p<0,0012	44,45 (22,47; 2034,09)			
Reakcja na wlew	KEYNOTE-024	7	154	4,5	2	150	1,3	3,41 (0,72; 16,15) p=0,122	0,03 (-0,01; 0,07) p=0,095	-	nd.*								
	KEYNOTE-042	10	636	1,6	26	615	4,2	0,37 (0,18; 0,76) p=0,007	-0,03 (-0,05; -0,01) p=0,005	37,66 (22,14; 125,92)	1	636	0,2	6	615	1,0	0,16 (0,02; 1,33) p=0,091	-0,01 (-0,02; 0,00) p=0,055	-
Metaanaliza (random effect model)								1,01 (0,12; 8,80) p=0,99	0,00 (-0,06; 0,06) p=0,99	-	n/a								

Zdarzenia niepożądane	Badanie*^	AE jakiegokolwiek stopnia									AE stopnia 3.-5.								
		pembrolizumab			chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)	pembrolizumab			chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
		n	N	%	n	N	%				n	N	%	n	N	%			
Zapalenie tarczycy	KEYNOTE-024	4	154	2,6	0	150	0,0	8,77 (0,48; 161,46) p=0,144	0,03 (0,00; 0,05) p=0,069		nd.*								
	KEYNOTE-042	10	636	1,6	0	615	0,0	20,31 (1,19; 345,82) p=0,037	0,02 (0,01; 0,03) p=0,002	63,60 (38,66; 179,12)									
Metaanaliza (fixed effect model)								14,55 (1,93; 109,89) p=0,009	0,02 (0,01; 0,03) p<0,0014	59,12 (37,81; 135,50)									
Zapalenie mięśni	KEYNOTE-024	3	154	1,9	0	150	0,0	6,82 (0,36; 130,91) p=0,203	0,02 (-0,01; 0,04) p=0,129	-	nd.*								
Zapalenie okrężnicy	KEYNOTE-024	3	154	1,9	0	150	0,0	6,82 (0,36; 130,91) p=0,203	0,02 (-0,01; 0,04) p=0,129	-	2	154	1,3	0	150	0,0	4,87 (0,24; 100,63) p=0,305	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,244	-
	KEYNOTE-042	7	636	1,1	2	615	0,3	3,38 (0,71; 16,23) p=0,127	0,01 (0,00; 0,02) p=0,101	-	4	636	0,6	1	615	0,2	3,87 (0,43; 34,51) p=0,226	0,00 (0,00; 0,01) p=0,187	-
Metaanaliza (fixed effect model)								4,07 (1,03; 16,10) p=0,05	0,01 (0,00; 0,02) p=0,03	-	Metaanaliza (fixed effect model)			4,20 (0,71; 24,71) p=0,11	0,01 (-0,00; 0,01) p=0,08	-			
Zapalenie wątroby	KEYNOTE-042	9	636	1,4	0	615	0,0	18,37 (1,07; 315,02) p=0,045	0,01 (0,00; 0,02) p=0,004	70,67 (41,97; 223,55)	7	636	1,1	0	615	0,0	14,51 (0,83; 253,45) p=0,067	0,01 (0,00; 0,02) p=0,013	-
Cukrzyca typu 1	KEYNOTE-024	1	154	0,6	0	150	0,0	2,92 (0,12; 71,18) p=0,510	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,478	-	1	154	0,6	0	150	0,0	2,92 (0,12; 71,18) p=0,510	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,478	-
Niewydolność nadnerczy	KEYNOTE-042	4	636	0,6	1	615	0,2	3,87 (0,43; 34,51) p=0,226	0,00 (0,00; 0,01) p=0,187	-	2	636	0,3	0	615	0,0	4,84 (0,23; 100,52) p=0,309	0,00 (0,00; 0,01) p=0,249	-

Zdarzenia niepożądane	Badanie*^	AE jakiegokolwiek stopnia									AE stopnia 3.-5.									
		pembrolizumab			chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)	pembrolizumab			chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)	
		n	N	%	n	N	%				n	N	%	n	N	%				
Zapalenie nerek	KEYNOTE-024	1	154	0,6	0	150	0,0	2,92 (0,12; 71,18) p=0,510	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,478	-	1	154	0,6	0	150	0,0	2,92 (0,12; 71,18) p=0,510	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,478	-	
	KEYNOTE-042	3	636	0,5	0	615	0,0	6,77 (0,35; 130,79) p=0,206	0,00 (0,00; 0,01) p=0,134	-	1	636	0,2	0	615	0,0	2,90 (0,12; 71,08) p=0,514	0,00 (0,00; 0,01) p=0,482	-	
Metaanaliza (fixed effect model)								4,85 (0,57; 41,43) p=0,15	0,01 (-0,00; 0,01) p=0,10	-	Metaanaliza (fixed effect model)						2,91 (0,30; 27,90) p=0,35	0,00 (-0,00; 0,01) p=0,32	-	
Zapalenie przysadki	KEYNOTE-024	1	154	0,6	0	150	0,0	2,92 (0,12; 71,18) p=0,510	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,478	-	1	154	0,6	0	150	0,0	2,92 (0,12; 71,18) p=0,510	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,478	-	
	KEYNOTE-042	3	636	0,5	0	615	0,0	6,77 (0,35; 130,79) p=0,206	0,00 (0,00; 0,01) p=0,134	-	3	636	0,5	0	615	0,0	6,77 (0,35; 130,79) p=0,206	0,00 (0,00; 0,01) p=0,134	-	
Metaanaliza (fixed effect model)								4,85 (0,57; 41,43) p=0,15	0,01 (-0,00; 0,01) p=0,10	-	Metaanaliza (fixed effect model)						4,85 (0,57; 41,43) p=0,15	0,01 (-0,00; 0,01) p=0,10	-	
Zapalenie trzustki	KEYNOTE-024	1	154	0,6	0	150	0,0	2,92 (0,12; 71,18) p=0,510	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,478	-	1	154	0,6	0	150	0,0	2,92 (0,12; 71,18) p=0,510	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,478	-	
	KEYNOTE-042	1	636	0,2	0	615	0,0	2,90 (0,12; 71,08) p=0,514	0,00 (0,00; 0,01) p=0,482	-										nd*
Metaanaliza (fixed effect model)								2,91 (0,30; 27,90) p=0,35	0,00 (-0,00; 0,01) p=0,32	-										n/a

Zdarzenia niepożądane	Badanie*^	AE jakiegokolwiek stopnia									AE stopnia 3.-5.								
		pembrolizumab			chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)	pembrolizumab			chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
		n	N	%	n	N	%				n	N	%	n	N	%			
Zapalenie mięśnia sercowego	KEYNOTE-042	1	636	0,2	0	615	0,0	2,90 (0,12; 71,08) p=0,514	0,00 (0,00; 0,01) p=0,482	-	1	636	0,2	0	615	0,0	2,90 (0,12; 71,08) p=0,514	0,00 (0,00; 0,01) p=0,482	-

