



Prijevod sažetka izvješća o Zajedničkoj kliničkoj procjeni zemalja članica Europske unije

Tarlatamab

za liječenje odraslih bolesnika s proširenim stadijem raka pluća malih stanica
(engl. extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC) kojima je potrebna
sistemska terapija nakon progresije bolesti tijekom ili nakon prve linije liječenja
kemoterapijom na bazi platine

Verzija 1.0

Zagreb, 2026.

Ovaj dokument predstavlja prijevod sažetka izvješća o Zajedničkoj kliničkoj procjeni zemalja članica Europske unije (engl. Joint Clinical Assessment, JCA) provedene u skladu s Uredbom (EU) 2021/2282 Europskog parlamenta i Vijeća od 15. Prosinca 2021. o procjeni zdravstvenih tehnologija (engl. Regulation (EU) 2021/2282 of the European Parliament and of the Council of 15 December 2021 on health technology assessment and amending Directive 2011/24/EU): “Joint Clinical Assessment Summary Report Tarlatamab”.

Izvješće je odobrila Koordinacijska skupina država članica za procjenu zdravstvenih tehnologija 22. lipnja 2026. godine.

Preporučeni način citiranja:

Prijevod sažetka izvješća o Zajedničkoj kliničkoj procjeni (engl. Joint Clinical Assessment, JCA) Tarlatamaba, Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb, 2026.

Izvorni dokument na engleskom jeziku dostupan je putem poveznice:

https://health.ec.europa.eu/publications/joint-clinical-assessment-report-tarlatamab-imdylltra_en

Popis kratica	
AE	Štetni događaj (engl. adverse event)
AJCC	Američki zajednički odbor za rak (engl. American Joint Committee on Cancer)
BPI-SF	Kratki upitnik za procjenu boli (engl. Brief Pain Inventory – Short Form)
CAV	Ciklofosfamid / doksorubiin / vinkristin
CI	Interval pouzdanosti (engl. confidence interval)
CrI	Interval vjerodostojnosti (engl. credible interval)
CTCAE	Zajednički terminološki kriteriji za štetne događaje (engl. Common Terminology Criteria for Adverse Events)
DoR	Trajanje odgovora na liječenje (engl. duration of response)
EORTC	Europska organizacija za istraživanje i liječenje raka (engl. European Organisation for Research and Treatment of Cancer)
ES	Prošireni stadij (engl. extensive stage)
ESS	Efektivna veličina uzorka (engl. effective sample size)
EQ-5D-5L	EuroQol upitnik za procjenu kvalitete života s pet dimenzija i pet razina odgovora (engl. EuroQol 5-Dimension 5-Level)
HTD	Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju (engl. Health Technology Developer)
IPD	Podaci o pojedinačnim bolesnicima (engl. individual patient data)
ITC	Neizravna usporedba liječenja (engl. indirect treatment comparison)
JCA	Zajednička klinička procjena (engl. Joint Clinical Assessment)
MAIC	Prilagođena neizravna usporedba (engl. matching-adjusted indirect comparison)
NMA	Mrežna metaanaliza (engl. network meta-analysis)
ORR	Stopa objektivnog odgovora na liječenje (engl. objective response rate)
OS	Ukupno preživljenje (engl. overall survival)
PD-1	Protein programirane stanične smrti-1 (eng. programmed cell death-1, PD-1)

PD-L1	Ligand proteina programirane stanične smrti 1 (engl. programmed death-ligand 1, PD-L1)
PRO	Ishod koji prijavljuje bolesnik (engl. patient-reported outcome)
RFI	Razdoblje bez ponovne pojave bolesti (engl. recurrence-free interval)
RoB	Rizik od pristranosti (engl. risk of Bias)
SCLC	Rak pluća malih stanica (engl. small cell lung cancer)
TFI	Razdoblje bez liječenja (engl. treatment-free interval)
TNM	Klasifikacija tumor, limfni čvor, metastaza (engl. tumour, node, metastasis)
QLQ	Upitnik kvalitete života (engl. Quality of Life Questionnaire)
VAS	Vizualno-analogna ljestvica (engl. Visual analogue scale)

Sadržaj

Popis kratica.....	3
Sadržaj.....	5
Popis tablica.....	6
Popis slika.....	8
1. Sažetak Izvješća zajedničke kliničke procjene	9
1.1. Uvod	9
1.2. Opseg procjene	9
1.3. Uključenost bolesnika, kliničkih stručnjaka i ostalih stručnjaka.....	14
1.4. Rezultati.....	15
1.4.1 Rezultati za bolesnike u populaciji A (razdoblje bez liječenja, TFI < 3 mjeseca, bolesnici otporni na terapiju platinom).....	17
1.4.1.1 PICO 1.....	18
1.4.1.2 PICO 2.....	31
1.4.2 Rezultati za bolesnike u populaciji B (razdoblje bez liječenja, TFI ≥ 3 mjeseca, bolesnici osjetljivi na terapiju platinom).....	36
1.4.2.1 PICO 3.....	37
1.4.2.2 PICO 4.....	43
1.4.2.3 PICO 5.....	55
1.4.3 Rezultati za bolesnike u populaciji C (razdoblje bez ponovne pojave bolesti, RFI ≤ 6 mjeseci, bolesnici koji nisu pogodni za ponovno liječenje kemoterapijom na bazi platine).....	60
1.4.3.1 PICO 6.....	60
1.4.4 Rezultati za bolesnike u populaciji D (razdoblje bez ponovne pojave bolesti, RFI > 6 mjeseci, bolesnici pogodni za ponovno liječenje kemoterapijom na bazi platine).....	72
1.4.4.1 PICO 7.....	72
2. Literatura.....	75

Popis tablica

Tablica 1: Osnovna svojstva lijeka koji je predmet procjene.....	9
Tablica 2: Opseg procjene i pregled dostavljenih podataka prema PICO elementima.....	10
Tablica 3: Opseg procjene – ishodi.....	11
Tablica 4: Opseg procjene - analize podskupina.....	12
Tablica 5: Podaci o uključenim bolesnicima, kliničkim stručnjacima i drugim relevantnim stručnjacima.....	14
Tablica 6: Rezultati relativne učinkovitosti (ishodi vremena do događaja) za populaciju A (razdoblje bez liječenja, TFI < 3 mjeseca, otporni na terapiju platinom) – PICO 1 – izravna usporedba: tarlatamab u odnosu na topotekan.....	19
Tablica 7: Rezultati relativne učinkovitosti (dihotomni ishodi) za populaciju A (razdoblje bez liječenja, TFI < 3 mjeseca, otporni na terapiju platinom) – PICO 1 – izravna usporedba: tarlatamab u odnosu na topotekan.....	20
Tablica 8: Rezultati relativne učinkovitosti (ishodi vremena do događaja) za populaciju A (razdoblje bez liječenja, TFI < 3 mjeseca, otporni na terapiju platinom) – PICO 1 – izravna usporedba: tarlatamab u odnosu na topotekan.....	21
Tablica 9: Rezultati relativne učinkovitosti (kontinuirani ishodi – analize mješovitim modelom za ponovljena mjerenja (engl. mixed model for repeated measures, MMRM) za populaciju A (razdoblje bez liječenja, TFI < 3 mjeseca, otporni na terapiju platinom) – PICO 1 – izravna usporedba: tarlatamab u odnosu na topotekan.....	24
Tablica 10: Sigurnosni ishodi i procjene učinka (dihotomni ishodi) za populaciju A (razdoblje bez liječenja, TFI < 3 mjeseca, otporni na terapiju platinom) – PICO 1 – izravna usporedba: tarlatamab u odnosu na topotekan.....	28
Tablica 11: Rezultati relativne učinkovitosti (ishodi vremena do događaja) za populaciju A (razdoblje bez liječenja TFI < 3 mjeseca, otporni na terapiju platinom) – PICO 2 – prilagođena neizravna usporedba bez zajedničkog komparatora (nesidrena MAIC): tarlatamab u odnosu na ciklofosfamid, doksorubicin i vinkristin (CAV).....	33
Tablica 12: Rezultati relativne učinkovitosti (dihotomni ishodi) za populaciju A (razdoblje bez liječenja, TFI < 3 mjeseca, otporni na terapiju platinom) – PICO 2 – prilagođena neizravna usporedba bez zajedničkog komparatora (nesidrena MAIC): tarlatamab u odnosu na ciklofosfamid, doksorubicin i vinkristin (CAV).....	35
Tablica 13: Rezultati relativne učinkovitosti (ishodi vremena do događaja) za populaciju B (razdoblje bez liječenja, TFI ≥ 3 mjeseca, bolesnici osjetljivi na platinu) – PICO 3 – neizravna usporedba: tarlatamab u odnosu na karboplatin + etopozid.....	39

Tablica 14: Rezultati relativne učinkovitosti (dihotomni ishodi) za populaciju B (razdoblje bez liječenja, TFI ≥ 3 mjeseca, bolesnici osjetljivi na platinu) – PICO 3 – neizravna usporedba: tarlatamab u odnosu na karboplatin + etopozid.....	42
Tablica 15: Rezultati relativne učinkovitosti (ishodi vremena do događaja) za populaciju B (razdoblje bez liječenja, TFI ≥ 3 mjeseca, bolesnici osjetljivi na platinu) – PICO 4 – izravna usporedba: tarlatamab u odnosu na topotekan.....	44
Tablica 16: Rezultati relativne učinkovitosti (dihotomni ishodi) za populaciju B (razdoblje bez liječenja, TFI ≥ 3 mjeseca, bolesnici osjetljivi na platinu) – PICO 4 – izravna usporedba: tarlatamab u odnosu na topotekan.....	45
Tablica 17: Rezultati relativne učinkovitosti (ishodi vremena do događaja) za populaciju B (razdoblje bez liječenja, TFI ≥ 3 mjeseca, bolesnici osjetljivi na platinu) – PICO 4 – izravna usporedba: tarlatamab u odnosu na topotekan	46
Tablica 18: Rezultati relativne učinkovitosti (kontinuirani ishodi – analize mješovitim modelom za ponovljena mjerenja (engl. mixed model for repeated measures, MMRM) za populaciju B (razdoblje bez liječenja, TFI ≥ 3 mjeseca, bolesnici osjetljivi na platinu) – PICO 4 – izravna usporedba: tarlatamab u odnosu na topotekan.....	49
Tablica 19: Sigurnosni ishodi, uključujući procjene učinka (dihotomni ishodi), za populaciju B (bolesnici s razdobljem bez liječenja TFI ≥ 3 mjeseca, bolesnici osjetljivi na platinu) – PICO 4 – izravna usporedba: tarlatamab u odnosu na topotekan.....	52
Tablica 20: Rezultati relativne učinkovitosti (ishodi vremena do događaja) za populaciju B (razdoblje bez liječenja, TFI ≥ 3 mjeseca, bolesnici osjetljivi na platinu) – PICO 5 – neizravna usporedba: tarlatamab u odnosu na ciklofosamid, doksorubicin i vinkristin (CAV).....	56
Tablica 21: Rezultati relativne učinkovitosti (dihotomni ishodi) za populaciju B (razdoblje bez liječenja, TFI ≥ 3 mjeseca, bolesnici osjetljivi na platinu) – PICO 5 – neizravna usporedba: tarlatamab u odnosu na ciklofosamid, doksorubicin i vinkristin (CAV).....	59
Tablica 22: Rezultati relativne učinkovitosti (ishodi vremena do događaja) za populaciju C (interval bez ponovne pojave bolesti, RFI ≤ 6 mjeseci, bolesnici koji nisu prikladni za ponovno liječenje kemoterapijom na bazi platine) – PICO 6 – izravna usporedba: tarlatamab u odnosu na topotekan.....	61
Tablica 23: Rezultati relativne učinkovitosti (dihotomni ishodi) za populaciju C (interval bez ponovne pojave bolesti, RFI ≤ 6 mjeseci, bolesnici koji nisu prikladni za ponovno liječenje kemoterapijom na bazi platine) – PICO 6 – izravna usporedba: tarlatamab u odnosu na topotekan.....	62
Tablica 24: Rezultati relativne učinkovitosti (ishodi vremena do događaja) za populaciju C (razdoblje bez liječenja, TFI ≤ 6 mjeseci, bolesnici koji nisu prikladni za ponovno liječenje kemoterapijom na bazi platine) – PICO 6 – izravna usporedba: tarlatamab u odnosu na topotekan.....	63

Tablica 25: Rezultati relativne učinkovitosti (kontinuirani ishodi – MMRM analize) za populaciju C (interval bez ponovne pojave bolesti RFI ≤ 6 mjeseci, bolesnici koji nisu prikladni za ponovno liječenje kemoterapijom na bazi platine) – PICO 6 – izravna usporedba: tarlatamab u odnosu na topotekan.....66

Tablica 26: Sigurnosni ishodi uključujući pocjene učinka (dihotomni ishodi) za populaciju C (razdoblje bez ponovne pojave bolesti, RFI ≤ 6 mjeseci, bolesnici koji nisu pogodni za ponovno liječenje kemoterapijom na bazi platine) - PICO 6 – direktna usporedba: tarlatamab u odnosu na topotekan.....69

Tablica 27: Rezultati relativne učinkovitosti (ishodi vremena do događaja) za populaciju D (razdoblje bez ponovne pojave bolesti, RFI > 6 mjeseci, bolesnici prikladni za ponovno liječenje kemoterapijom na bazi platine) - PICO 7- neizravna usporedba: tarlatamab u odnosu na karboplatin + etopozid.....73

Popis slika

Slika 1: Pregled rezultata uključenih studija i vrste usporednih podataka koje je dostavio subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju (engl. Health Technology Developer, HTD).....16

1.1. Uvod

Rak pluća jedan je od najčešćih oblika raka u svijetu [1], pri čemu rak pluća malih stanica (engl. small cell lung cancer, SCLC) čini približno 11 % svih slučajeva raka pluća na svjetskoj razini [2,3]. SCLC karakterizira brzi rast tumora i rano metastaziranje, što dovodi do loših ishoda liječenja. Većini bolesnika (60–70 %) bolest se dijagnosticira u proširenom stadiju (engl. extensive-stage, ES), koji je rijetko izlječiv. Iako SCLC pokazuje brz odgovor na kemoterapiju, kod većine bolesnika dolazi do relapsa (povrata bolesti) unutar 6 mjeseci [4–7]. Procijenjeno medijan preživljenja za bolesnike s proširenim stadijem raka pluća malih stanica (engl. extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC) iznosi 6–12 mjeseci uz liječenje, dok bez liječenja iznosi samo 2–4 mjeseca nakon postavljanja dijagnoze [8,9].

Ciljanu populaciju bolesnika za ovu Zajedničku kliničku procjenu (engl. Joint clinical assessment, JCA) čine odrasli bolesnici s proširenim stadijem raka pluća malih stanica (engl. extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC) kojima je potrebna sistemska terapija nakon progresije bolesti tijekom ili nakon prve linije liječenja kemoterapijom na bazi platine.

U tablici 1. prikazana su osnovna svojstva lijeka koji je predmet procjene.

Tablica 1: Osnovna svojstva lijeka koji je predmet procjene

Zaštićeni naziv lijeka	IMDYLLTRA
Djelatna tvar	Tarlatamab
Farmaceutski oblici	Prašak za koncentrat i otopina za otopinu za infuziju
Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet	Amgen (Europe) B.V.
Anatomska terapijsko kemijska klasifikacija (ATK oznaka)	L01FX33

1.2. Opseg procjene

U Tablici 2. prikazan je opseg procjene i dostavljeni podaci za svaki PICO u okviru zajedničke kliničke procjene tarlatamaba. Tablica 3. i Tablica 4. prikazuju ishode i analize podskupina koje su zatražene u skladu s definiranim opsegom procjene.

Tablica 2: Opseg procjene i pregled dostavljenih podataka prema PICO elementima

Populacija Intervencija PICO br.	Tehnologija usporedbe	Podaci dostavljeni (da/ne)	Razlog zbog kojeg je Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju izostavio podatke	Podaci uključeni u izvješće Zajedničke kliničke procjene (da/ne)
Populacija A				
Odrasli bolesnici s proširenim stadijem raka pluća malih stanica (engl. extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC) kojima je potrebna sistemska terapija nakon progresije bolesti tijekom ili unutar 3 mjeseca nakon završetka liječenja prve linije kemoterapijom na bazi platine (Razdoblje bez liječenja (engl. treatment-free interval, TFI) ^a < 3 mjeseca, otporni na platinu)				
Intervencija: Monoterapija tarlatamabom				
PICO 1	Topotekan	Da ^b	-	Da ^b
PICO 2	ciklofosfamid, doksorubicin i vinkristin (CAV)	Da ^b	-	Da ^b
Populacija B				
Odrasli bolesnici s proširenim stadijem raka pluća malih stanica (engl. extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC) kojima je potrebna sistemska terapija nakon progresije bolesti najmanje 3 mjeseca nakon završetka liječenja prve linije kemoterapijom na bazi platine (Razdoblje bez liječenja (engl. treatment-free interval, TFI) ^a ≥ 3 mjeseca, osjetljivi na platinu)				
Intervencija: Monoterapija tarlatamabom				
PICO 3	Ponovno liječenje kemoterapijom na bazi platine ^c	Da ^b	-	Da ^b
PICO 4	Topotekan	Da	-	Da
PICO 5	ciklofosfamid, doksorubicin i vinkristin (CAV)	Da ^b	-	Da ^b
Populacija C				
Odrasli bolesnici s proširenim stadijem raka pluća malih stanica (engl. extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC) kod kojih bolest progradira tijekom ili nakon liječenja prve linije kemoterapijom na bazi platine, uz razdoblje bez povrata bolesti (engl. recurrence-free interval- RFI) ≤ 6 mjeseci, ili bolesnici koji nisu prikladni za ponovno liječenje kemoterapijom na bazi platine				
Intervencija: Monoterapija tarlatamabom				
PICO 6	Topotekan ili ciklofosfamid, doksorubicin i vinkristin (CAV)	Da ^b	-	Da ^b

Populacija D				
Odrasli bolesnici s proširenim stadijem raka pluća malih stanica (engl. extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC) kod kojih je bolest napredovala nakon liječenja prve linije kemoterapijom na bazi platine, uz interval bez povrata bolesti > 6 mjeseci, i koji su prikladni za ponovno liječenje kemoterapijom na bazi platine				
Intervencija: Monoterapija tarlatamabom				
PICO 7	Cisplatin u kombinaciji s etopozidom ^c ili Karboplatin u kombinaciji s etopozidom ^c	da ^b	-	da ^b
a: Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju (engl. health technology developer, HTD) smatra da su TFI, RFI i CFI ekvivalentni pojmovi te ih definira kao razdoblje od posljednje doze prve linije kemoterapije na bazi platine do progresije bolesti. b: Zbog nedostatka podataka, Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju nije dostavio podatke za sve zatražene ishode. c: U daljnjem tekstu koristi se izraz „ponovni pokušaj liječenja kemoterapijom na bazi platine” (engl. platinum rechallenge).				
IL: prva linija (engl. first-line); CAV: ciklofosamid, doksorubicin i vinkristin; CFI: razdoblje bez kemoterapije (engl. chemotherapy-free interval); DoR: trajanje odgovora na liječenje (engl. duration of response); ES-SCLC: prošireni stadij raka pluća malih stanica (engl. extensive-stage small cell lung cancer); HTD: subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju (engl. health technology developer); OS: ukupno preživljenje (engl. Overall survival); PFS: preživljenje bez progresije bolesti (engl. Progression-free survival); PICO: Populacija, Intervencija, Tehnologija usporedbe, Ishod (engl. Population, Intervention, Comparator, and Outcome); PRO: ishod koji prijavljuje bolesnik (engl. patient-reported outcome); RFI: razdoblje bez ponovne pojave bolesti (engl. recurrence-free interval); TFI: razdoblje bez liječenja (engl. treatment-free interval).				

Tablica 3: Opseg procjene - ishodi

Ishod	Napomena
Zatražena je procjena relativnog učinka za sljedeće ishode:	
Ishodi povezani sa sigurnošću u skladu sa Smjernicama o ishodima za Zajedničke kliničke procjene	-
Ukupno preživljenje (engl. overall survival, OS)	-
Simptomi bolesti	Poželjno mjereni validiranim instrumentom
Kvaliteta života povezana sa zdravljem, opća (engl. Health-related quality of life (HrQoL), generic)	Mjereno sa validiranim općim upitnikom, po mogućnosti s SF-36
Kvaliteta života povezana sa zdravljem, specifična za bolest (engl. Health-related quality of life (HrQoL), disease-specific)	Mjerena validiranim upitnikom specifičnim za bolest, poželjno primjenom upitnika EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-LC13
Zdravstveni status	Poželjno mjereno primjenom upitnika EQ-5D
Preživljenje bez progresije bolesti (engl. progression-free survival, PFS)	-

Stopa objektivnog odgovora na liječenje (engl. objective response rate, ORR)	-
Trajanje odgovora na liječenje (engl. duration of response, DoR)	-
DoR: trajanje odgovora na liječenje (engl. duration of response, DoR); EORTC: Europska organizacija za istraživanje i liječenje raka (engl. European Organisation for Research and Treatment of Cancer); JCA: zajednička klinička procjena (engl. Joint clinical assessment, JCA); EQ-5D: EuroQol upitnik za procjenu kvalitete života s pet dimenzija (engl. EuroQol 5-Dimension); PFS: preživljenje bez progresije bolesti (engl. progression-free survival, PFS); QLQ-C30: Osnovni upitnik Europske organizacije za istraživanje i liječenje raka za procjenu kvalitete života (engl. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30); QLQ-LC13: Modul 13 Upitnika za procjenu kvalitete života za rak pluća Europske organizacije za istraživanje i liječenje raka (engl. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Lung Cancer Module 13); ORR: Stopa objektivnog odgovora na liječenje (engl. objective response rate, ORR); OS: Ukupno preživljenje (engl. overall survival, OS), SF-36: Upitnik zdravstvenog statusa s 36 čestica (engl. Short Form Health Survey, SF-36)	

Tablica 4: Opseg procjene - analize podskupina

Napomena Subjektu koji razvija zdravstvenu tehnologiju	Rezultati sljedećih specifičnih analiza podskupina trebaju biti prikazani za sve usporedbe za koje su relevantni podaci dostupni, ukoliko već nisu uključeni u analize podskupina prikazane u dokumentaciji podnesenoj od strane Subjekta koji razvija zdravstvenu tehnologiju (vidjeti „Smjernice koordinacijske skupine za procjenu zdravstvenih tehnologija za ispunjavanje predloška za proizvođače za zajedničke kliničke procjene lijekova (engl. HTA CG Guidance on filling in the joint clinical assessment (JCA) dossier template – Medicinal products) za dodatne pojedinosti o zahtjevima)
Varijabla	Napomena
Prethodno liječenje inhibitorom imunoloških kontrolnih točaka (engl. immune checkpoint inhibitor, ICI)	da / ne
Metastaze u središnjem živčanom sustavu (engl. central nervous system, CNS)	da / ne
Metstaze u jetri	da / ne
Prethodna radioterapija prsišta	da / ne
Razdoblje bez kemoterapije ^a	≥ 3 do < 6 mjeseci u odnosu na ≥ 6 mjeseci
a: Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju (engl. health technology developer, HTD) smatra da su TFI, RFI i CFI ekvivalentni pojmovi te ih definira kao razdoblje od posljednje doze prve linije kemoterapije na bazi platine do progresije bolesti.	
1L: prva linija (engl. first-line); CFI: razdoblje bez kemoterapije (engl. chemotherapy-free interval); CNS: središnji živčani sustav (engl. central nervous system); HTA CG: Koordinacijska skupina država članica za procjenu	

zdravstvenih tehnologija (engl. Member State Coordination Group on Health Technology Assessment); HTD: subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju (engl. health technology developer); JCA: zajednička klinička procjena (engl. joint clinical assessment); RFI: razdoblje bez ponovne pojave bolesti (engl. recurrence-free interval); TFI: razdoblje bez liječenja (engl. treatment-free interval)

U opsegu procjene utvrđene su četiri različite populacije i sedam PICO pitanja (vidjeti Tablicu 2).

Populaciju A čine odrasli bolesnici s proširenim stadijem raka pluća malih stanica (engl. extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC) kojima je potrebna sistemska terapija nakon progresije bolesti tijekom ili unutar 3 mjeseca početne kemoterapije na bazi platine. Kod te skupine bolesnika razdoblje bez liječenja (engl. treatment-free interval, TFI) kraći je od 3 mjeseca, a njihova se bolest klasificira kao otporna na platinu. Za ovu populaciju, definirana su dva PICO pitanja: PICO 1 (tehnologija usporedbe: topotekan) i PICO 2 (tehnologija usporedbe: ciklofosfamid, doksorubicin i vinkristin [CAV]).

