

Tecentriq[®] (atezolizumab)

*w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca,
miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami,
po przebytej chemioterapii*

Analiza kliniczna

Wersja 1.1

Kraków 2018

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

Spis treści

Streszczenie	6
Wykaz skrótów	14
1 Cel opracowania	17
2 Metodyka	17
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych.....	17
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	17
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	18
2.1.3 Kryteria włączania i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych	19
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	21
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych.....	22
2.1.6 Kryteria włączania i wykluczenia opracowań wtórnych.....	22
2.2 Ocena bezpieczeństwa	22
2.3 Analiza jakościowa i ilościowa wyników.....	23
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych.....	23
2.5 Analiza statystyczna	24
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych	25
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	37
5 Badania z randomizacją.....	39
5.1 Opis metodyki włączonych badań.....	39
5.2 Charakterystyka włączonej populacji	45
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	45
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	48
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	51
5.4 Heterogeniczność metodologiczna i kliniczna.....	54
5.5 Skuteczność kliniczna	56
5.5.1 Przeżycie całkowite (OS).....	59
5.5.2 Przeżycie bez progresji (PFS)	72
5.5.3 Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR).....	78
5.5.4 Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR).....	83
5.5.5 Wyniki zorientowane na pacjenta (PROs)	85
5.5.5.1 Czas do pogorszenia objawowego (TTD) w skalach EORTC-QLQ-LC13	85

5.5.5.2	Nasilenie objawów w skalach EORTC-QLQ-LC13.....	86
5.5.5.3	Ogólny stan zdrowia i jakość życia w skalach EORTC QLQ-C30.....	87
5.6	Bezpieczeństwo.....	89
5.6.1	Poszczególne AEs.....	89
5.6.2	Poszczególne AEs związane z leczeniem.....	96
5.6.3	AEs 3. lub 4. stopnia.....	97
5.6.4	Ciężkie (ang. serious) zdarzenia niepożądane (SAEs).....	104
5.6.5	Zgony (AEs 5. stopnia).....	105
5.6.6	Zakończenie leczenia, czasowe wstrzymanie lub modyfikacja dawki z powodu AEs..	106
5.6.7	Immuno zależne zdarzenia niepożądane (irAEs).....	108
5.6.8	Ocena bezpieczeństwa u chorych po PD.....	113
6	Badania bez randomizacji.....	114
6.1	Opis metodyki włączonych badań.....	114
6.1.1	Charakterystyka włączonej populacji.....	115
6.1.1.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania.....	115
6.1.1.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych.....	116
6.2	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	117
6.3	Skuteczność kliniczna.....	118
6.4	Bezpieczeństwo.....	121
7	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.....	124
8	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA.....	129
9	Badania w toku.....	131
10	Wyniki.....	134
11	Ograniczenia.....	148
12	Dyskusja.....	151
13	Wnioski końcowe.....	159
14	Piśmiennictwo.....	161
15	Załączniki.....	167
15.1	Atezolizumab vs docetaksel – metaanalizy.....	168
15.2	Atezolizumab vs docetaksel – dodatkowe dane z doniesień konferencyjnych.....	203
15.3	Atezolizumab vs docetaksel – dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa wykorzystane w analizie ekonomicznej.....	208
15.4	Opis skal wykorzystanych w raporcie.....	214

15.4.1	Narzędzie „ <i>risk of bias</i> ”	214
15.4.2	Skala Jadad	215
15.4.3	Skala NICE	215
15.4.4	Skala AMSTAR.....	215
15.4.5	RECIST wersja 1.1	219
15.4.6	imRECIST.....	220
15.4.7	Ocena sprawności – skala ECOG/WHO/Zuborda	221
15.4.8	EORTC-QLQ-LC13.....	222
15.4.9	EORTC QLQ-C30.....	222
15.5	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa.....	223
15.6	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	224
15.7	Doniesienia konferencyjne wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	225
15.8	Przeglądy systematyczne włączone do raportu	227
15.9	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów	227
15.10	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend	232
15.11	Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do analizy	233
15.12	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	244
15.13	Spis tabel	245
15.14	Spis wykresów	248

Streszczenie

Cel

Celem opracowania jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Tecentriq® (atezolizumab) 1200 mg, stosowanego w monoterapii u chorych z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), stopień zaawansowania IIIb – pacjenci niekwalifikujący się do leczenia radykalnego, lub IV, po przebyciu co najmniej jednej linii paliatywnej chemioterapii lub leczeni radykalnie z udziałem chemioterapii wstępnej (neoadiuwantowej) i/lub uzupełniającej (adiuwantowej) i/lub radiochemioterapii, u którego doszło do progresji choroby w czasie krótszym niż 6 miesięcy od dnia zakończenia leczenia radykalnego. Głównym celem leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu jest wydłużenie całkowitego przeżycia, przy zachowaniu tolerowalnej toksyczności i nie pogorszonej jakości życia.

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto na wytycznych opracowanych przez *Agencję Oceny Technologii Medycznych* wersja 2.1, oraz na wytycznych przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration (Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions)*.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeglądów systematycznych i metaanaliz) dotyczących oceny atezolizumabu w docelowej populacji chorych.

Do analizy skuteczności klinicznej atezolizumabu włączano poprawnie przeprowadzone badania kliniczne, opublikowane w postaci pełnych tekstów, według schematu PICO:

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), stopień zaawansowania IIIb (niekwalifikujący się do leczenia radykalnego) lub IV, po przebyciu ≥ 1 linii paliatywnej chemioterapii lub leczeni radykalnie z udziałem chemioterapii

wstępnej (neoadiuwantowej) i/lub uzupełniającej (adiuwantowej) i/lub radiochemioterapii, u którego doszło do progresji choroby w czasie krótszym niż 6 miesięcy od dnia zakończenia leczenia radykalnego;

- **Interwencja (I, z ang. *intervention*)** – Atezolizumab [ATEZO], w monoterapii, jako druga lub kolejna linia leczenia paliatywnego, w dawce zalecanej (1200 mg, i.v., co 3 tyg.);
- **Komparator (C, z ang. *comparator*)** – Docetaksel [DOC], w dawce zalecanej (75 mg/m² pc.);
- **Punkty końcowe (O, z ang. *outcome*)** – przeżycie całkowite (OS – *overall survival*), przeżycie bez progresji (PFS – *progression-free survival*), obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR – *objective response rate*), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR – *duration of response*), wyniki zorientowane na pacjenta (PROs – *patient-reported outcomes*): jakość życia, objawy, problemy związane z chorobą i leczeniem, ocena bezpieczeństwa: zdarzenia (AEs – *adverse events*) i działania niepożądane, zakończenie, wstrzymanie leczenia lub modyfikacja dawkowania z powodu AEs.

Do analizy skuteczności klinicznej włączano poprawnie przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, opublikowane w postaci pełnych tekstów, badania pragmatyczne z randomizacją, a także inne typy badań, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo atezolizumabu: badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej [analizy uzupełniające].

Wykonano także przegląd doniesień konferencyjnych, z założeniem, że do przeglądu systematycznego włączone zostaną także streszczenia, które opisują dodatkowe wyniki uzyskane z badań RCT włączonych na podstawie oceny pełnych tekstów.

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim, angielskim lub niemieckim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu QUOROM (*Moher 1999*).

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych URPL, EMA i FDA. Szczegółową porównaw-

czą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Szerszą ocenę bezpieczeństwa oparto na opracowaniach wtórnych.

Wyniki

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano dwa pierwotne badania kliniczne z randomizacją, pozwalające na przeprowadzenie porównawczej analizy efektywności klinicznej atezolizumabu z docetakselem – stanowiącym standardową chemioterapię, najczęściej stosowaną w populacji wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego, nieuleczalnego niedrobnokomórkowego raka płuca: badanie III fazy OAK, opisane w publikacji *Rittmeyer 2017* i w doniesieniach konferencyjnych *Cortinavis 2017a*, *Cortinavis 2017b*, *Cortinavis 2017c*, *de Marinis 2017a*, *de Marinis 2017b*, *Gadgeel 2017*, *Gandara 2017*, *von Pawel 2017a*, *von Pawel 2017b* oraz badanie II fazy POPLAR, opisane w publikacji *Fehrenbacher 2016* i w doniesieniach konferencyjnych *Artal-Cortes 2017*, *Mazieres 2016a*, *Mazieres 2016b*, *Smith 2016*. Ponadto w rejestrze badań klinicznych zidentyfikowano wyniki oceny punktów końcowych zorientowanych na pacjenta (PROs) z badania OAK (NCT02008227). W badaniach RCT uczestniczyli pacjenci, u których doszło do progresji w trakcie lub po zakończeniu jednej lub dwóch wcześniejszych linii chemioterapii zaawansowanego NDRP. Do analizy uzupełniającej włączono także prospektywne badanie kliniczne bez randomizacji *BIRCH* (*Peters 2017*), dostarczające dodatkowych wyników obserwacji pacjentów leczonych atezolizumabem, u których zastosowano także więcej niż 2 wcześniejsze linie chemioterapii.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono również 13 przeglądów systematycznych (*Melosky 2016*, *Ellis 2017*, *Kim 2017*, *Su 2017*, *Wang 2017*, *Créquit 2017*, *Hu 2017*, *Jean 2017*, *Passiglia 2017*, *Ramos-Esquivel 2017*, *Tan 2018*, *Wang 2017a*, *Wu 2017*), prezentujące informacje na temat skuteczności i bezpieczeństwa atezolizumabu w ocenianej populacji chorych na NDRP. Do przeglądu *Melosky 2016*, z uwagi na okres jego opracowywania (wyszukiwanie aktualne na maj-czerwiec 2015 r.), włączono tylko wyniki analizy