* w badaniu KEYNOTE-042 raportowano zdarzenia niepożądane będące przedmiotem zainteresowania (ang. *adverse events of interest*), ocenione zgodnie z *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, wersja 4.0; zdarzenia będące przedmiotem zainteresowania to reakcje na wlew i zdarzenia o podłożu immunologicznym;

^ zdarzenia niepożądane uszeregowano w kolejności od najwyższej częstości występowania w grupie pembrolizumabu (AE jakiegokolwiek stopnia nasilenia);

nd.* - w badaniach KEYNOTE-024 i KEYNOTE-042, w grupie pembrolizumabu i/lub chemioterapii, nie odnotowano wystąpienia poszczególnych zdarzeń 3.-5. stopnia;

n/a - nie do oszacowania

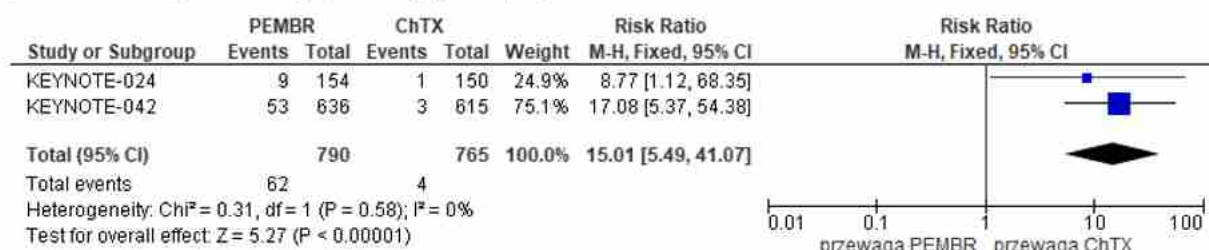
Ryc. 52. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: niedoczynność tarczycy. Miara wyników: ryzyko względne (RR).



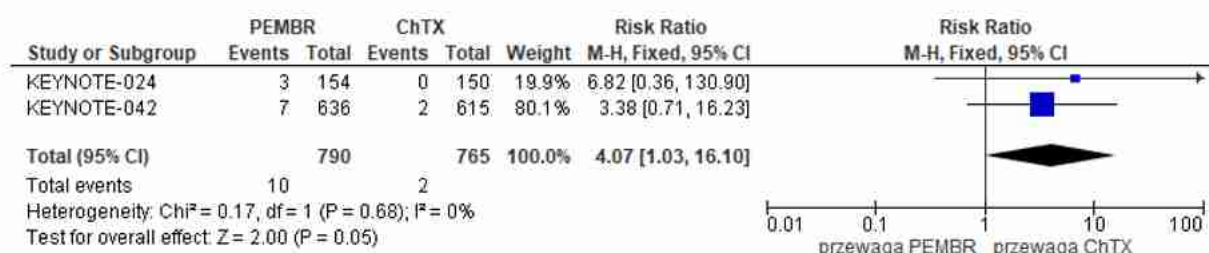
Ryc. 53. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: nadczynność tarczycy. Miara wyników: ryzyko względne (RR).



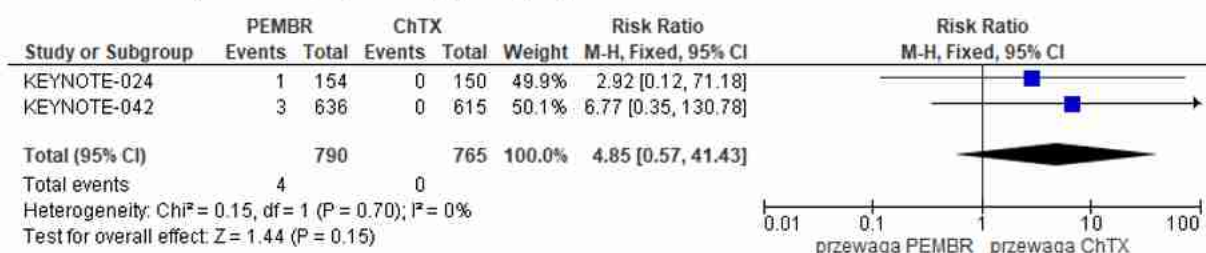
Ryc. 54. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: zapalenie płuc. Miara wyników: ryzyko względne (RR).



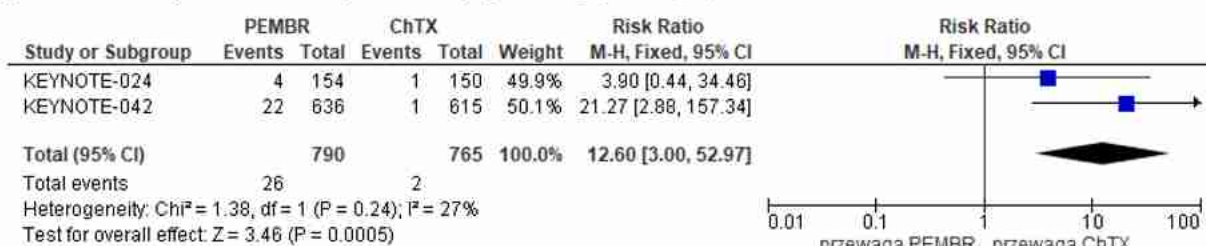
Ryc. 55. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: zapalenie okrężnicy. Miara wyników: ryzyko względne (RR).



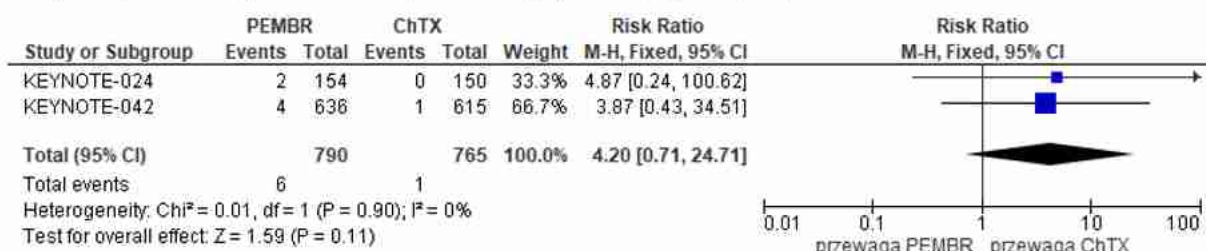
Ryc. 56. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: zapalenie nerek. Miara wyników: ryzyko względne (RR).