Populacija B uključuje odrasle bolesnike s proširenim stadijem raka pluća malih stanica (engl. extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC) u kojih razdoblje bez liječenja (engl. treatment-free interval, TFI) iznosi više od 3 mjeseca, što se označava kao bolest osjetljiva na platinu. Za Populaciju B definirani su PICO 3 (tehnologija usporedbe: ponovna primjena kemoterapije na bazi platine), PICO 4 (tehnologija usporedbe: topotekan) i PICO 5 (tehnologija usporedbe: ciklofosfamid, doksorubicin i vinkristin (CAV)).

Populaciju C čini PICO 6 (tehnologija usporedbe: topotekan ili ciklofosfamid, doksorubicin i vinkristin, (CAV)), koja obuhvaća odrasle bolesnike s proširenim stadijem raka pluća malih stanica (engl. extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC) u kojih je došlo do progresije bolesti tijekom ili nakon početne terapije na bazi platine. To uključuje bolesnike s razdobljem bez ponovne pojave bolesti (engl. recurrence-free interval, RFI) od 6 mjeseci ili kraćim, kao i bolesnike u kojih se ponovna primjena kemoterapije na bazi platine smatra neprikladnom.

Populaciju D čini PICO 7 (tehnologija usporedbe: cisplatin + etopozid ili karboplatin + etopozid), a obuhvaća odrasle bolesnike s proširenim stadijem raka pluća malih stanica (engl. extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC) u kojih je došlo do progresije bolesti nakon liječenja na bazi platine u prvoj liniji, uz razdoblje bez ponovne pojave bolesti (engl. recurrence-free interval, RFI) dulje od 6 mjeseci, te koji su prikladni kandidati za ponovnu primjenu kemoterapije na bazi platine.

Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju (engl. Health Technology Developer, HTD) dostavio je rezultate za sva PICO pitanja. Za PICO 1, 4 i 6 dostavljeni su podaci o izravnoj usporedbi tarlatamaba i topotekana.

Za PICO 3 i 5 Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju (engl. Health Technology Developer, HTD) prikazao je mrežnu metaanalizu (engl. network meta-analysis, NMA) u kojoj se tarlatamab uspoređuje s ponovnom primjenom kemoterapije na bazi platine ili ciklofosfamidom, doksorubicinom i vinkristinom (CAV-om) u kohortama bolesnika s bolešću osjetljivom na platinu.

Za PICO 2 provedena je prilagođena neizravna usporedba bez zajedničkog komparatora (nesidrena MAIC) (engl. unanchored matching-adjusted indirect comparison, MAIC), kojom se tarlatamab

uspoređuje s ciklofosfamidom, doksorubicinom i vinkristinom (CAV-om). Za PICO 7, u kojem se tarlatamab uspoređuje s cisplatinom u kombinaciji s etopozidom ili karboplatinom u kombinaciji s etopozidom, Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju je za samo jedan ishod dostavio neizravnu usporedbu liječenja (eng. indirect treatment comparison, ITC) prema Bucherovoj metodi.

1.3. Uključenost bolesnika, kliničkih stručnjaka i ostalih stručnjaka

Bolesnicima/neformalnim pružateljima skrbi i kliničkim stručnjacima pružena je prilika dostavljanja mišljenja o opsegu procjene te o revidiranoj inačici izvješća Zajedničke kliničke procjene i sažetka izvješća u skladu s člankom 8. (6), drugi stavak, i člankom 11. (4) Uredbe (EU) 2021/2282 o procjeni zdravstvenih tehnologija (HTAR).

Njihov doprinos uzet je u obzir od strane Podskupine za Zajedničke kliničke procjene pri izradi završne verzije opsega procjene te revidiranog nacrtu izvješća i sažetka izvješća Zajedničke kliničke procjene. Podskupina za Zajedničke kliničke procjene razmotrila je zaprimljena mišljenja na svojim sastancima održanima 5. rujna 2025. i 3. lipnja 2026.

Doprinos bolesnika / neformalnih pružatelja skrbi i kliničkih stručnjaka dostupni su u Prilogu A originalnog dokumenta Zajedničke kliničke procjene.

Tijekom svojeg sudjelovanja stručnjaci su iznijeli mišljenje o populaciji bolesnika i mogućnostima liječenja. Osim toga, zaprimljena mišljenja stručnjaka omogućila su procjeniteljima bolje razumijevanje konteksta bolesti.

U tablici 5. navedeni su podaci o stručnjacima koji su sudjelovali u procjeni.

Tablica 5: Podaci o uključenim bolesnicima, kliničkim stručnjacima i drugim relevantnim stručnjacima

	Ime stručnjaka (osim za bolesnike) / naziv stručnog društva ili afilijacija	Način i vrijeme sudjelovanja
Bolesnik / neformalni pružatelj skrbi	neformalni pružatelj skrbi 1 neformalni pružatelj skrbi 2	Pisani komentari na objedinjeni prijedlog opsega procjene (također se očekuje i na revidirani nacrt izvješća i sažetka Zajedničke kliničke procjene)
Klinički stručnjak	Amina Taleb Bahmed Američko društvo za kliničku onkologiju (engl. American Society of Clinical Oncology, ASCO)	Pisani komentari na objedinjeni prijedlog opsega procjene (također se očekuje i na revidirani nacrt izvješća i sažetka Zajedničke kliničke procjene)

	• Europsko društvo za medicinsku onkologiju (engl. European Society for Medical Oncology, ESMO) • Francuska skupina za gastrointestinalnu onkologiju (engl. French Group of Gastrointestinal Oncology, FFCD) Mojca Unk • Europsko društvo za medicinsku onkologiju (engl. European Society for Medical Oncology, ESMO)	
--	---	--

1.4 Rezultati

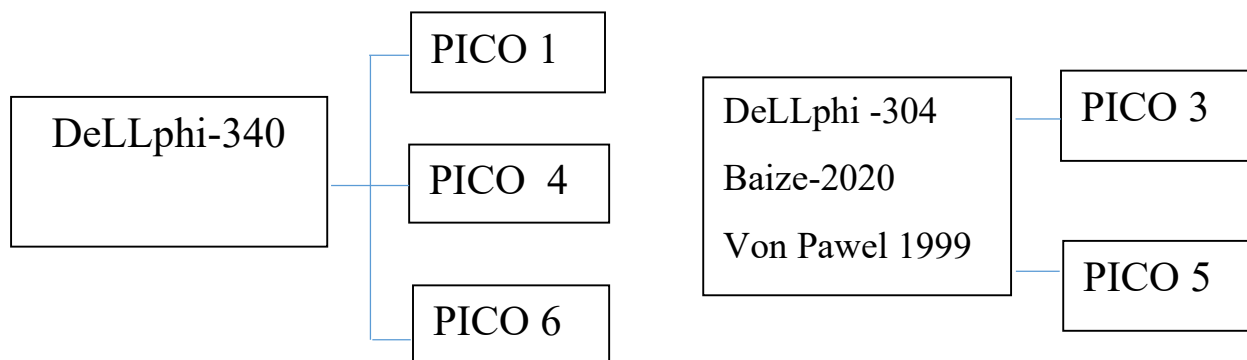
U svrhu sustavne procjene komparativne učinkovitosti tarlatamaba u odnosu na odabrane tehnologije usporedbe u okviru 7 unaprijed definiranih PICO, uključene su 4 studije: ključna studija DeLLphi-304 [10–13] te studije GFPC 0501 [14], Baize 2020 [15] i von Pawel 1999 [16]. Studija DeLLphi-304 prikladna je za svih 7 PICO te pruža podatke za izravne usporedbe u PICO 1, 4 i 6. Preostali PICO temelje se na neizravnim usporedbama, pri čemu su na strani intervencije korišteni podaci iz studije DeLLphi-304, a na strani odgovarajućih tehnologija usporedbe podaci iz studije GFPC 0501 (PICO 2), Baize 2020 (PICO 3 i 7) te von Pawel 1999 (PICO 5).

Pregled uključenih studija i vrste komparativnih dokaza koje je dostavio subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju (engl. Health Technology Developer, HTD) prikazan je na Slici 1.

DIREKTNÁ USPOREDBA

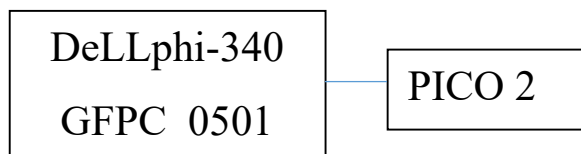
MREŽNÁ METANALIZA

(engl. network meta-analysis, NMA)



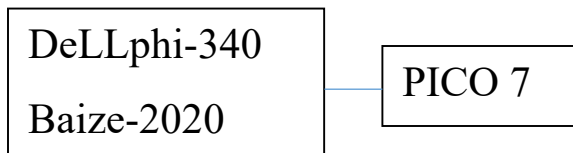
PRILAGOĐENA NEIZRAVNA USPOREDBA BEZ ZAJEDNIČKOG KOMPARATORA (nesidrena MAIC)

(engl. unanchored matching-adjusted indirect comparison, MAIC)



NEIZRAVNA USPOREDBA LIJEČENJA SA ZAJEDNIČKIM KOMPARATOROM PREMA BUCHEROVOJ METODI

(engl. anchored indirect treatment comparison, ITC- Bucher)



Slika 1: Pregled rezultata uključenih studija i vrste usporednih podataka koje je dostavio subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju (engl. Health Technology Developer, HTD)

Za studije DeLLphi-304, Baize 2020 i von Pawel 1999 rizik od pristranosti (engl. risk of bias, RoB) za ishod ukupno preživljenje (engl. overall survival, OS) smatra se niskim. Za ishode objektivna stopa odgovora na liječenje (engl. objective response rate, ORR), trajanje odgovora

(engl. duration of response, DoR), sve ishode koje su prijavili bolesnici (engl. patient-reported outcomes, PRO) te sve ishode povezane sa sigurnošću, rizik od pristranosti smatra se visokim u svim studijama, osim za ishode objektivne stope odgovora na liječenje (engl. objective response rate, ORR) i trajanja odgovora na liječenje (engl. duration of response, DoR) u studiji Baize 2020. Za te ishode rizik od pristranosti ocijenjen je kao nejasan jer nije navedeno je li središnja procjena tumorskog odgovora bila provedena uz zaslijepljenost u odnosu na dodijeljeno liječenje. U pogledu preživljenja bez progresije bolesti (engl. progression-free survival, PFS), rizik od pristranosti smatra se visokim u studiji DeLLphi-304, dok se u studiji Baize 2020 smatra nejasnim.

U dokumentaciji koju je podnio Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju (engl. health technology developer dossier) korištene su pojedinačne terapijske skupine iz randomiziranih kontroliranih ispitivanja (engl. randomized controlled trial, RCT) DeLLphi-304 i GFPC 0501 za provedbu nesidrene neizravne usporedbe radi procjene relativnih učinaka za PICO 2. Ove se metode temelje na strogim pretpostavkama koje je u praksi teško ispuniti, a procjene učinaka koje iz njih proizlaze vjerojatno će biti pristrane ako te pretpostavke nisu ispunjene. Činjenica da su temeljni podaci u ovdje prikazanoj prilagođenoj neizravnoj usporedbi bez zajedničkog komparatora (nesidrenoj) dobiveni iz pojedinačnih terapijskih skupina dvaju randomiziranih kontroliranih ispitivanja (engl. randomized controlled trials, RCT) nije relevantna za ovu procjenu. Stoga se za randomizirana kontrolirana ispitivanja ne provodi procjena rizika od pristranosti kada se u prilagođenim neizravnim usporedbama bez zajedničkog komparatora (nesidrenim) koriste samo pojedinačne terapijske skupine tih studija. Međutim, procjenitelji su procijenili unutarnju i vanjsku valjanost neizravnih usporedbi koje je podnio Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju u skladu sa smjernicama Koordinacijske skupine zemalja članica za procjenu zdravstvenih tehnologija (engl. Health technology assessment Coordination group, HTACG).

1.4.1. Rezultati za bolesnike u populaciji A (razdoblje bez liječenja (engl. treatment-free interval, TFI) < 3 mjeseca, bolesnici otporni na terapiju platinom)

Za PICO 1, subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju prikazao je rezultate izravne usporedbe tarlatamaba i topotekana, pri čemu su korišteni podaci iz odgovarajuće podpopulacije studije DeLLphi-304.

Za PICO 2 subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju prikazao je rezultate prilagođene neizravne usporedbe bez zajedničkog komparatora (nesidrena MAIC) (engl. unanchored matching-adjusted indirect comparison, MAIC) između tarlatamaba i ciklofosfamida/doksorubicina/vinkristina (CAV), pri čemu su korišteni podaci iz odgovarajuće podpopulacije studije DeLLphi-304 i cjelokupne populacije studije GFPC 0501.

1.4.1.1 PICO 1

Rezultati relativne učinkovitosti i sigurnosti

Rezultati relativne učinkovitosti za relevantnu populaciju iz studije DeLLphi-304, na temelju kojih se donose zaključci za PICO 1, prikazani su u tablicama 6–9.

Rezultati relativne sigurnosti za relevantnu populaciju PICO 1 iz studije DeLLphi-304 prikazani su u Tablici 10.

Na datum presjeka podataka, 29. siječnja 2025., prosječno trajanje liječenja iznosilo je 18,31 tjedan u skupini koja je primala tarlatamab i 9,58 tjedana u skupini koja je primala topotekan.

Sve navedene p-vrijednosti nominalne su i stoga nisu prilagođene za višestruko testiranje.

Tablica 6: Rezultati relativne učinkovitosti (ishodi vremena do događaja) za populaciju A (razdoblje bez liječenja, TFI < 3 mjeseca, otporni na terapiju platinom) – PICO 1 – izravna usporedba: tarlatamab u odnosu na topotekan

Identifikacijska oznaka studije/ID	Tarlatamab		Topotekan		Tarlatamab u odnosu na Topotekan			
	N/ NCen ^a	Medijan vremena do događaja (u mjesecima) [95% CI] ^a Bolesnici kod kojih je nastupio događaj n (%)	N/ NCen ^a	Medijan vremena do događaja (u mjesecima) [95% CI] ^b Bolesnici kod kojih je nastupio događaj n (%)	HR [95% CI] ^c p-vrijednost	Testiranje hipoteze ^d	Apsolutna razlika ^d p-vrijednost	Testiranje hipoteza ^d
DeLLphi-304								
29.1.2025.								
Ukupno preživljenje (OS)	85/ 41	11.1 [8.3, 14.9] 44 (51.8)	81/ 19	5.8 [4.8, 7.0] 62 (76.5)	0.491 [0.332, 0.727] p < 0.001	NR	NR	NR
Preživljenje bez progresije bolesti (PFS)	85/ 13	2.9 [1.7, 4.2] 72 (84.7)	81/ 4	2.8 [1.9, 3.1] 77 (95.1)	0.748 [0.541, 1.033] p = 0.078	NR	NR	NR
Trajanje odgovora (DoR)	26/ 9	4.2 [3.0, 5.6] 17 (65.4)	5 ^e /1	5.7 [2.3, NE] 4 (80.0)	NA ^f	NR	NR	NR
Tumačenje stupaca „Testiranje hipoteza”: 1. Statistička značajnost: S = statistički značajno u odnosu na razinu alfa definiranu u planu statističke analize odgovarajućeg kliničkog ispitivanja, NS = nije statistički značajno, NO = nominalna p-vrijednost 2. Unaprijed definirano testiranje: P = statistički test unaprijed je definiran u skladu s planom statističke analize odgovarajućeg kliničkog ispitivanja, NP = nije bio unaprijed definiran 3. Višestruko testiranje hipoteza: C = provedena je odgovarajuća kontrola višestrukog testiranja u skladu s planom statističke analize i izvješćem o kliničkom ispitivanju NC = nije provedena kontrola višestrukog testiranja a: Svi cenzurirani bolesnici; broj bolesnika s nepotpunim razdobljem praćenja zbog cenzuriranja prije datuma presjeka podataka nije poznat. b: Procijenjeno Kaplan-Meierovom (KM) metodom; 95 %-tni intervali pouzdanosti (engl. confidence interval, CI) za medijan procijenjeni su primjenom log-log transformacije Kaplan-Meierove procjene preživljenja prema metodi Brookmeyera i Crowleyja (1982.). c: Omjeri hazarda (engl. hazard ratio, HR) procijenjeni su primjenom nestratificiranog Coxova modela proporcionalnih hazarda; pripadajući 95 %-tni intervali pouzdanosti i dvostrane p-vrijednosti procijenjeni su primjenom modelom utemeljenog procjenitelja varijance za neponderirani HR. d: Podatak nije naveden u dokumentaciji koju je podnio Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju. Hipoteze za primarne i sekundarne ishode u studiji DeLLphi-304 testirane su sekvencijalno, počevši od primarnog ishoda ukupnog preživljenja, zatim preživljenja bez progresije bolesti te ključnih sekundarnih ishoda koje prijavljuju bolesnici. e: Broj bolesnika koji su postigli odgovor na liječenje. f: U analizu su uključeni samo bolesnici koji su postigli potpuni odgovor na liječenje (engl. complete response, CR) ili djelomični odgovor na liječenje (engl. partial response, PR), zbog čega randomizacija više nije očuvana te nije moguće izračunati mjeru učinka. CI: interval pouzdanosti (engl. confidence interval, CI); CR: potpuni odgovor (engl. complete response); DoR: trajanje odgovora na liječenje (engl. duration of response); HR: omjer hazarda (engl. hazard ratio); ID: identifikacijska oznaka (engl. identification); KM: Kaplan-Meier; N: broj bolesnika uključenih u analizu; NCen: broj cenzuriranih bolesnika; NA: nije primjenjivo (engl. not applicable); NE: nije moguće procijeniti (engl. not estimable); NR: nije navedeno (engl. not reported); OS: ukupno preživljenje (engl. overall survival); PFS: preživljenje bez progresije bolesti (engl. progression-free survival); PR: djelomični odgovor na liječenje (engl. partial response); TFI: razdoblje bez liječenja (engl. treatment-free interval).								

Tablica 7: Rezultati relativne učinkovitosti (dihotomni ishodi) za populaciju A (razdoblje bez liječenja, TFI < 3 mjeseca, otporni na terapiju platinom) – PICO 1 – izravna usporedba: tarlatamab u odnosu na topotekan

Identifikacijska oznaka studije/ ID	Tarlatamab		Topotekan		Tarlatamab vs Topotekan			
Presjek studije Ishod	N	Bolesnici s događajem N (%)	N	Bolesnici s događajem n (%)	OR [95% CI] ^a p-vrijednost	Testiranje hipoteze ^b	RD[95% CI] ^b p-vrijednost	Testiranje hipoteze ^b
DeLLphi-304								
29.01. 2025.								
Stopa objektivnog odgovora na liječenje (ORR)	85	26 (30.6)	81	5 (6.2)	6.698 [2.426, 18.496] p < 0.001	NR	NR	NR
Tumačenje stupaca „Testiranje hipoteza”: 1. Statistička značajnost; S = statistički značajno u odnosu na razinu alfa definiranu u planu statističke analize odgovarajućeg kliničkog ispitivanja; NS = nije statistički značajno; NO = nominalna p-vrijednost 2. Unaprijed definirano testiranje: P = statistički test bio je unaprijed definiran u skladu s planom statističke analize odgovarajućeg kliničkog ispitivanja; NP = statistički test nije bio unaprijed definiran 3. Višestruko testiranje hipoteza: C = provedena je odgovarajuća kontrola višestrukog testiranja u skladu s planom statističke analize i izvješćem o kliničkom ispitivanju odgovarajućeg ispitivanja NC = nije provedena kontrola višestrukog testiranja a: Omjeri izgleda (engl. odds ratio, OR) te pripadajući 95 %-tni intervali pouzdanosti (engl. confidence interval, CI) i dvostrane p-vrijednosti za objektivnu stopu odgovora (engl. objective response rate, ORR) procijenjeni su primjenom Cochran-Mantel-Haenszelove metode. b: Podatak nije naveden u dokumentaciji koju je podnio Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju. Hipoteze za primarne i sekundarne ishode u studiji DeLLphi-304 testirane su sekvencijalno, počevši od primarnog ishoda, ukupnog preživljenja, nakon čega su slijedili preživljenje bez progresije bolesti i ključni sekundarni ishodi koje su prijavili bolesnici. CI: interval pouzdanosti (engl. confidence interval, CI); ID: identifikacijska oznaka (engl. identification); N: broj bolesnika uključenih u analizu; NR: nije navedeno (engl. not reported); OR: omjer izgleda (engl. odds ratio); ORR: stopa objektivnog odgovora na liječenje (engl. objective response rate); RD: razlika u riziku (engl. risk difference); TFI: interval bez liječenja (engl. treatment-free interval).								

Tablica 8: Rezultati relativne učinkovitosti (ishodi vremena do događaja) za populaciju A (razdoblje bez liječenja, TFI < 3 mjeseca, otporni na terapiju platinom) – PICO 1 – izravna usporedba: tarlatamab u odnosu na topotekan

Identifikacijska oznaka studije/ID	Tarlatamab		Topotekan		Tarlatamab vs. Topotekan			
Presjek studije Ishod	N/ Ncen ^a	Medijan vremena do događaja (u tjednima) [95% CI] ^b Bolesnici kod kojih je nastupio događaj n (%)	N/ Ncen ^a	Medijan vremena do događaja (u tjednima) [95% CI] ^b Bolesnici kod kojih je nastupio događaj n (%)	HR [95% CI] ^c p-vrijednost ^d	Testiranje hipoteze ^e	Apsolutna razlika ^e p-vrijednost ^e	Testiranje hipoteze ^e
DeLLphi-304								
29.1.2025.								
Simptomi bolesti								
BPI-SF (stavka br. 3; vrijeme do prvog pogoršanja) ^f	85/ 47	24.1 [12.2, 34.2] 38 (44.7)	81/ 49	12.4 [7.8, NE] 32 (39.5)	0.754 [0.467, 1.219] p = 0.25	NR	NR	NR
Dispneja (kompozitni rezultati; vrijeme do prvog pogoršanja) ^h	85/ 53	30.6 [20.1, 35.7] 32 (37.6)	81/ 48	12.5 [7.1, NE] 33 (40.7)	0.558 [0.338, 0.921] p = 0.022	NR	NR	NR
Zdravstveno stanje (EQ-5D VAS; vrijeme do prvog pogoršanja) ⁱ	85/ 36	12.5 [7.8, 30.2] 49 (57.6)	81/ 36	6.7 [6.3, 10.0] 45 (55.6)	0.662 [0.435, 1.008] p = 0.056	NR	NR	NR
Kvaliteta života povezana sa zdravljem (EORTC QLQ-C30; vrijeme do prvog pogoršanja)^j								
Opće zdravstveno stanje/ Kvaliteta života	85/ 28	3.1 [2.1, 5.3] 57 (67.1)	81/ 27	3.1 [2.3, 4.3] 54 (66.7)	0.938 [0.646, 1.363] p = 0.72	NR	NR	NR
Funkcionalne ljestvice								
Tjelesno funkcioniranje	85/ 47	18.5 [5.3, NE] 38 (44.7)	81/ 34	7.1 [3.1, 8.3] 47 (58.0)	0.600 [0.390, 0.924] p = 0.019	NR	NR	NR
Emocionalno funkcioniranje								
Kognitivno funkcioniranje								
Socijalno funkcioniranje								