interim badania *POPLAR* (pominięto w analizie własnej, z uwagi na dostępność wyników ostatecznych) oraz dane pochodzące z wczesnych doniesień konferencyjnych, które nie spełniały kryteriów selekcji do analizy własnej (niepublikowane badanie bez grupy kontrolnej *FIR* i badanie oceniające atezolizumab stosowany w dawce innej, niż zalecana). W okresie wyszukiwania do omawianego przeglądu nie były jeszcze dostępne ostateczne wyniki badania *POPLAR*, ani wyniki badania *OAK* – z tego względu wnioski z pracy *Melosky 2016* nie są już aktualne. W bardziej aktualnym przeglądzie *Ellis 2017* (wyszukiwanie do listopada 2016 r.) uwzględniono badania z randomizacją *POPLAR* i *OAK*. Według autorów przeglądu badania wykazały istotną statystycznie poprawę przeżycia całkowitego u pacjentów otrzymujących atezolizumab w porównaniu z docetakselem, przy braku różnicy w przeżyciu bez progresji. U leczonych atezolizumabem rzadziej odnotowywano działania niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia. Przeglądy *Hu 2017* i *Wang 2017a* oceniały częstość rzadkich, poważnych (*severe*) immunozależnych zdarzeń niepożądanych (irAEs) podczas terapii inhibitorami PD-1 i PD-L1 chorych na NDRP. Spośród rzadkich, poważnych (*severe*) irAEs podczas terapii atezolizumabem odnotowano pojedyncze przypadki niewydolności serca, zatrzymania krążeniowo-oddechowego, zaciskającego zapalenia osierdza, zakończone zgonami. Częstość zapalenia płuc (*pneumonitis*) w trakcie terapii inhibitorami PD-1 i PD-L1 była istotnie wyższa niż dla chemioterapii. Autorzy przeglądu podkreślali, że konieczne jest prowadzenie dalszych badań klinicznych mających na celu ocenę rzadko występujących, poważnych irAEs, które mogą stanowić przyczynę zgonu. Pozostałe włączone opracowania stanowiły przeglądy systematyczne z metaanalizami, w których uwzględniano tylko badania RCT. W opracowaniu *Wang 2017* dla atezolizumabu włączono jedynie badanie *POPLAR* (w momencie wyszukiwania badanie *OAK* nie było jeszcze opublikowane, a autorzy nie włączali wyników doniesień konferencyjnych), a do przeglądu *Ramos-Esquivel 2017* włączano tylko badania III fazy, uwzględniono więc tylko badanie *OAK* (bez *POPLAR*). W pozostałych przeglądach włączono obydwa opublikowane badania dla atezolizumabu – *OAK* i *POPLAR*. W niektórych opracowaniach metaanalizowano dane ze wszystkich włączonych badań – łącznie dla różnych

inhibitorów PD-L1/PD-1, także dla tych, które nie stanowiły komparatora w niniejszym raporcie. W takich przypadkach przedstawiono tylko wyniki pojedynczych badań, które były zgodne z wynikami w publikacjach źródłowych. W żadnym z opublikowanych badań wtórnych nie zidentyfikowano dodatkowych badań, które nie zostałyby zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego wyszukiwania – co potwierdza trafność strategii przyjętej w analizie własnej.

Badania z randomizacją

Ocenę efektywności klinicznej atezolizumabu, stosowanego w dawce 1200 mg i.v. co 3 tygodnie (ATEZO) w porównaniu z docetakselem, stosowanym w dawce 75 mg/m² i.v. co 3 tygodnie (DOC) przeprowadzono w oparciu o metaanalizę dwóch wiarygodnych badań z randomizacją: *OAK* (N = 1225 w ocenie bezpieczeństwa i N = 850 w analizie skuteczności) i *POPLAR* (N = 287). W analizie podstawowej, metaanalizy przeprowadzono w najdłuższym okresie obserwacji dostępnym dla danego punktu końcowego. Najdłuższy dostępny okres obserwacji we włączonych badaniach wynosił, odpowiednio, co najmniej 19 miesięcy (mediana: 21 miesięcy) w badaniu *OAK* i co najmniej 20 miesięcy od randomizacji w badaniu *POPLAR*. W analizie wrażliwości uwzględniano również wyniki badania *POPLAR* z krótszego okresu obserwacji (analiza pierwotna), wynoszącego co najmniej 13 miesięcy (mediana: ok. 15 miesięcy). Wyniki analizowano w populacji ITT oraz w subpopulacjach predefiniowanych zgodnie z przyjętym schematem PICOS.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie całkowite (OS) w populacji ITT oceniono w badaniach *OAK* i *POPLAR* jako pierwszorzędną punkt końcowy. W obu badaniach odsetek zgonów był niższy wśród chorych leczonych atezolizumabem w porównaniu do leczonych docetakselem; *OAK* – 63,8% vs 70,1% po min. 19 mies.; *POPLAR* – 54,2% vs 66,4% po min. 13 mies. W obu badaniach mediana OS była dłuższa u pacjentów leczonych atezolizumabem w porównaniu do grup leczonych docetakselem; odpowiednio 13,8 vs 9,6 mies. w badaniu *OAK* oraz 12,6 vs 9,7 mies. w badaniu *POPLAR*. Metaanaliza całkowitego przeżycia

w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji (19-20 mies.) wykazała zmniejszenie ryzyka zgonu u pacjentów otrzymujących atezolizumab, o 28% w porównaniu do chorych leczonych docetakselem: HR = 0,72 (95% CI: 0,62; 0,83), p < 0,0001. Różnica jest istotna statystycznie i klinicznie. Metaanalizy 2 badań RCT wykazały także istotne statystycznie i klinicznie wydłużenie OS związane z zastosowaniem ATEZO także w predefiniowanych subpopulacjach pacjentów, wyodrębnionych ze względu na: stopień ekspresji ligandu PD-L1 na komórkach TC lub IC (metaanalizy 2 RCTs w subpopulacjach: „TC1/2/3 lub IC1/2/3”, „TC2/3 lub IC2/3”, „TC3 lub IC3”, „TC0 i IC0”); podtyp histologiczny NDRP (metaanalizy 2 RCTs w subpopulacjach: rak płaskonabłonkowy i niepłaskonabłonkowy); palenie tytoniu (metaanalizy 2 RCTs w subpopulacjach: pacjenci nigdy niepalący i pacjenci palący w przeszłości). W pozostałych subpopulacjach, wyodrębnionych tylko w jednym z badań (*OAK*), wydłużenie OS w grupie ATEZO również było statystycznie istotne (kobiety i mężczyźni; chorzy w wieku ≥65 lat; pacjenci z oceną sprawności ECOG 1; po przebyciu 1 linii CTH; z obecnością i bez przerzutów do OUN; z typem dzikim genu EGFR) lub obserwowano korzystny dla atezolizumabu trend liczbowy (wiek <65 lat; ECOG 0; po 2 liniach CTH; z mutacją lub typem dzikim genu KRAS). Wyjątek stanowiła subpopulacja chorych, u których stwierdzono mutację w genie *EGFR* (pacjenci po niepowodzeniu leczenia inhibitorem kinazy tyrozynowej *EGFR*), w której stwierdzono nieistotny statystycznie trend liczbowy na niekorzyść ATEZO, HR = 1,24 (95% CI: 0,71; 2,18).

Przeżycie bez progresji (PFS) oceniane wg standardowych kryteriów RECIST (wersja 1.1) analizowano w badaniach *OAK* i *POPLAR*. W populacji ITT odsetek progresji lub zgonów podano w badaniu *OAK* i był zbliżony w grupach ATEZO i DOC; 89,4% vs 88,2%. Mediany PFS były liczbowo dłuższe w grupach DOC; *OAK* – 2,8 vs 4,0 mies.; *POPLAR* – 2,7 vs 3,0 po min. 13 mies. obserwacji i 2,7 vs 3,4 mies. po min. 20 mies. obserwacji. Metaanaliza PFS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji (19-20 mies.) nie wykazała istotnego zmniejszenia ryzyka progresji ocenianej wg RECIST lub zgonu u pacjentów otrzymujących atezolizumab w porównaniu do chorych leczonych docetakselem: HR = 0,94 (95% CI: 0,83; 1,07), p = 0,3673. Metaanalizy PFS (wg

RECIST, wersja 1.1) przeprowadzone w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na stopień ekspresji PD-L1 wykazały istotne statystycznie i klinicznie zmniejszenie ryzyka progresji wg RECIST lub zgonu u chorych leczonych ATEZO, w podgrupach z najwyższymi stopniami ekspresji ocenianego ligandu: w subpopulacji „TC2/3 lub IC2/3” oraz „TC3 lub IC3”. W ocenie PFS przeprowadzonej z uwzględnieniem kryteriów RECIST zmodyfikowanych w sposób uwzględniający nietypową dynamikę odpowiedzi guza na immunoterapię (imRECIST) mediany PFS w grupie ATEZO były liczbowo dłuższe od median PFS w grupie DOC: odpowiednio 4,3 vs 3,0 mies. po min. 13 mies. oraz 4,3 vs 3,4 mies. po min. 20 mies. (wyniki badania *POPLAR*).

Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) oceniona wg standardowych kryteriów RECIST (wersja 1.1), stanowiła punkt końcowy badań *OAK* i *POPLAR*. Odsetki ORR w grupach ATEZO i DOC były zbliżone w obu badaniach włączonych do analizy; *OAK* – 13,6% vs 13,4%; *POPLAR* – 14,6% vs 14,7%. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania obiektywnej odpowiedzi wg RECIST w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji (13-19 mies.) nie wykazała zwiększenia prawdopodobieństwa wystąpienia tego punktu końcowego u pacjentów otrzymujących atezolizumab w porównaniu do chorych leczonych docetakselem: HR = 1,01 (95% CI: 0,76; 1,35), p = 0,9415. Metaanalizy ORR (wg RECIST, wersja 1.1) przeprowadzone w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na stopień ekspresji PD-L1 wykazały istotne statystycznie i klinicznie zwiększenie prawdopodobieństwa wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie u chorych leczonych ATEZO, w podgrupach z najwyższymi stopniami ekspresji ocenianego ligandu: w subpopulacji „TC2/3 lub IC2/3” oraz „TC3 lub IC3”. Analiza w subpopulacjach wg podtypu histologicznego NDRP, przeprowadzona wyłącznie na podstawie wyników badania *OAK*, nie wykazała różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w grupie raka płasko- i niepłaskonabłonkowego. W ocenie ORR przeprowadzonej wg kryteriów imRECIST (badanie *POPLAR*) częstość ORR w grupie ATEZO była nieznacznie wyższa liczbowo od częstości ORR w grupie DOC; 17% vs 15%.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR), oceniany u pacjentów, u których wystąpiła obiektywna