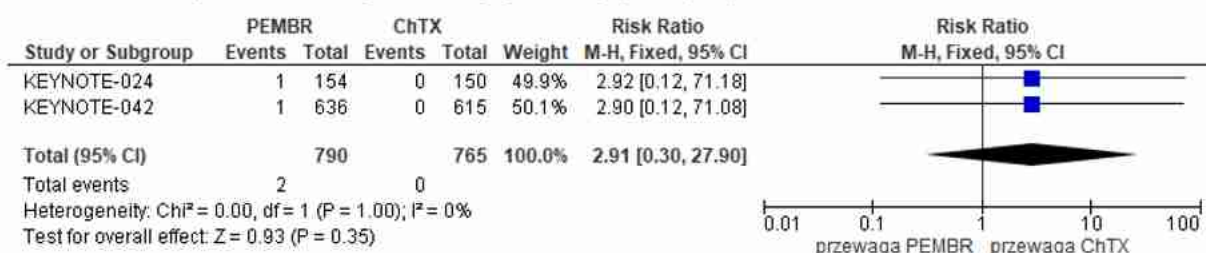
Ryc. 57. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: zapalenie płuc 3.-5. stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).



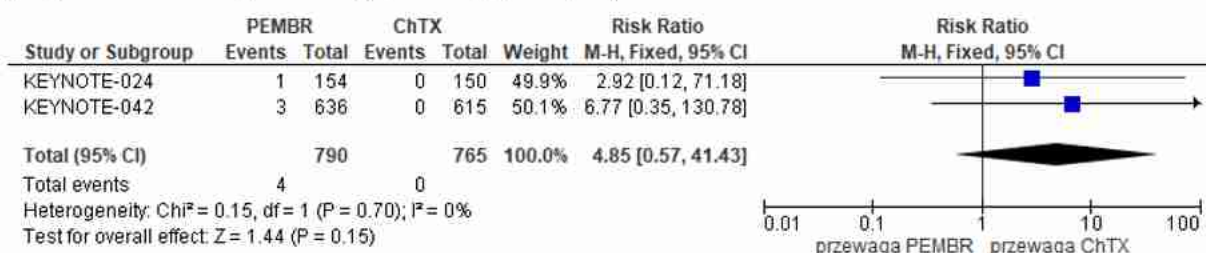
Ryc. 58. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: zapalenie okrężnicy 3.-5. stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).



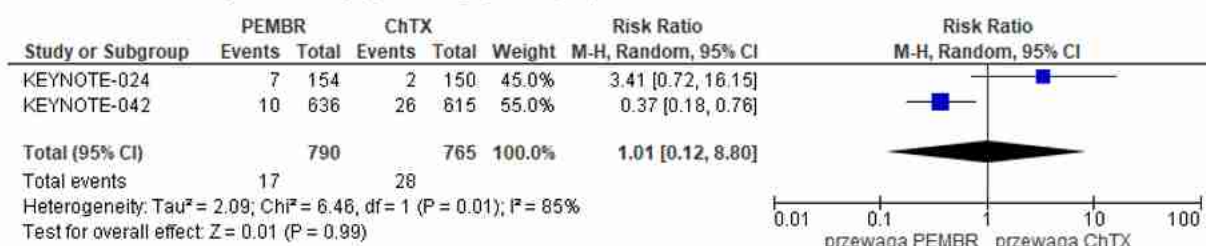
Ryc. 59. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: zapalenie nerek 3.-5. stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).



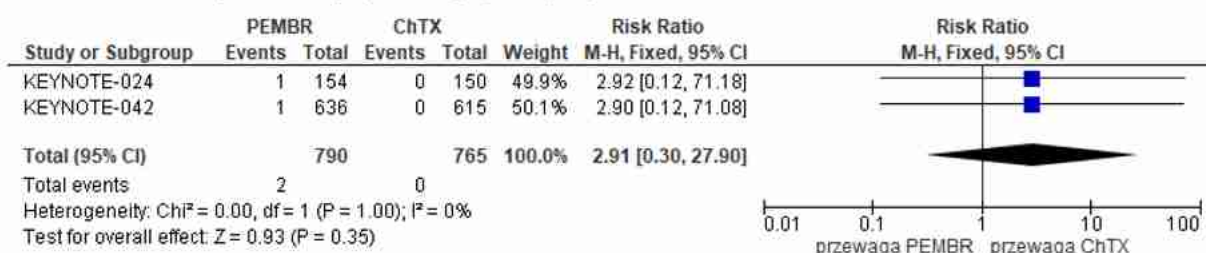
Ryc. 60. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: zapalenie przysadki. Miara wyników: ryzyko względne (RR).



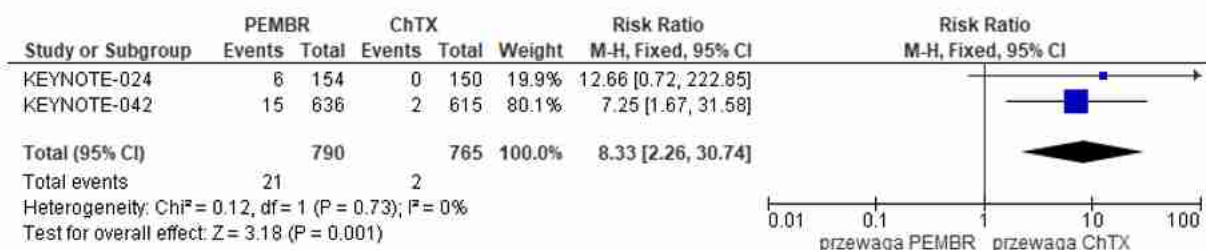
Ryc. 61. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: reakcja na wlew. Miara wyników: ryzyko względne (RR).



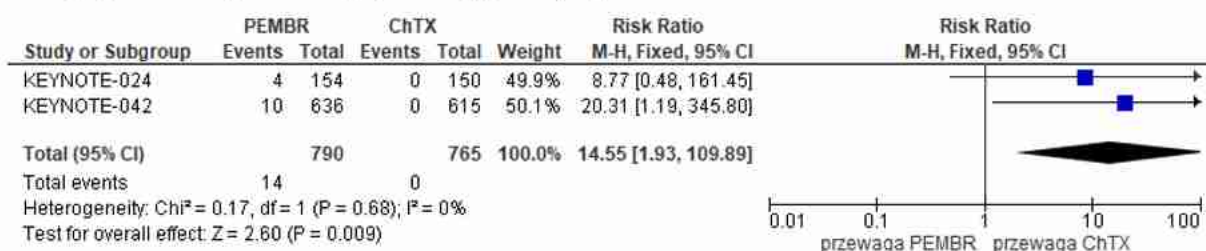
Ryc. 62. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: zapalenie trzustki. Miara wyników: ryzyko względne (RR).



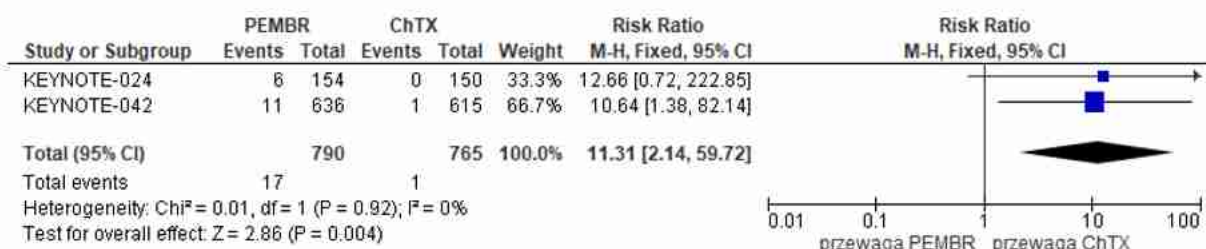
Ryc. 63. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: ciężka reakcja skórna. Miara wyników: ryzyko względne (RR).