Identifikacijska oznaka studije/ID	Tarlatab		Topotekan		Tarlatab vs. Topotekan			
	N/ Ncen ^a	Medijan vremena do događaja (u tjednima) [95% CI] ^b Bolesnici kod kojih je nastupio događaj n (%)	N/ Ncen ^a	Medijan vremena do događaja (u tjednima) [95% CI] ^b Bolesnici kod kojih je nastupio događaj n (%)	HR [95% CI] ^c p-vrijednost ^d	Testiranje hipoteze ^e	Apsolutna razlika ^e p-vrijednost ^e	Testiranje pohipoteze ^e
Ljestvice simptoma								
Umor, Mučnina i povraćanje Bol, Dispneja, Nesanica Gubitak apetita Konstipacija, Proljev Financijske poteškoće					NR ^k			
Kvaliteta života povezana sa zdravljem (EORTC QLQ-LC13; vrijeme do prvog pogoršanja)^l								
Ljestvice simptoma								
Kašalj	85/ 62	NE [24.6, NE] 23 (27.1)	81/ 55	18.5 [9.7, NE] 26 (32.1)	0.502 [0.283, 0.890] p = 0.017	NR	NR	NR
Bol u prsima	85/ 60	42.0 [24.6, NE] 25 (29.4)	81/ 59	NE [15.9, NE] 22 (27.2)	0.501 (0.271, 0.928] p = 0.025	NR	NR	NR
Iskašljavanje krvi (hemoptiza), Bol u ustima, Otežano gutanje, Periferna neuropatija, Alopecija, Bol u ruci i ramenu, Bol u drugim dijelovima tijela					NR ^k			
Tumačenje stupaca „Testiranje hipoteza”:								
1.Statistička značajnost: S = statistički značajno u odnosu na razinu alfa definiranu u planu statističke analize odgovarajućeg kliničkog ispitivanja; NS = nije statistički značajno; NO = nominalna p-vrijednost. 2. Unaprijed definirano testiranje: P = statistički test bio je unaprijed definiran u skladu s planom statističke analize odgovarajućeg kliničkog ispitivanja; NP = nije bio unaprijed definiran. 3.Testiranje višestrukih hipoteza:C = provedena odgovarajuća kontrola višestrukog testiranja u skladu s planom statističke analize i kliničkim izvješćem o ispitivanju odgovarajućeg kliničkog ispitivanja; NC = nije provedena kontrola višestrukog testiranja.								
a: Svi cenzurirani bolesnici; broj bolesnika s nepotpunim razdobljem praćenja zbog cenzuriranja prije datuma presjeka podataka nije poznat.								
b: Procijenjeno Kaplan-Meierovom (KM) metodom; 95 %-tni intervali pouzdanosti (engl. confidence interval, CI) za medijan procijenjeni su primjenom log-log transformacije KM procjene preživljenja prema metodi Brookmeyera i Crowleyja (1982.).								
c: Omjeri hazarda (engl. hazard ratio, HR) i 95 %-tni (engl. confidence interval, CI) procijenjeni su primjenom nestratificiranog Coxova modela proporcionalnih hazarda.								
d: Dvostrane p-vrijednosti izračunate su primjenom nestratificiranog log-rank testa.								
e: Podatak nije naveden u dokumentaciji koju je podnio Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju (tzv. dossier). Hipoteze za primarne i sekundarne ishode u ispitivanju DeLLphi-304 testirane su sekvencijalno, počevši od primarnog ishoda ukupnog preživljenja, zatim preživljenja bez progresije bolesti te ključnih sekundarnih ishoda koje su prijavili bolesnici.								
f: Definirano kao povećanje za ≥ 2 boda u odnosu na početnu vrijednost.								

g: Kompozitni rezultat za dispneju predstavlja kompozitni rezultat stavki br. 3, 4 i 5 iz upitnika EORTC QLQ-LC13 te stavke br. 8 iz upitnika EORTC QLQ-C30. h: Definirano kao povećanje za ≥ 16 bodova u odnosu na početnu vrijednost. i: Definirano kao smanjenje za ≥ 7 bodova u odnosu na početnu vrijednost. j: Definirano kao smanjenje za ≥ 16 bodova (opće zdravstveno stanje/kvaliteta života) ili za ≥ 20 bodova (tjelesno funkcioniranje) u odnosu na početnu vrijednost. k: Podatak nije naveden u dokumentaciji koju je podnio Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju (tzv. dossier) jer analize vremena do događaja nisu bile unaprijed definirane za navedene ishode. l: Definirano kao povećanje za ≥ 33 boda u odnosu na početnu vrijednost.
BPI-SF: Kratki upitnik za procjenu boli (engl. Brief Pain Inventory – Short Form); CI: interval pouzdanosti (engl. confidence interval); EORTC: Europska organizacija za istraživanje i liječenje raka (engl. European Organisation for the Research and Treatment of Cancer); EQ-5D: EuroQol upitnik za procjenu kvalitete života s pet dimenzija (engl. EuroQol 5-Dimension); HR: omjer rizika (engl. hazard ratio); ID: identifikacija; KM: Kaplan-Meier; N: broj bolesnika uključenih u analizu; N_{cen}: broj cenzuriranih bolesnika; NE: nije moguće procijeniti (engl. not estimable); NR: nije navedeno (eng. not reported); QLQ-C30: Osnovni upitnik Europske organizacije za istraživanje i liječenje raka za procjenu kvalitete života (engl. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30); QLQ-LC13: Modul 13 Upitnika za procjenu kvalitete života za rak pluća Europske organizacije za istraživanje i liječenje raka (engl. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Lung Cancer Module 13); QoL: kvaliteta života (engl. quality of life); TFI: razdoblje bez liječenja (engl. treatment-free interval); VAS: vizualno analogna ljestvica.

Tablica 9: Rezultati relativne učinkovitosti (kontinuirani ishodi – analize mješovitim modelom za ponovljena mjerenja (engl. mixed model for repeated measures, MMRM) za populaciju A (razdoblje bez liječenja, TFI < 3 mjeseca, otporni na terapiju platinom) – PICO 1 – izravna usporedba: tarlatamab u odnosu na topotekan

Identifikacijska oznaka studije/ID	Tarlatamab			Topotekan		Tarlatamab vs. Topotekan		
Vremenska točka Ishod	N ^a	Početne vrijednosti- srednja vrijednost (SD)	Promjena u 19. tjednu srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata (SE)	N ^a	Početne vrijednosti- srednja vrijednost (SD)	Promjena u 19. tjednu srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata (SE)	Promjena srednje vrijednosti prema metodi najmanjih kvadrata [95% CI] ^b p-vrijednost ^c	Testiranje hipoteze ^d
19. tjedan								
Simptomi bolesti								
BPI-SF (stavka br. 3) ^e	30	3.0 (3.2)	0.13 (0.31)	15	2.5 (2.8)	0.25 (0.39)	-0.13 [-1.11, 0.86] p = 0.80	NR
Dispneja (kompozitni rezultat) ^{e,f}	31	21.86 (22.05)	-2.47 (2.15)	14	23.29 (21.84)	6.27 (2.70)	-8.73 [-15.64, -1.83] p = 0.014	NR
Zdravstveno stanje (EQ-5D-5L)								
Pokretljivost ^e	30	NR	0.14 (0.12)	15	NR	0.45 (0.14)	-0.31 [-0.68, 0.05] p = 0.094	NR
Briga o sebi ^e	30	NR	0.06 (0.10)	15	NR	0.34 (0.13)	-0.28 [-0.61, 0.05] p = 0.091	NR
Uobičajene aktivnosti ^e	30	NR	0.05 (0.12)	15	NR	0.49 (0.15)	-0.43 [-0.82, -0.05] p = 0.027	NR
Bol/Nelagoda ^e	30	NR	0.10 (0.11)	15	NR	0.09 (0.14)	0.00 [-0.36, 0.37] p = 0.98	NR
Anksioznost/Depresija ^e	30	NR	0.08 (0.11)	15	NR	0.19 (0.15)	-0.11 [-0.48, 0.26] p = 0.56	NR
VAS ^g	30	71.64 (18.44)	-6.22 (2.66)	15	75.12 (18.90)	-6.95 (3.35)	0.73 [-7.82, 9.29] p = 0.86	NR
Kvaliteta života povezana sa zdravljem (EORTC QLQ-C30)								
Opće zdravstveno stanje/ Kvaliteta života ^g	30	65.97 (22.19)	-3.63 (2.82)	15	66.13 (21.84)	-12.98 (3.33)	9.35 [0.66, 18.03] p = 0.035	NR

Identifikacijska oznaka studije/ID	Tarlatab			Topotekan			Tarlatab vs. Topotekan	
Vremenska točka Ishod	N ^a	Početne vrijednosti- srednja vrijednost (SD)	Promjena u 19. tjednu srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata (SE)	N ^a	Početne vrijednosti- srednja vrijednost (SD)	Promjena u 19. tjednu srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata (SE)	Promjena srednje vrijednosti prema metodi najmanjih kvadrata [95% CI] ^b p-vrijednost ^c	Testiranje hipoteze ^d
19. tjedan								
Funkcionalne ljestvice ^e								
Tjelesno funkcioniranje	31	75.29 (25.63)	−2.41 (3.20)	15	76.24 (23.36)	−16.29 (3.72)	13.88 [4.14, 23.63] p = 0.006	NR
Funkcioniranje u ulogama	31	78.24 (28.98)	−3.99 (3.65)	15	82.69 (22.06)	−23.57 (4.34)	19.58 [8.32, 30.84] p < 0.001	NR
Emocionalno funkcioniranje	30	83.04 (22.61)	−2.38 (2.28)	15	83.87 (20.60)	−4.48 (2.72)	2.10 [−4.94, 9.14] p = 0.56	NR
Kognitivno funkcioniranje	30	88.49 (16.96)	−7.28 (2.41)	15	89.53 (16.36)	−10.07 (2.81)	2.79 [−4.55, 10.13] p = 0.45	NR
Socijalno funkcioniranje	30	77.58 (26.45)	−1.78 (3.12)	15	84.83 (22.34)	−16.60 (3.68)	14.82 [5.24, 24.41] p = 0.003	NR
Ljestvice simptoma ^e								
Umor	30	30.16 (29.55)	0.67 (3.29)	15	29.34 (25.82)	16.15 (3.93)	−15.47 [−25.65, −5.29] p = 0.003	NR
Mučnina i povraćanje	30	7.94 (19.27)	−2.25 (2.13)	15	6.62 (16.63)	1.27 (2.58)	−3.51 [−10.28, 3.25] p = 0.30	NR
Bol	30	25.00 (28.75)	2.14 (3.00)	15	20.30 (27.48)	8.67 (3.57)	−6.53 [−15.80, 2.74] p = 0.16	NR
Dispneja, Nesanica, Gubitak apetita, Konstipacija,Proljev, Financijske poteškoće					NR ^h			
Ljestvica kvalitete života povezana sa zdravljem (EORTC QLQ-LC13)								

Identifikacijska oznaka studije/ID	Tarlutamab			Topotekan			Tarlutamab vs. Topotekan	
Vremenska točka Ishod	N ^a	Početne vrijednosti- srednja vrijednost (SD)	Promjena u 19. tjednu srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata (SE)	N ^a	Početne vrijednosti- srednja vrijednost (SD)	Promjena u 19. tjednu srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata (SE)	Promjena srednje vrijednosti prema metodi najmanjih kvadrata [95% CI] ^b p-vrijednost ^c	Testiranje hipoteze ^d
19. tjedan								
Ljestvice simptoma ^e								
Dispneja	31	21.96 (21.48)	−2.60 (2.24)	15	23.36 (21.83)	6.47 (2.79)	−9.07 [−16.22, −1.92] p = 0.014	NR
Kašalj, Iskašljavanje krvi (hemoptiza) Bol u ustima, Otežano gutanje, Periferna neuropatija, Alopecija, Bol u ruci i ramenu, Bolovi u drugim dijelovima tijela								
Čitanje stupaca „Testiranje hipoteza”: 1. Statistička značajnost: S = statistički značajno u odnosu na razinu α određenu planom statističke analize odgovarajućeg kliničkog ispitivanja; NS = nije statistički značajno; NO = nominalna <i>p</i> -vrijednost 2. Unaprijed definirano (prespecifikacija): P = statistički test unaprijed je definiran u skladu s planom statističke analize odgovarajućeg kliničkog ispitivanja; NP = nije unaprijed definiran 3. Testiranje višestrukih hipoteza. C = provedena je odgovarajuća kontrola višestrukog testiranja u skladu s planom statističke analize i kliničkim izvješćem o ispitivanju odgovarajućeg kliničkog ispitivanja; NC = nije provedena kontrola višestrukog testiranja a: Broj bolesnika u 19. tjednu; broj bolesnika uključenih u analize nije poznat. b: Razlika srednjih vrijednosti procijenjenih metodom najmanjih kvadrata (engl. difference of LS Means) predstavlja razliku između srednjih vrijednosti promjene od početne vrijednosti, procijenjenih metodom najmanjih kvadrata (engl. least-squares mean change from baseline), u skupinama liječenima tarlatamabom i topotekanom. c: Analiza mješovitim modelom za ponovljena mjerenja (engl. mixed model for repeated measures, MMRM) temelji se na promjeni od početne vrijednosti kao zavisnoj varijabli. Kao fiksni učinci uključeni su presjek, vrijeme, početna vrijednost rezultata, terapijska skupina te interakcija između terapijske skupine i vremena, dok su presjek ispitanika i nagib vremena za promjenu od početne vrijednosti uključeni kao slučajni učinci. d: Podatak nije naveden u dokumentaciji koju je podnio Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju. Hipoteze za primarne i sekundarne ishode u studiji DeLLphi-304 testirane su sekvencijalno, počevši od primarnog ishoda ukupnog preživljenja (engl. overall survival, OS), zatim preživljenja bez progresije bolesti (engl. progression-free survival, PFS), te ključnih sekundarnih ishoda koje su prijavili bolesnici (engl. patient reported outcomes, PRO). e: Više vrijednosti na ljestvici označavaju veće opterećenje; stoga pozitivna promjena u odnosu na početnu vrijednost označava pogoršanje. Za domene upitnika EQ-5D (engl. EuroQol 5-Dimension) Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju nije naveo način na koji su kategorije pretvorene u numeričku ljestvicu, čime su dobiveni kontinuirani ishodi. f: Kompozitni rezultat za dispneju obuhvaća stavke br. 3, 4 i 5 iz upitnika EORTC QLQ-LC13 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13) te stavku br. 8 iz upitnika EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30). g: Više vrijednosti na ljestvici označavaju bolje zdravstveno stanje odnosno bolje funkcioniranje; stoga negativna promjena u odnosu na početnu vrijednost označava pogoršanje. h: Nije navedeno u dokumentaciji koju je podnio Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju (tzv. dossier) jer su analize modelom ponovljenih mjerenja s mješovitim učincima (engl. mixed-effects model for repeated measures, MMRM) bile unaprijed predviđene samo za višestavčane ljestvice upitnika EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30) i EORTC QLQ-LC13 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13).								

Identifikacijska oznaka studije/ID	Tarlatab			Topotekan			Tarlatab vs. Topotekan	
	N ^a	Početne vrijednosti-srednja vrijednost (SD)	Promjena u 19. tjednu srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata (SE)	N ^a	Početne vrijednosti-srednja vrijednost (SD)	Promjena u 19. tjednu srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata (SE)	Promjena srednje vrijednosti prema metodi najmanjih kvadrata [95% CI] ^b p-vrijednost ^c	Testiranje hipoteze ^d
19. tjedan								
BPI-SF: Kratki obrazac upitnika za procjenu boli (engl. Brief Pain Inventory – Short Form); CI: interval pouzdanosti (engl. confidence interval, CI); EORTC: Europska organizacija za istraživanje i liječenje raka (engl. European Organisation for the Research and Treatment of Cancer); EQ-5D-5L: EuroQol upitnik za procjenu kvalitete života s pet dimenzija i pet razina odgovora (engl. EuroQol 5-Dimension 5-Level); HTD: Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju (engl. Health Technology Developer); ID: identifikacijska oznaka; LS: najmanji kvadrati (engl. least squares); MMRM: mješoviti model za ponovljena mjerenja (engl. Mixed Model for Repeated Measures); N: broj bolesnika uključenih u analizu; NR: nije navedeno (eng. not reported); EORTC QLQ-C30: Osnovni upitnik Europske organizacije za istraživanje i liječenje raka za procjenu kvalitete života (engl. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30); QLQ-LC13: Modul 13 Upitnika za procjenu kvalitete života za rak pluća Europske organizacije za istraživanje i liječenje raka (engl. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Lung Cancer Module 13); QoL: kvaliteta života (engl. quality of life); SD: standardna devijacija (engl. standard deviation); SE: standardna pogreška (engl. standard error); TFI: razdoblje bez liječenja (engl. treatment-free interval); VAS: vizualno analogna ljestvica								

Tablica 10: Sigurnosni ishodi^a i procjene učinka (dihotomni ishodi) za populaciju A (razdoblje bez liječenja, TFI < 3 mjeseca, otporni na terapiju platinom) – PICO 1 – izravna usporedba: tarlatamab u odnosu na topotekan

Identifikacijska oznaka studije	Tarlatamab		Topotekan		Tarlatamab vs. Topotekan		
Vremenska točka Ishod	N	Bolesnici s događajem n (%)	N	Bolesnici s događajem n (%)	RR [95% CI]	RD (%) [95%-CI]	p-vrijednost ^b
DeLLphi-304							
Presjek podataka: 29.01.2025.							
Najmanje jedan štetni događaj	84	83 (98.8)	77	77 (100)	0.988 [0.965, 1.012]	−1.2 [−3.5, 1.1]	0.34
Ozbiljan štetni događaj	84	47 (56.0)	77	39 (50.6)	1.105 [0.826, 1.478]	5.3 [−10.1, 20.7]	0.50
Teški štetni događaj [CTCAE v5.0 ^c]							
Stupanj ≥3	84	50 (59.5)	77	65 (84.4)	0.705 [0.577, 0.862]	−24.9 [−38.2, −11.6]	<0.001
Stupanj 3	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
Stupanj 4	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
Stupanj 5	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
Smrt povezana sa štetnim događajima	84	7 (8.3)	77	9 (11.7)	0.713 [0.279, 1.822]	−3.4 [−12.7, 5.9]	0.48
Trajni prekid liječenja zbog štetnog događaja	84	6 (7.1)	77	12 (15.6)	0.458 [0.181, 1.162]	−8.4 [−18.2, 1.4]	0.091
Ozbiljni štetni događaj	84	6 (7.1)	77	8 (10.4)	0.688 [0.250, 1.892]	−3.2 [−12.0, 5.5]	0.47
Štetni događaj koji nije ozbiljan	84	0 (0)	77	6 (7.8)	0.0 [NE, NE]	−7.8 [−13.8, −1.8]	0.009
Privremeni prekid liječenja zbog štetnog događaja	84	29 (34.5)	77	36 (46.8)	0.738 [0.506, 1.079]	−12.2 [−27.3, 2.9]	0.12
a: Događaji izravno povezani s rakom pluća ili progresijom bolesti bili su isključeni. Međutim, popis preferiranih pojmova koji se smatraju izravno povezanim nije dostupan.							
b: Analiza bez stratifikacije; dvostrane vrijednosti p izračunane su za razlike u udjelima primjenom hi-kvadrat testa.							
c: Izuzev događaja sindroma otpuštanja citokina (engl. cytokine release syndrome, CRS) i neurotoksičnosti povezane s imunološkim efektorskim stanicama (engl. immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS), koji su stupnjevani prema kriterijima ASTCT-a iz 2019. godine [17]							
AE: štetni događaj (engl. adverse event); ASTCT: Američko društvo za transplantaciju i staničnu terapiju (engl. American Society for Transplantation and Cellular Therapy); CRS: sindrom otpuštanja citokina (engl. cytokine release syndrome); CTCAE: Zajednički terminološki kriteriji za štetne događaje (engl. Common Terminology Criteria for Adverse Events); ICANS: sindrom neurotoksičnosti povezan s imunološkim efektorskim stanicama (engl. immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome); ID: identifikacija; N: broj bolesnika uključenih u analizu; n: broj bolesnika sa štetnim događajem; NE: nije moguće procijeniti (engl. not estimable); NR: nije navedeno (eng. not reported); PT: preferirani termin (engl. preferred term); RD: razlika rizika (engl. risk difference); RR: relativni rizik (engl. relative risk); SAE: ozbiljni štetni događaj (engl. serious adverse event); TFI: razdoblje bez liječenja (engl. treatment-free interval)							

Statistički značajne razlike između skupina liječenih tarlatamabom i topotekanom zabilježene su za sljedeće ishode:

- povećanje ukupnog preživljenja (engl. overall survival, OS) u korist tarlatamaba u odnosu na topotekan;
- veći udio bolesnika s objektivnim odgovorom na liječenje (engl. objective response rate, ORR), u korist tarlatamaba u odnosu na topotekan;
- povoljniji učinak na vrijeme do prvog pogoršanja u skupini liječenoj tarlatamabom u usporedbi sa skupinom liječenom topotekanom za ljestvicu tjelesnog funkcioniranja Osnovnog upitnika Europske organizacije za istraživanje i liječenje raka za procjenu kvalitete života, s 30 stavki (EORTC QLQ-C30; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire – Core 30), ljestvicu kašlja i ljestvicu boli u prsima Modula Europske organizacije za istraživanje i liječenje raka za procjenu kvalitete života bolesnika s rakom pluća, s 13 stavki (EORTC QLQ-LC13; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire – Lung Cancer 13) te kompozitni rezultat za dispneju;
- promjena u odnosu na početnu vrijednost u 19. tjednu u korist tarlatamaba u odnosu na topotekan za dispneju (kompozitni rezultat upitnika EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-LC13), kao i za ljestvice upitnika EORTC QLQ-C30: ukupno zdravstveno stanje/kvaliteta života, tjelesno funkcioniranje, funkcioniranje u ulogama, društveno funkcioniranje i umor te za ljestvicu dispneje upitnika EORTC QLQ-LC13;
- promjena u odnosu na početnu vrijednost u 19. tjednu u korist tarlatamaba u usporedbi s topotekanom u domeni uobičajenih aktivnosti instrumenta EuroQol s pet dimenzija i pet razina odgovora (EQ-5D-5L; EuroQol 5-Dimension 5-Level);
- povoljnija promjena u odnosu na početnu vrijednost u 19. tjednu u korist tarlatamaba u usporedbi s topotekanom za domenu uobičajenih aktivnosti upitnika upitnika EuroQol za procjenu kvalitete života s pet dimenzija i pet razina odgovora (engl. EuroQol 5-Dimension 5-Level, EQ-5D-5L);
- manji udio događaja u skupini liječenoj tarlatamabom u usporedbi sa skupinom liječenom topotekanom za ishod teških štetnih događaja stupnja ≥ 3 prema Zajedničkim terminološkim kriterijima za štetne događaje (CTCAE; Common Terminology Criteria for Adverse Events).

Nesigurnosti povezane s pojedinim ishodima

Sljedeće nesigurnosti odnose se na pojedine ishode procijenjene u kliničkom ispitivanju DeLLphi-304:

- Pouzdanost dokaza za ishod ukupnog preživljenja (engl. overall survival, OS) ograničena je nedostatkom informacija o prvoj naknadnoj terapiji te činjenicom da su bolesnici u obje terapijske skupine, u različitim udjelima, nastavili primati liječenje nakon prve radiografski potvrđene progresije bolesti.

- Pouzdanost dokaza za ishode preživljenja bez progresije bolesti (engl. progression-free survival, PFS) i stope objektivnog odgovora na liječenje (engl. objective response rate, ORR) ograničena je procjenom ishoda bez zasljepljivanja u ispitivanju otvorenog dizajna.
- Za ishode stope objektivnog odgovora na liječenje (engl. objective response rate, ORR) i trajanja odgovora na liječenje (engl. duration of response, DoR), podaci koji nedostaju zbog izostanka slikovnih procjena nakon početne vrijednosti, uz znatno nejednake udjele procjena koje nedostaju između terapijskih skupina, mogu dovesti do potencijalno pristranih rezultata.
- Za ishod trajanje odgovora na liječenje (engl. duration of response, DoR) svojstveno je da analiza uključuje samo bolesnike koji su postigli odgovor na liječenje, zbog čega nije očuvan integritet randomizacije. Stoga se razlika u trajanju odgovora između terapijskih skupina ne bi trebala tumačiti kao uzročni učinak liječenja.
- Za ishode koje su prijavili bolesnici (engl. patient-reported outcomes, PROs), koji uključuju simptome bolesti, kvalitetu života povezanu sa zdravljem i zdravstveno stanje, prikupljanje podataka bilo je vezano uz završetak razdoblja liječenja. U usporedbi s razdobljem praćenja za ukupno preživljenje (engl. overall survival, OS), razdoblje praćenja za ove ishode stoga je bilo sustavno skraćeno. Zaključci o usporedbi između intervencijske i kontrolne skupine mogu se donositi samo za to skraćeno razdoblje praćenja. Dodatni mogući izvori pristranosti uključuju brzo smanjenje stope ispunjavanja upitnika do 19. tjedna te razliku u stopama ispunjavanja između terapijskih skupina.
- Za ishode povezane sa sigurnošću, podaci su se također prikupljali do završetka razdoblja liječenja. Stoga se zaključci o usporedbi intervencijske i kontrolne skupine mogu donositi samo za ovo skraćeno razdoblje praćenja, koje se razlikuje između skupina liječenja i time ograničava mogućnost donošenja zaključaka.
- Prema protokolu ispitivanja, bolesnicima je bilo dopušteno primati tarlatamab ili topotekan i nakon početne radiološki potvrđene progresije bolesti, prema procjeni ispitivača, uz nastavak praćenja štetnih događaja (engl. adverse events, AE). Nije moguće procijeniti u kojoj je mjeri to dodatno praćenje utjecalo na broj zabilježenih štetnih događaja u objema terapijskim skupinama.