odpowieź na leczenie, stanowił punkt końcowy w badaniach *OAK* i *POPLAR*. Odsetki pacjentów, u których odpowiedź utrzymywała się w momencie odcięcia wyników do analiz pierwotnych były wyższe u leczonych ATEZO vs DOC; *OAK* – 52% vs 18%; *POPLAR* – 57% vs 24%. W obu badaniach mediany DoR były dłuższe w grupach ATEZO niż w grupach DOC; *OAK* – 16,3 vs 6,2 mies.; *POPLAR* – 14,3 vs 7,2 w okresie obserwacji min. 13 mies. i 18,6 vs 7,2 mies. w okresie obserwacji min. 20 mies. Metaanaliza całkowitego przeżycia w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji (13-19 mies.) wykazała istotne zmniejszenie ryzyka utraty uzyskanej obiektywnej odpowiedzi na leczenie u pacjentów otrzymujących atezolizumab, o 64% w porównaniu do chorych leczonych docetakselem: HR = 0,36 (95% CI: 0,23; 0,54), p < 0,0001. Wynik był istotny statystycznie i klinicznie. Wyniki oceny DoR w subpopulacjach wyodrębnionych względem stopnia ekspresji PD-L1 (dostępne wyłącznie w badaniu *OAK*) wykazały, że znaczące wydłużenie DoR u chorych leczonych ATEZO w porównaniu z grupą DOC są uzyskiwane niezależnie od stopnia ekspresji tego ligandu. W każdej z analizowanych podgrup mediana DoR była dłuższa w grupie ATEZO niż w grupie DOC. Wynik w podgrupach „TC1/2/3 lub IC1/2/3” i „TC0 i IC0” osiągnął istotność statystyczną.

Wyniki zorientowane na pacjenta (PROs) były dostępne wyłącznie z badania *OAK*. Ocenę prowadzono w populacji ITT, w okresie do ukończenia leczenia (maksymalnie 2,25 roku). Wyniki istotne statystycznie na korzyść ATEZO w porównaniu z DOC uzyskano w zakresie następujących parametrów:

- Wydłużenie czasu do pogorszenia bólu w klatce piersiowej (ocena za pomocą kwestionariusza *EORTC-QLQ-LC13*); mediana 18,0 vs 8,3 mies.; HR = 0,72 (95% CI: 0,55; 0,93), p = 0,0111.
- Mniejsze średnie nasilenie następujących objawów w skalach *EORTC-QLQ-LC13*:
 - łysienia: MD = -46,93 (95% CI: -52,26; -41,60) pkt; p < 0,0001;
 - neuropatii obwodowej: MD = -12,27 (95% CI: -17,43; -7,11) pkt; p < 0,0001;
 - owrzodzenia jamy ustnej: MD = -4,57 (95% CI: -8,11; -1,03); p = 0,0114.

Wyniki porównania ATEZO vs DOC w zakresie pozostałych ocenianych PROs (czas do pogorszenia kaszlu, duszności, bólu ramion lub kończyn górnych w *EORTC-QLQ-LC13*; nasilenie kaszlu, zaburzeń połykania, duszności, krwioplucia, bólu ramion lub kończyn górnych, bólu w klatce piersiowej, bólu w innych partiach ciała w *EORTC-QLQ-LC13*; ogólny stan zdrowia oraz ocena w skalach funkcjonalnych i objawowych kwestionariusza *EORTC QLQ-30*) nie były istotne statystycznie.

Bezpieczeństwo

Ocena bezpieczeństwa przeprowadzana była w populacji pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku (populacja *safety*). **Ogółem AEs wystąpiły z podobną częstością w każdej z grup, u około 95% pacjentów.**

Spośród AEs, bez względu na stopień ciężkości, istotnie statystycznie rzadziej w grupach ATEZO w porównaniu do DOC wystąpiły (wyniki metaanaliz):

- Łysienie: RR = 0,03 (95% CI: 0,01; 0,11), NNT = 3 (95% CI: 3; 4), $p < 0,0001$,
- Biegunka: RR = 0,63 (95% CI: 0,51; 0,77), NNT = 11 (95% CI: 8; 19), $p < 0,0001$,
- Nudności: RR = 0,75 (95% CI: 0,62; 0,91), NNT = 17 (95% CI: 10; 51), $p = 0,0042$,
- Ból mięśni: RR = 0,41 (95% CI: 0,30; 0,57), NNT = 12 (95% CI: 9; 18), $p < 0,0001$,
- Neutropenia: RR = 0,11 (95% CI: 0,06; 0,19), NNT = 8 (95% CI: 7; 10), $p < 0,0001$,
- Gorączka neutropeniczna: RR = 0,02 (95% CI: 0,00; 0,10), NNT = 10 (95% CI: 8; 13); $p < 0,0001$,
- Neuropatia obwodowa: RR = 0,30 (95% CI: 0,20; 0,47), NNT = 13 (95% CI: 10; 20), $p < 0,0001$,
- Obwodowa neuropatia czuciowa: RR = 0,15 (95% CI: 0,07; 0,31), NNT = 17 (95% CI: 13; 24), $p < 0,0001$.

Spośród AEs, bez względu na stopień ciężkości, istotnie statystycznie częściej w grupach ATEZO w porównaniu do DOC wystąpiły (wyniki metaanaliz):

- Ból mięśniowo-szkieletowy: RR = 2,46 (95% CI: 1,66; 3,65), NNH = 16 (95% CI: 11; 26), $p < 0,0001$,
- Gorączka: RR = 1,36 (95% CI: 1,07; 1,74), NNH = 22 (95% CI: 12; 100), $p = 0,0137$.

Najczęstszymi TRAEs w grupie ATEZO były: zmęczenie (15,4%), zmniejszony apetyt (10,3%) i nudności (9,3%) – na podstawie danych z obu badań, a w grupie DOC (dane z badania *POPLAR*): łysienie (37,8%), zmęczenie (34,8%), nudności (27,4%), biegunka (22,2%), niedokrwistość (16,3%) i zmniejszony apetyt (15,6%).

AEs w stopniu 3. lub 4. raportowano istotnie statystycznie rzadziej w grupie ATEZO w porównaniu do DOC: RR = 0,71 (95% CI: 0,63; 0,79), NNT = 7 (95% CI: 5; 10), $p < 0,0001$. **TRAEs w stopniu 3. lub 4.** również wystąpiły z istotnie mniejszą częstością w grupie ATEZO vs DOC: RR = 0,34 (95% CI: 0,28; 0,41), NNT = 4 (95% CI: 4; 5), $p < 0,0001$ – dla obydwu wyniki metaanaliz.

Istotne różnice **na korzyść atezolizumabu** w częstości **poszczególnych AEs 3. lub 4. stopnia** względem docetakselu odnotowano dla (wyniki metaanaliz):

- Biegunki 3. lub 4. stopnia: RR = 0,32 (95% CI: 0,12; 0,87), NNT = 70 (95% CI: 38; 426), $p = 0,0251$,
- Gorączki neutropenicznej 3. lub 4. stopnia: RR = 0,02 (95% CI: 0,00; 0,10), NNT = 10 (95% CI: 9; 13), $p < 0,0001$,
- Neuropatii obwodowej 3. lub 4. stopnia: RR = 0,11 (95% CI: 0,01; 0,83), NNT = 90 (95% CI: 51; 382), $p = 0,0327$,
- Neutropenii 3. lub 4. stopnia: RR = 0,04 (95% CI: 0,01; 0,11), NNT = 9 (95% CI: 7; 11), $p < 0,0001$.

Ciężkie (serious) AEs odnotowano z podobną częstością w każdej z grup obu badań – u około 32% pacjentów. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w częstości **zgonów i zgonów związanych z leczeniem**. W badaniu *OAK* odnotowano 10 zgonów w grupie ATEZO i 14 w grupie DOC (1,6% vs 2,4%), spośród których tylko jeden zgon (0,2%) w grupie docetakselu uznano za związany z leczeniem (w wyniku infekcji dróg oddechowych). Z kolei w badaniu *POPLAR* w grupie ATEZO wystąpiło 6 zgonów (4,2%), w tym jeden (0,7%) związany z leczeniem (zawał serca), i 5 (3,7%) w grupie DOC – 3 (2,2%) związane z leczeniem (w

wyniku sepsy, ostrej niewydolności oddechowej i jeden w wyniku nieznannej przyczyny).

Ryzyko **zakończenia leczenia z powodu AEs** było istotnie statystycznie mniejsze w grupie atezolizumabu w porównaniu do docetakselu, RR = 0,39 (95% CI: 0,29; 0,52); $p < 0,0001$, NNT = 9 (95% CI: 7; 13), podobnie jak ryzyko **modyfikacji dawkowania, opóźnienia podania lub czasowego wstrzymania z powodu AEs**, RR = 0,70 (95% CI: 0,59; 0,81), $p < 0,0001$, NNT = 10 (95% CI: 7; 17) – wyniki metaanaliz. W badaniu *POPLAR* dodatkowo wykazano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko **zakończenia leczenia z powodu TRAEs**: RR = 0,08 (95% CI: 0,02; 0,33), NNT = 7 (95% CI: 5; 11), $p = 0,0005$, a także **modyfikacji dawkowania, opóźnienia podania lub czasowego wstrzymania z powodu TRAEs**: RR = 0,45 (95% CI: 0,25; 0,79), NNT = 8 (95% CI: 5; 23), $p = 0,0051$.

Częstość występowania **immuno zależnych AEs** ogółem (około 30%) i w poszczególnych stopniach były zbliżone w obu grupach (ATEZO i DOC), a różnice między grupami nie były istotne statystycznie (na podstawie *OAK*), w tym **irAEs 3.-4. stopnia** u około 5%. Wg definicji, irAE dotyczą rozpoznanych stanów immunologicznych oraz objawów, które potencjalnie mogą mieć podłoże immunologiczne. Konieczność **stosowania GKS z powodu irAEs** wystąpiła istotnie częściej w grupie ATEZO w porównaniu do DOC: RR = 3,42 (95% CI: 1,71; 6,82), NNH = 24 (95% CI: 16; 50), $p = 0,0005$.