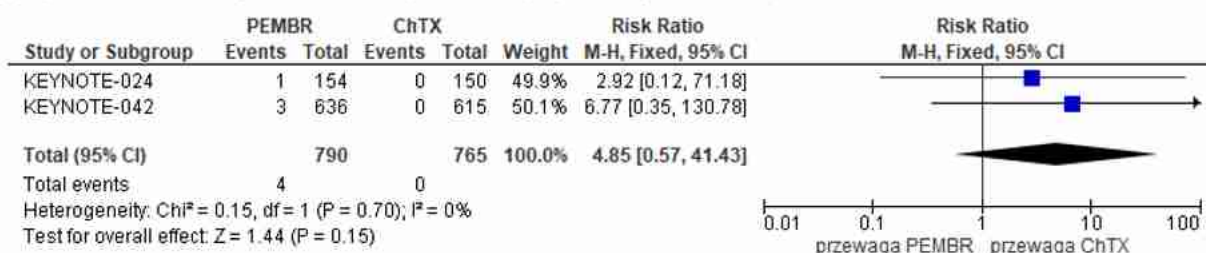
Ryc. 64. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: zapalenie tarczycy. Miara wyników: ryzyko względne (RR).



Ryc. 65. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: ciężka reakcja skórna 3.-5. stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).



Ryc. 66. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: zapalenie przysadki 3.-5. stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).



8.15 Skale i kwestionariusze zastosowane w badaniach włączonych do analizy

8.15.1 Kryteria odpowiedzi na leczenie guzów litych RECIST 1.1

Poniżej przedstawiono definicje zmian mierzalnych i niemierzalnych wg RECIST 1.1 (Tab. 78), kryteria odpowiedzi na leczenie guzów litych oraz definicje najlepszej ogólnej odpowiedzi na leczenie (Tab. 80).

Tab. 78. Zmiany mierzalne i niemierzalne wg kryteriów RECIST 1.1 (Eisenhauer 2009).

Parametr	Definicja
Zmiany mierzalne	- zmiany o wielkości ≥ 10 mm w badaniu tomografii komputerowej (przy grubości warstwy < 5 mm), - pomiar suwmiarką ≥ 10 mm w badaniu klinicznym (zmiany, których nie można dokładnie zmierzyć suwmiarką, należy odnotować jako niemierzalne)

	- węzły chłonne ≥ 15 mm: zmiany mierzalne w osi krótkiej w badaniu tomografii komputerowej (przy grubości warstwy < 5 mm. Pomiar początkowy i podczas obserwacji dotyczy wyłącznie osi krótkiej.
Zmiany niemierzalne	- wszystkie inne zmiany, w tym małe zmiany (najdłuższa średnica < 10 mm lub patologiczne węzły chłonne z krótszą osią ≥ 10 mm ale < 15 mm), - zmiany kostne, zapalenie opon miękkich, wodobrzusze, wysięk opłucnowy/osierdziowy, zapalenie naczyń chłonnych skóry/płuc, zapalną chorobę piersi i guzy brzuszne (nie będące w obserwacji w badaniach CT, MRI lub PET).

Tab. 79. Kryteria odpowiedzi na leczenie guzów litych wg RECIST 1.1 (Eisenhauer 2009, Kruczała 2018).

Odpowiedź na leczenie	Zmiany docelowe	Zmiany niedocelowe
całkowita odpowiedź (ang. <i>complete response</i> , CR)	- zniknięcie wszystkich zmian będących celem leczenia - wszelkie patologiczne węzły chłonne, niezależnie od tego, czy są to zmiany docelowe, muszą mieć redukcję w osi krótkiej do < 10 mm	- zanik wszystkich zmian niedocelowych i normalizacja poziomu markera nowotworowego, - wszystkie węzły chłonne muszą mieć niepatologiczną wielkość (< 10 mm oś krótka)
częściowa odpowiedź (ang. <i>partial response</i> , PR)	- $\geq 30\%$ zmniejszenie sumy średnic docelowych zmian, przyjmując jako odniesienie sumaryczną sumę średnic	- nd
brak całkowitej odpowiedzi i/lub brak progresji (ang. <i>non-CR/non-PD</i>)	- nd	- utrzymywanie się jednej lub więcej zmian niedocelowych i/lub utrzymanie poziomu markera nowotworowego powyżej normy
progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i> , PD)	- $\geq 20\%$ wzrost sumy średnic docelowych zmian chorobowych, przyjmując jako odniesienie najmniejszą sumę w badaniu (obejmuje sumę wyjściową, jeśli jest najmniejsza w badaniu), - oprócz względnego wzrostu o $\geq 20\%$, bezwzględny wzrost musi wynosić ≥ 5 mm lub pojawienie się co najmniej jednej nowej zmiany albo jednoznaczna progresja zmian niedocelowych	- pojawienie się jednej lub więcej nowych zmian i/lub jednoznaczne progresja istniejących zmian nie docelowych. Jednoznaczna progresja zwykle nie powinna przebiegać statusu docelowej zmiany. Musi być reprezentatywna dla ogólnej zmiany stanu choroby, a nie dla pojedynczego wzrostu zmiany.
Stabilna choroba (ang. <i>stable disease</i> , SD)	- brak spełnienia kryteriów PR lub PD.	- nd

Tab. 80. Najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1 (Eisenhauer 2009).

Ocena odpowiedzi na leczenie zmiany docelowej	Ocena odpowiedzi na leczenie zmiany niedocelowej	Nowe zmiany	Ogólna odpowiedź*
CR	CR	Brak	CR
CR	Non-CR/non-PD	Brak	PR
CR	Nie oceniane	Brak	PR
PR	Non-CR/non-PD/nie oceniane	Brak	PR

SD	Non-CR/non-PD/nie oceniane	Brak	SD
PD	Jakakolwiek	Występują/brak	PD
Jakakolwiek	PD	Występują/brak	PD
Jakakolwiek	Jakakolwiek	Występują	PD

* w wyjątkowych okolicznościach jednoznaczna progresja w zmianie niebędących zmianami docelowymi może być uznana za progresję choroby

8.15.2 Skala sprawności ECOG

Stopień sprawności	Definicja
0	sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności
1	obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy
2	zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, spędza w łóżku około połowy dnia
3	ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, spędza w łóżku ponad połowę dnia
4	konieczność opieki osoby drugiej, spędza w łóżku cały dzień
5	zgon

8.15.3 Kwestionariusz EORTC QLQ-C30

Poniżej zamieszczono angielską wersję ogólną kwestionariusza jakości życia pacjentów z nowotworami *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30* EORTC QLQ-C30 (EORTC 1995).