Analize podskupina

- Analize podskupina za ishode ozbiljnih štetnih događaja (engl. serious adverse events, SAE), privremenog prekida liječenja zbog neželjenih događaja, preživljenja bez progresije bolesti (engl. progression-free survival, PFS) i vremena do prvog pogoršanja na vizualnoj analognoj ljestvici (engl. visual analogue scale, VAS) upitnika EQ-5D-5L pokazale su statistički značajne interakcije između učinka liječenja i nekoliko obilježja bolesnika, osobito prethodnog statusa liječenja inhibitorima proteina 1 programirane stanične smrti (PD-1) i njegova liganda 1 (PD-L1) te dobi.

1.4.1.2 PICO 2

Rezultati relativne učinkovitosti i sigurnosti

Rezultati relativne učinkovitosti dobiveni prilagođenom neizravnom usporedbom bez zajedničkog komparatora (nesidrenom MAIC analizom), koja služi kao podloga za PICO 2, prikazani su u Tablici 11. i Tablici 12.

Za PICO 2 nisu dostupni rezultati za ishode povezane sa sigurnošću.

Pri tumačenju rezultata relativne učinkovitosti za PICO 2 potrebno je uzeti u obzir sljedeće opće nesigurnosti:

- Nesidrene neizravne usporedbe liječenja predstavljaju vrstu nerandomiziranih dokaza te su kao takve povezane s većim rizikom od pristranosti nego usporedbe temeljene na randomiziranim dokazima.
- Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju prilagodio je samo četiri od deset kovarijata koje je identificirao. Nadalje, subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju morao je sve bolesnike iz kliničkog ispitivanja DeLLphi-304 s IV. stadijem bolesti prema klasifikaciji tumora, regionalnih limfnih čvorova i udaljenih metastaza (engl. tumour, node, metastasis, TNM) Američkog zajedničkog odbora za rak (engl. American Joint Committee on Cancer, AJCC) približno izjednačiti s bolesnicima s proširenim stadijem raka pluća malih stanica (engl. extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC).
- Nije jasno u kojoj se mjeri definicija „proširenog stadija” raka pluća malih stanica u kliničkom ispitivanju GFPC 0501 podudara s definicijom raka pluća malih stanica u IV. stadiju prema klasifikaciji tumora, regionalnih limfnih čvorova i udaljenih metastaza (engl. tumour, node, metastasis, TNM) Američkog zajedničkog odbora za rak (engl. American Joint Committee on Cancer, AJCC), primijenjenoj u kliničkom ispitivanju DeLLphi-304. Sukladno tome, procjene učinka koje proizlaze iz analize mogu biti pristrane zbog navedenih nesigurnosti.
- Sve procjene učinka liječenja povezane su s rizikom od pristranosti nepoznate veličine i smjera zbog preostalih čimbenika zbunjujućeg utjecaja. To je vjerojatno posljedica identificiranih zbunjujućih čimbenika za koje nije provedena prilagodba u MAIC-u, uključujući metastaze u mozgu, metastaze u jetri, vrijeme proteklo od početne dijagnoze, prethodnu izloženost inhibitorima proteina 1 programirane stanične smrti (PD-1) ili njegova liganda 1 (PD-L1), rasu i podatke o pušačkom statusu, a može biti posljedica i drugih čimbenika konfuzije koji nisu identificirani zbog nedostataka u postupku identifikacije čimbenika konfuzije koji je proveo subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju (HTD).
- Sve procjene učinka liječenja povezane su s rizikom od pristranosti nepoznatog opsega i smjera zbog preostalih čimbenika zbunjujućeg utjecaja. To je vjerojatno posljedica identificiranih zbunjujućih čimbenika koji nisu bili uključeni u prilagodbu provedenu u analizi prilagođene neizravne usporedbe bez zajedničkog komparatora, uključujući metastaze u mozgu, metastaze u jetri, vrijeme od početne dijagnoze, prethodnu izloženost

terapijama usmjerenima na programirani protein stanične smrti 1 (PD-1) ili ligand programiranog proteina stanične smrti 1 (PD-L1), rasu i pušački status. Rizik od pristranosti može također proizlaziti iz drugih zbunjujućih čimbenika koji nisu identificirani zbog nedostataka u postupku identifikacije zbunjujućih čimbenika koji je proveo subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju.

- Pretpostavke pozitivnosti i preklapanja nisu procijenjene u dokumentaciji, iako su ključan preduvjet za procjenu valjanosti prilagođene neizravne usporedbe bez zajedničkog komparatora (MAIC-a), što dovodi do dodatne nesigurnosti u pogledu robusnosti i interne valjanosti procjena učinka.
- Efektivna veličina uzorka (engl. effective sample size, ESS) temelji se samo na 4 ili manje kovarijata zbog nedostatka podataka za preostalih 6 kovarijata u kliničkom ispitivanju GFPC 0501.
- Sve prijavljene p-vrijednosti su nominalne, ne predstavljaju rezultate unaprijed specificiranog testiranja hipoteza te nisu prilagođene za višestruko testiranje.

Tablica 11: Rezultati relativne učinkovitosti (ishodi vremena do događaja) za populaciju A (razdoblje bez liječenja TFI < 3 mjeseca, otporni na terapiju platinom) – PICO 2 – prilagođena neizravna usporedba bez zajedničkog komparatora (nesidrena MAIC): tarlatamab u odnosu na ciklofosamid, doksorubicin i vinkristin (CAV)

Intervencija	Tarlatamab		Ciklofosamid, doksorubicin i vinkristin (CAV)		Metoda neizravne usporedbe	Tarlatamab u odnosu na ciklofosamid, doksorubicin i vinkristin (CAV)		
Studija	DeLLphi-304		GFPC 0501			Efektivna veličina uzroka (%) ^a (DeLLphi-304)	Omjer rizika ^b [95% CI] p-vrijednost ^c	Razlika u ograničenom srednjem vremenu preživljenja ^d [95% CI] p-vrijednost ^c
Presjek podataka	29 Jan 2025		NR					
Ishod	Veličina uzorka (broj cenzuriranih bolesnika)	Medijan vremena do događaja (TTE) u mjesecima [95% CI]	Veličina uzorka (broj cenzuriranih bolesnika)	Medijan vremena do događaja (TTE) u mjesecima [95% CI]				
Ukupno preživljenje (OS)								
	91.9 ^f (NR)	10.71 [8.28, 12.81]	66 (NR)	5.77 [4.53, 7.26]	Prilagođena osnovna analiza: prilagođeno za dob (samo srednja vrijednost), spol, ECOG PS i stadij bolesti pri početnoj dijagnozi	78.4 (72.6)	0.48 [0.32, 0.70] p<0.001	3.348 [1.383, 5.010] p<0.001
	89.2 ^f (NR)	10.91 [8.28, 12.81]			Prilagođeni scenarij 2: isto kao osnovna analiza, osim što je prilagodba za dob provedena i prema srednjoj vrijednosti i standardnoj devijaciji	75.7 (70.1)	0.45 [0.31, 0.67] p<0.001	3.578 [1.626, 5.233] p<0.001
Preživljenje bez progresije bolesti (PFS), procjena ispitivača ^e								
	91.9 ^f (NR)	2.99 [1.74, 4.17]	66 (NR)	3.03 [2.19, 3.88]	Prilagođena osnovna analiza: prilagođeno za dob (samo srednja vrijednost), spol, ECOG PS i stadij bolesti pri početnoj dijagnozi	78.4 (72.6)	0.88 [0.62, 1.24] p=0.502	NR ^g
	89.2 ^f (NR)	2.99 [2.23, 4.17]			Prilagođeni scenarij 2: isto kao osnovna analiza, osim što je prilagodba za dob provedena i prema srednjoj vrijednosti i standardnoj devijaciji	75.7 (70.1)	0.89 [0.63, 1.26] p=0.539	NR ^g

Intervencija	Tarlataamab		Ciklofosfamid, doksorubicin i vinkristin (CAV)		Metoda neizravne usporedbe	Tarlataamab u odnosu na ciklofosfamid, doksorubicin i vinkristin (CAV)		
Studija	DeLLphi-304		GFPC 0501			Efektivna veličina uzroka (%) (DeLLphi-304)	Omjer rizika ^b [95% CI] p-vrijednost ^c	Razlika u ograničenom srednjem vremenu preživljenja [95% CI] p-vrijednost ^c
Presjek podataka	29. siječanj 2025.		NR					
Ishod	Veličina uzorka (broj cenzuriranih bolesnika)	Medijan vremena do događaja (TTE) u mjesecima [95% CI]	Veličina uzorka (broj cenzuriranih bolesnika)	Medijan vremena do događaja (TTE) u mjesecima [95% CI]				
a: Postoci odgovaraju ukupnoj veličini neponderiranog uzorka. b: Vrijednosti HR (omjer rizika, engl. hazard ratio) < 1 upućuju na dulje ukupno preživljenje (engl. oversll survival, OS) ili preživljenje bez progresije bolesti (engl. progression free survival, PFS) uz tarlatamab. c: Nije provedeno testiranje hipoteza. Sve p-vrijednosti su nominalne, nisu dobivene unaprijed specificiranom analizom i nisu prilagođene za višestruko testiranje. d: Pozitivne vrijednosti ukazuju na dulje ograničeno srednje vrijeme preživljenja (engl. restricted mean survival time, RMST) uz tarlatamab. e: Preživljenje bez progresije bolesti (engl. progression free survival, PFS) je u kliničkom ispitivanju DeLLphi-304 procijenjeno prema kriterijima RECIST v1.1 isključivo od strane ispitivača u ispitivačkim centrima (bez neovisne središnje zaslijepljene procjene); način operacionalizacije PFS-a u kliničkom ispitivanju GFPC 0501 nije jasan, a procjena odgovora uključivala je i procjenu ispitivača i središnju procjenu. f: Odgovara zbroju pondera svih pojedinaca. g: Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju navodi razlike u RMST-u samo za procjene učinka dobivene hipotetskim modelom. Za prilagođenu osnovnu analizu te vrijednosti iznosile su: 0,629 [−0,629; 1,839]; p = 0,318. Za prilagođeni scenarij 2 vrijednosti su iznosile: 0,611 [−0,644; 1,827]; p = 0,333.								
CAV: ciklofosfamid/doksorubicin/vinkristin; CI: interval pouzdanosti (engl. confidence interval, CI); ECOG PS: status tjelesne sposobnosti prema kriterijima Istočne kooperativne onkološke skupine (engl. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score); ESS: efektivna veličina uzorka (engl. effective sample size); HR: omjer rizika (engl. hazard ratio); INV: procjena ispitivača (engl. investigator); MAIC: prilagođena neizravna usporedba (engl. Matching-adjusted indirect comparison); NR: nije navedeno (engl. not reported); OS: ukupno preživljenje (engl. overall survival); PFS: preživljenje bez progresije bolesti (engl. progression free survival); PICO: populacija, intervencija, tehnologija usporedbe, ishod (engl. Population, Intervention, Comparator, Outcome); RECIST: kriteriji za procjenu odgovora tumora u solidnim tumorima (engl. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors); RMST: ograničeno srednje vrijeme preživljenja (engl. restricted mean survival time); TTE: vrijeme do događaja (engl. time-to-event); TFI: razdoblje bez liječenja (engl. treatment-free interval)								

Tablica 12: Rezultati relativne učinkovitosti (dihotomni ishodi) za populaciju A (razdoblje bez liječenja, TFI < 3 mjeseca, otporni na terapiju platinom) – PICO 2 – prilagođena neizravna usporedba bez zajedničkog komparatora (nesidrena MAIC): tarlatamab u odnosu na ciklofosamid, doksorubicin i vinkristin (CAV)

Intervencija	Tarlatamab		CAV		Metoda neizravne usporedbe	Tarlatamab u odnosu na ciklofosamid, doksorubicin i vinkristin (CAV)	
Studija	DeLLphi-304		GFPC 0501			Efektivna veličina uzroka (% ^b) (DeLLphi-304)	Omjer vjerojatnosti ^c [95% CI] p-vrijednost ^d
Presjek podataka	29. siječanj 2025.		NR				
Ishod	Događaji (veličina uzorka)	Stopa (%) [95% CI] ^a	Događaji (veličina uzorka)	Stopa (%) [95% CI] ^a			
Stopa objektivnog odgovora (ORR), procjena ispitivača ^e							
Kompozitni ishod najboljeg ukupnog odgovora (BOR) (potpuni odgovor (CR) + djelomični odgovor (PR))	NR (91.9 ^f)	0.26 [0.18, 0.36]	NR (66)	0.27 [0.18, 0.39]	Prilagođena osnovna analiza: prilagođeno za dob (samo srednja vrijednost), spol, ECOG PS i stadij bolesti pri početnoj dijagnozi	78.4 (72.6)	0.93 [0.45, 1.92] p=0.849
	NR (89.2 ^f)	0.27 [0.18, 0.37]			Prilagođeni scenarij 2: isto kao osnovna analiza, osim što je prilagodba za dob provedena i prema srednjoj vrijednosti i standardnoj devijaciji	75.7 (70.1)	0.97 [0.47, 2.01] p=0.934
a: Vrijednosti dobivene analizama ponderiranim prema MAIC-u (osim naivne usporedbe).							
b: Postoci odgovaraju ukupnoj neponderiranoj veličini neponderiranog uzorka.							
c: Vrijednosti OR > 1 ukazuju na višu stopu objektivnog odgovora (engl. overall response rate, ORR) uz tarlatamab.							
d: Nije provedeno testiranje hipoteza; sve analize su eksploratorne. P-vrijednosti nisu prilagođene (nominalne su) i prikazane su samo u deskriptivne svrhe.							
e: Stopa objektivnog odgovora (engl. overall response rate, ORR) je u kliničkom ispitivanju DeLLphi-304 procijenjena prema kriterijima RECIST v1.1 samo od strane ispitivača u ispitivačkim centrima (bez neovisne središnje zaslijepljene procjene); u kliničkom ispitivanju GFPC 0501 uključene su i procjena ispitivača i središnja procjena.							
f: Odgovara zbroju pondera svih pojedinaca.							
BOR: najbolji ukupni odgovor (engl. best overall response); CAV: ciklofosamid/doksorubicin/vinkristin; CI: interval pouzdanosti (engl. confidence interval.); CR: potpuni odgovor (engl. complete response); ECOG PS: status tjelesne sposobnosti prema kriterijima Istočne kooperativne onkološke skupine (engl. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score); ESS: efektivna veličina uzorka (engl. effective sample size); INV: procjena ispitivača (engl. investigator); ITC: neizravna usporedba liječenja (engl. indirect treatment comparison); MAIC: prilagođena neizravna usporedba (engl. matching-adjusted indirect comparison); NR: nije navedeno (engl. not reported); OR: omjer izgleda (engl. odds ratio); ORR: stopa objektivnog odgovora (engl. objective response rate); PICO: populacija, intervencija, tehnologija usporedbe, ishod (engl. Population, Intervention, Comparator, Outcome); PR: djelomični odgovor (engl. partial response); RECIST: kriteriji za procjenu odgovora u solidnim tumorima (engl. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors); TFI: razdoblje bez liječenja (engl. treatment-free interval)							

Statistički značajne razlike između skupine koja je primala tarlatamab i skupine koja je primala ciklofosfamid/doksorubicin/vinkristin (CAV) zabilježene su za sljedeći ishod:

- produljenje ukupnog preživljenja (engl. overall survival, OS) u korist tarlatamaba u odnosu na ciklofosfamid/doksorubicin/vinkristin (CAV).

Dodatne nesigurnosti za pojedine ishode

Sljedeći čimbenici utječu na razinu pouzdanosti dokaza za rezultate ishoda prijavljene za PICO 2:

- Za ishod ukupnog preživljenja (engl. overall survival, OS), na pouzdanost dokaza dodatno utječe nedostatak podataka o naknadnim terapijama u kliničkom ispitivanju GFPC 0501.
- Za ishod preživljenje bez progresije bolesti (engl. progression free survival, PFS), u kliničkom ispitivanju GFPC 0501 nisu navedena pravila cenzuriranja, broj cenzuriranih opažanja niti razlozi za cenzuriranje. Mogućnost pristranosti zbog informativnog cenzuriranja i/ili razlika u mehanizmima cenzuriranja između ispitivanja ne može se u potpunosti isključiti.
- U otvorenom kliničkom ispitivanju DeLLphi-304 progresija bolesti utvrđivala se isključivo procjenom istraživača, dok je u kliničkom ispitivanju GFPC 0501 procjena istraživača bila dopunjena središnjom procjenom. Sukladno tome, u kliničkom ispitivanju DeLLphi-304 ne može se u potpunosti isključiti pristranost pri otkrivanju (engl. detection bias). To utječe na rezultate za ishode preživljenja bez progresije bolesti (engl. progression-free survival, PFS) i stope objektivnog odgovora (engl. objective response rate, ORR).

Analize podskupina

Za PICO 2 nisu dostupni rezultati analiza podskupina.

1.4.2 Rezultati za bolesnike u populaciji B (razdoblje bez liječenja, TFI $\geq$ 3 mjeseca, bolesnici osjetljivi na terapiju platinom)

Za PICO 3, subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju naveo je rezultate neizravne usporedbe između tarlatamaba i ponovnog liječenja kemoterapijom na bazi platine. Ova je usporedba dio Bayesove mrežne metaanalize (engl. network meta-analysis, NMA) i temelji se na odgovarajućoj podpopulaciji iz kliničkog ispitivanja DeLLphi-304 i ukupnoj populaciji kliničkog ispitivanja Baize 2020. Mreža je proširena na strukturu na razini populacije koja uključuje sve tehnologije usporedbe unutar odgovarajuće populacije, uključivanjem kliničkog ispitivanja von Pawel 1999., u kojem je topotekan (kao poveznica s mrežom) uspoređen s kombinacijom ciklofosfamid/doksorubicin/vinkristin (CAV). Osim mrežne metaanalize, Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju je prikazao i neizravnu usporedbu liječenja prema Bucherovoj metodi.

Za PICO 4 Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju naveo je rezultate izravne usporedbe između tarlatamaba i topotekana na temelju odgovarajuće podpopulacije iz kliničkog ispitivanja DeLLphi-304.

Za PICO 5 Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju naveo je rezultate neizravne usporedbe između tarlatamaba i ciklofosfamida/doksorubicina/vinkristina (CAV-a) za bolesnike s rakom pluća malih stanica koji su doživjeli relaps nakon kemoterapije na bazi platine i imali interval bez kemoterapije (engl. chemotherapy - free interval, CFI) od 90 dana ili više. Ova je usporedba dio Bayesove mrežne metaanalize (NMA) i temelji se na podpopulaciji iz kliničkog ispitivanja DeLLphi-304 i ukupnoj populaciji iz kliničkog ispitivanja von Pawel 1999.

Mreža je proširena na strukturu na razini populacije koja uključuje sve tehnologije usporedbe unutar odgovarajuće populacije, uključivanjem kliničkog ispitivanja Baize 2020., u kojem je topotekan (kao poveznica s mrežom) uspoređen s ponovnim liječenjem kemoterapijom na bazi platine. Za razliku od PICO 3, Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju nije dostavio rezultate neizravne usporedbe liječenja prema Bucherovoj metodi za klinička ispitivanja DeLLphi-304 i von Pawel 1999.

1.4.2.1 PICO 3

Rezultati relativne učinkovitosti i sigurnosti

Rezultati relativne kliničke učinkovitosti na temelju neizravnih usporedbi liječenja (Bayesove mrežne metaanalize (NMA)/Bucherove metode) primijenjenih za PICO 3 prikazani su u Tablici 13. i Tablici 14.

Za PICO 3 nisu dostupni rezultati za ishode povezane sa sigurnošću.

Pri tumačenju rezultata relativne kliničke učinkovitosti za PICO 3 potrebno je uzeti u obzir sljedeće opće nesigurnosti:

- Pretpostavka sličnosti za studije DeLLphi-304, Baize 2020 i von Pawel 1999 ozbiljno je narušena i stoga je sigurnost rezultata neizravne usporedbe liječenja (ITC) provedene na temelju mrežne metaanalize (NMA) ili neizravne usporedbe liječenja prema Bucherovoj metodi vrlo niska.
- Glavna prednost mrežne metaanalize (NMA) jest u tome što objedinjuje dokaze iz više usporedbi istog ishoda, a prisutnost zatvorenih petlji omogućuje procjenu dosljednosti između izravnih i neizravnih procjena. Međutim, dostavljene mrežne metaanalize ne uključuju više zatvorenih petlji niti više usporedbi. Stoga dosljednost nije bilo moguće procijeniti.
- Za studiju Baize 2020. bila su dostupna i u dokumentaciju koju je podnio Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju uključena dva različita izvora podataka: objavljeni članak i njegov odgovarajući rukopis prije objave. Između podataka prikazanih u ta dva izvora postoje nedosljednosti, a u tablici s brojem bolesnika pod rizikom koja se nalazi ispod Kaplan–Meierovih krivulja uočena je i očita pogreška. Subjekt koji razvija zdravstvenu

tehnologiju nije naveo kako su standardne pogreške logaritma omjera hazarda (logHR) izvedene iz objavljenih podataka (npr. primjenom normalne aproksimacije ili na temelju t-vrijednosti).

- U slučaju kliničkog ispitivanja von Pawel 1999. interval pouzdanosti (engl. confidence interval, CI) za omjer hazarda izveden je iz pseudoindividualnih podataka o pojedinim bolesnicima (engl. individual patient data, IPD), no izdvojeni podaci nisu dostavljeni.
- U slučaju studije von Pawel 1999. interval pouzdanosti (confidence interval, CI) za omjer hazarda izveden je iz pseudoindividualnih podataka o pojedinim bolesnicima (individual patient data, IPD), no izdvojeni podaci nisu dostavljeni.