Spośród irAEs istotnie rzadziej w grupie ATEZO w porównaniu do DOC odnotowano (dane z badania *OAK*):

- Biegunka/zapalenie okrężnicy: RR = 0,65 (95% CI: 0,52; 0,82), NNH = 12 (95% CI: 8; 26), $p = 0,0003$,
- Biegunka: RR = 0,63 (95% CI: 0,50; 0,80), NNH = 12 (95% CI: 8; 23), $p = 0,0001$.

Spośród irAEs istotnie częściej w grupie ATEZO w porównaniu do DOC odnotowano (dane z badania *OAK*):

- Niedoczynność tarczycy: RR = 11,39 (95% CI: 2,70; 47,97), NNH = 28 (95% CI: 20; 51), $p = 0,0009$,

- Nadczynność tarczycy: RR = 16,13 (95% CI: 2,15; 120,85), NNH = 39 (95% CI: 26; 79), $p = 0,0068$,
- Zapalenie wątroby: RR = 3,01 (95% CI: 1,79; 5,04), NNH = 17 (95% CI: 12; 29), $p < 0,0001$.

Badania bez randomizacji

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie bez randomizacji spełniające przyjęte kryteria włączenia – próbę *BIRCH*, opisaną w publikacji *Peters 2017*, w której oceniono skuteczność oraz bezpieczeństwo atezolizumabu stosowanego w leczeniu chorych na zaawansowanego NDRP, z ekspresją PD-L1. Do badania włączono zarówno chorych wcześniej nie leczonych chemioterapią, a także po jednej oraz po co najmniej dwóch liniach chemioterapii platynowej (na tej podstawie wyróżniono 3 kohorty), jednak ze względu na kryteria selekcji przyjęte w niniejszej analizie, w niniejszej analizie uwzględniono jedynie wyniki uzyskane u chorych po niepowodzeniu chemioterapii (dwie kohorty):

- **Kohorta 2** – progresja w trakcie lub po przebiegu nie więcej niż jednej linii chemioterapii zaawansowanego NDRP, opartej na pochodnej platyny [pacjenci leczeni ATEZO w 2. linii];
- **Kohorta 3** – progresja w trakcie lub po przebiegu co najmniej dwóch linii chemioterapii zaawansowanego NDRP [pacjenci leczeni ATEZO w linii 3. lub kolejnych].

W badaniu oceniano obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR), czas trwania odpowiedzi (DOR) przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oraz przeżycie całkowite (OS), przeprowadzono również ocenę bezpieczeństwa.

Skuteczność kliniczna

Obiektywna odpowiedź na leczenie w ocenie niezależnej komisji (IRF-ORR, odcięcie danych 1 grudnia 2015) uzyskało 52 (19%) [95% CI: 15%; 25%] pacjentów z kohorty 2 i u 45 (18%) [95% CI: 13%; 23%] z kohorty 3. Odsetki te były podobne w zaktualizowanej ocenie skuteczności wykonanej przez badaczy (odcięcie danych 1 sierpnia 2016 roku), wynosząc odpowiednio 53 (20%) [15%; 25%] oraz 50 (20%) [15%; 25%].

Mediana czasu trwania odpowiedzi (DoR) wyniosła 11,8 (95% CI: 6,9; NE) miesięcy dla kohorty 3, a w kohorcie 2 nie została osiągnięta (95% CI: 8,3%; NE) (dotyczy analizy wśród chorych z odpowiedzią na leczenie).

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wyniosła 2,8 (95% CI: 1,5; 3,9) miesięcy w kohorcie 2 oraz 2,8 (95% CI: 2,7; 3,0) miesięcy w kohorcie 3.

Mediana przeżycia całkowitego (OS) w ocenie badaczy, w analizie głównej (odcięcie danych 1 grudnia 2015 roku) wyniosła 15,5 (95% CI: 12,3; NE) miesięcy w kohorcie 2, oraz 13,2 (95% CI: 10,3; 17,5) miesięcy w kohorcie 3. Mediany uzyskane w uaktualnionej analizie (odcięcie danych 1 sierpnia 2016 roku) wyniosły odpowiednio 15,5 (95% CI: 12,3; 19,3) miesięcy oraz 13,2 (95% CI: 10,3; 17,5) miesięcy. Oszacowane 12-miesięczne przeżycie wyniosło 58,1% i 52,3% odpowiednio dla kohorty 2 i 3.

Bezpieczeństwo

Ogółem 94% chorych zgłosiło występowanie przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego, w tym w kohorcie 2 AEs odnotowano u 247 (92%) chorych, a w kohorcie 3 – u 244 (97%). AEs w stopniu 3. lub 4. występowały w obu kohortach z podobną częstością, odpowiednio 108 (40%) i 111 (44%). Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały z podobną częstością w obu kohortach: u 101 (38%) chorych z kohorty 2 oraz u 105 (42%) chorych z kohorty 3. Liczba i odsetek osób które zakończyły badanie z powodu zdarzeń niepożądanych były niskie: 20 (8%) w kohorcie 2 oraz 15 (6%) w kohorcie 3, przy czym przerwanie leczenia z powodu AEs związanych z leczeniem było niskie: 4 (2%) w kohorcie 2 oraz 6 (2%) w kohorcie 3.

W badaniu rejestrowano występowanie zdarzeń niepożądanych związanych z prowadzonym leczeniem (TRAEs). W kohorcie 2 AEs wynikające z terapii zgłosiło 173 (65%) chorych, a w kohorcie 3 – 175 (69%), przy czym TREAEs w 3. lub 4. stopniu ciężkości stwierdzono u 35 (13%) chorych z kohorty 2 oraz 33 (13%) chorych z kohorty 3. Do zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem odnotowanych u $\geq 10\%$ chorych należały: zmęczenie (19%), biegunka (11%), nudności (11%), świąd (10%).

Najczęstszymi ciężkimi raportowanymi AEs (SAEs) były: zapalenie płuc (*pneumonia*) (4%), duszności (3%), gorączka (3%), zapalenie płuc (*pneumonitis*) (2%).

W badaniu, w populacji ogólnej odnotowano 305 zgonów (45% chorych włączonych do badania). W kohorcie 2 i 3 odnotowano zgony u 4% chorych, w tym tylko jeden (0,4%) w kohorcie 3 uznany za związany z leczeniem – w wyniku zapalenia płuc (*pneumonia*).

Wnioski

Atezolizumab (produkt leczniczy Tecentriq) jest przedstawicielem nowej grupy leków, zwanych inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych (z ang. *checkpoints inhibitors*) i pierwszym dopuszczonym do obrotu przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko ligandowi receptorów programowanej śmierci komórki (PD-L1, z ang. *programmed death-ligand 1*).

Porównawcza ocena efektywności klinicznej, przeprowadzona metodą przeglądu systematycznego z metaanalizą badań RCT wykazała, że zastosowanie atezolizumabu w drugiej lub kolejnej linii leczenia zaawansowanego, niedrobnokomórkowego raka płuca pozwala na istotne statystycznie i klinicznie wydłużenie całkowitego przeżycia, uzyskanie dłużej utrzymującej się odpowiedzi na leczenie oraz poprawę parametrów jakości życia związanych z objawami choroby, w porównaniu do standardowej chemioterapii docetakselem. Korzyść w postaci wydłużenia przeżycia jest uzyskiwana niezależnie od podtypu NDRP (występuje zarówno u chorych na nowotwór o histologii płaskonabłonkowej, jak również innej niż płaskonabłonkowa) oraz ekspresji ligandu PD-L1 i dotyczy także pacjentów, u których ekspresja PD-L1 była bardzo niska lub niewykrywalna – ocena ekspresji PD-L1 w ramach kwalifikacji do terapii atezolizumabem nie jest zatem konieczna, a wnioskowanym leczeniem powinni zatem zostać objęci wszyscy pacjenci spełniający kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

Istotna korzyść zdrowotna w terapii atezolizumabem jest uzyskiwana przy wysoce korzystnym profilu zdarzeń niepożądanych w porównaniu z obecnie refundowaną chemioterapią. Wnioskowane

leczenie związane jest między innymi z istotnie rzadszym występowaniem zdarzeń niepożądanych w 3.-4. st. nasilenia, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem – ogółem oraz w 3.-4. stopniu nasilenia oraz wycofywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. U leczonych atezolizumabem rzadziej dochodzi do powikłań hematologicznych – gorączki neutropenicznej, neutropenii i niedokrwistości, poważnych, jak i bez względu na stopień nasilenia. Wśród zdarzeń występujących częściej dominowały bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle pleców, kaszel, zapalenie płuc i świąd. Immunozależne zdarzenia niepożądane występowały rzadko, miały w większości łagodne nasilenie, zwy-

kle nie wymagały podania kortykosteroidów i nie zmniejszały skuteczności leczenia.

Wnioskowany program lekowy dotyczy obszaru szczególnie nasilonych, niezaspokojonych potrzeb klinicznych – chorych na zaawansowany nowotwór o bardzo złym rokowaniu, u których doszło do progresji po leczeniu pierwszej linii. Objęcie tych pacjentów nowoczesnym leczeniem, umożliwiającym wydłużenie całkowitego przeżycia i poprawę jego jakości, dobrze tolerowanym i obciążonym mniejszym ryzykiem działań niepożądanych będzie stanowić znaczący postęp w opiece nad pacjentami onkologicznymi w Polsce.