EORTC QLQ-C30 (version 3)

We are interested in some things about you and your health. Please answer all of the questions yourself by circling the number that best applies to you. There are no "right" or "wrong" answers. The information that you provide will remain strictly confidential.

Please fill in your initials:

Your birthdate (Day, Month, Year):

Today's date (Day, Month, Year):

	Not at All	A Little	Quite a Bit	Very Much
1. Do you have any trouble doing strenuous activities, like carrying a heavy shopping bag or a suitcase?	1	2	3	4
2. Do you have any trouble taking a <u>long</u> walk?	1	2	3	4
3. Do you have any trouble taking a <u>short</u> walk outside of the house?	1	2	3	4
4. Do you need to stay in bed or a chair during the day?	1	2	3	4
5. Do you need help with eating, dressing, washing yourself or using the toilet?	1	2	3	4

During the past week:

	Not at All	A Little	Quite a Bit	Very Much
6. Were you limited in doing either your work or other daily activities?	1	2	3	4
7. Were you limited in pursuing your hobbies or other leisure time activities?	1	2	3	4
8. Were you short of breath?	1	2	3	4
9. Have you had pain?	1	2	3	4
10. Did you need to rest?	1	2	3	4
11. Have you had trouble sleeping?	1	2	3	4
12. Have you felt weak?	1	2	3	4
13. Have you lacked appetite?	1	2	3	4
14. Have you felt nauseated?	1	2	3	4
15. Have you vomited?	1	2	3	4
16. Have you been constipated?	1	2	3	4

Please go on to the next page

During the past week:	Not at All	A Little	Quite a Bit	Very Much
17. Have you had diarrhea?	1	2	3	4
18. Were you tired?	1	2	3	4
19. Did pain interfere with your daily activities?	1	2	3	4
20. Have you had difficulty in concentrating on things, like reading a newspaper or watching television?	1	2	3	4
21. Did you feel tense?	1	2	3	4
22. Did you worry?	1	2	3	4
23. Did you feel irritable?	1	2	3	4
24. Did you feel depressed?	1	2	3	4
25. Have you had difficulty remembering things?	1	2	3	4
26. Has your physical condition or medical treatment interfered with your <u>family</u> life?	1	2	3	4
27. Has your physical condition or medical treatment interfered with your <u>social</u> activities?	1	2	3	4
28. Has your physical condition or medical treatment caused you financial difficulties?	1	2	3	4

For the following questions please circle the number between 1 and 7 that best applies to you

29. How would you rate your overall health during the past week?

1 2 3 4 5 6 7

Very poor Excellent

30. How would you rate your overall quality of life during the past week?

1 2 3 4 5 6 7

Very poor Excellent

8.15.4 Kwestionariusz EORTC QLQ-LC13

Poniżej zamieszczono angielską wersję ogólną kwestionariusza jakości życia pacjentów z nowotworami *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13* EORTC QLQ-LC13 (EORTC 1995).



EORTC QLQ - LC13

Patients sometimes report that they have the following symptoms or problems. Please indicate the extent to which you have experienced these symptoms or problems during the past week. Please answer by circling the number that best applies to you.

During the past week :		Not at All	A Little	Quite a Bit	Very Much
31.	How much did you cough?	1	2	3	4
32.	Did you cough up blood?	1	2	3	4
33.	Were you short of breath when you rested?	1	2	3	4
34.	Were you short of breath when you walked?	1	2	3	4
35.	Were you short of breath when you climbed stairs?	1	2	3	4
36.	Have you had a sore mouth or tongue?	1	2	3	4
37.	Have you had trouble swallowing?	1	2	3	4
38.	Have you had tingling hands or feet?	1	2	3	4
39.	Have you had hair loss?	1	2	3	4
40.	Have you had pain in your chest?	1	2	3	4
41.	Have you had pain in your arm or shoulder?	1	2	3	4
42.	Have you had pain in other parts of your body? If yes, where _____	1	2	3	4
43.	Did you take any medicine for pain? 1 No 2 Yes If yes, how much did it help?	1	2	3	4

8.16 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Data wyszukiwania publikacji pierwotnych: 23.05.2022 r.
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
opis problemu zdrowotnego	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
opis technologii opcjonalnych	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdział 4.2 i Aneks 8.14
kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdział 3.2
wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdział 4.1
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdział 4.2.1, 4.2.1.4 Aneks 8.14.3 i 8.14.6
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdział 4.2.1 Aneks 8.14.3
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną	Dobór komparatorów opisany w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Aneks 8.8 i 8.10
opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks 8.1 i 8.2
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdział 4.2 i Aneks 8.14.2
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdział 4.2.1 i Aneks 8.14.3
zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdział 4.4, 4.5 i Aneks 8.14.8 i 8.14.9
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdział 4.6
§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	-

Spis rycin

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania (PRISMA).	30
Ryc. 2. Analiza przeżycia ogólnego (OS) w populacji [REDACTED] z potwierdzoną ekspresją PD-L1 \geq 50% w badaniu EMPOWER-Lung 1 (źródło: Sezer 2021).	44
Ryc. 3. Analiza skuteczności cemiplimabu w porównaniu z chemioterapią w badaniu EMPOWER-Lung 1 w populacji pacjentów z NDRP [REDACTED] i potwierdzoną ekspresją PD-L1 \geq 50%: przeżycie ogólne (OS) - analiza subpopulacji (źródło: Sezer 2021).	45
Ryc. 4. Analiza przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w populacji pacjentów z NDRP w [REDACTED] z potwierdzoną ekspresją PD-L1 \geq 50% w badaniu EMPOWER-Lung 1 (źródło: Sezer 2021).	47
Ryc. 5. Analiza skuteczności cemiplimabu w porównaniu z chemioterapią w badaniu EMPOWER-Lung 1 w populacji pacjentów z NDRP [REDACTED] i potwierdzoną ekspresją PD-L1 \geq 50%: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) - analiza subpopulacji (źródło: Sezer 2021).	47
Ryc. 6. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem cemiplimabem odnotowane w systemie FAERS (FAERS data).	88
[REDACTED]	100
Ryc. 8. Analiza przeżycia ogólnego (OS) w populacji pacjentów z NDRP w IIIB/C i IV stopniu zaawansowania (populacja ITT; N=710) w badaniu EMPOWER-Lung 1 (źródło: Sezer 2021).	118
Ryc. 9. Analiza skuteczności cemiplimabu w porównaniu z chemioterapią w badaniu EMPOWER-Lung 1 w populacji ITT: przeżycie ogólne (OS) - analiza subpopulacji (źródło: Sezer 2021).	118
Ryc. 10. Analiza przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w populacji pacjentów z NDRP w IIIB/C i IV stopniu zaawansowania (populacja ITT) w badaniu EMPOWER-Lung 1 (źródło: Sezer 2021).	119
Ryc. 11. Analiza skuteczności cemiplimabu w porównaniu z chemioterapią w badaniu EMPOWER-Lung 1 w populacji ITT: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) - analiza subpopulacji (źródło: Sezer 2021).	120
Ryc. 12. Średnia zmiana ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (GHS/QoL) w populacji ITT w kolejnych cyklach leczenia cemiplimabem i chemioterapią w badaniu EMPOWER-Lung 1 (Sezer 2021).	123
Ryc. 13. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych pembrolizumabu włączonych do opracowania (PRISMA) na dzień 23.05.2022.	126
Ryc. 14. Metaanaliza skuteczności pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią w populacji pacjentów z NDRP [REDACTED] i ekspresją PD-L1 \geq 50%: przeżycie ogólne (OS); miara wyniku - iloraz ryzyka (HR).	143
Ryc. 15. Metaanaliza skuteczności pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią w populacji pacjentów z NDRP [REDACTED] ekspresją PD-L1 \geq 50%: przeżycie ogólne (OS); miara wyniku - iloraz ryzyka (HR).	143