Tablica 13. Rezultati relativne učinkovitosti (ishodi vremena do događaja) za populaciju B (razdoblje bez liječenja, TFI $\geq$ 3 mjeseca, bolesnici osjetljivi na platinu) – PICO 3 – neizravna usporedba: tarlatamab u odnosu na karboplatin + etopozid

Vremenska točka Ishod	Tarlatamab / karboplatin + etopozid / CAV		Topotekan		Razlika između skupina			
	N/ N _{Cen}	Medijan vremena do događaja (u mjesecima) [95% CI] Bolesnici kod kojih je nastupio događaj n (%)	N/ N _{Cen}	Medijan vremena do događaja (u mjesecima) [95% CI] Bolesnici kod kojih je nastupio događaj n (%)	HR [95% CrI] p-vrijednost	Testiranje hipoteze	Apsolutna razlika p-vrijednost	Testiranje hipoteze
Presjek podataka: DeLLphi-304: 29.01.2025; Baize 2020: 16.04.2019; von Pawel 1999: NR								
Ukupno preživljenje (engl. overall survival, OS)								
tarlatamab vs. topotekan DeLLphi-304	111 /NR	13.9 [11.2, NE] 41 (36.9)	104 /NR	11.4 [7.6, NE] 51 (49.0)	0.63 [0.41, 0.95] ^a NR	NR	NR	NR
karboplatin + etopozid vs. topotekan Baize 2020	81 /NR	7.50 [5.40, 9.50] 77 (95.0)	81 /NR	7.40 [6.00, 8.70] 79 (98.0)	1.03 [0.88, 1.20] ^a NR	NR	NR	NR
CAV vs. topotekan von Pawel 1999	104 /NR	5.68 [NR, NR] 91 (87.5)	107 /NR	5.75 [NR, NR] 95 (88.8)	0.96 [0.73, 1.27] ^a NR	NR	NR	NR
Neizravna usporedba prema Bucheru tarlatamab vs. karboplatin + etopozid					0.61 [0.39, 0.95] ^b 0.029	NR	NR	NR
Neizravna usporedba (Bayesova NMA ^c)					0.61 [0.39, 0.95] NR	NR	NR	NR

Vremenska točka Ishod	Tarlataamab / karboplatin + etopozid / CAV			Topotekan	Razlika između skupina			
Identifikacijska oznaka studije	N/ N _{Cen}	Medijan vremena do do događaja (u mjesecima) [95% CI] Bolesnici kod kojih je nastupio događaj n (%)	N/ N _{Cen}	Medijan vremena do događaja (u mjesecima) [95% CI] Bolesnici kod kojih je nastupio događaj n (%)	HR [95% CrI] p-vrijednost	Testiranje hipoteze	Apsolutna razlika p-vrijednost	Testiranje hipoteze
Preživljenje bez progresije bolesti (engl. progression free survival)								
tarlatamab vs. topotekan DeLLphi-304	111 / NR	5.4 [4.2, 5.7] 84 (75.7)	104 / NR	4.3 [3.4, 5.3] 83 (79.8)	0.79 [0.58, 1.07] ^a NR	NR	NR	NR
karboplatin + etopozid vs. topotekan Baize 2020	81 / NR	4.70 [3.90, 5.50] ^d 79 (97.5)	81 / NR	2.70 [2.30, 3.20] ^d 81 (100.0)	0.57 [0.40, 0.80] ^a NR	NR	NR	NR
CAV vs. topotekan von Pawel 1999		NR		NR	NR	NR	NR	NR
Neizravna usporedba (Bucher) tarlatamab vs. karboplatin + etopozid					1.38 [0.87, 2.19] ^b 0.157	NR	NR	NR
Neizravna usporedba (Bayesova NMA ^c) tarlatamab vs. karboplatin + etopozid					1.38 [0.87, 2.19] NR	NR	NR	NR

Vremenska točka Ishod	Tarlatab / karboplatin + etopozid / CAV			Topotekan	Razlika između skupina			
Identifikacijska oznaka studije	N/ NCen	Medijan vremena do događaja (u mjesecima) [95% CI] Bolesnici kod kojih je nastupio događaj n (%)	N/ NCen	Medijan vremena do događaja (u mjesecima) [95% CI] Bolesnici kod kojih je nastupio događaj n (%)	HR [95% CrI] p-vrijednost	Testiranje hipoteze	Apsolutna razlika p-vrijednost	Testiranje hipoteze
Trajanje odgovora na liječenje (engl. duration of response)								
tarlatamab vs. topotekan DeLLphi-304	39% 18	6.8 [4.2, NE]	27% 7	5.1 [2.2, 9.3]	NR	NR	NR	NR
karboplatin + etopozid vs. topotekan Baize 2020	39% / NR	5.4 [2.2, 9.3]	19% / NR	4.1 [1.8, 10.2]	NR	NR	NR	NR
CAV vs. topotekan von Pawel 1999	19% / NR	14.4 [NR, NR] ^e	26% / NR	15.3 [NR, NR] ^f	NR	NR	NR	NR
Neizravna usporedba prema Bucheru tarlatamab vs. karboplatin + etopozid					NR	NR	NR	NR
Neizravna usporedba (Bayesova NMA ^e) tarlatamab vs. karboplatin + etopozid					NR	NR	NR	NR
Čitanje stupaca „Testiranje hipoteza”: 1. Statistička značajnost: S = statistički značajno u odnosu na razinu α određenu planom statističke analize odgovarajućeg kliničkog ispitivanja; NS = nije statistički značajno; NO = nominalna p-vrijednost 2. Unaprijed definirano (prespecifikacija): P = statistički test unaprijed je definiran u skladu s planom statističke analize odgovarajućeg kliničkog ispitivanja; NP = nije unaprijed definiran 3. Testiranje višestrukih hipoteza. C = provedena je odgovarajuća kontrola višestrukog testiranja u skladu s planom statističke analize i kliničkim izvješćem o ispitivanju odgovarajućeg kliničkog ispitivanja; NC = nije provedena kontrola višestrukog testiranja a: Procjene učinka dobivene populacijskom Bayesovom mrežnom metaanalizom b: 95 %-tni interval pouzdanosti (engl. confidence interval, CI). c: Populacijska mreža koja uključuje studije DeLLphi-304, Baize 2020 i von Pawel 1999 d: 90 %-tni interval pouzdanosti (engl. confidence interval, CI). e: Broj bolesnika s odgovorom na liječenje. f: Medijan izražen u tjednima; raspon: topotekan: 9.4–50.1 tjedan; CAV: 8.6–69.9 tjedana								
CAV: ciklofosamid / doksorubicin / vinkristin; CI: interval pouzdanosti (engl. confidence interval); CrI: interval vjerodostojnosti (engl. credible interval); DoR: trajanje odgovora na liječenje (engl. duration of response); HR: omjer rizika (engl. hazard ratio); ID: identifikacijska oznaka (engl. identificaton); N: broj bolesnika uključenih u analizu; NCen: broj cenzuriranih bolesnika; NE: nije moguće procijeniti (engl. not estimable); NMA: mrežna metaanaliza (engl. network meta-analysis); NR: nije navedeno (engl. not reported); OS: ukupno preživljenje (engl. overall survival); PFS: preživljenje bez progresije bolesti (engl. progression-free survival)								

Tablica 14. Rezultati relativne učinkovitosti (dihotomni ishodi) za populaciju B (razdoblje bez liječenja, TFI ≥ 3 mjeseca, bolesnici osjetljivi na platinu) – PICO 3 – neizravna usporedba: tarlatamab u odnosu na karboplatin + etopozid

Vremenska točka Ishod	Tarlatamab / karboplatin + etopozid /CAV		Topotekan		Razlika između skupina			
Identifikacijska oznaka studije/ID	N	Bolesnici s događajem n(%)	N	Bolesnici s događajem n(%)	OR [95% CrI] p-vrijednost	Testiranje hipoteze	RD (%) [95%-CI] p-vrijednost	Testiranje hipoteze
Presjek podataka: DeLLphi-304: 29.01.2025; Baize 2020: 16.04.2019; von Pawel 1999: NR								
Stopa objektivnog odgovora na liječenje								
tarlatamab vs. topotekan DeLLphi-304	111	39 (35.1)	104	27 (26.0)	1.56 [0.86, 2.83] ^a NR	NR	NR	NR
karboplatin + etopozid vs. topotekan Baize 2020	81	39 (48.1)	81	19 (23.5)	3.07 [1.57, 6.10] ^a NR	NR	NR	NR
CAV vs. topotekan von Pawel 1999	104	19 (18.3)	107	26 (24.3)	0.69 [0.35, 1.36] ^a NR	NR	NR	NR
Neizravna usporedba prema Bucheru: tarlatamab vs. karboplatin + etopozid					0.51 [0.21, 1.25] ^b 0.139	NR	NR	NR
Neizravna usporedba (Bayesova NMA ^c) tarlatamab vs. karboplatin + etopozid					0.51 [0.21, 1.25] NR	NR	NR	NR
Čitanje stupaca „Testiranje hipoteza”: 1. Statistička značajnost: S = statistički značajno u odnosu na razinu α određenu planom statističke analize odgovarajućeg kliničkog ispitivanja; NS = nije statistički značajno; NO = nominalna p-vrijednost 2. Unaprijed definirano (prespecifikacija): P = statistički test unaprijed je definiran u skladu s planom statističke analize odgovarajućeg kliničkog ispitivanja; NP = nije unaprijed definiran 3. Testiranje višestrukih hipoteza: C = provedena je odgovarajuća kontrola višestrukog testiranja u skladu s planom statističke analize i kliničkim izvješćem o ispitivanju odgovarajućeg kliničkog ispitivanja; NC = nije provedena kontrola višestrukog testiranja								
a: Procjene učinka dobivene populacijskom Bayesovom mrežnom metaanalizom b: 95 %-tni interval pouzdanosti (engl. confidence interval, CI). c: Populacijska mreža koja uključuje studije DeLLphi-304, Baize 2020 i von Pawel 199								
CAV: ciklofosamid / doksorubicin / vinkristin; CrI: interval vjerodostojnosti (engl. credible interval); ID: identifikacijska oznaka (engl. identification); N: broj bolesnika uključenih u analizu; NMA: mrežna metaanaliza (engl. network meta-analysis); NR: nije navedeno (engl. not reported); OR: omjer izgleda (engl. odds ratio); ORR: stopa objektivnog odgovora na liječenje (engl. objective response rate); RD: razlika rizika (engl. risk difference)								

Statistički značajne razlike između skupina liječenih tarlatamabom i karboplatin + etopozidom uočene su za sljedeće ishode:

- produljenje ukupnog preživljenja (engl. overall survival, OS) u korist tarlatamaba u odnosu na karboplatin + etopozid, utvrđeno neizravnom usporedbom liječenja prema Bucherovoj metodi. Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju nije dostavio p-vrijednosti za mrežnu metaanalizu. Međutim, budući da izračunati 95 %-tni intervali vjerodostojnosti (engl. credible interval, CrI) u analizama ne uključuju vrijednost 1, može se pretpostaviti postojanje učinka liječenja u korist tarlatamaba u odnosu na karboplatin + etopozid, što je također vidljivo iz rezultata neizravne usporedbe liječenja prema Bucherovoj metodi.

Dodatne nesigurnosti za pojedine ishode

Sljedeći čimbenici utječu na pouzdanost dokaza za rezultate ishoda prikazane za PICO 3:

- Na pouzdanost dokaza za ishode preživljenja bez progresije bolesti (engl. progression-free survival, PFS) i stope objektivnog odgovora na liječenje (engl. objective response rate, ORR) utječe usporedba procjene koju je u otvorenom kliničkom ispitivanju DeLLphi-304 provodio isključivo istraživač s procjenom koja je u otvorenom kliničkom ispitivanju Baize 2020. bila podvrgnuta središnjoj reviziji koju je proveo tim istraživača.
- Nadalje, intervali procjene u ta se dva klinička ispitivanja razlikuju od 18. tjedna nadalje, budući da su u ispitivanju Baize 2020. produljeni nakon završetka liječenja. Stoga je moguće da je progresija bolesti ranije prepoznata u ispitivanju DeLLphi-304, u kojem se preživljenje bez progresije bolesti (engl. progression-free survival, PFS) kontinuirano procjenjivalo svakih 6 tjedana do 48. tjedna, a intervali procjene produljeni su tek nakon toga.

Analize podskupina

Za PICO 3 nisu dostupni rezultati analiza podskupina.

1.4.2.2 PICO 4

Rezultati relativne učinkovitosti i sigurnosti

Rezultati relativne učinkovitosti za relevantnu populaciju PICO 4 iz kliničkog ispitivanja DeLLphi-304 prikazani su u tablicama 15–18.

Rezultati relativne sigurnosti za relevantnu populaciju PICO 4 iz kliničkog ispitivanja DeLLphi-304 prikazani su u tablici 19.

U trenutku presjeka podataka, 29. siječnja 2025., prosječno trajanje liječenja iznosilo je 25.81 tjedan u skupini koja je primala tarlatamab i 17.29 tjedana u skupini koja je primala topotekan.

Sve navedene p-vrijednosti nominalne su i stoga nisu prilagođene za višestruko testiranje.

Tablica 15. Rezultati relativne učinkovitosti (ishodi vremena do događaja) za populaciju B (razdoblje bez liječenja, TFI $\geq$ 3 mjeseca, bolesnici osjetljivi na platinu) – PICO 4 – izravna usporedba: tarlatamab u odnosu na topotekan

Identifikacijska oznaka studije/ID	Tarlatamab		Topotekan		Tarlatamab vs. Topotekan			
	N/ N _{Cen} ^a	Medijan vremena do događaja (u mjesecima) [95% CI] ^b Bolesnici kod kojih je nastupio događaj n (%)	N/ N _{Cen} ^a	Medijan vremena do događaja (u mjesecima) [95% CI] ^b Bolesnici kod kojih je nastupio događaj n (%)	HR [95% CI] ^c p-vrijednost	Testiranje hipoteze ^d	Apsolutna razlika ^d p-vrijednost ^d	Testiranje hipoteze ^d
DeLLphi-304								
29.1.2025.								
Ukupno preživljenje (OS)	111 /70	13.9 [11.2, NE] 41 (36.9)	104 /53	11.4 [7.6, NE] 51 (49.0)	0.628 [0.415, 0.951] p = 0.028	NR	NR	NR
Preživljenje bez progresije bolesti (PFS)	111 /27	5.4 [4.2, 5.7] 84 (75.7)	104 /21	4.3 [3.4, 5.3] 83 (79.8)	0.788 [0.581, 1.069] p = 0.13	NR	NR	NR
Trajanje odgovora na liječenje (DoR)	39 ^e /18	6.8 [4.2, NE] 21 (53.8)	27 ^e /7	5.4 [3.0, 6.1] 20 (74.1)	NA ^f	NR	NR	NR
Čitanje stupaca „Testiranje hipoteza”: 1. Statistička značajnost: S = statistički značajno u odnosu na razinu α određenu planom statističke analize odgovarajućeg kliničkog ispitivanja; NS = nije statistički značajno; NO = nominalna p-vrijednost 2. Unaprijed definirano (prespecifikacija): P = statistički test unaprijed je definiran u skladu s planom statističke analize odgovarajućeg kliničkog ispitivanja; NP = nije unaprijed definiran 3. Testiranje višestrukih hipoteza. C = provedena je odgovarajuća kontrola višestrukog testiranja u skladu s planom statističke analize i kliničkim izvješćem o ispitivanju odgovarajućeg kliničkog ispitivanja; NC = nije provedena kontrola višestrukog testiranja a: Svi cenzurirani bolesnici; broj bolesnika s nepotpunim vremenom praćenja zbog cenzuriranja prije presjeka podataka nije poznat. b: Procijenjeno Kaplan-Meierovom (KM) metodom; 95 %-tni intervali pouzdanosti medijana procijenjeni su primjenom log-log transformacije KM procjene preživljenja prema metodi Brookmeyera i Crowleyja (1982.). c: Omjeri hazarda (engl. hazard ratio, HR) procijenjeni su primjenom nestratificiranog Coxova modela proporcionalnih hazarda; pripadajući 95 %-tni intervali pouzdanosti i dvostrane p-vrijednosti procijenjeni su primjenom procjenitelja varijance utemeljenog na modelu za neponderirani HR. d: Podatak nije naveden u dokumentaciji koju je podnio Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju. Hipoteze primarnih i sekundarnih ishoda u kliničkom ispitivanju DeLLphi-304 testirane su sekvencijalno, počevši od primarnog ishoda ukupnog preživljenja, preživljenja bez progresije bolesti te ključnih sekundarnih ishoda koje su prijavili bolesnici. e: Broj bolesnika s odgovorom na liječenje. f: Budući da se u analizu uključuju samo bolesnici s potpunim odgovorom na liječenje (engl. complete response, CR) ili djelomičnim odgovorom (engl. partial response, PR), randomizacija se više ne može održati; stoga nije moguće izračunati mjeru učinka. CI: interval pouzdanosti (engl. confidence interval); CR: potpuni odgovor na liječenje (engl. complete response); DoR: trajanje odgovora na liječenje (engl. duration of response); HR: omjer hazarda (engl. hazard ratio); ID: identifikacijska oznaka (engl. identification); KM: Kaplan-Meier; N: broj bolesnika uključenih u analizu; N_{Cen}: broj cenzuriranih bolesnika; NA: nije primjenjivo (engl. not applicable); NE: nije moguće procijeniti (engl. not estimable); NR: nije navedeno (engl. not reported); OS: ukupno preživljenje (engl. overall survival); PFS: preživljenje bez progresije bolesti (engl. progression-free survival); PR: djelomični odgovor na liječenje (engl. partial response); TFI: interval bez liječenja (engl. treatment-free interval)								

Tablica 16. Rezultati relativne učinkovitosti (dihotomni ishodi) za populaciju B (radoblje bez liječenja, TFI ≥ 3 mjeseca, bolesnici osjetljivi na platinu) – PICO 4 – izravna usporedba: tarlatamab u odnosu na topotekan

Identifikacijska oznaka studije /ID	Tarlatamab		Topotekan		Tarlatamab vs Topotekan			
Presjek studije Ishod	N	Bolesnici s događajem n(%)	N	Bolesnici s događajem n(%)	OR [95% CI] ^a p-vrijednost	Testiranje hipoteze ^b	RD (%) [95%-CI] ^b p-vrijednost ^b	Testiranje hipoteze ^b
DeLLphi-304								
29.01.2025								
Stopa objektivnog odgovora na liječenje	111	39 (35.1)	104	27 (26.0)	1.545 [0.859, 2.777] p = 0.15	NR	NR	NR
Čitanje stupaca „Testiranje hipoteza”: 1. Statistička značajnost: S = statistički značajno u odnosu na razinu α određenu planom statističke analize odgovarajućeg kliničkog ispitivanja; NS = nije statistički značajno; NO = nominalna p-vrijednost 2. Unaprijed definirano (prespecifikacija): P = statistički test unaprijed je definiran u skladu s planom statističke analize odgovarajućeg kliničkog ispitivanja; NP = nije unaprijed definiran 3. Testiranje višestrukih hipoteza. C = provedena je odgovarajuća kontrola višestrukog testiranja u skladu s planom statističke analize i kliničkim izvješćem o ispitivanju odgovarajućeg kliničkog ispitivanja; NC = nije provedena kontrola višestrukog testiranja a: Omjeri izgleda (engl. odds ratio, OR) te pripadajući 95 %-tni intervali pouzdanosti (engl. confidence interval, CI) i dvostrane p-vrijednosti za stopu objektivnog odgovora na liječenje (engl. objective response rate, ORR) procijenjeni su primjenom Cochran-Mantel-Haenszelove metode za usporedbu b: Podatak nije naveden u dokumentaciji koju je podnio Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju (tzv. dossier). Hipoteze za primarne i sekundarne ishode u ispitivanju DeLLphi-304 testirane su sekvencijalno, počevši od primarnog ishoda – ukupnog preživljenja (engl. overall survival, OS), preživljenja bez progresije bolesti (engl. progression-free survival, PFS) te ključnih sekundarnih ishoda koje su prijavili bolesnici (engl. patient-reported outcomes). CI: interval pouzdanosti (engl. confidence interval); ID: identifikacijska oznaka (engl. identification); N: broj bolesnika uključenih u analizu; OR: omjer izgleda (engl. odds ratio); ORR: stopa objektivnog odgovora na liječenje (engl. objective response rate); RD: razlika rizika (engl. risk difference); TFI: razdoblje bez liječenja (engl. treatment-free interval)								

Tablica 17. Rezultati relativne učinkovitosti (ishodi vremena do događaja) za populaciju B (razdoblje bez liječenja, TFI $\geq$ 3 mjeseca, bolesnici osjetljivi na platinu) – PICO 4 – izravna usporedba: tarlatamab u odnosu na topotekan

Identifikacijska oznaka studije Presjek studije Ishod	Tarlatamab		Topotekan		Tarlatamab vs. Topotekan			
	N/ N _{Cen} ^a	Medijan vremena do događaja (u tjednima) [95% CI] ^b Bolesnici kod kojih je nastupio događaj n (%)	N/ N _{Cen} ^a	Medijan vremena do događaja (u tjednima) [95% CI] ^b Bolesnici kod kojih je nastupio događaj n (%)	HR [95% CI] ^c p-vrijednost ^d	Testiranje hipoteze ^e	Apsolutna razlika ^e p-vrijednost ^e	Testiranje hipoteze ^e
DeLLphi-304								
29.1.2025.								
Simptomi bolesti								
BPI-SF (stavka br. 3; vrijeme do prvog pogoršanja) ^f	111/ 63	24.1 [18.1, 43.6] 48 (43.2)	104/ 59	24.2 [12.5, 31.2] 45 (43.3)	0.919 [0.612, 1.381] p = 0.68	NR	NR	NR
Dispneja (kompozitni rezultat ^g ; vrijeme do prvog pogoršanja) ^h	111/ 70	38.6 [26.2, NE] 41 (36.9)	104/ 54	17.9 [12.2, NE] 50 (48.1)	0.544 [0.357, 0.829] p = 0.004	NR	NR	NR
Zdravstveno stanje (EQ-5D VAS; vrijeme do prvog pogoršanja) ⁱ	111/ 39	14.1 [12.1, 18.1] 72 (64.9)	104/ 36	12.1 [6.5, 12.7] 68 (65.4)	0.747 [0.534, 1.044] p = 0.086	NR	NR	NR
Kvaliteta života povezana sa zdravljem (EORTC QLQ-C30; vrijeme do prvog pogoršanja)^j								
Opće zdravstveno stanje / kvaliteta života	111/ 31	2.7 [2.3, 4.3] 80 (72.1)	104/ 31	5.3 [3.4, 7.3] 73 (70.2)	1.137 [0.827, 1.563] p = 0.44	NR	NR	NR
Funkcionalne ljestvice								
Tjelesno funkcioniranje	111/ 55	26.3 [6.5, 48.3] 56 (50.5)	104/ 51	10.3 [7.5, 24.2] 53 (51.0)	0.939 [0.641, 1.374] p = 0.74	NR	NR	NR
Emocionalno funkcioniranje								
Kognitivno funkcioniranje								
Socijalno funkcioniranje								
								NR ^k

Identifikacijska oznaka studije/ID	Tarlatab		Topotekan		Tarlatab vs. Topotekan			
Presjek studije Ishod	N/ N _{Cen} ^a	Medijan vremena do događaja (u tjednima) [95% CI] ^b Bolesnici kod kojih je nastupio događaj n (%)	N/ N _{Cen} ^a	Medijan vremena do događaja (u tjednima) [95% CI] ^b Bolesnici kod kojih je nastupio događaj n (%)	HR [95% CI] ^c p-vrijednost ^d	Testiranje hipoteze ^e	Apsolutna razlika ^e p-vrijednost ^e	Testiranje hipoteze ^e
Ljestvice simptoma Umor, Mučnina i povraćanje, Bol, Dispneja, Nesanica, Gubitak apetita, Konstipacija, Proljev, Financijske poteškoće				NR ^k				
Kvaliteta života povezana sa zdravljem (EORTC QLQ-LC13; vrijeme do prvog pogoršanja)^l								
Ljestvice simptoma								
Kašalj	111/ 80	48.0 [38.2, NE] 31 (27.9)	104/ 70	30.3 [18.5, NE] 34 (32.7)	0.681 [0.415, 1.116] p = 0.12	NR	NR	NR
Bol u prsima	111/ 75	NE [36.4, NE] 36 (32.4)	104/ 67	30.2 [18.1, NE] 37 (35.6)	0.703 [0.443, 1.117] p = 0.14	NR	NR	NR
Iskašljavanje krvi (hemoptiza), Bol u ustima, Otežano gutanje, Periferna neuropatija, Alopecija, Bol u ruci i ramenu, Bol u drugim dijelovima tijela				NR ^k				
Čitanje stupaca „Testiranje hipoteza”: 1. Statistička značajnost: S = statistički značajno u odnosu na razinu α određenu planom statističke analize odgovarajućeg kliničkog ispitivanja; NS = nije statistički značajno; NO = nominalna p-vrijednost 2. Unaprijed definirano (prespecifikacija): P = statistički test unaprijed je definiran u skladu s planom statističke analize odgovarajućeg kliničkog ispitivanja; NP = nije unaprijed definiran 3. Testiranje višestrukih hipoteza: C = provedena je odgovarajuća kontrola višestrukog testiranja u skladu s planom statističke analize i kliničkim izvješćem o ispitivanju odgovarajućeg kliničkog ispitivanja; NC = nije provedena kontrola višestrukog testiranja								

Identifikacijska oznaka studije/ID	Tarlatab		Topotekan		Tarlatab vs. Topotekan			
Presjek studije Ishod	N/ N _{Cen} ^a	Medijan vremena do događaja (u tjednima) [95% CI] ^b Bolesnici kod kojih je nastupio događaj n (%)	N/ N _{Cen} ^a	Medijan vremena do događaja (u tjednima) [95% CI] ^b Bolesnici kod kojih je nastupio događaj n (%)	HR [95% CI] ^c p-vrijednost ^d	Testiranje hipoteze ^e	Apsolutna razlika ^e p-vrijednost ^e	Testiranje hipoteze ^e
a: Svi cenzurirani bolesnici; broj bolesnika s nepotpunim razdobljem praćenja zbog cenzuriranja prije datuma presjeka podataka nije poznat. b: Procijenjeno primjenom Kaplan-Meierovom (KM) metode; 95 %-tni intervali pouzdanosti (engl. confidence interval, CI) za medijan procijenjeni su primjenom log-log transformacije KM procjene preživljenja prema metodi Brookmeyer i Crowleyja (1982.). c: Omjeri hazarda (engl. hazard ratio, HR) i 95 %-tni (engl. confidence interval, CI) procijenjeni su primjenom nestratificiranog Coxova modela proporcionalnih hazarda. d: Dvostrane p-vrijednosti izračunate su primjenom nestratificiranog log-rank testa. e: Podatak nije naveden u dokumentaciji koju je podnio Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju (tzv. dossier). Hipoteze za primarne i sekundarne ishode u ispitivanju DeLLphi-304 testirane su sekvencijalno, počevši od primarnog ishoda ukupnog preživljenja, zatim preživljenja bez progresije bolesti te ključnih sekundarnih ishoda koje su prijavili bolesnici. f: Definirano kao povećanje za ≥ 2 boda u odnosu na početnu vrijednost. g: Kompozitni rezultat za dispneju predstavlja kompozitni rezultat stavki br. 3, 4 i 5 iz upitnika EORTC QLQ-LC13 te stavke br. 8 iz upitnika EORTC QLQ-C30. h: Definirano kao povećanje za ≥ 16 bodova u odnosu na početnu vrijednost. i: Definirano kao smanjenje za ≥ 7 bodova u odnosu na početnu vrijednost. j: Definirano kao smanjenje za ≥ 16 bodova (opće zdravstveno stanje/kvaliteta života) ili za ≥ 20 bodova (tjelesno funkcioniranje) u odnosu na početnu vrijednost. k: Podatak nije naveden u dokumentaciji koju je podnio Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju (tzv. dossier) jer analize vremena do događaja nisu bile unaprijed definirane za navedene ishode. l: Definirano kao povećanje za ≥ 33 boda u odnosu na početnu vrijednost. BPI-SF: Kratki upitnik za procjenu boli (engl. Brief Pain Inventory – Short Form); CI: interval pouzdanosti (engl. confidence interval); HR: omjer rizika (engl. hazard ratio); EORTC: Europska organizacija za istraživanje i liječenje raka (engl. European Organisation for the Research and Treatment of Cancer); EQ-5D: EuroQol upitnik za procjenu kvalitete života s pet dimenzija (engl. EuroQol 5-Dimension); ID: identifikacija; KM: Kaplan-Meier; N: broj bolesnika uključenih u analizu; N_{Cen}: broj cenzuriranih bolesnika; NE: nije moguće procijeniti (engl. not estimable); NR: nije navedeno (engl. not reported); QLQ-C30: Osnovni upitnik Europske organizacije za istraživanje i liječenje raka za procjenu kvalitete života (engl. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30); QLQ-LC13: Modul 13 Upitnika za procjenu kvalitete života za rak pluća Europske organizacije za istraživanje i liječenje raka (engl. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Lung Cancer Module 13); QoL: kvaliteta života (engl. quality of life); TFI: razdoblje bez liječenja (engl. treatment-free interval); VAS: vizualno analogna ljestvica.								