Wykaz skrótów

ADRs	(z ang. <i>Adverse Drug Reactions</i>)
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse events</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa (z ang. <i>Alanine Transaminase</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (z ang. <i>Aspartate Transaminase</i>)
ATEZO	Atezolizumab
AVE	Awelumab
bd.	Brak danych
BOR	Najlepsza uzyskana odpowiedź (z ang. <i>Best Overall Response</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence interval</i>)
CR	Odpowiedź całkowita (z ang. <i>Complete Response</i>)
CTH	Chemioterapia
CTLA-4	Cytotoksyczne powierzchniowe białko limfocytów T (z ang. <i>Cytotoxic T Cell Antigen 4</i>)
DOC	Docetaksel
DoR	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (z ang. <i>Duration Of Response</i>)
DURV	Durwalumab
EBM	<i>Evidence based medicine</i>
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
GGN	Górna granica normy
GRADE	<i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
Hb	Hemoglobina
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality Of Life</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
i.v.	Dożylnie (z ang. <i>Intravenous</i>)
IC	Komórki układu odpornościowego infiltrujące guz (z ang. <i>Tumor-Infiltrating Immune Cells</i>)
INV	Ocena wykonywana przez badaczy (z ang. <i>Investigator-Assessed</i>)
IRF	Niezależna komisja rewizyjna (z ang. <i>Independent Review Facility</i>)
IS	Istotne statystycznie
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
K-M	Estymator Kaplana-Meiera prognozujący funkcję przeżycia
MCID	Różnica istotna klinicznie (z ang. <i>Minimal Clinically Important Difference</i>)
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Modified Intention To Treat</i>)
MZ	Ministerstwo zdrowia
ND	Nie dotyczy

NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NE	Nieemożliwe do oceny (z ang. <i>Not Evaluable</i>)
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIH	Narodowy Instytut Zdrowia (z ang. <i>National Institutes of Health</i>)
NIVO	Niwolumab
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed To Harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed To Treat</i>)
non-sq	Rak niepłaskonabłonkowy (z ang. <i>Nonsquamous-Cell Carcinoma</i>)
NS	Nieistotne statystycznie
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
ORR	Obiektywna odpowiedź na leczenie (z ang. <i>Objective Response Rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i>)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
p.p.	Punkt procentowy
pc.	Powierzchnia ciała
PD	Progresja choroby (z ang. <i>Progressive Disease</i>)
PD-1	Receptor programowanej śmierci (z ang. <i>Programmed Cell Death Protein 1</i>)
PD-L1	Ligand receptora programowanej śmierci (z ang. <i>Programmed Death-Ligand 1</i>)
PEMBRO	Pembrolizumab
PFS	Przeżycie wolne od progresji (z ang. <i>Progression-Free Survival</i>)
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PLT	Płytki krwi (z ang. <i>Platelets</i>)
PR	Odpowiedź częściowa (z ang. <i>Partial Response</i>)
PROs	Punkty końcowe zorientowane na pacjenta (z ang. <i>Patient-Reported Outcomes</i>)
PS	Przegląd systematyczny
PSUR	Raport okresowy o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego (z ang. <i>Periodic Safety Update Report</i>)
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RB	Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z and. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
sq	Rak płaskonabłonkowy (z ang. <i>Squamous-Cell Carcinoma</i>)
StD	Choroba stabilna (z ang. <i>Stable Disease</i>)
TC	Komórki guza (z ang. <i>Tumor Cells</i>)
TR	Związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Related</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych

WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
WMD	Średnia ważona różnica (z ang. <i>Weighted Mean Difference</i>)

1 Cel opracowania

Celem opracowania jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Tecentriq® (atezolizumab) 1200 mg, stosowanego w monoterapii u chorych z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), stopień zaawansowania IIIb – pacjenci niekwalifikujący się do leczenia radykalnego, lub IV, po przebyciu co najmniej jednej linii paliatywnej chemioterapii lub leczeni radykalnie z udziałem chemioterapii wstępnej (neoadiuwantowej) i/lub uzupełniającej (adiuwantowej) i/lub radiochemioterapii, u którego doszło do progresji choroby w czasie krótszym niż 6 miesięcy od dnia zakończenia leczenia radykalnego. Głównym celem leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu jest wydłużenie całkowitego przeżycia, przy zachowaniu tolerowalnej toksyczności i niepogorszonej jakości życia.

2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0 (AOTMiT 2016), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (Higgins 2017).

2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby (A.P. i M.G.) w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązano je z udziałem trzeciego badacza (M.K.) do uzyskania konsensusu.

2.1.1 Źródła danych pierwotnych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, stosując poniżej opisane strategie, przeszukano następujące bazy informacji medycznych:

- MEDLINE przez PubMed,
- EmBase przez Elsevier,
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – clinicaltrials.gov*; *EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu*).

Przeszukiwano także doniesienia konferencyjne następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 15 stycznia 2018 r., konferencje z lat 2015-2017):

- ESMO (*European Society for Medical Oncology*) Congress: lata 2017, 2016;
- ECCO (*European Cancer Congress*): lata 2017, 2015;
- ESMO Symposium on Immuno-Oncology: lata 2015-2017;
- ELCC (*European Lung Cancer Congress/Conference*): lata: 2015-2017;
- ESMO Symposium on Signalling Pathways in Cancer: lata 2017, 2016;
- ASCO (*American Society of Clinical Oncology*): lata 2015-2017;
- World Conference on Lung Cancer: lata 2015-2017;
- AACR (*American Association for Cancer Research*) Annual Meeting: lata 2015-2017.

2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskryptory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i działania niepożądane.

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa). W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

W tabelach poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz wtórne opracowania. Liczbę trafień w przypadku poszczególnych kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu (rozdział 15.10).

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	atezolizumab[all]
2	("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[mh] OR "Non-Small Cell Lung Cancer")
3	(#1 AND #2)

Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy
1	atezolizumab AND [embase]/lim
2	'non small cell lung cancer'/exp AND [embase]/lim
3	#1 AND #2

Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
1	atezolizumab in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
2	[mh "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"] or "non-small cell lung cancer" in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
3	#1 and #2

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem – do 10 stycznia 2018 r.

2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*Aestimo APD 2017*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 4. Schemat PICOS dla przeglądu badań pierwotnych i wtórnych.

Parametr	Kryteria włączenia
Badania pierwotne	
Populacja (P)	Pacjenci z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), stopień zaawansowania IIIb – pacjenci niekwalifikujący się do leczenia radykalnego, lub IV, po przebyciu co najmniej jednej linii paliatywnej chemioterapii lub leczeni radykalnie z udziałem chemioterapii wstępnej (neoadiuwantowej) i/lub uzupełniającej (adiuwantowej) i/lub radiochemioterapii, u którego doszło do progresji choroby w czasie krótszym niż 6 miesięcy od dnia zakończenia leczenia radykalnego.

Parametr	Kryteria włączenia
Interwencja (I)	Atezolizumab, stosowany w monoterapii, jako druga lub kolejna linia leczenia paliatywnego, w dawce zalecanej (1200 mg, dożylnie [i.v.], co 3 tygodnie).
Komparatory (C)	Docetaksel, w dawce zalecanej (75 mg/m ² pc.).
Punkty końcowe (O)	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS – <i>overall survival</i>) • przeżycie bez progresji (PFS – <i>progression-free survival</i>) • obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR – <i>objective response rate</i>) • czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR – <i>duration of response</i>) • wyniki zorientowane na pacjenta (PROs – <i>patient-reported outcomes</i>): jakość życia, objawy, problemy związane z chorobą i leczeniem • zdarzenia (AEs – <i>adverse events</i>) i działania niepożądane: <ul style="list-style-type: none"> ○ ogółem – bez względu na stopień nasilenia ○ o nasileniu co najmniej 3 stopnia, w tym zgony (AEs 5. stopnia) ○ ciężkie (SAEs – <i>serious adverse events</i>) ○ zdarzenia szczególnej uwagi – immunozależne (irAEs – <i>immune-related adverse events</i>) ○ związane z leczeniem (TRAEs – <i>treatment-related adverse events</i>) • zakończenie, wstrzymanie leczenia lub modyfikacja dawkowania z powodu zdarzeń niepożądanych
Metodyka badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne z randomizacją (RCT) • badania pragmatyczne z randomizacją • inne typy badań, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo atezolizumabu: badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej [analizy uzupełniające]
Inne	<p>Typ doniesień: publikacje (artykuły pełnotekstowe); materiały konferencyjne i inne źródła niepublikowane – wyłącznie jeżeli będą zawierały dodatkowe (nie uwzględnione w publikacjach) wyniki badań opublikowanych.</p> <p>Język: angielski lub polski.</p> <p>Wykluczeniu podlegają badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niepublikowane (brak publikacji pełnotekstowej), • oceniające wyłącznie farmakokinetykę lub farmakodynamikę leku, zwierzęce lub <i>in vitro</i>, na ludziach zdrowych • przeprowadzone w populacji chorych na drobnokomórkowego raka płuca lub inny nowotwór lub wśród chorych na NDRP wcześniej nieleczonych paliatywnie (leczenie pierwszoliniowe) lub kwalifikujących się do leczenia radykalnego • oceniające atezolizumab w dawkach innych niż zalecane lub w leczeniu skojarzonym, oceniające atezolizumab stosowany jako leczenie wstępne (przedoperacyjne) lub uzupełniające (adiuwant), oceniające atezolizumab łącznie z inną immunoterapią (gdy nie wyodrębniono wyników dla atezolizumabu w ocenianej populacji)
Badania wtórne	
Populacja (P)	Taka sama, jak dla badań pierwotnych
Interwencja (I)	Taka sama, jak dla badań pierwotnych
Komparatory (C)	Dowolne lub brak komparatora
Punkty końcowe (O)	Skuteczność, bezpieczeństwo lub PROs
Metodyka badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub wyłącznie jakościowe) • opracowania niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego, ukierunkowane na ocenę bezpieczeństwa ocenianej interwencji
Inne	<p>Typ doniesień: publikacje (artykuły pełnotekstowe).</p> <p>Język: angielski lub polski.</p> <p>Wykluczeniu podlegają badania: niepublikowane; przeglądy niesystematyczne, których celem nie była analiza bezpieczeństwa; oceniające atezolizumab w populacji mieszanej (bez wyodrębnienia wyników dla chorych na zaawansowanego NDRP, wcześniej leczonych); oceniające atezolizumab łącznie z innymi immunoterapiami (gdy nie wyodrębniono wyników dla atezolizumabu w ocenianej</p>

Parametr	Kryteria włączenia
populacji).	
Dodatkowe źródła do oceny bezpieczeństwa (poza badaniami)	
<ul style="list-style-type: none"> • profil bezpieczeństwa opisany w Charakterystyce Produktu Leczniczego Tecentriq® • informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne oraz innych komunikatów i analiz dotyczących oceny bezpieczeństwa dokonanej po dopuszczeniu leku do obrotu: <ul style="list-style-type: none"> ○ Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) ○ Europejska Agencja Leków (EMA) ○ Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) • dane zawarte w bazach gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków: <ul style="list-style-type: none"> ○ EudraVigilance (EMA) ○ VigiAccess™ (WHO Uppsala Monitoring Center) • raporty okresowe o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego (PSUR) – jeżeli są już dostępne (tj. po ≥ 6 mies. po dopuszczeniu leku do obrotu) 	

W protokole przeprowadzonego przeglądu systematycznego zaplanowano analizę w populacjach ITT odnalezionych badań, jak również analizy w predefiniowanych subpopulacjach. Do analizy klinicznej włączeniu podlegały wyłącznie subpopulacje wyodrębnione względem czynników o potencjalnym znaczeniu w praktyce klinicznej oraz bezpośrednio związane z punktem uchwytu ocenianego leku, tj.:

- subpopulacje wyodrębnione względem stopnia ekspresji PD-L1;
- subpopulacje wyodrębnione względem cech demograficznych lub klinicznych pacjentów: podtypu histologicznego NDRP (rak płasko- i niepłaskonabłonkowy), palenie tytoniu, płeć, wiek, stan sprawności, liczba wcześniejszych linii chemioterapii, obecność przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego, status mutacji w genie KRAS oraz status mutacji w genie EGFR.