Ryc. 16. Analiza skuteczności pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią w badaniu KEYNOTE-042 w [REDACTED] i ekspresją PD-L1 \geq 50%: przeżycie ogólne (OS) - analiza subpopulacji (źródło: Mok 2019).	143
Ryc. 17. Metaanaliza skuteczności pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią w populacji pacjentów z NDRP w [REDACTED] i ekspresją PD-L1 \geq 50%: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); miara wyniku - iloraz ryzyka (HR).	146
Ryc. 18. Analiza skuteczności pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią w badaniu KEYNOTE-024 w populacji pacjentów z NDRP [REDACTED] i ekspresją PD-L1 \geq 50%: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) - analiza subpopulacji (źródło: Reck 2016a).	146
Ryc. 19. Metaanaliza skuteczności pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią [REDACTED] i ekspresją PD-L1 \geq 50%: obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR); miara wyniku - ryzyko względne (RR).	149
Ryc. 20. Średnia zmiana ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (GHS/QoL) podczas leczenia pembrolizumabem i chemioterapią w populacji pacjentów z NDRP w IV stopniu zaawansowania i ekspresją PD-L1 \geq 50% w badaniu KEYNOTE-024 (Brahmer 2017).	151
Ryc. 21. Zmiana w 15 tyg. leczenia względem poziomu wyjściowego w skalach QLQ-C30 i QLQ-LC13 w populacji pacjentów z NDRP w IV stopniu zaawansowania i ekspresją PD-L1 \geq 50% w badaniu KEYNOTE-024 (Brahmer 2017).	151
Ryc. 22. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: jakiegokolwiek TRAE jakiegokolwiek stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).	162
Ryc. 23. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: jakiegokolwiek TRAE 3.-5. stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).	162
Ryc. 24. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: anemia jakiegokolwiek stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).	162
Ryc. 25. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: anemia 3.-5. stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).	162
Ryc. 26. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: nudności jakiegokolwiek stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).	163
Ryc. 27. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: nudności 3.-5. stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).	163
Ryc. 28. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: neutropenia jakiegokolwiek stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).	163
Ryc. 29. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: neutropenia 3.-5. stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).	163
Ryc. 30. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: zmniejszony apetyt jakiegokolwiek stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).	164
Ryc. 31. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: zmniejszony apetyt 3.-5. stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).	164
Ryc. 32. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: małopłytkowość jakiegokolwiek stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).	164
Ryc. 33. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: małopłytkowość 3.-5. stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).	164
Ryc. 34. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: wymioty jakiegokolwiek stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).	165

Ryc. 35. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: wymioty 3.-5. stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).....	165
Ryc. 36. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: zmęczenie jakiegokolwiek stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).....	165
Ryc. 37. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: zmęczenie 3.-5. stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).	165
Ryc. 38. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: zmniejszona liczba neutrofilii jakiegokolwiek stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).	166
Ryc. 39. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: zmniejszona liczba neutrofilii 3.-5. stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).....	166
Ryc. 40. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: zaparcia jakiegokolwiek stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).	166
Ryc. 41. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: zmniejszona liczba płytek krwi jakiegokolwiek stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).	166
Ryc. 42. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: zmniejszona liczba płytek krwi 3.-5. stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).....	167
Ryc. 43. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: zmniejszona liczba białych krwinek jakiegokolwiek stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).	167
Ryc. 44. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: zmniejszona liczba białych krwinek 3.-5. stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).	167
Ryc. 45. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: biegunka jakiegokolwiek stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).....	167
Ryc. 46. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: biegunka 3.-5. stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).	168
Ryc. 47. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: zapalenie jamy ustnej jakiegokolwiek stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR)....	168
Ryc. 48. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: TRAE prowadzące do zgonu jakiegokolwiek stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).	168
Ryc. 49. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: TRAE prowadzące do zgonu 3.-5. stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).....	168
Ryc. 50. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: TRAE prowadzące do przerwania leczenia jakiegokolwiek stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).	169
Ryc. 51. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: TRAE prowadzące do przerwania leczenia 3.-5. stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).	169
Ryc. 52. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: niedoczynność tarczycy. Miara wyników: ryzyko względne (RR).	176
Ryc. 53. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: nadczynność tarczycy. Miara wyników: ryzyko względne (RR).	176

Ryc. 54. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: zapalenie płuc. Miara wyników: ryzyko względne (RR).	176
Ryc. 55. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: zapalenie okrężnicy. Miara wyników: ryzyko względne (RR).	176
Ryc. 56. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: zapalenie nerek. Miara wyników: ryzyko względne (RR).	177
Ryc. 57. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: zapalenie płuc 3.-5. stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).	177
Ryc. 58. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: zapalenie okrężnicy 3.-5. stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).	177
Ryc. 59. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: zapalenie nerek 3.-5. stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).	177
Ryc. 60. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: zapalenie przysadki. Miara wyników: ryzyko względne (RR).	178
Ryc. 61. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: reakcja na wlew. Miara wyników: ryzyko względne (RR).	178
Ryc. 62. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: zapalenie trzustki. Miara wyników: ryzyko względne (RR).	178
Ryc. 63. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: ciężka reakcja skórna. Miara wyników: ryzyko względne (RR).	178
Ryc. 64. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: zapalenie tarczycy. Miara wyników: ryzyko względne (RR).	179
Ryc. 65. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: ciężka reakcja skórna 3.-5. stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).	179
Ryc. 66. Metaanaliza bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią: zapalenie przysadki 3.-5. stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).	179