Tablica 18: Rezultati relativne učinkovitosti (kontinuirani ishodi – analize mješovitim modelom za ponovljena mjerenja (engl. mixed model for repeated measures, MMRM) za populaciju B (razdoblje bez liječenja, TFI $\geq$ 3 mjeseca, bolesnici osjetljivi na platinu) – PICO 4 – izravna usporedba: tarlatamab u odnosu na topotekan

Identifikacijska oznaka studije/ID	Tarlatamab			Topotekan			Tarlatamab vs. Topotekan	
Vremenska točka Ishod	N ^a	Početne vrijednosti, srednja vrijednost (SD)	Promjena u 19. tjednu, srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata (SE)	N ^a	Početne vrijednosti, srednja vrijednost (SD)	Promjena u 19. tjednu, srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata (SE)	Promjena srednje vrijednosti prema metodi najmanjih kvadrata [95% CI] ^b p-vrijednost ^c	Testiranje hipoteze ^d
19.-ti tjedan								
Simptomi bolesti								
BPI-SF (stavka br. 3) ^e	59	2.6 (2.7)	−0.08 (0.25)	40	2.6 (2.8)	0.16 (0.28)	−0.24 [−0.97, 0.50] p = 0.52	NR
Dispneja (kompozitni rezultat) ^{e,f}	61	18.71 (17.70)	0.20 (1.57)	40	21.41 (20.46)	6.62 (1.78)	−6.42 [−11.13, −1.72] p = 0.004	NR
Zdravstveno stanje (EQ-5D-5L)								
Pokretljivost ^e	61	NR	0.11 (0.09)	40	NR	0.38 (0.10)	−0.26 [−0.54, 0.01] p = 0.062	NR
Briga o sebi ^e	61	NR	0.08 (0.07)	40	NR	0.17 (0.08)	−0.08 [−0.30, 0.14] p = 0.46	NR
Uobičajene aktivnosti ^e	61	NR	0.09 (0.08)	40	NR	0.36 (0.10)	−0.27 [−0.53, −0.02] p = 0.037	NR
Bol/nelagoda ^e	61	NR	0.09 (0.09)	40	NR	0.31 (0.10)	−0.22 [−0.49, 0.05] p = 0.12	NR
Anksioznost/depresija ^e	61	NR	−0.01 (0.07)	40	NR	0.03 (0.08)	−0.04 [−0.26, 0.17] p = 0.70	NR
VAS ^g	61	74.65 (16.53)	−1.54 (1.74)	40	72.91 (17.06)	−5.94 (1.99)	4.40 [−0.84, 9.65] p = 0.099	NR
Kvaliteta života povezana sa zdravljem (EORTC QLQ-C30)								
Opće zdravstveno stanje / Kvaliteta života ^g	61	70.99 (15.09)	−3.33 (1.85)	40	64.79 (19.34)	−9.71 (2.05)	6.37 [0.90, 11.85] p = 0.023	NR

Identifikacijska oznaka studije/ID	Taratamab			Topotekan			Taratamab vs. Topotekan	
Vremenska točka Ishod	N ^a	Početne vrijednosti, srednja vrijednost (SD)	Promjena u 19. tjednu, srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata (SE)	N ^a	Početne vrijednosti, srednja vrijednost (SD)	Promjena u 19. tjednu srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata (SE)	Promjena srednje vrijednosti prema metodi najmanjih kvadrata [95% CI] ^b p-vrijednost ^c	Testiranje hipoteze ^d
19.- ti tjedan								
Funkcionalne ljestvice ^e								
Tjelesno funkcioniranje	61	82.33 (16.33)	−4.09 (2.03)	40	80.33 (18.68)	−11.56 (2.22)	7.47 [1.54, 13.41] p = 0.007	NR
Funkcioniranje u ulogama	61	84.75 (19.53)	−6.64 (2.48)	40	84.15 (22.78)	−15.54 (2.72)	8.89 [1.62, 16.17] p = 0.017	NR
Emocionalno funkcioniranje	61	80.27 (19.19)	1.31 (1.94)	40	83.17 (18.24)	−3.91 (2.12)	5.22 [−0.47, 10.92] p = 0.072	NR
Kognitivno funkcioniranje	61	88.99 (16.89)	−1.87 (1.99)	40	87.75 (15.37)	−4.68 (2.18)	2.82 [−3.02, 8.65] p = 0.34	NR
Društveno funkcioniranje	61	85.53 (20.45)	−5.12 (2.45)	40	83.66 (19.34)	−15.56 (2.68)	10.45 [3.28, 17.62] p = 0.005	NR
Ljestvica simptoma ^e								
Umor	61	25.89 (20.44)	2.80 (2.38)	40	28.65 (23.42)	12.87 (2.62)	−10.07 [−17.05, −3.10] p = 0.005	NR
Mučnina i povraćanje	61	3.93 (8.47)	−2.85 (1.12)	40	7.68 (17.50)	−0.86 (1.26)	−1.99 [−5.33, 1.36] p = 0.24	NR
Bol	61	17.77 (19.55)	0.92 (2.13)	40	19.93 (24.71)	4.44 (2.36)	−3.51 [−9.81, 2.78] p = 0.27	NR
Dispneja, Nesanica, Gubitak apetita, Konstipacija, Proljev, Financijske poteškoće					NR ^h			
Ljestvica kvalitete života povezana sa zdravljem (EORTC QLQ-LC13)								
Ljestvica simptoma ^e								NR

Identifikacijska oznaka studije/ID	Tarlatamab			Topotekan			Tarlatamab vs. Topotekan	
Vremenska točka Ishod	N ^a	Početne vrijednosti, srednja vrijednost (SD)	Promjena u 19. tjednu srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata (SE)	N ^a	Početne vrijednosti- srednja vrijednost (SD)	Promjena u 19. tjednu srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata (SE)	Promjena srednje vrijednosti prema metodi najmanjih kvadrata [95% CI] ^b p-vrijednost ^c	Testiranje hipoteze ^d
19.-ti tjedan								
Dispneja	61	19.39 (18.66)	0.96 (1.69)	40	22.44 (20.56)	6.72 (1.91)	−5.76 (−10.82, −0.69) p = 0.026	NR
Kašalj, Iskašljavanje krvi (hemoptiza), Bol u ustima, Otežano gutanje, Periferna neuropatija, Alopecija, Bol u ruci ili ramenu, Bol u drugim dijelovima tijela				NR ^h				
Čitanje stupaca „Testiranje hipoteza”: 1. Statistička značajnost: S = statistički značajno u odnosu na razinu α određenu planom statističke analize odgovarajućeg kliničkog ispitivanja; NS = nije statistički značajno; NO = nominalna p-vrijednost 2. Unaprijed definirano (prespecifikacija): P = statistički test unaprijed je definiran u skladu s planom statističke analize odgovarajućeg kliničkog ispitivanja; NP = nije unaprijed definiran 3. Testiranje višestrukih hipoteza. C = provedena je odgovarajuća kontrola višestrukog testiranja u skladu s planom statističke analize i kliničkim izvješćem o ispitivanju odgovarajućeg kliničkog ispitivanja; NC = nije provedena kontrola višestrukog testiranja								
a: Broj bolesnika u 19. tjednu; broj bolesnika uključenih u analize nije poznat. b: Razlika srednjih vrijednosti procijenjenih metodom najmanjih kvadrata (engl. difference of LS Means) predstavlja razliku između srednjih vrijednosti promjene od početne vrijednosti, procijenjenih metodom najmanjih kvadrata (engl. least-squares mean change from baseline), u skupinama liječenima tarlatamabom i topotekanom c: Analiza mješovitim modelom za ponovljena mjerenja (engl. mixed model for repeated measures, MMRM) temelji se na promjeni od početne vrijednosti kao zavisnoj varijabli. Kao fiksni učinci uključeni su presjek, vrijeme, početna vrijednost rezultata, terapijska skupina te interakcija između terapijske skupine i vremena, dok su presjek ispitanika i nagib vremena za promjenu od početne vrijednosti uključeni kao slučajni učinci d: Podatak nije naveden u dokumentaciji koju je podnio Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju. Hipoteze za primarne i sekundarne ishode u studiji DeLLphi-304 testirane su sekvencijalno, počevši od primarnog ishoda ukupnog preživljenja (engl. overall survival, OS), zatim preživljenja bez progresije bolesti (engl. progression-free survival, PFS), te ključnih sekundarnih ishoda koje su prijavili bolesnici (engl. patient reported outcomes, PRO). e: Više vrijednosti na ljestvici označavaju veće opterećenje bolešću; stoga pozitivna promjena u odnosu na početnu vrijednost označava pogoršanje. Za domene upitnika EQ-5D (engl. EuroQol 5-Dimension) Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju nije naveo način na koji su kategorije pretvorene u numeričku ljestvicu, čime su dobiveni kontinuirani ishodi. f: Kompozitni rezultat za dispneju obuhvaća stavke br. 3, 4 i 5 iz upitnika EORTC QLQ-LC13 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13) te stavku br. 8 iz upitnika EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30). g: Više vrijednosti na ljestvici označavaju bolje zdravstveno stanje odnosno bolje funkcioniranje; stoga negativna promjena u odnosu na početnu vrijednost označava pogoršanje. h: Podatak nije naveden u dokumentaciji koju je podnio Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju (tzv. dossier) jer su analize modelom ponovljenih mjerenja s mješovitim učincima (engl. mixed-effects model for repeated measures, MMRM) bile unaprijed predviđene samo za višestavčane ljestvice upitnika EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30) i EORTC QLQ-LC13 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13).								
BPI-SF: Kratki obrazac upitnika za procjenu boli (engl. Brief Pain Inventory – Short Form); CI: interval pouzdanosti (engl. confidence interval, CI); EORTC: Europska organizacija za istraživanje i liječenje raka (engl. European Organisation for the Research and Treatment of Cancer); HTD: Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju (engl. Health Technology Developer); ID: identifikacijska oznaka; LS: najmanji kvadrati (engl. least squares); MMRM: mješoviti model za ponovljena mjerenja (engl. Mixed Model for Repeated Measures); N: broj bolesnika uključenih u analizu; NR: nije navedeno (eng. not reported); QLQ-C30: Osnovni upitnik Europske organizacije za istraživanje i liječenje raka za procjenu kvalitete života (engl. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30); QLQ-LC13: Modul 13 Upitnika za procjenu kvalitete života za rak pluća Europske organizacije za istraživanje i liječenje raka (engl. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Lung Cancer Module 13); QoL: kvaliteta života (engl. quality of life); SD: standardna devijacija (engl. standard deviation); SE: standardna pogreška (engl. standard error); TFI: razdoblje bez liječenja (engl. treatment-free interval); VAS: vizualno analogna ljestvica								

Tablica 19: Sigurnosni ishodi^a, uključujući procjene učinka (dihotomni ishodi), za populaciju B (bolesnici s razdobljem bez liječenja TFI ≥ 3 mjeseca, bolesnici osjetljivi na platinu) – PICO 4 – izravna usporedba: tarlatamab u odnosu na topotekan

Vremenska točka Ishod	Tarlatamab		Topotekan		Tarlatamab vs. Topotekan		
Identifikacijska oznaka studije/ID	N	Bolesnici s događajem n(%)	N	Bolesnici s događajem n(%)	RR [95% CI]	RD (%) [95%-CI]	[95%-CI] p-vrijednost ^b
DeLLphi-304							
Presjek podataka: 29.01.2025							
Najmanje jedan štetni događaj	111	109 (98.2)	99	98 (99.0)	0.992 [0.961, 1.024]	−0.8 (−4.0, 2.4)	0.63
Ozbiljni štetni događaj	111	49 (44.1)	99	56 (56.6)	0.780 [0.595, 1.024]	−12.4 [−25.9, 1.0]	0.073
Teški štetni događaj [CTCAE v5.0c]							
Stupanj ≥ 3	111	46 (41.4)	99	82 (82.8)	0.500 [0.394, 0.635]	−41.4 [−53.2, −29.6]	<0.001
Stupanj 3	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Stupanj 4	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Stupanj 5	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Smrt povezana sa štetnim događajem	111	8 (7.2)	99	8 (8.1)	0.892 [0.348, 2.287]	−0.9 [−8.1, 6.3]	0.81
Prekid liječenja zbog štetnog događaja	111	6 (5.4)	99	14 (14.1)	0.382 [0.153, 0.956]	−8.7 [−16.8, −0.7]	0.032
Ozbiljni štetni događaj	111	4 (3.6)	99	11 (11.1)	0.324 [0.107, 0.986]	−7.5 [−14.6, −0.4]	0.035
Štetni događaj koji nije ozbiljan	111	2 (1.8)	99	4 (4.0)	0.446 [0.083, 2.382]	−2.2 [−6.8, 2.4]	0.33
Privremeni prekid liječenja zbog štetnog događaja	111	35 (31.5)	99	56 (56.6)	0.557 [0.403, 0.771]	−25.0 [−38.1, −12.0]	<0.001

Vremenska točka Ishod	Tarlataamab		Topotekan		Tarlataamab vs. Topotekan		
Identifikacijska oznaka studije/ID	N	Bolesnici s događajem n(%)	N	Bolesnici s događajem n(%)	RR [95% CI]	RD (%) [95%-CI]	[95%-CI] p-vrijednost ^b
a: Događaji izravno povezani s rakom pluća ili progresijom bolesti bili su isključeni. Međutim, popis preferiranih pojmova (engl. preferred terms, PT) koji se smatraju izravno povezanim nije dostupan. b: Analiza bez stratifikacije; dvostrane p-vrijednosti izračunate su za razlike u udjelima primjenom hi-kvadrat testa. c: Izuzev događaja sindroma otpuštanja citokina (engl. cytokine release syndrome, CRS) i neurotoksičnosti povezane s imunološkim efektorskim stanicama (engl. immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS), koji su stupnjevani prema kriterijima ASTCT-a iz 2019. godine [17] AE: štetni događaj (engl. adverse event); ASTCT: Američko društvo za transplantaciju i staničnu terapiju (engl. American Society for Transplantation and Cellular Therapy); CRS: sindrom otpuštanja citokina (engl. cytokine release syndrome); CTCAE: Zajednički terminološki kriteriji za štetne događaje (engl. Common Terminology Criteria for Adverse Events); ICANS: sindrom neurotoksičnosti povezan s imunološkim efektorskim stanicama (engl. immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome); ID: identifikacijska oznaka; N: broj bolesnika uključenih u analizu; n: broj bolesnika s događajem; PT: preferirani izraz (engl. preferred term); RD: razlika rizika (engl. risk difference); RR: relativni rizik (engl. relative risk); SAE: ozbiljni štetni događaj (engl. severe adverse event); TFI: razdoblje bez liječenja (engl. treatment-free interval)							

Statistički značajne razlike između skupina koje su primale tarlatamab i topotekan utvrđene su za sljedeće ishode:

- povećanje ukupnog preživljenja (engl. overall survival, OS) u korist tarlatamaba u odnosu na topotekan;
- manji udio bolesnika s prvim pogoršanjem za ishod dispneje u skupini koja je primala tarlatamab u odnosu na skupinu koja je primala topotekan (kompozitni rezultat upitnika EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-LC13);
- promjena u odnosu na početnu vrijednost u 19. tjednu u korist tarlatamaba u odnosu na topotekan u domeni uobičajenih aktivnosti mjerenoj upitnikom EQ-5D-5L, za dispneju (kompozitni rezultat upitnika EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-LC13), kao i za ljestvice općeg zdravstvenog stanja/ kvalitete života, fizičkog funkcioniranja, funkcioniranja u ulogama, socijalnog funkcioniranja i umora mjerene upitnikom EORTC QLQ-C30 te za ljestvicu dispneje mjerenu upitnikom EORTC QLQ-LC13;
- manji udio događaja u skupini koja je primala tarlatamab nego u skupini koja je primala topotekan za ishode teških štetnih događaja (engl. adverse events, AE) (stupanj ≥ 3 prema CTCAE-u), prekida liječenja zbog štetnih događaja te privremenog prekida liječenja zbog štetnih događaja.

Nesigurnosti za pojedinačne ishode

Nesigurnosti za pojedinačne ishode koje treba uzeti u obzir pri tumačenju podataka opisane su u odjeljku 1.4.1.1 za PICO 1, budući da se iste odnose i na PICO 4.

Analize podskupina

- Analize podskupina za ishode smrti povezane sa štetnim događajem, stavku br. 3 Kratkog upitnika za procjenu boli (engl. Brief Pain Inventory – Short Form, BPI-SF), vizualno-analognu ljestvicu (VAS) upitnika EQ-5D-5L, opće zdravstveno stanje/kvalitetu života te bol u prsima (svi ishodi vremena do prvog pogoršanja) pokazuju statistički značajne interakcije između liječenja i obilježja “prisutnost metastaza u mozgu na početku ispitivanja”. Za sve ishode, osim općeg zdravstvenog stanja/kvalitete života, u podskupini bolesnika s metastazama u mozgu na početku ispitivanja može se uočiti statistički značajan učinak u korist tarlatamaba. Međutim, za ishod općeg zdravstvenog stanja/kvalitete života uočava se statistički značajan učinak protiv tarlatamaba u podskupini bolesnika bez metastaza u mozgu na početku ispitivanja.

1.4.2.3 PICO 5

Rezultati relativne učinkovitosti

Rezultati relativne učinkovitosti na temelju neizravne usporedbe liječenja (Bayesove mrežne metaanalize) primijenjene na populacijsku mrežu za PICO 5 prikazani su u tablicama 20 i 21. Provođitelji Zajedničke kliničke procjene zatražili su rezultate na temelju neizravne usporedbe liječenja prema Bucherovoj metodi, korištenjem studija DeLLphi-304 i von Pawel 1999., no Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju nije ih dostavio niti je obrazložio razlog izostanka tih rezultata. Međutim, kao što je vidljivo za PICO 3, procjene učinka ne bi se znatno razlikovale između Bayesove mrežne metaanalize i neizravne usporedbe prema Bucherovoj metodi.

Za PICO 5 nisu dostupni rezultati za ishode povezane sa sigurnošću.

Pri tumačenju rezultata relativne učinkovitosti za PICO 5 potrebno je uzeti u obzir sljedeće opće nesigurnosti:

- Pretpostavka sličnosti između studija DeLLphi-304, Baize 2020. i von Pawel 1999. ozbiljno je narušena te je stoga pouzdanost rezultata neizravne usporedbe liječenja temeljene na mrežnoj metaanalizi vrlo niska.
- Glavna prednost mrežne metaanalize jest u tome što objedinjuje dokaze iz više usporedbi istog ishoda, a prisutnost zatvorenih petlji omogućuje procjenu konzistentnosti između izravnih i neizravnih procjena. Međutim, dostavljenim mrežnim metaanalizama nedostaje više zatvorenih petlji i više usporedbi. Stoga se konzistentnost nije mogla procijeniti.
- U slučaju studije von Pawel 1999., interval pouzdanosti (engl. confidence interval, CI) za omjer hazarda (engl. hazard ratio, HR) izveden je iz pseudopodataka na razini pojedinačnih bolesnika (engl. pseudo-individual patient data, pseudo-IPD), ali izdvojeni podaci nisu dostavljeni.

Tablica 20: Rezultati relativne učinkovitosti (ishodi vremena do događaja) za populaciju B (razdoblje bez liječenja, TFI $\geq$ 3 mjeseca, bolesnici osjetljivi na platinu) – PICO 5 – neizravna usporedba: tarlatamab u odnosu na ciklofosfamid, doksorubicin i vinkristin (CAV)

Vremenska točka Ishod	Tarlatamab / karboplatin + etopozid / ciklofosfamid, doksorubicin i vinkristin		Topotekan		Razlika između skupina			
Identifikacijska oznaka studije/ID	N/ N _{cen}	Medijan vremena do događaja (u mjesecima) [95% CI] Bolesnici kod kojih je nastupio događaj n (%)	N/ N _{cen}	Medijan vremena do događaja (u mjesecima) [95% CI] Bolesnici kod kojih je nastupio događaj n (%)	HR [95% CrI] p-vrijednost	Testiranje hipoteze	Apsolutna razlika p-vrijednost	Testiranje hipoteze
Presjek podataka: DeLLphi-304: 29.01.2025; von Pawel 1999: NR; Baize 2020: 16.04.2019								
Ukupno preživljenje (OS)								
tarlatamab vs. topotekan DeLLphi-304	111 / NR	13.9 [11.2, NE] 41 (36.9)	104 / NR	11.4 [7.6, NE] 51 (49.0)	0.63 [0.41, 0.95] ^a NR	NR	NR	NR
karboplatin + etopozid vs. topotekan Baize 2020	81 / NR	7.50 [5.40, 9.50] 77 (95.0)	81 / NR	7.40 [6.00, 8.70] 79 (98.0)	1.03 [0.88, 1.20] ^a NR	NR	NR	NR
ciklofosfamid, doksorubicin i vinkristin vs. topotekan von Pawel 1999	104 / NR	5.68 [NR, NR] 91 (87.5)	107 / NR	5.75 [NR, NR] 95 (88.8)	0.96 [0.73, 1.27] ^a NR	NR	NR	NR
Neizravna usporedba prema Bucherovoj metodi tarlatamab vs. ciklofosfamid, doksorubicin i vinkristin					NR	NR	NR	NR
Neizravna usporedba (Bayesova NMA ^b) tarlatamab vs. ciklofosfamid, doksorubicin i vinkristin					0.65 [0.40, 1.08] NR	NR	NR	NR

Vremenska točka Ishod	Tarlataamab / karboplatin + etopozid / ciklofosamid, doksorubicin i vinkristin		Topotekan		Razlika između skupina			
Identifikacijska oznaka studije/ID	N/ N _{Cen}	Medijan vremena do dogadaja (u mjesecima) [95% CI] Bolesnici kod kojih je nastupio događaj n (%)	N/ N _{Cen}	Medijan vremena do dogadaja (u mjesecima) [95% CI] Bolesnici kod kojih je nastupio događaj n (%)	HR [95% CrI] p-vrijednost	Testiranje hipoteze	Apsolutna razlika p-vrijednost	Testiranje hipoteze
Preživljenje bez progresije bolesti								
tarlatamab vs. topotekan DeLLphi-304	111 / NR	5.4 [4.2, 5.7] 84 (75.7)	104 / NR	4.3 [3.4, 5.3] 83 (79.8)	0.79 [0.58, 1.07] ^a NR	NR	NR	NR
karboplatin + etopozid vs. topotekan Baize 2020	81 / NR	4.70 [3.90, 5.50] ^c 79 (97.5)	81 / NR	2.70 [2.30, 3.20] ^c 81 (100.0)	0.57 [0.40, 0.80] ^a NR	NR	NR	NR
ciklofosamid, doksorubicin i vinkristin vs. topotekan von Pawel 1999	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Neizravna usporedba prema Bucheru tarlatamab vs. ciklofosamid, doksorubicin i vinkristin					NR	NR	NR	NR
Neizravna usporedba (Bayesova NMA) ^b tarlatamab vs. ciklofosamid, doksorubicin i vinkristin					NR	NR	NR	NR