W przypadku odnalezienia wyników w subpopulacjach innych niż predefiniowane, wnoszących wg analityka dodatkowe informacje potencjalnie przydatne w interpretacji i dyskusji uzyskanych wyników, dane ekstrahowano do załącznika (Załącznik 15.2). Nie ekstrahowano wyników dodatkowych analiz eksploracyjnych nie mających aktualnie przełożenia na praktykę kliniczną leczenia NDRP w Polsce (w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na niestosowane w praktyce cechy molekularne, np. wg liczby mutacji w rejonie kodującym genomu guza lub ekspresji ligandu PD-L2).

W wyszukiwaniu nie stosowano ograniczeń czasowych.

2.1.4 Źródła danych wtórnych

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i przeglądów systematycznych. W tym celu przeszukano następujące bazy informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTMiT:

- Cochrane Library,
 - The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews),
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews),
 - Health Technology Assessment Database (Technology Assessments);
- Embase;
- MEDLINE przez Pubmed.

2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Ponieważ w strategii wyszukiwania badań dla atezolizumabu nie zastosowano słów kluczowych ograniczających wyszukiwanie pod względem rodzaju badania, objęła ona również opracowania wtórne, w związku z czym nie przygotowano osobnej strategii dla takich opracowań.

2.1.6 Kryteria włączania i wykluczania opracowań wtórnych

Do przeglądu badań wtórnych włączano przeglądy systematyczne (w tym raporty HTA oparte na przeglądach systematycznych), w których dokonano oceny atezolizumabu u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) – szczegółowe kryteria przedstawiono powyżej w rozdziale 2.1.3, pod warunkiem, że ich autorzy opisali metodykę wyszukiwania (definicja pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (*Cook 1997*).

2.2 Ocena bezpieczeństwa

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w pierwszym rzędzie w oparciu o wyniki badań pierwotnych, zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego piśmiennictwa naukowego, tj. najlepsze dostępne dowody naukowe. Ponadto, zgodnie z zaleceniami Wytycznych AOTMiT (*AOTMiT 2016*) oraz wymaganiami minimalnymi (*MZ 02/04/2012*), ocenę bezpieczeństwa poszerzono o następujące dane, inne niż próby kliniczne:

- badania obserwacyjne, rejestry, badania postmarketingowe (jeżeli odnaleziono);
- opracowania wtórne oceniające bezpieczeństwo ocenianej terapii (jeżeli odnaleziono);
- aktualny profil bezpieczeństwa wnioskowanego leku opisany w charakterystyce produktu leczniczego;
- informacje na temat bezpieczeństwa wnioskowanego leku, skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejską Agencję Leków (EMA) i Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA);

- inne komunikaty, analizy, dokumenty dotyczące bezpieczeństwa wnioskowanego leku, publikowane na stronach URPL, EMA i FDA;
- dane z baz gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs – *suspected adverse drug reactions*) – bazy *European database of suspected adverse drug reaction report (EudraVigilance)* prowadzonej przez EMA oraz bazy *VigiAccess™* prowadzonej przez *WHO Uppsala Monitoring Center*.

2.3 Analiza jakościowa i ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy (A.P., P.K.) za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby (M.K.).

2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (A.P., P.K.), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (M.K.) do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania.

Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias*, według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (*Higgins 2017*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

Ocenę jakości badań bez randomizacji przeprowadzano przy użyciu kwestionariusza NOS (*Wells 2016*), a badań jednoramiennych – w skali NICE (*NICE 2012*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Typ każdego włączonego badania określano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR (*Shea 2007a, Shea 2007b, Shea 2009*), której wynik w zakresie 0-3 punktów oznacza prace niskiej jakości, 4-8 punktów prace umiarkowanej jakości, a w zakresie 9-11 punktów – wysokiej jakości (*Sharif 2013*).

2.5 Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry NNT/NNH. Ze względu na wielokrotne testowanie hipotezy testami dla parametrów względnych i bezwzględnych, w niektórych skrajnych przypadkach możliwe jest wystąpienie różnic w interpretacji statystycznej wyników – dlatego efekt uznawano za istotny jedynie w przypadku, gdy oba te parametry uzyskiwały istotność statystyczną. Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (MD). Dane typu czas do zdarzenia oceniano z kolei za pomocą hazardu względnego (HR).

Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane'a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ($p < 0,1$) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych. Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (Higgins 2011). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 2.8.0 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Higgins 2011).

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wartości analizowanej tablicy dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane'a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (Bradburn 2007).

3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wykonanym przeglądzie systematycznym (jedna strategia dla badań pierwotnych i wtórnych) zidentyfikowano 55 opracowań wtórnych potencjalnie spełniających kryteria selekcji, spośród których do raportu włączono 13 przeglądów systematycznych:

- *Ellis 2017* – prezentujący ocenę skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych w porównaniu z inną chemioterapią u chorych na zaawansowanego NDRP w stadium IIIB/IV,
- *Melosky 2016* – oceniający skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych w leczeniu drugiej linii chorych na zaawansowanego NDRP,
- *Kim 2017* – oceniający skuteczność terapii inhibitorami PD-L1/PD-1 w zależności od typu histologicznego NDRP (rak płaskonabłonkowy [sq] i rak niepłaskonabłonkowy [non-sq]),
- *Su 2017* – porównujący skuteczność i bezpieczeństwa inhibitorów PD-L1 i PD-1 ze standardową chemioterapią II linii u chorych na zaawansowanego NDRP, w zależności od stopnia ekspresji PD-L1,
- *Wang 2017* – prezentujący ocenę skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów PD-L1 i PD-1 w porównaniu ze standardową chemioterapią u chorych na guzy łite, w tym NDRP,
- *Créquit 2017* – prezentujący ocenę skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów PD-L1 i PD-1 w porównaniu ze standardową chemioterapią u chorych na NDRP,
- *Hu 2017* – prezentujący ocenę rzadkich, poważnych (*severe*) irAEs podczas terapii inhibitorami PD-1 i PD-L1 (w tym atezolizumabem) chorych na NDRP,
- *Jean 2017* – oceniający skuteczność i bezpieczeństwo atezolizumabu w leczeniu drugiej linii chorych na zaawansowanego NDRP,
- *Passiglia 2017* – ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów PD-L1 i PD-1 w porównaniu z docetakselem u chorych na NDRP po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia,
- *Ramos-Esquivel 2017* – ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów PD-L1 i PD-1 w porównaniu z docetakselem u chorych na NDRP po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia,
- *Tan 2018* – ocena skuteczności inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych w porównaniu z docetakselem u chorych na zaawansowanego NDRP,
- *Wang 2017a* – ocena częstości występowania oraz charakterystyka zdarzeń niepożądanych związanych z układem immunologicznym (irAEs) u chorych z nowotworami złośliwymi leczonych anty-PD-1/anty PD-L1,
- *Wu 2017* – ocena skuteczności anty-PD-1/PD-L1, EGFR-TKI oraz chemioterapii w drugiej lub trzeciej linii leczenia NDRP.

W żadnym z przeglądów systematycznych nie zidentyfikowano opublikowanych badań dla atezolizumabu, które nie zostałyby uwzględnione w niniejszym raporcie. Do opracowania *Melosky 2016* włączono jedno doniesienie konferencyjne (*Spigel 2015*), w którym oceniano lek w ramach badania kohortowego II fazy *FIR*. Zidentyfikowano również doniesienie konferencyjne *Horn 2015*, oceniające atezolizumab podawany w niezalecanym dawkowaniu (1 do 20 mg/kg co 3 tygodnie) w populacji chorych na raka zaawansowanego, przerzutowego NDRP. Powyższe doniesienia konferencyjne były również uwzględnione w przeglądzie *Hu 2017*. W niniejszym raporcie uwzględniano badania opublikowane w pełnym tekście, a doniesienia konferencyjne włączano tylko jeśli prezentowały dodatkowe dane do opublikowanych badań. W przeglądzie *Jean 2017* włączono badanie I fazy *Herbst 2015*, które nie było włączone do raportu, ponieważ oceniano atezolizumab w niewłaściwej populacji (chorych na guzy lite lub nowotwory hematologiczne).

Do przeglądów *Ellis 2017*, *Jean 2017* i *Hu 2017* włączono 2 badania RCT porównujące atezolizumab z docetakselem, *POPLAR* i *OAK*. W przeglądzie *Melosky 2016* włączono tylko badanie *POPLAR*, ponieważ badanie *OAK* nie było jeszcze opublikowane. Należy jednak zaznaczyć, że wyniki badania *POPLAR* nie były również opublikowane, a jedynie zaprezentowane w postaci abstraktu konferencyjnego *Spira 2015*.