Spis tabel

Tab. 1. Podsumowanie wyników skuteczności cemiplimabu z chemioterapią (porównanie bezpośrednie) i cemiplimabu z pembrolizumabem (porównanie pośrednie) w populacji pacjentów z NDRP w [REDACTED] i z ekspresją PD-L1 w komórkach nowotworowych $\geq 50\%$	10
Tab. 2. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	15
Tab. 3. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego.	17
Tab. 4. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg Wytycznych Przeprowadzenia Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016).	19
Tab. 5. Zestawienie charakterystyki, kluczowych wyników i wniosków z odnalezionych opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu w I linii leczenia [REDACTED] NDRP z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$	24
Tab. 6. Wyniki oceny włączonych badań wtórnych według skali AMSTAR.	28
Tab. 7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu I linii leczenia NDRP [REDACTED] [REDACTED].	32
Tab. 8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu w I linii leczenia NDRP [REDACTED] [REDACTED] – cd.	33
Tab. 9. Schematy chemioterapii dwulekowych stosowane w ramieniu kontrolnym w badaniu EMPOWER-Lung 1.	34
Tab. 10. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy.	35
Tab. 11. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy.	35
Tab. 12. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniu EMPOWER-Lung 1.	36
Tab. 13. Porównanie charakterystyki pacjentów włączonych do badania EMPOWER-Lung 1: populacja z potwierdzoną ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$	38
Tab. 14. Porównanie charakterystyki pacjentów włączonych do badania EMPOWER-Lung 1: populacja z potwierdzoną ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ - cd.	38
Tab. 15. Chemioterapia, do której zostali przypisani pacjenci w ramieniu kontrolnym w badaniu EMPOWER-Lung 1.	39
Tab. 16. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu EMPOWER-Lung 1 (Sezer 2021).	39
Tab. 17. Zestawienie punktów końcowych badań klinicznych włączonych do analizy.	40
Tab. 18. Porównanie skuteczności cemiplimabu z chemioterapią w populacji pacjentów [REDACTED] (populacja z potwierdzoną ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$): przeżycie ogólne (OS).	43
Tab. 19. Porównanie skuteczności cemiplimabu z chemioterapią [REDACTED] [REDACTED] (populacja z potwierdzoną ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$): przeżycie ogólne (OS).	43

[REDACTED]	101
[REDACTED]	102
Tab. 39. Wyniki porównania sieciowego I linii leczenia cemiplimabem z pembrolizumabem w zakresie bezpieczeństwa terapii w populacji osób z zaawansowanym NDRP (na podstawie Campelo 2021).	103
Tab. 40. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu w leczeniu NDRP w bazie Medline (PubMed) na dzień 23.05.2022 r.	105
Tab. 41. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu w leczeniu NDRP w bazie Embase na dzień 23.05.2022 r.	105
Tab. 42. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu w leczeniu NDRP w bazie Cochrane na dzień 23.05.2022 r.	106
Tab. 43. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu NDRP w bazie Medline (PubMed) na dzień 23.05.2022 r.	106
Tab. 44. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu NDRP w bazie Embase na dzień 23.05.2022 r.	107
Tab. 45. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu NDRP w bazie Cochrane na dzień 23.05.2022 r.	107
Tab. 46. Ocena opracowań wtórnych wg kryteriów Cook'a (Cook 1997)	108
Tab. 47. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR (AMSTAR).	108
Tab. 48. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.	110
Tab. 49. Charakterystyka populacji włączonej do badania EMPOWER-Lung 1: populacja ITT.	116
Tab. 50. Charakterystyka populacji włączonej do badania EMPOWER-Lung 1: populacja ITT - cd.	116
Tab. 51. Porównanie skuteczności cemiplimabu z chemioterapią w populacji ITT badania EMPOWER-Lung 1: przeżycie ogólne (OS).	117
Tab. 52. Porównanie skuteczności cemiplimabu z chemioterapią w populacji ITT badania EMPOWER-Lung 1: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).	119
Tab. 53. Porównanie skuteczności cemiplimabu w porównaniu z chemioterapią w populacji ITT badania EMPOWER-Lung 1: odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1.	121
Tab. 54. Mediana czasu do uzyskania i mediana czasu trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) w populacji ITT badania EMPOWER-Lung 1.	121
Tab. 55. Porównanie skuteczności cemiplimabu z chemioterapią: średnia zmiana ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (GHS/QoL).	122
Tab. 56. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w I linii leczenia NDRP.	128
Tab. 57. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w I linii leczenia NDRP – cd.	129

Tab. 58. Schematy chemioterapii dwulekowej stosowane w badaniach pembrolizumabu zakwalifikowanych do analizy.....	130
Tab. 59. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych pembrolizumabu włączonych do analizy.....	131
Tab. 60. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych pembrolizumabu włączonych do analizy.....	132
Tab. 61. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach dotyczących porównania skuteczności pembrolizumabu z chemioterapią w I linii leczenia pacjentów z NDRP.....	133
Tab. 62. Charakterystyka populacji włączonej do badań pembrolizumabu, zakwalifikowanych do przeglądu.....	136
Tab. 63. Charakterystyka populacji włączonej do badań pembrolizumabu, zakwalifikowanych do przeglądu - cd.....	137
Tab. 64. Schematy chemioterapii, które otrzymali pacjenci leczeni w badaniach pembrolizumabu zakwalifikowanych do opracowania.....	138
Tab. 65. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia, wraz z przyczynami przerwania leczenia, w badaniach pembrolizumabu zakwalifikowanych do analizy.....	138
Tab. 66. Zestawienie punktów końcowych badań klinicznych pembrolizumabu włączonych do analizy.....	139
Tab. 67. Porównanie skuteczności pembrolizumabu z chemioterapią ██████████ ██████████ NDRP z ekspresją PD-L1 \geq 50%: przeżycie ogólne (OS).....	142
Tab. 68. Metaanaliza skuteczności pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią w populacji pacjentów z NDRP i z ekspresją PD-L1 \geq 50% w zależności od stopnia zaawansowania choroby: przeżycie ogólne (OS); miara wyniku - iloraz ryzyka (HR).....	142
Tab. 69. Porównanie skuteczności pembrolizumabu z chemioterapią ██████████ ██████████ i z ekspresją PD-L1 \geq 50%: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).....	145
Tab. 70. Metaanaliza skuteczności pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią w populacji pacjentów z NDRP i z ekspresją PD-L1 \geq 50% w zależności od stopnia zaawansowania choroby: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); miara wyniku - iloraz ryzyka (HR).....	145
Tab. 71. Porównanie skuteczności pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią ██████████ ██████████ i z ekspresją PD-L1 \geq 50%: odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1.....	147
Tab. 72. Mediana czasu do uzyskania i mediana czasu trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) w populacji pacjentów z NDRP i ekspresją PD-L1 \geq 50%.....	147
Tab. 73. Porównanie skuteczności pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią ██████████ ██████████ i z ekspresją PD-L1 \geq 50%: odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1.....	148
Tab. 74. Mediana czasu do uzyskania i mediana czasu trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) w populacji pacjentów z NDRP i ekspresją PD-L1 \geq 50%.....	149
Tab. 75. Porównanie skuteczności pembrolizumabu z chemioterapią w badaniu KEYNOTE-024: średnia zmiana ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (GHS/QoL).....	150
Tab. 76. Porównanie bezpieczeństwa pembrolizumabu z chemioterapią w badaniach KEYNOTE-024 i KEYNOTE-042: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE).....	154