Vremenska točka Ishod	Tarlataamab/karboplatin+ etopozid / ciklofosfamid, doksorubicin i vinkristin		Topotekan		Razlika između skupina			
Identifikacijska oznaka studije/ID	N/ N _{Cen}	Medijan vremena do događaja (u mjesecima) [95% CI] Bolesnici kod kojih je nastupio događaj n (%)	N/ N _{Cen}	Medijan vremena do događaja (u mjesecima) [95% CI] Bolesnici kod kojih je nastupio događaj n (%)	HR [95% CrI] p-vrijednost	Testiranje hipoteze	Apsolutna razlika p-vrijednost	Testiranje hipoteze
Trajanje odgovora na liječenje								
tarlatamab vs. topotekan DeLLphi-304	39 ^d /18	6.8 [4.2, NE]	27 ^d / 7	5.1 [2.2, 9.3]	NR	NR	NR	NR
karboplatin + etopozid vs. topotekan Baize 2020	39 ^d /NR	5.4 [2.2, 9.3]	19 ^d / NR	4.1 [1.8, 10.2]	NR	NR	NR	NR
CAV vs. topotekan von Pawel 1999	19 ^d / NR	14.4 [NR, NR] ^e	26 ^d / NR	15.3 [NR, NR] ^e	NR	NR	NR	NR
Neizravna usporedba prema Bucheru tarlatamab vs. ciklofosfamid, doksorubicin i vinkristin					NR	NR	NR	NR
Neizravna usporedba (Bayesova NMA ^c) tarlatamab vs. ciklofosfamid, doksorubicin i vinkristin					NR	NR	NR	NR
Čitanje stupaca „Testiranje hipoteza”: 1. Statistička značajnost: S = statistički značajno u odnosu na razinu α određenu planom statističke analize odgovarajućeg kliničkog ispitivanja; NS = nije statistički značajno; NO = nominalna p-vrijednost 2. Unaprijed definirano (prespecifikacija): P = statistički test unaprijed je definiran u skladu s planom statističke analize odgovarajućeg kliničkog ispitivanja; NP = nije unaprijed definiran 3. Testiranje višestrukih hipoteza: C = provedena je odgovarajuća kontrola višestrukog testiranja u skladu s planom statističke analize i kliničkim izvješćem o ispitivanju odgovarajućeg kliničkog ispitivanja; NC = nije provedena kontrola višestrukog testiranja								
a: Procjene učinka dobivene populacijskom Bayesovom mrežnom metaanalizom b: Populacijska mreža koja uključuje studije DeLLphi-304, Baize 2020 i von Pawel 1999 c: 90 %-tni interval pouzdanosti (engl. confidence interval, CI). d: Broj bolesnika s odgovorom na liječenje. e: Medijan izražen u tjednima; raspon: topotekan: 9.4–50.1 tjedan; ciklofosfamid, doksorubicin i vinkristin: 8.6–69.9 tjedana								
CAV: ciklofosfamid/doksorubicin/vinkristin; CrI: interval vjerodostojnosti (engl. credible interval); DoR: trajanje odgovora na liječenje (engl. duration of response); HR: omjer rizika (engl. hazard ratio); ID: identifikacijska oznaka; N: broj bolesnika uključenih u analizu; N _{Cen} : broj cenzuriranih bolesnika; NE: nije moguće procijeniti (engl. not estimable); NMA: mrežna metaanaliza (engl. network meta-analysis); NR: nije navedeno (engl. not reported); OS: ukupno preživljenje (engl. overall survival); PFS: preživljenje bez progresije bolesti (engl. progression-free survival)								

Tablica 21: Rezultati relativne učinkovitosti (dihotomni ishodi) za populaciju B (razdoblje bez liječenja, TFI ≥ 3 mjeseca, bolesnici osjetljivi na platinu) – PICO 5 – neizravna usporedba: tarlatamab u odnosu na ciklofosfamid, doksorubicin i vinkristin (CAV)

Vremenska točka Ishod	Tarlatamab / karboplatin+etopozid / ciklofosfamid, doksorubicin i vinkristin		Topotekan		Razlika između skupina			
Identifikacijska oznaka studije/ID	N	Bolesnici s događajem n(%)	N	Bolesnici s događajem n(%)	OR [95% CrI] p-vrijednost	Testiranje hipoteze	RD (%) [95%-CI] p-vrijednost	Testiranje hipoteze
Presjek podataka: DeLLphi-304: 29.01.2025; Baize 2020: 16.04.2019; von Pawel 1999: NR								
Stopa objektivnog odgovora (ORR)								
tarlatamab vs. topotekan DeLLphi-304	111	39 (35.1)	104	27 (26.0)	1.56 [0.86, 2.83] ^a NR	NR	NR	NR
karboplatin + etopozid vs. topotekan Baize 2020	81	39 (48.1)	81	19 (23.5)	3.07 [1.57, 6.10] ^a NR	NR	NR	NR
ciklofosfamid, doksorubicin i vinkristin vs. topotekan von Pawel 1999	104	19 (18.3)	107	26 (24.3)	0.69 [0.35, 1.36] ^a NR	NR	NR	NR
Neizravna usporedba prema Bucheru: tarlatamab vs. ciklofosfamid, doksorubicin i vinkristin					NR	NR	NR	NR
Neizravna usporedba (Bayesova NMA ^b) tarlatamab vs. ciklofosfamid, doksorubicin i vinkristin					2.24 [0.93, 5.55] NR	NR	NR	NR
Čitanje stupaca „Testiranje hipoteza”: 1. Statistička značajnost: S = statistički značajno u odnosu na razinu α određenu planom statističke analize odgovarajućeg kliničkog ispitivanja; NS = nije statistički značajno; NO = nominalna p-vrijednost 2. Unaprijed definirano (prespecifikacija): P = statistički test unaprijed je definiran u skladu s planom statističke analize odgovarajućeg kliničkog ispitivanja; NP = nije unaprijed definiran 3. Testiranje višestrukih hipoteza: C = provedena je odgovarajuća kontrola višestrukog testiranja u skladu s planom statističke analize i kliničkim izvješćem o ispitivanju odgovarajućeg kliničkog ispitivanja; NC = nije provedena kontrola višestrukog testiranja								
a: Procjene učinka dobivene populacijskom Bayesovom mrežnom metaanalizom b: Populacijska mreža koja uključuje studije DeLLphi-304, Baize 2020 i von Pawel 1999								
CAV: ciklofosfamid/doksorubicin/vinkristin; CrI: interval vjerodostojnosti (engl. credible interval); ID: identifikacijska oznaka; N: broj bolesnika uključenih u analizu; NMA: mrežna metaanaliza (engl. network meta-analysis); NR: nije prijavljeno (engl. not reported); OR: omjer izgleda (engl. odds ratio); ORR: stopa objektivnog odgovora na liječenje (engl. Objective response rate); RD: razlika rizika (engl. risk difference)								

Nisu uočene statistički značajne razlike između tarlatamaba i kombinacije ciklofosfamida, doksorubicina i vinkristina (CAV) u ishodima za koje su bili dostupni podaci za usporedbu.

Analize podskupina

Za PICO 5 nisu dostupni rezultati analiza podskupina.

1.4.3 Rezultati za populaciju bolesnika C (razdoblje bez ponovne pojave bolesti, $RFI \leq 6$ mjeseci, bolesnici koji nisu prikladni za ponovno liječenje kemoterapijom na bazi platine)

1.4.3.1 PICO 6

Rezultati relativne učinkovitosti i sigurnosti

Rezultati relativne učinkovitosti za relevantnu populaciju PICO-a iz studije DeLLphi-304 prikazani su u Tablici 22 i Tablici 25.

Rezultati relativne sigurnosti za relevantnu populaciju PICO-a iz studije DeLLphi-304 prikazani su u Tablici 26.

U trenutku presjeka podataka, 29. siječnja 2025., prosječno trajanje liječenja iznosilo je 20.59 tjedana u skupini koja je primala tarlatamab i 12.09 tjedana u skupini koja je primala topotekan.

Sve navedene p-vrijednosti su nominalne te stoga nisu prilagođene za višestruko testiranje.

Tablica 22: Rezultati relativne učinkovitosti (ishodi vremena do događaja) za populaciju C (interval bez ponovne pojave bolesti, RFI ≤ 6 mjeseci, bolesnici koji nisu prikladni za ponovno liječenje kemoterapijom na bazi platine) – PICO 6 – izravna usporedba: tarlatamab u odnosu na topotekan

Identifikacijska oznaka studije	Tarlatamab		Topotekan		Tarlatamab vs. Topotekan			
	N/ N _{Cen} ^a	Medijan vremena do događaja (u mjesecima) [95% CI] ^b Bolesnici kod kojih je nastupio događaj n (%)	N/ N _{Cen} ^a	Medijan vremena do događaja (u mjesecima) [95% CI] ^b Bolesnici kod kojih je nastupio događaj n (%)	HR [95% CI] ^c p-vrijednost ^d	Testiranje hipoteze ^d	Apsolutna razlika ^d p-vrijednost ^d	Testiranje hipoteze ^d
DeLLphi-304								
29.1.2025.								
Ukupno preživljenje (OS)	148 / 76	11.2 [9.0, 14.9] 72 (48.6)	142/ 46	6.4 [5.4, 7.8] 96 (67.6)	0.578 [0.426, 0.786] p<0.001	NR	NR	NR
Preživljenje bez progresije bolesti (PFS)	148 / 28	3.5 [2.9, 4.2] 120 (81.1)	142/ 11	3.1 [2.8, 3.8] 131 (92.3)	0.769 [0.600, 0.987] p = 0.039	NR	NR	NR
Trajanje odgovora na liječenje (DoR)	47% 21	5.6 (4.2, NE) 26 (55.3)	21% 4	5.7 (3.5, 6.1) 17 (81.0)	NA ^f	NR	NR	NR
Čitanje stupaca „Testiranje hipoteza”: 1. Statistička značajnost: S = statistički značajno u odnosu na razinu α određenu planom statističke analize odgovarajućeg kliničkog ispitivanja; NS = nije statistički značajno; NO = nominalna p-vrijednost 2. Unaprijed definirano (prespecifikacija): P = statistički test unaprijed je definiran u skladu s planom statističke analize odgovarajućeg kliničkog ispitivanja; NP = nije unaprijed definiran 3. Testiranje višestrukih hipoteza. C = provedena je odgovarajuća kontrola višestrukog testiranja u skladu s planom statističke analize i kliničkim izvješćem o ispitivanju odgovarajućeg kliničkog ispitivanja; NC = nije provedena kontrola višestrukog testiranja a: Svi cenzurirani bolesnici; broj bolesnika s nepotpunim vremenom praćenja zbog cenzuriranja prije presjeka podataka nije poznat. b: Procijenjeno Kaplan-Meierovom (KM) metodom; 95 %-tni intervali pouzdanosti medijana procijenjeni su primjenom log-log transformacije KM procjene preživljenja prema metodi Brookmeyera i Crowleyja (1982.). c: Omjeri hazarda (engl. hazard ratio, HR) procijenjeni su primjenom nestratificiranog Coxova modela proporcionalnih hazarda; pripadajući 95 %-tni intervali pouzdanosti i dvostrane p-vrijednosti procijenjeni su primjenom procjenitelja varijance utemeljenog na modelu za neponderirani HR. d: Podatak nije naveden u dokumentaciji koju je podnio Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju. Hipoteze primarnih i sekundarnih ishoda u kliničkom ispitivanju DeLLphi-304 testirane su sekvencijalno, počevši od primarnog ishoda ukupnog preživljenja, preživljenja bez progresije bolesti te ključnih sekundarnih ishoda koje su prijavili bolesnici. e: Broj bolesnika s odgovorom na liječenje. f: Budući da se u analizu uključuju samo bolesnici s potpunim odgovorom na liječenje (engl. complete response, CR) ili djelomičnim odgovorom (engl. partial response, PR), randomizacija se više ne može održati; stoga nije moguće izračunati mjeru učinka.								
CI: interval pouzdanosti (engl. confidence interval); CR: potpuni odgovor na liječenje (engl. complete response); DoR: trajanje odgovora na liječenje (engl. duration of response); HR: omjer rizika (engl. hazard ratio); ID: identifikacijska oznaka; KM: Kaplan-Meier; N: broj bolesnika uključenih u analizu; N_{Cen}: broj cenzuriranih bolesnika; NA: nije primjenjivo (engl. not applicable); NE: nije moguće procijeniti (engl. not estimable); NR: nije navedeno (engl. not reported); OS: ukupno preživljenje (engl. overall survival); PFS: preživljenje bez progresije bolesti (engl. progression free survival); PR: djelomični odgovor (engl. partial response); RFI: razdoblje bez povratka bolesti (engl. recurrence-free interval)								

Tablica 23: Rezultati relativne učinkovitosti (dihotomni ishodi) za populaciju C (interval bez ponovne pojave bolesti, RFI $\leq$ 6 mjeseci, bolesnici koji nisu prikladni za ponovno liječenje kemoterapijom na bazi platine) – PICO 6 – izravna usporedba: tarlatamab u odnosu na topotekan

Identifikacijska oznaka studije/ID	Tarlatamab		Topotekan		Tarlatamab vs Topotekan			
	N	Bolesnici s događajem n(%)	N	Bolesnici s događajem n(%)	OR [95% CI] ^a p-vrijednost	Testiranje hipoteze ^b	RD (%) [95%-CI] ^b p-vrijednost ^b	Testiranje hipoteze ^b
DeLLphi-304								
29.01.2025								
Stopa objektivnog odgovora (ORR)	148	47 (31.8)	142	21 (14.8)	2.681 [1.504, 4.781] p < 0.001	NR	NR	NR
Čitanje stupaca „Testiranje hipoteza”: 1. Statistička značajnost: S = statistički značajno u odnosu na razinu α određenu planom statističke analize odgovarajućeg kliničkog ispitivanja; NS = nije statistički značajno; NO = nominalna p-vrijednost 2. Unaprijed definirano (prespecifikacija): P = statistički test unaprijed je definiran u skladu s planom statističke analize odgovarajućeg kliničkog ispitivanja; NP = nije unaprijed definiran 3. Testiranje višestrukih hipoteza. C = provedena je odgovarajuća kontrola višestrukog testiranja u skladu s planom statističke analize i kliničkim izvješćem o ispitivanju odgovarajućeg kliničkog ispitivanja; NC = nije provedena kontrola višestrukog testiranja a: Omjeri izgleda (engl. odds ratio, OR) i pripadajući 95 %-tni intervali pouzdanosti (engl. confidence interval, CI) te dvostrane p-vrijednosti za ORR procijenjeni su primjenom Cochran–Mantel–Haenszelove metode za usporedbu. b: Podatak nije naveden u dokumentaciji koju je podnio Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju (tzv. dossier). Hipoteze za primarne i sekundarne ishode u ispitivanju DeLLphi-304 testirane su sekvencijalno, počevši od primarnog ishoda – ukupnog preživljenja (engl. overall survival, OS), preživljenja bez progresije bolesti (engl. progression-free survival, PFS) te ključnih sekundarnih ishoda koje su prijavili bolesnici (engl. patient-reported outcomes). CI: interval pouzdanosti (engl. confidence interval); ID: identifikacijska oznaka; N: broj bolesnika uključenih u analizu; OR: omjer izgleda (engl. odds ratio); ORR: stopa objektivnog odgovora na liječenje (engl. objective response rate); RD: razlika rizika (engl. risk difference); RFI: razdoblje bez ponovne pojave bolesti (engl. recurrence-free interval)								

Tablica 24: Rezultati relativne učinkovitosti (ishodi vremena do događaja) za populaciju C (razdoblje bez liječenja, TFI ≤ 6 mjeseci, bolesnici koji nisu prikladni za ponovno liječenje kemoterapijom na bazi platine) – PICO 6 – izravna usporedba: tarlatamab u odnosu na topotekan

Identifikacijska oznaka studije	Tarlatamab		Topotekan		Tarlatamab vs. Topotekan			
	N/ N _{cen} ^a	Medijan vremena do događaja (u tjednima) [95% CI] ^b Bolesnici kod kojih je nastupio događaj n (%)	N/ N _{cen} ^a	Medijan vremena do događaja (u tjednima) [95% CI] ^b Bolesnici kod kojih je nastupio događaj n (%)	HR [95% CI] ^c p-vrijednost ^d	Testiranje hipoteze ^e	Apsolutna razlika ^e p-vrijednost ^e	Testiranje hipoteze ^e
DeLLphi-304								
29.1.2025.								
Simptomi bolesti								
BPI-SF (stavka br. 3; vrijeme do prvog pogoršanja) ^f	148 /83	23.9 [12.7, 30.6] 65 (43.9)	142 /85	13.0 [12.1, 24.2] 57 (40.1)	0.823 [0.575, 1.178] p = 0.28	NR	NR	NR
Dispneja (kompozitni rezultat ^g vrijeme do prvog pogoršanja) ^h	148 /94	35.7 [26.2, NE] 54 (36.5)	142 /82	13.8 [7.8, 18.5] 60 (42.3)	0.531 [0.364, 0.774] p < 0.001	NR	NR	NR
Zdravstveni status (EQ-5D VAS; vrijeme do prvog pogoršanja) ⁱ	148 /58	12.5 [11.7, 18.4] 90 (60.8)	142 /58	7.0 [6.5, 12.0] 84 (59.2)	0.654 [0.482, 0.889] p = 0.007	NR	NR	NR
Kvaliteta života povezana sa zdravljem (EORTC QLQ-C30; vrijeme do prvog pogoršanja)^j								
Opći zdravstveni status / kvaliteta života	148 /43	2.6 [2.3, 3.7] 105 (70.9)	142/ 47	4.1 [2.6, 5.1] 95 (66.9)	1.057 [0.800, 1.397] p = 0.72	NR	NR	NR
Funkcionalne ljestvice								
Tjelesno funkcioniranje	148 /76	18.2 [7.5, 41.6] 72 (48.6)	142 /68	8.3 [6.1, 11.1] 74 (52.1)	0.793 [0.572, 1.101] p = 0.16	NR	NR	NR
Emocionalno funkcioniranje								
Kognitivno funkcioniranje								
Socijalno funkcioniranje								
				NR ^k				

Identifikacijska oznaka studije/ID	Taratamab		Topotekan		Taratamab vs. Topotekan			
Presjek studije Ishod	N/ N _{Cen} ^a	Medijan vremena do događaja (u tjednima) [95% CI] ^b Bolesnici kod kojih je nastupio događaj n (%)	N/ N _{Cen} ^a	Medijan vremena do događaja (u tjednima) [95% CI] ^b Bolesnici kod kojih je nastupio događaj n (%)	HR [95% CI] ^c p-vrijednost ^d	Testiranje hipoteze ^e	Apsolutna razlika ^e p-vrijednost ^e	Testiranje hipoteze ^e
Ljestvice simptoma Umor, Mučnina i povraćanje, Bol, Dispneja, Nesanica, Gubitak apetita, Konstipacija, Proljev, Financijske poteškoće				NR ^k				
Kvaliteta života povezana sa zdravljem (EORTC QLQ-LC13; vrijeme do prvog pogoršanja)^l								
Ljestvice simptoma								
Kašalj	148 /106	48.0 [34.2, NE] 42 (28.4)	142 /98	30.5 [13.4, NE] 44 (31.0)	0.589 [0.382, 0.909] p = 0.016	NR	NR	NR
Bol u prsima	148 /101	41.6 [30.5, NE] 47 (31.8)	142 /100	20.1 [16.1, NE] 42 (29.6)	0.644 [0.420, 0.989] p = 0.044	NR	NR	NR
Dispneja, Iskašljavanje krvi (hemoptiza), Bol u ustima, Otežano gutanje, Periferna neuropatija, Alopecija, Bol u ruci i ramenu, Bol u drugim dijelovima tijela				NR ^k				
Čitanje stupaca „Testiranje hipoteza”: 1. Statistička značajnost: S = statistički značajno u odnosu na razinu α određenu planom statističke analize odgovarajućeg kliničkog ispitivanja; NS = nije statistički značajno; NO = nominalna p-vrijednost 2. Unaprijed definirano (prespecifikacija): P = statistički test unaprijed je definiran u skladu s planom statističke analize odgovarajućeg kliničkog ispitivanja; NP = nije unaprijed definiran 3. Testiranje višestrukih hipoteza. C = provedena je odgovarajuća kontrola višestrukog testiranja u skladu s planom statističke analize i kliničkim izvješćem o ispitivanju odgovarajućeg kliničkog ispitivanja; NC = nije provedena kontrola višestrukog testiranja a: Svi cenzurirani bolesnici; broj bolesnika s nepotpunim razdobljem praćenja zbog cenzuriranja prije datuma presjeka podataka nije poznat. b: Procijenjeno primjenom Kaplan-Meierovom (KM) metode; 95 %-tni intervali pouzdanosti (engl. confidence interval, CI) za medijan procijenjeni su primjenom log-log transformacije KM procjene preživljenja prema metodi Brookmeyer i Crowleyja (1982.). c: Omjeri hazarda (engl. hazard ratio, HR) i 95 %-tni (engl. confidence interval, CI) procijenjeni su primjenom nestratificiranog Coxova modela proporcionalnih hazarda. d: Dvostrane p-vrijednosti izračunate su primjenom nestratificiranog log-rank testa. e: Podatak nije naveden u dokumentaciji koju je podnio Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju (tzv. dossier). Hipoteze za primarne i sekundarne ishode u ispitivanju DeLLphi-304 testirane su sekvencijalno, počevši od primarnog ishoda ukupnog preživljenja, zatim preživljenja bez progresije bolesti te ključnih sekundarnih ishoda koje su prijavili bolesnici. f: Definirano kao povećanje za ≥ 2 boda u odnosu na početnu vrijednost. g: Kompozitni rezultat za dispneju predstavlja kompozitni rezultat stavki br. 3, 4 i 5 iz upitnika EORTC QLQ-LC13 te stavke br. 8 iz upitnika EORTC QLQ-C30. h: Definirano kao povećanje za ≥ 16 bodova u odnosu na početnu vrijednost. i: Definirano kao smanjenje za ≥ 7 bodova u odnosu na početnu vrijednost.								

j: Definirano kao smanjenje za ≥ 16 bodova (opće zdravstveno stanje/kvaliteta života) ili za ≥ 20 bodova (tjelesno funkcioniranje) u odnosu na početnu vrijednost.
k: Podatak nije naveden u dokumentaciji koju je podnio Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju (tzv. dossier) jer analize vremena do događaja nisu bile unaprijed definirane za navedene ishode.
l: Definirano kao povećanje za ≥ 33 boda u odnosu na početnu vrijednost.
BPI-SF: Kratki upitnik za procjenu boli (engl. Brief Pain Inventory – Short Form); CI: interval pouzdanosti (engl. confidence interval); EORTC: Europska organizacija za istraživanje i liječenje raka (engl. European Organisation for the Research and Treatment of Cancer); EQ-5D: EuroQol upitnik za procjenu kvalitete života s pet dimenzija (engl. EuroQol 5-Dimension); HR: omjer rizika (engl. hazard ratio); ID: identifikacija; KM: Kaplan-Meier; N: broj bolesnika uključenih u analizu; N_{cen} : broj cenzuriranih bolesnika; NE: nije moguće procijeniti (engl. not estimable); NR: nije navedeno (eng. not reported); QLQ-C30: Osnovni upitnik Europske organizacije za istraživanje i liječenje raka za procjenu kvalitete života (engl. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30); QLQ-LC13: Modul 13 Upitnika za procjenu kvalitete života za rak pluća Europske organizacije za istraživanje i liječenje raka (engl. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Lung Cancer Module 13); QoL: kvaliteta života (engl. quality of life); TFI: razdoblje bez liječenja (engl. treatment-free interval); VAS: vizualno analogna ljestvica.