Pozostałe 9 włączonych opracowań stanowiły przeglądy systematyczne z metaanalizami, w których uwzględniano tylko badania RCT. W opracowaniach *Kim 2017*, *Su 2017*, *Créquit 2017*, *Passiglia 2017*, *Tan 2018*, *Wang 2017a* i *Wu 2017* włączono obydwa opublikowane badania dla atezolizumabu – *OAK* i *POPLAR*, a w *Wang 2017* jedynie badanie *POPLAR* (w momencie wyszukiwania badanie *OAK* nie było jeszcze opublikowane, a autorzy nie włączali wyników doniesień konferencyjnych). Natomiast do przeglądu *Ramos-Esquivel 2017* włączano tylko badania III fazy, więc uwzględniono tylko badanie *OAK* (bez *POPLAR*). W niektórych opracowaniach metaanalizowano dane ze wszystkich włączonych badań – łącznie dla różnych inhibitorów PD-L1/PD-1, także dla tych, które nie stanowiły komparatora w niniejszym raporcie. W takich przypadkach przedstawiono tylko wyniki pojedynczych badań.

W przeglądzie *Melosky 2016* zaprezentowano szczegółowe wyniki badania *POPLAR*, w którym zaplanowano analizę *interim* dla okresu obserwacji o medianie 12 miesięcy, w tym okresie mediana OS wyniosła 11,4 miesiąca w grupie ATEZO i 9,5 miesiąca w grupie DOC, HR = 0,77 (95% CI: 0,55; 1,06), p = 0,11. Również dla PFS nie wykazano istotnych różnic między grupami – mediana PFS w grupie ATEZO vs DOC wyniosła odpowiednio 2,8 vs 3,4 miesiący, HR = 0,98. Częstość ORR była porównywalna dla obu grup (15%), ale mediana DoR była dłuższa dla ATEZO (nie osiągnięta) w porównaniu z DOC (7,8 miesiący). Uzyskane wyniki wskazywały większą skuteczność ATEZO u chorych z wysoką ekspresją PD-L1 (wydłużenie OS i PFS). Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs) o nasileniu 3.

lub 4. stopnia występowały rzadziej w grupie ATEZO (12%) w porównaniu z grupą DOC (39%), a częstość AEs 5. stopnia (zgony) wyniosła 4% w obu grupach. Najczęstszymi TRAEs w grupie ATEZO były: zmniejszony apetyt (ok. 33%), duszności (ok. 27%) i nudności (ok. 22%). Zapalenie płuc (*pneumonitis*) raportowano u 2% chorych. W momencie publikacji przeglądu *Melosky 2016* wyniki badania OAK nie były jeszcze dostępne – badanie było w toku, a oszacowanie OS zaplanowano na czerwiec 2017.

Autorzy przeglądu *Ellis 2017* ocenili jakość włączonych badań RCT (OAK i POPLAR) jako umiarkowaną, z powodu możliwego ryzyka błędu systematycznego związanego z brakiem zaślepienia przydziału interwencji oraz niekompletnymi danymi. W niniejszym raporcie dokładnie przedyskutowano kwestie oceny jakości włączonych badań RCT w rozdziale 5.1. W badaniu OAK wykazano istotne wydłużenie OS u chorych leczonych atezolizumabem (HR = 0,73, 95% CI: 0,62; 0,87; p = 0,0003), podobnie jak w badaniu POPLAR (HR = 0,69; p = 0,01). W żadnym z badań nie stwierdzono istotnych różnic w medianie PFS. W grupie atezolizumabu raportowano mniej zdarzeń niepożądanych w stopniu 3. lub 4. oraz zdarzeń związanych z leczeniem.

Wyniki zaprezentowane w obu powyższych przeglądach nieco różnią się zaprezentowanymi danymi – inne wartości HR i p dla OS. Wynika to z faktu, że w przeglądzie *Ellis 2017* uwzględniono publikację pełnotekstową badania POPLAR – *Fehrenbacher 2016*, a w *Melosky 2016* – wyniki zaprezentowane w abstrakcie konferencyjnym *Spira 2015*. W opracowaniu *Kim 2017* – wyniki OAK na podstawie abstraktu *Barlesi 2016*. W pozostałych przeglądach wyniki badań OAK i POPLAR odpowiadały wynikom w publikacjach źródłowych.

W przeglądzie *Kim 2017*, w którym ocenę skuteczności inhibitorów PD-L1/PD-1 oprócz populacji ogólnej, porównywano również w podgrupach wyróżnionych na podstawie typu histologicznego NDRP, wykazano dłuższe przeżycie całkowite chorych w grupach inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych w porównaniu do chemioterapii, zarówno w podgrupie pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym jak i niepłaskonabłonkowym.

W przeglądzie *Su 2017* w przeprowadzonych metaanalizach potwierdzono, że chorzy na zaawansowanego NDRP w II linii leczenia odnoszą większą korzyść kliniczną (OS, PFS i ORR) z terapii inhibitorami PD-L1/PD-1 niż terapii docetakselem. Autorzy wykonali analizy w podgrupach wyróżnionych na podstawie stopnia ekspresji PD-L1 – istotne różnice na korzyść inhibitorów PD-L1/PD-1 wobec docetakselemu w ocenie OS, PFS i ORR wykazano dla podgrup z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, $\geq 5\%$, $\geq 10\%$ i $\geq 50\%$; dla podgrup $< 5\%$ i $< 10\%$ nie wykazano istotnych różnic. Terapia inhibitorami PD-L1/PD-1 wiązała się z mniejszą częstością AEs typowych dla chemioterapii, ale zwiększała częstość immunozależnych AEs.

Wyższą skuteczność terapii inhibitorami PD-L1/PD-1, w tym także atezolizumabu, w porównaniu do leczenia docetakselem potwierdzono również w pozostałych przeglądach systematycznych z metaanalizą.

Do przeglądu *Wang 2017* włączono 10 badań RCT, z czego tylko jedno dotyczyło badania dla atezolizumabu – *POPLAR*. Pozostałe dotyczyły nie tylko innych leków, ale też innych nowotworów. W opracowaniu dane z badania *POPLAR* dostępne były tylko dla PFS, OS i AEs ogółem oraz AEs w 3 lub większym stopniu. Wyniki były zbieżne z wynikami publikacji źródłowych.

Celem przeglądu *Hu 2017* była ocena rzadkich, poważnych (*severe*) immunozależnych zdarzeń niepożądanych (irAEs) podczas terapii inhibitorami PD-1 i PD-L1 chorych na NDRP. Dane dla atezolizumabu pozyskano z 4 badań klinicznych – opublikowanych badań *POPLAR* i *BIRCH* uwzględnionych w raporcie oraz 2 nieopublikowanych badań (*Horn 2015*, *Spiegel 2015*), których wyniki zaprezentowano jedynie w abstraktach konferencyjnych. Spośród rzadkich, poważnych (*severe*) irAEs podczas terapii atezolizumabem odnotowano pojedyncze przypadki niewydolności serca, zatrzymania krążeniowo-oddechowego, zaciskającego zapalenia osierdza, zakończone zgonami. Częstość zapalenia płuc (*pneumonitis*) w trakcie terapii inhibitorami PD-1 i PD-L1 była istotnie wyższa niż dla chemioterapii. Autorzy przeglądu podkreślali, że konieczne jest prowadzenie dalszych badań klinicznych mających na celu ocenę rzadko występujących, poważnych irAEs, które mogą stanowić przyczynę zgonu. Również przegląd *Wang 2017a* oceniał częstość występowania irAEs u chorych z nowotworami złośliwymi leczonych anty-PD-1 lub anty PD-L1. W przeglądzie wykonano metaanalizę, prezentując wyniki częstości występowania zapalenia okrężnicy oraz zapalenia płuc dla poszczególnych leków w obrębie danych nowotworów. Wyniki dla irAEs w porównaniu ATEZO vs DOC przedstawiono z metaanalizy dwóch badań, *OAK* i *POPLAR*: częstość występowania irAEs związanych z układem pokarmowym – zapalenie okrężnicy wyniosła 0,68%, w tym poważnych (*severe*) 0,38%, a irAEs związanych z płucami – zapalenie płuc (*pneumonitis*): 1,60%, w tym poważnych 0,67%. Częstość występowania tych zdarzeń była niska, szczególnie w przypadku poważnych zdarzeń niepożądanych.

Ogółem na podstawie włączonych przeglądów systematycznych potwierdzono trafność zastosowanej w raporcie strategii wyszukiwania – nie zidentyfikowania żadnych dodatkowych badań, które spełniłyby kryteria włączenia do raportu. W przeglądach potwierdzono wyższą skuteczność inhibitorów PD-L1 w porównaniu do docetakselu u chorych na zaawansowanego NDRP.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowy opis przeglądów systematycznych.

Tabela 5. Charakterystyka przeglądów systematycznych oceniających inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych w leczeniu NDRP.