Tab. 77. Porównanie bezpieczeństwa pembrolizumabu z chemioterapią w badaniach KEYNOTE-024 i KEYNOTE-042: zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (irAE) oraz zdarzenia niepożądane będące przedmiotem zainteresowania.	171
Tab. 78. Zmiany mierzalne i niemierzalne wg kryteriów RECIST 1.1 (Eisenhauer 2009). ..	179
Tab. 79. Kryteria odpowiedzi na leczenie guzów litych wg RECIST 1.1 (Eisenhauer 2009, Kruczała 2018).	180
Tab. 80. Najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1 (Eisenhauer 2009).....	180

Bibliografia

- AMSTAR** http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php; dostęp: 06.10.2017
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, Warszawa. sierpień 2016
- APD** ██████████ Cemiplimab (Libtayo®) w I linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2021.
- Bergman 1994** Bergman B, Aaronson NK, Ahmedzai S, Kaasa S, Sullivan M. The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. EORTC Study Group on Quality of Life. *Eur J Cancer*. 1994;30A(5):635-42.
- Brahmer 2017** Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, et al. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(12):1600-9.
- Bucher 1997** Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Epidemiol.* 1997;50:683-91
- Campelo 2021** Campelo MRG, Arriola E, Balea BC, López-Brea M, Fuentes-Pradera J, de Castro Carpeno J, et al. PD-L1 inhibitors as monotherapy for the first-line treatment of non-small-cell lung cancer in PD-L1 positive patients: A safety data network meta-analysis. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(19).
- ChPL Keytruda** Charakterystyka produktu leczniczego Keytruda® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 03.01.2022]
- ChPL Libtayo** Charakterystyka produktu leczniczego Libtayo® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_en.pdf [dostęp: 28.12.2021]
- Cochrane Handbook** Narzędzie Cochrane Collaboration służące do oceny ryzyka błędu systematycznego. Podręcznik Cochrane <http://handbook.cochrane.org/>, rozdział 8.5, dostęp: 06.10.2017
- Dako 2015** Dako North America I. Label for premarket approval - PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. 2015; https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf15/P150013C.pdf. [dostęp: 18.01.2022]
- Eisenhauer 2009** Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer* 45(2):228-247.
- EMA 2021** European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. EMA/319413/2021. Libtayo, International non-proprietary name: cemiplimab. 20 May 2021
- EORTC 1995** European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaires <https://qol.eortc.org/questionnaires/> [dostęp: 22.12.2021]
- EORTC 2009** EORTC. Course on Quality of Life, Symptom Research and Patient Reported Outcomes in Cancer Clinical Trials. 25-27 November 2009. Brussels, Belgium.
- EudraVigilance** <https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages> [dostęp: 02.06.2022]
- FAERS** January - March 2021, Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event->

	reporting-system-faers/january-march-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse [dostęp: 03.01.2022]
	July - September 2021 Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse [dostęp: 02.06.2022]
FAERS data	https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis [dostęp: 02.06.2022]
Freemantle 2022	Freemantle N, Xu Y, Wilson FR, et al. Network meta-analysis of immune-oncology monotherapy as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer in patients with PD-L1 expression ≥ 50 . <i>Ther Adv Med Oncol.</i> 2022 Jun 16;14:17588359221105024.
He 2022	He M, Zheng T, Zhang X, et al. First-line treatment options for advanced non-small cell lung cancer patients with PD-L1 $\geq 50\%$: a systematic review and network meta-analysis. <i>Cancer Immunol Immunother.</i> 2021.
Kruczała 2018	Kruczała M. Radiologiczne kryteria oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych - od RECIST 1.0 do iRECIST. <i>Medycyna Praktyczna</i> , 2018. https://www.mp.pl/onkologia/artykuly/przegladowe/179729,radiologiczne-kryteria-oceny-odpowiedzi-na-leczenie-w-guzach-litych-od-recist-10-do-irecist [dostęp: 22.12.2021]
Kubczak 2016	Kubczak M, Rogalińska M. Ewolucja przeciwciał monoklonalnych w leczeniu chorób nowotworowych. <i>Tom 62 Nr 4 (2016)</i>
Majem 2021	Majem M, Cobo M, Isla D, Marquez-Medina D, Rodriguez-Abreu D, Casal-Rubio J, et al. Pd-(L)1 inhibitors as monotherapy for the first-line treatment of non-small-cell lung cancer patients with high pd-l1 expression: A network meta-analysis. <i>Journal of Clinical Medicine.</i> 2021;10(7).
Mok 2019	Mok TSK, Wu YL, Kudaba I et al.; KEYNOTE-042 Investigators. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. <i>Lancet.</i> 2019 May 4;393(10183):1819-1830.
MZ 2021	Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. W sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
Osoba 1994	Osoba D, Zee B, Pater J et al. Psychometric properties and responsiveness of the EORTC quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) in patients with breast, ovarian and lung cancer. 1994 Oct;3(5):353-64.
Ozguroglu 2021	Ozguroglu M, Sezer A, Kilickap S, et al. Cemiplimab monotherapy as first-line (1L) treatment of patients with brain metastases from advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) $\geq 50\%$: EMPOWER-Lung 1 subgroup analysis. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2021 Vol. 39 Issue 15 SUPPL.
PRISMA	Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. <i>PLoS Med.</i> 2009 Jul 21;6(7):e1000100.

- RECIST 2009** Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; **45**: 228-47.
- Reck 2016a** Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG et al.; KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016 Nov 10;375(19):1823-1833.
- Reck 2021** Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score \geq 50. *Journal of clinical oncology.* 2021;39(21):2339-49.
- Sezer 2021** Sezer A, Kilickap S, Gümüş M et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2021 Feb 13;397(10274):592-604.
- Siciliano 2022** Siciliano MA, Caridà G, Ciliberto D, et al. Efficacy and safety of first-line checkpoint inhibitors-based treatments for non-oncogene-addicted non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *ESMO Open.* 2022 Apr 12;7(3):100465.
- skala NICE** Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003 <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>
- skala NOS** Niewada M. Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego - wybrane aspekty. W: Jakubczyk M, Niewada M. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. Warszawa 2011
- Song 2003** Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *BMJ* 2003; 325: 472-475
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
- Zawisza 2010** Zawisza K, Tobiasz-Adamczyk B, Nowak W et al. Trafność i rzetelność kwestionariusza oceny jakości życia EORTC QLQ C30 oraz jego modułu dotyczącego pacjentek z nowotworami piersi (EORTC QLQ BR23). *Ginekol Pol.* 2010, **81**, 262-267.
- Zhang 2022** Zhang X, Xu Q, Yu X, et al. What Is Long-Term Survival and Which First-Line Immunotherapy Brings Long-Term Survival for Advanced Wild-Type Non-Small Cell Lung Cancer: A Network Meta-Analysis Based on Integrated Analysis. *Front Immunol.* 2022 Apr 5;13:764643.