Tablica 25: Rezultati relativne učinkovitosti (kontinuirani ishodi – MMRM analize) za populaciju C (interval bez ponovne pojave bolesti RFI ≤ 6 mjeseci, bolesnici koji nisu prikladni za ponovno liječenje kemoterapijom na bazi platine) – PICO 6 – izravna usporedba: tarlatamab u odnosu na topotekan

Identifikacijska oznaka studije/ID	Tarlatamab			Topotekan			Tarlatamab vs. Topotekan	
	N ^a	Početne vrijednosti, srednja vrijednost (SD)	Promjena u 19. tjednu srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata (SE)	N ^a	Početne vrijednosti, srednja vrijednost (SD)	Promjena u 19. tjednu srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata (SE)	Promjena srednje vrijednosti prema metodi najmanjih kvadrata [95% CI] ^b p-vrijednost ^c	Testiranje hipoteze ^d
19.-ti tjedan								
Simptomi bolesti								
BPI-SF (stavka br. 3) ^e	58	3.1 (3.0)	−0.13 (0.23)	34	2.5 (2.7)	0.18 (0.27)	−0.32 [−1.02, 0.39] p = 0.37	NR
Dispenja (kompozitni rezultat) ^{e,f}	60	21.63 (20.84)	−1.91 (1.56)	33	23.24 (21.47)	6.01 (1.85)	−7.92 [−12.71, −3.12] p=0.001	NR
Zdravstveno stanje (EQ-5D-5L)								
Pokretljivost ^e	59	NR	0.10 (0.09)	34	NR	0.39 (0.10)	−0.29 [−0.55, −0.03] p = 0.030	NR
Briga o sebi ^e	59	NR	0.06 (0.07)	34	NR	0.23 (0.08)	−0.17 [−0.38, 0.04] p = 0.11	NR
Uobičajene aktivnosti ^e	59	NR	0.06 (0.08)	34	NR	0.41 (0.10)	−0.35 [−0.59, −0.10] p = 0.006	NR
Bol/nelagoda ^e	59	NR	0.09 (0.08)	34	NR	0.15 (0.10)	−0.06 [−0.31, 0.19] p = 0.63	NR
Anksioznost/Depresija ^e	59	NR	0.06 (0.07)	34	NR	0.02 (0.09)	0.04 [−0.18, 0.26] p= 0.74	NR
VAS ^g	59	71.19 (17.61)	−3.14 (1.76)	34	73.64 (18.63)	−5.76 (2.07)	2.62 [−2.75, 7.99] p = 0.34	NR
Kvaliteta života povezana sa zdravljem (EORTC QLQ-C30)								
Opće zdravstveno stanje/ Kvaliteta života ^g	59	67.07 (19.80)	−2.94 (1.91)	34	64.84 (21.62)	−10.48 (2.18)	7.54 [1.81, 13.28] p = 0.010	NR

Identifikacijska oznaka studije/ID	Tarlatab			Topotekan			Tarlatab vs. Topotekan	
Vremenska točka Ishod	N ^a	Početne vrijednosti, srednja vrijednost (SD)	Promjena u 19. tjednu srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata (SE)	N ^a	Početne vrijednosti, srednja vrijednost (SD)	Promjena u 19. tjednu srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata (SE)	Promjena srednje vrijednosti prema metodi najmanjih kvadrata [95% CI] ^b p-vrijednost ^c	Testiranje hipoteze ^d
19.- ti tjedan								
Funkcionalne ljestvice ^e								
Tjelesno funkcioniranje	60	76.80 (22.42)	−2.83 (2.14)	34	77.66 (21.41)	−14.82 (2.41)	11.99 [5.62, 18.35] p < 0.001	NR
Funkcioniranje u svakodnevnim ulogama	60	80.25 (25.82)	−5.02 (2.52)	34	82.48 (22.54)	−20.20 (2.88)	15.18 [7.63, 22.73] p < 0.001	NR
Emocionalno funkcioniranje	59	81.21 (21.24)	−0.78 (1.70)	34	83.21 (19.78)	−1.31 (1.94)	0.53 [−4.55, 5.61] p = 0.84	NR
Kognitivno funkcioniranje	59	88.51 (17.29)	−5.36 (1.82)	34	88.44 (16.11)	−7.58 (2.06)	2.22 [−3.21, 7.65] p = 0.42	NR
Društveno funkcioniranje	59	79.89 (25.15)	−3.55 (2.28)	34	83.94 (21.62)	−16.08 (2.58)	12.54 [5.73, 19.34] p < 0.001	NR
Ljestvica simptoma ^e								
Umor	59	30.11 (25.46)	1.04 (2.35)	34	30.33 (25.44)	13.12 (2.68)	−12.09 [−19.10, −5.07] p < 0.001	NR
Mučnina i povraćanje	59	6.21 (15.71)	−1.74 (1.25)	34	7.42 (17.02)	−0.52 (1.46)	−1.22 [−5.03, 2.60] p = 0.53	NR
Bol	59	24.02 (25.83)	1.41 (2.19)	34	20.56 (25.98)	5.96 (2.51)	−4.55 [−11.13, 2.04] p = 0.17	NR
Dispneja, Nesanica, Gubitak apetita, Konstipacija, Proljev, Financijske poteškoće					NR ^h			
Kvaliteta života povezana sa zdravljem (EORTC QLQ-LC13)								
Ljestvica simptoma ^e								

Identifikacijska oznaka studije/ID	Tarlatab			Topotekan			Tarlatab vs. Topotekan	
	N ^a	Početne vrijednosti, srednja vrijednost (SD)	Promjena u 19. tjednu srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata (SE)	N ^a	Početne vrijednosti, srednja vrijednost (SD)	Promjena u 19. tjednu srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata (SE)	Promjena srednje vrijednosti prema metodi najmanjih kvadrata [95% CI] ^b p-vrijednost ^c	Testiranje hipoteze ^d
19.-ti tjedan								
Dispneja	60	22.07 (20.88)	-1.28 (1.70)	34	23.60 (21.37)	6.24 (2.00)	-7.52 [-12.71.; -2.32] p = 0.005	NR
Kašalj, Iškašljavanje krvi (hemoptiza), Bol u ustima, Otežano gutanje, Periferna neuropatija, Alopecija, Bol u ruci i ramenu, Bol u drugim dijelovima tijela				NR ^b				
Čitanje stupaca „Testiranje hipoteza”: 1. Statistička značajnost: S = statistički značajno u odnosu na razinu α određenu planom statističke analize odgovarajućeg kliničkog ispitivanja; NS = nije statistički značajno; NO = nominalna p-vrijednost 2. Unaprijed definirano (prespecifikacija): P = statistički test unaprijed je definiran u skladu s planom statističke analize odgovarajućeg kliničkog ispitivanja; NP = nije unaprijed definiran 3. Testiranje višestrukih hipoteza. C = provedena je odgovarajuća kontrola višestrukog testiranja u skladu s planom statističke analize i kliničkim izvješćem o ispitivanju odgovarajućeg kliničkog ispitivanja; NC = nije provedena kontrola višestrukog testiranja a: Broj bolesnika u 19. tjednu; broj bolesnika uključenih u analize nije poznat. b: Razlika srednjih vrijednosti procijenjenih metodom najmanjih kvadrata (engl. difference of LS Means) predstavlja razliku između srednjih vrijednosti promjene od početne vrijednosti, procijenjenih metodom najmanjih kvadrata (engl. least-squares mean change from baseline), u skupinama liječenima tarlatamabom i topotekanom c: Analiza mješovitim modelom za ponovljena mjerenja (engl. mixed model for repeated measures, MMRM) temelji se na promjeni od početne vrijednosti kao zavisnoj varijabli. Kao fiksni učinci uključeni su presjek, vrijeme, početna vrijednost rezultata, terapijska skupina te interakcija između terapijske skupine i vremena, dok su presjek ispitanika i nagib vremena za promjenu od početne vrijednosti uključeni kao slučajni učinci d: Podatak nije naveden u dokumentaciji koju je podnio Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju. Hipoteze za primarne i sekundarne ishode u studiji DeLLphi-304 testirane su sekvencijalno, počevši od primarnog ishoda ukupnog preživljenja (engl. overall survival, OS), zatim preživljenja bez progresije bolesti (engl. progression-free survival, PFS), te ključnih sekundarnih ishoda koje su prijavili bolesnici (engl. patient reported outcomes, PRO). e: Više vrijednosti na ljestvici označavaju veće opterećenje bolešću; stoga pozitivna promjena u odnosu na početnu vrijednost označava pogoršanje. Za domene upitnika EQ-5D (engl. EuroQol 5-Dimension) Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju nije naveo način na koji su kategorije pretvorene u numeričku ljestvicu, čime su dobiveni kontinuirani ishodi. f: Kompozitni rezultat za dispneju obuhvaća stavke br. 3, 4 i 5 iz upitnika EORTC QLQ-LC13 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13) te stavku br. 8 iz upitnika EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30). g: Više vrijednosti na ljestvici označavaju bolje zdravstveno stanje odnosno bolje funkcioniranje; stoga negativna promjena u odnosu na početnu vrijednost označava pogoršanje. h: Podatak nije naveden u dokumentaciji koju je podnio Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju (tzv. dossier) jer su analize modelom ponovljenih mjerenja s mješovitim učincima (engl. mixed-effects model for repeated measures, MMRM) bile unaprijed predviđene samo za višestavčane ljestvice upitnika EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30) i EORTC QLQ-LC13 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13). BPI-SF: Kratki obrazac upitnika za procjenu boli (engl. Brief Pain Inventory – Short Form); CI: interval pouzdanosti (engl. confidence interval, CI); EORTC: Europska organizacija za istraživanje i liječenje raka (engl. European Organisation for the Research and Treatment of Cancer); HTD: Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju (engl. Health Technology Developer); ID: identifikacijska oznaka; LS: najmanji kvadrati (engl. least squares); MMRM: mješoviti model za ponovljena mjerenja (engl. Mixed Model for Repeated Measures); N: broj bolesnika uključenih u analizu; NR: nije navedeno (eng. not reported); QLQ-C30: Osnovni upitnik Europske organizacije za istraživanje i liječenje raka za procjenu kvalitete života (engl. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30); QLQ-LC13: Modul 13 Upitnika za procjenu kvalitete života za rak pluća Europske organizacije za istraživanje i liječenje raka (engl. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Lung Cancer Module 13); QoL: kvaliteta života (engl. quality of life); SD: standardna devijacija (engl. standard deviation); SE: standardna pogreška (engl. standard error); TFI: razdoblje bez liječenja (engl. treatment-free interval); VAS: vizualno analogna ljestvica								

Tablica 26: Sigurnosni ishodi uključujući procjene učinka (dihotomni ishodi) za populaciju C (razdoblje bez ponovne pojave bolesti, RFI ≤6 mjeseci, bolesnici koji nisu pogodni za ponovno liječenje kemoterapijom na bazi platine) - PICO 6 – direktna usporedba: tarlatamab u odnosu na topotekan

Identifikacijska oznaka studije/ID	Tarlatamab		Topotekan		Tralatamab vs. Topotekan		
Vremenska točka Ishod	N	Bolesnici s događajem n(%)	N	Bolesnici s događajem n(%)	RR [95% CI]	RD (%) [95%-CI]	p-vrijednost ^b
DeLLphi-304							
Presjek podataka: 29.01.2025							
Najmanje jedan štetni događaj	147	145 (98.6)	134	133 (99.3)	0.994 [0.970, 1.018]	−0.6 [−3.0, 1.8]	0.62
Ozbiljni štetni događaj	147	80 (54.4)	134	74 (55.2)	0.985 [0.797, 1.219]	−0.8 [−12.5, 10.8]	0.89
Teški štetni događaj [CTCAE v5.0 ^c]							
Stupanj ≥3	147	78 (53.1)	134	109 (81.3)	0.652 [0.549, 0.775]	−28.3 [−38.7, −17.9]	<0.001
Stupanj 3	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Stupanj 4	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Stupanj 5	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Smrt povezana sa štetnim događajem	147	12 (8.2)	134	13 (9.7)	0.841 [0.398, 1.779]	−1.5 [−8.2, 5.1]	0.65
Prekid liječenja zbog štetnih događaja	147	9 (6.1)	134	20 (14.9)	0.410 [0.194, 0.869]	−8.8 [−16.0, −1.6]	0.016
Ozbiljni štetni događaj	147	8 (5.4)	134	15 (11.2)	0.486 [0.213, 1.110]	−5.8 [−12.2, 0.7]	0.080
Štetni događaj koji nije ozbiljan	147	1 (0.7)	134	8 (6.0)	0.114 [0.014, 0.899]	−5.3 [−9.5, −1.1]	0.012
Privremeni prekid liječenja zbog štetnih događaja	147	48 (32.7)	134	65 (48.5)	0.673 [0.503, 0.900]	−15.9 [−27.2, −4.5]	0.007

Identifikacijska oznaka studije/ID	Taratamab		Topotekan		Taratamab vs. Topotekan		
	N	Bolesnici s događajem n(%)	N	Bolesnici s događajem n(%)	RR [95% CI]	RD (%) [95%-CI]	[95%-CI] p-vrijednost ^b
a: Događaji izravno povezani s rakom pluća ili progresijom bolesti bili su isključeni. Međutim, popis preferiranih pojmova (engl. preferred terms, PT) koji se smatraju izravno povezanim nije dostupan. b: Analiza bez stratifikacije; dvostrane p-vrijednosti izračunate su za razlike u udjelima primjenom hi-kvadrat testa. c: Izuzev događaja sindroma otpuštanja citokina (engl. cytokine release syndrome, CRS) i neurotoksičnosti povezane s imunološkim efektorskim stanicama (engl. immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS), koji su stupnjevani prema kriterijima ASTCT-a iz 2019. godine [17] AE: štetni događaj (engl. adverse event); ASTCT: Američko društvo za transplantaciju i staničnu terapiju (engl. American Society for Transplantation and Cellular Therapy); CRS: sindrom otpuštanja citokina (engl. cytokine release syndrome); CTCAE: Zajednički terminološki kriteriji za štetne događaje (engl. Common Terminology Criteria for Adverse Events); ICANS: sindrom neurotoksičnosti povezan s imunološkim efektorskim stanicama (engl. immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome); ID: identifikacijska oznaka; N: broj bolesnika uključenih u analizu; n: broj bolesnika s događajem; PT: preferirani izraz (engl. preferred term); RD: razlika rizika (engl. risk difference); RR: relativni rizik (engl. relative risk); SAE: ozbiljni štetni događaj (engl. severe adverse event)							

Statistički značajne razlike između skupina koje su primale tarlatamab i topotekan utvrđene su za sljedeće ishode:

- povećanje ukupnog preživljenja (engl. overall survival, OS) i preživljenja bez progresije bolesti (engl. progression-free survival, PFS) u korist tarlatamaba u odnosu na topotekan;
- veća stopa objektivnog odgovora (engl. objective response rate, ORR) u korist tarlatamaba u odnosu na topotekan;
- povoljni učinci u skupini koja je primala tarlatamab u odnosu na skupinu koja je primala topotekan na vrijeme do prvog pogoršanja za dispneju (kompozitni rezultat upitnika EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-LC13), zdravstveni status mjeren vizualno-analognom ljestvicom (VAS) upitnika EQ-5D-5L te za ljestvice kašlja i boli u prsima upitnika EORTC QLQ-LC13;
- promjena u odnosu na početnu vrijednost u 19. tjednu u korist tarlatamaba u odnosu na topotekan za domene pokretljivosti i uobičajenih aktivnosti upitnika EQ-5D-5L, za dispneju (kompozitni rezultat upitnika EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-LC13), kao i za ljestvice općeg zdravstvenog stanja/kvalitete života, tjelesnog funkcioniranja, funkcioniranja u ulogama, društvenog funkcioniranja i umora upitnika EORTC QLQ-C30 te za ljestvicu dispneje upitnika EORTC QLQ-LC13;
- manji udio događaja u skupini koja je primala tarlatamab u odnosu na skupinu koja je primala topotekan za ishode teških štetnih događaja (stupanj ≥ 3 prema CTCAE-u), prekida liječenja zbog štetnih događaja i privremenog prekida liječenja zbog štetnih događaja.

Nesigurnosti povezane s pojedinačnim ishodima

Nesigurnosti za pojedinačne ishode koje treba uzeti u obzir pri tumačenju podataka opisane su u odjeljku 1.4.1.1 za PICO 1, budući da se iste odnose i na PICO 6.

Analize podskupina

- Analize podskupina za ishode teških štetnih događaja (AE), ozbiljnih štetnih događaja, privremenog prekida liječenja zbog štetnog događaja, prekida liječenja zbog štetnog događaja i preživljenja bez progresije bolesti (engl. progression-free survival, PFS) pokazuju statistički značajne interakcije između liječenja i nekoliko obilježja, osobito “status prethodnog liječenja inhibitorima PD-1/PD-L1” i “prisutnost metastaza u jetri na početku ispitivanja”.

1.4.4 Rezultati za populaciju bolesnika D (razdoblje bez ponovne pojave bolesti, RFI >6 mjeseci, bolesnici prikladni za ponovno liječenje kemoterapijom na bazi platine)

Za potrebe PICO-a 7 Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju prikazao je neizravnu usporedbu liječenja prema Bucherovoj metodi između tarlatamaba i ponovnog liječenja kemoterapijom na bazi platine. Skup za analizu u ovoj neizravnoj usporedbi sastojao se od podpopulacija bolesnika iz kliničkih ispitivanja DeLLphi-304 i Baize 2020.

1.4.4.1 PICO 7

Rezultati relativne učinkovitosti i sigurnosti

Rezultati relativne učinkovitosti na temelju neizravne usporedbe liječenja prema Bucherovoj metodi za PICO 7 prikazani su u tablici 27.

Za PICO 7 nisu dostupni rezultati za ishode povezane sa sigurnošću.

Pri tumačenju rezultata relativne učinkovitosti za PICO 7 potrebno je uzeti u obzir sljedeće opće nesigurnosti:

- Samo se za preživljenje bez progresije bolesti (engl. progression-free survival, PFS) za PICO 7 mogu prikazati rezultati usporedbe na temelju neizravne usporedbe liječenja prema Bucherovoj metodi, budući da je PFS jedini ishod dostupan za odgovarajuću podpopulaciju iz kliničkog ispitivanja Baize 2020. Međutim, ti su rezultati podložni velikim nesigurnostima i imaju pretežno opisni karakter. To je posljedica činjenice da, osim rezultata PFS-a prikazanih kao analiza podskupine u kliničkom ispitivanju Baize 2020., nisu dostupne dodatne informacije, primjerice o obilježjima bolesnika ili razdobljima liječenja i praćenja, koje bi bile ključne za tumačenje rezultata usporedne učinkovitosti. Stoga procjenitelji naglašavaju da prikazane podatke treba tumačiti s oprezom te da ih ne treba smatrati pouzdanim informacijama o relativnoj učinkovitosti.

Tablica 27: Rezultati relativne učinkovitosti (ishodi vremena do događaja) za populaciju D (razdoblje bez ponovne pojave bolesti, RFI > 6 mjeseci, bolesnici prikladni za ponovno liječenje kemoterapijom na bazi platine) - PICO 7- neizravna usporedba: tarlatamab u odnosu na karboplatin + etopozid

Vremenska točka Ishod	Tarlatamab/karboplatin+ etopozid		Topotekan		Razlika između skupina			
Identifikacijska oznaka studije/ID	N/ N _{cen}	Medijan vremena do događaja (u mjesecima) [95% CI] Bolesnici kod kojih je nastupio događaj n (%)	N/ N _{cen}	Medijan vremena do događaja (u mjesecima) [95% CI] Bolesnici kod kojih je nastupio događaj n (%)	HR [95% CI] p-vrijednost	Testiranje hipoteze	Odgovarajuća apsolutna razlika p-vrijednost	Testiranje hipoteze
Presjek podataka: DeLLphi-304: 29.01.2025; Baize 2020: 16.04.2019								
Preživljenje bez progresije bolesti (PFS)								
Tarlatamab vs. topotekan								
DeLLphi-304	48 /NR	5.6 [NR] 36 (75.0)	46 /NR	4.4 [NR] 31 (67.4)	0.83 [0.51, 1.35] NR	NR	NR	NR
karboplatin + etopozid vs. topotekan								
Baize 2020	24 / NR	NR 23 (95.8)	25 / NR	NR 25 (100)	0.23 [0.18, 0.62] NR	NR	NR	NR
Neizravna usporedba prema Bucheru tarlatamab vs. karboplatin + etopozid					3.62 [1.65, 7.94] p = 0.001	NR	NR	NR
Čitanje stupaca „Testiranje hipoteza”:								
1. Statistička značajnost: S = statistički značajno u odnosu na razinu α određenu planom statističke analize odgovarajućeg kliničkog ispitivanja; NS = nije statistički značajno; NO = nominalna p-vrijednost								
2. Unaprijed definirano (prespecifikacija): P = statistički test unaprijed je definiran u skladu s planom statističke analize odgovarajućeg kliničkog ispitivanja; NP = nije unaprijed definiran								
3. Testiranje višestrukih hipoteza: C = provedena je odgovarajuća kontrola višestrukog testiranja u skladu s planom statističke analize i kliničkim izvješćem o ispitivanju odgovarajućeg kliničkog ispitivanja; NC = nije provedena kontrola višestrukog testiranja								
CI: interval pouzdanosti (engl. confidence interval); HR: omjer hazarda (engl. hazard ratio); ID: identifikacija; N: broj bolesnika uključenih u analizu; N _{cen} : broj cenzuriranih bolesnika; PFS: preživljenje bez progresije bolesti (engl. progression-free survival); RFI: razdoblje bez ponovne pojave bolesti (engl. recurrence-free interval)								

Analize podskupina

Za PICO 7 nisu dostupni rezultati analiza podskupina.

Literatura

1. Bray F, Laversanne M, Sung H et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024; 74(3): 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>.
2. Zhang Y, Vaccarella S, Morgan E et al. Global variations in lung cancer incidence by histological subtype in 2020: a population-based study. *Lancet Oncol* 2023; 24(11): 1206-1218. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00444-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00444-8).
3. American Cancer Society. What Is Lung Cancer? About Lung Cancer [online]. 2024 [Accessed: 14.04.2026]. URL: <https://www.cancer.org/cancer/types/lung-cancer/about/what-is.html>.
4. Wang Q, Gumus ZH, Colarossi C et al. SCLC: Epidemiology, Risk Factors, Genetic Susceptibility, Molecular Pathology, Screening, and Early Detection. *J Thorac Oncol* 2023; 18(1): 31-46. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2022.10.002>.
5. Cheng Y, Han L, Wu L et al. Effect of First-Line Serplulimab vs Placebo Added to Chemotherapy on Survival in Patients With Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer: The ASTRUM-005 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2022; 328(12): 1223-1232. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.16464>.
6. Cheng Y, Fan Y, Zhao Y et al. Tislelizumab Plus Platinum and Etoposide Versus Placebo Plus Platinum and Etoposide as First-Line Treatment for Extensive-Stage SCLC (RATIONALE-312): A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized, Phase 3 Clinical Trial. *J Thorac Oncol* 2024; 19(7): 1073-1085. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2024.03.008>.
7. Cheng Y, Luo Y, Meng X et al. Phase 2 study of the efficacy and safety of BNT327/PM8002 plus systemic chemotherapy as first-line therapy for extensive-stage small-cell lung cancer (ES-SCLC) [online]. 2025 [Accessed: 15.04.2026]. URL: <https://investors.biontech.de/static/files/5ab86f78-41ac-4c94-85b9-7ec7cbb7a88c>.
8. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 394(10212): 1929-1939. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32222-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32222-6).
9. Kalemkerian GP. Staging and imaging of small cell lung cancer. *Cancer Imaging* 2012; 11(1): 253-258. <https://doi.org/10.1102/1470-7330.2011.0036>.
10. Amgen. Study Comparing Tarlatamab With Standard of Care Chemotherapy in Relapsed Small Cell Lung Cancer (DeLLphi-304) [online]. 2025 [Accessed: 30.12.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05740566>.

11. Amgen. A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Tarlatamab Compared With Standard of Care in Subjects With Relapsed Small Cell Lung Cancer After Platinum-based First-line Chemotherapy (DeLLphi-304) [online]. 2025 [Accessed: 30.12.2025]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502669-14-00>.
12. Mountzios G, Sun L, Cho BC et al. Tarlatamab in Small-Cell Lung Cancer after Platinum Based Chemotherapy. *N Engl J Med* 2025; 393(4): 349–361. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2502099>.
13. Amgen. A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Tarlatamab Compared With Standard of Care in Subjects With Relapsed Small Cell Lung Cancer After Platinum-based First-line Chemotherapy (DeLLphi-304); study 20210004; clinical study report [unpublished]. 2025.
14. Gervais R, Le Caer H, Monnet I et al. Second-line oral chemotherapy (lomustine, cyclophosphamide, etoposide) versus intravenous therapy (cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine) in patients with relapsed small cell lung cancer: a randomized phase II study of GFPC 0501. *Clin Lung Cancer* 2015; 16(2): 100-105. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2014.10.002>.
15. Baize N, Monnet I, Greillier L et al. Carboplatin plus etoposide versus topotecan as second-line treatment for patients with sensitive relapsed small-cell lung cancer: an open label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21(9): 1224-1233. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30461-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30461-7).
16. von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17(2): 658-667. <https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.2.658>.
17. Lee DW, Santomasso BD, Locke FL et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25(4): 625-638. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.12.758>.