Badanie, cel i finansowanie	Metodyka i badania włączone	Wyniki	Wnioski dotyczące ATEZO
<p>Melosky 2016</p> <p><u>Cel:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych w leczeniu drugiej linii chorych na zaawansowanego NDRP</p> <p><u>Finansowanie:</u> <i>Merc, Roche, British Columbia Cancer Foundation i Bristol-Myers Squibb i AstraZeneca</i>, autorzy zgłosili konflikt interesów</p>	<p><u>Typ syntezy:</u> przegląd systematyczny bez metaanalizy</p> <p><u>Wyszukiwanie:</u> PubMed (do 21.05.2015), ASCO, ESMO oraz przeszukiwanie bibliografii ostatnich przeglądów (01.2014 do 06.2015 roku; poszukiwano badań najnowszych, dotyczących 2. linii leczenia NDRP</p> <p><u>Oceniana interwencja:</u> inhibitory PD-L1: ATEZO, DURV, AVE, inhibitory PD-1: NIVO, PEMBRO, BMS-936559 (nie oceniane w raporcie), oraz inhibitory CTLA-4 (nie oceniane w raporcie)</p> <p><u>Komparator:</u> DOC</p> <p><u>Populacja:</u> zaawansowany NDRP po niepowodzeniu pierwszej linii leczenia</p> <p><u>Typ badań:</u> RCT i obserwacyjne</p> <p><u>AMSTAR:</u> 4</p> <p><u>Oceniane AEs:</u> AEs związane z leczeniem, zmęczenie, biegunka, zapalenie jelita grubego, zapalenie płuc, wysypka, rumień, niedoczynność tarczycy, wzrost aktywności enzymów wątrobowych (AST, ALT), nadwrażliwość, reakcje związane z wlewem</p> <p><u>Badania włączone:</u> 3 badania RCT fazy II lub III, 15 badań fazy II-II i 1 badanie fazy III/IV</p>	<p>W niniejszym raporcie komparatorem dla ATEZO był DOC, w związku z czym przedstawiono wyniki tylko dla takiego porównania – na podstawie badania RCT POPLAR</p> <p>Wyniki oceny skuteczności – ATEZO vs DOC:</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>ORR (%) (95% CI):</u> <ul style="list-style-type: none"> 15% vs 15% <u>Mediana DoR (miesiące) (zakres lub 95% CI):</u> nie osiągnięta vs 7,8 (5,8; 12,9) <u>Mediana PFS (miesiące) (95% CI):</u> 2,8 vs 3,4, HR = 0,98 <u>Mediana OS (miesiące) (95% CI):</u> 11,4 vs 9,5, HR = 0,77 (0,55; 1,06), p = 0,11 Przedstawiono szczegółowe wyniki oceny bezpieczeństwa (zbieżne z danymi w publikacjach źródłowych) <p>W badaniu FIR (doniesienie <i>Spigel 2015</i>), w podgrupie chorych bez przerzutów do mózgu uzyskano następujące wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> ORR = 17% (zakres: 10-27)q, mediana DoR: nie osiągnięta (zakres: 1,4+ do 17,3+), mediana PFS = 3,5 miesiące (zakres: < 0,11+ do 18,6+), mediana OS = 10,6 (95% CI: 5,8 do nie osiągnięto). <p>W badaniu obecna podgrupa chorych z przerzutami do mózgu – nie spełniająca kryteriów selekcji w niniejszym raporcie.</p> <p>W badaniu PCD4989g/GO27831a (doniesienie <i>Horn 2015</i>) atezolizumab stosowano w nieodpowiedni dawkowaniu (1 do 20 mg/kg co 3 tygodnie), w związku z czym nie zaprezentowano jego wyników.</p> <p>W momencie publikacji przeglądu, badanie OAK było „w toku” i wynika analizy nie były dostępne.</p>	<ul style="list-style-type: none"> nie wykazano istotnych statystycznie różnic w PFS i ORR wśród pacjentów otrzymujących ATEZO w porównaniu z DOC; wykazano, że czas trwania odpowiedzi na leczenie był dłuższy wśród chorych z ATEZO w porównaniu z DOC (brak oceny istotności); zaobserwowano trend wskazujący na istotną poprawę OS i PFS w grupie ATEZO reprezentującej zwiększoną ekspresję PD-L1; AEs w stopniu 3. lub 4. (szczególnie dotyczące zapalenia płuc) rzadziej występowały w grupie ATEZO w porównaniu z DOC.
<p>Ellis 2017</p> <p><u>Cel:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych w porównaniu z inną chemioterapią u chorych na zaawansowanego NDRP w stadium IIIB/IV</p> <p><u>Finansowanie:</u> badanie z inicjatywy <i>Cancer Care Ontario</i> przy finansowane z Minister-</p>	<p><u>Typ syntezy:</u> przegląd systematyczny bez metaanalizy</p> <p><u>Wyszukiwanie:</u> MEDLINE, EMBASE i PubMed (od 1946 do 15.11.2016 roku), ASCO i doniesienia z konferencji ESMO (od 2013 do 2016)</p> <p><u>Oceniana interwencja:</u> inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych (NIVO, PEMBRO, ATEZO, ipilimumab)</p> <p><u>Komparator:</u> DOC, chemioterapia platynowa, pemetreksed, paklitaksel</p> <p><u>Populacja:</u> zaawansowany NDRP w stadium IIIB/IV</p> <p><u>Typ badań:</u> RCT II lub III fazy, badania opublikowane lub donie-</p>	<p>W niniejszym raporcie komparatorem dla ATEZO był DOC, w związku z czym przedstawiono wyniki tylko dla takiego porównania – na podstawie badań RCT POPLAR i OAK</p> <p>Wyniki oceny skuteczności – ATEZO vs DOC:</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>ORR (%):</u> <ul style="list-style-type: none"> POPLAR: 15% vs 15% OAK: 58 (13,6%) vs 57 (13,4%) <u>Mediana PFS (miesiące) (95% CI):</u> <ul style="list-style-type: none"> POPLAR: 2,7 vs 3,0, HR = 0,94 (0,72; 1,23) OAK: 2,8 (2,6; 3,0) vs 4,0 (3,3; 4,2), HR = 0,95 (0,82; 	<ul style="list-style-type: none"> badania wykazały istotną statystycznie poprawę przeżycia całkowitego u pacjentów otrzymujących ATEZO w porównaniu z DOC; nie wykazano istotnej różnicy w zakresie PFS; odnotowano mniej AEs stopnia 3. lub 4. u chorych przyjmujących ATEZO; pacjenci z ekspresją PD-L1 wykazywali znacząco lepszą odpowiedź na leczenie po otrzymaniu ATEZO vs DOC.

Badanie, cel i finansowanie	Metodyka i badania włączone	Wyniki	Wnioski dotyczące ATEZO
<p>stwa Zdrowia Ontario, autorzy ogłosili konflikt interesów</p>	<p>sienia konferencyjne</p> <p>Oceniane AEs: zmęczenie, nudności, obniżenie apetytu, astenia, obrzęki obwodowe, ból mięśni, anemia, łysienie, neutropenia, leukopenia, biegunka, zapalenie płuc, zgon związany z leczeniem, wysypka, zapalenie żołądka, poważne reakcje skórne, wzrost stężenia kreatyniny, małopłytkowość, trombocytopenia, zapalenie jelita grubego, zapalenie trzustki, cukrzyca typu I, zapalenie nerek, zapalenie przysadki mózgowej</p> <p>AMSTAR: 8</p> <p>Badania włączone: 10 badań odnalezionych w bazach MEDLINE, EMBASE i PubMed: 7 badań RCT (pięć fazy III, trzy fazy II i jedno fazy II/III) i 3 abstrakty, 5 artykułów z konferencji ESMO</p>	<p>1,10), p = 0,49</p> <ul style="list-style-type: none"> Mediana OS (miesiące) (95% CI): <ul style="list-style-type: none"> POPLAR: 12,6 vs 9,7, HR = 0,69 (0,52; 0,92), p = 0,01 OAK: 13,8 (11,8; 15,7) vs 9,6 (8,6; 11,2), HR = 0,73 (0,62; 0,87), p = 0,0003 PFS – nie wykazano istotnych interakcji w analizach w podgrupach OS – w badaniu POPLAR nie wykazano istotnych interakcji w analizach w podgrupach; wykazano istotną (p = 0,0086) interakcję dla ekspresji PD-L1; z wyjątkiem podgrupy TCO i ICO, OS było istotnie dłuższe w grupie ATEZO vs DOC dla każdej z podgrup wyróżnionych na podstawie PD-L1 Przedstawiono szczegółowe wyniki oceny bezpieczeństwa (zbieżne z danymi w publikacjach źródłowych) 	
<p>Kim 2017</p> <p>Cel: ocena przeżycia chorych na NDRP w zależności od histologii leczonych inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych</p> <p>Finansowanie: badanie nie było finansowane ze środków zewnętrznych, autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Typ syntezy: przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Wyszukiwanie: MEDLINE, EMBASE i PubMed (od stycznia 2000 do listopada 2016 roku), doniesienia z konferencji ESMO (2016), przegląd referencji włączonych publikacji, w razie niekompletnych danych kontaktowano się z autorem korespondencyjnym</p> <p>Oceniana interwencja: inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych (NIVO, PEMBRO, ATEZO) monoterapia</p> <p>Komparator: DOC, chemioterapia platynowa</p> <p>Populacja: NDRP</p> <p>Typ badań: RCT II lub III fazy, z wynikami HR i 95% CI dla OS lub PFS w podgrupach wyróżnionych na podstawie histologii NDRP (sq i non-sq)</p> <p>AMSTAR: 7</p> <p>Badania włączone: 7 badań RCT, w tym 2 dla ATEZO</p>	<p>W przeglądzie wykonano metaanalizę danych ze wszystkich badań (bez względu na lek). W niniejszym raporcie komparatorem dla ATEZO był DOC, w związku z czym przedstawiono wyniki tylko dla takiego porównania – na podstawie badań RCT POPLAR i OAK</p> <p>Wyniki oceny skuteczności – ATEZO vs DOC:</p> <ul style="list-style-type: none"> PFS <ul style="list-style-type: none"> POPLAR: wyniki w podgrupach sq i non-sq niedostępne OAK: wyniki w podgrupach sq i non-sq niedostępne OS, HR (95% CI) <ul style="list-style-type: none"> POPLAR: <ul style="list-style-type: none"> sq: HR = 0,80 (0,49; 1,30) non-sq: HR = 0,69 (0,47; 1,01) OAK: <ul style="list-style-type: none"> sq: HR = 0,73 (0,54; 0,98) non-sq: HR = 0,73 (0,60; 0,89) 	<ul style="list-style-type: none"> w przeprowadzonych metaanalizach wykazano dłuższe przeżycie całkowite chorych w grupach inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych w porównaniu do chemioterapii, zarówno w podgrupie pacjentów z rakiem sq jak i non-sq
<p>Su 2017</p> <p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów PD-L1 i PD-1 w porównaniu ze standardową chemioterapią II linii u chorych na zaawansowanego NDRP oraz ocena w podgrupach wyróżnionych ze względu na stopień ekspresji PD-L1</p>	<p>Typ syntezy: przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Wyszukiwanie: Cochrane library, Embase, PubMed, China hospital knowledge database, China National Knowledge Infrastructure, Wangfang Data and Weipu Data (od stycznia 1990 do stycznia 2017)</p> <p>Oceniana interwencja: inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych (NIVO, PEMBRO, ATEZO)</p> <p>Komparator: standardowa chemioterapia stos. w II linii NDRP</p> <p>Populacja: zaawansowany NDRP</p>	<p>W przeglądzie wykonano metaanalizę danych ze wszystkich badań (bez względu na lek). W niniejszym raporcie komparatorem dla ATEZO był DOC, w związku z czym przedstawiono wyniki tylko dla takiego porównania – na podstawie badań RCT POPLAR i OAK</p> <p>Wyniki oceny skuteczności – ATEZO vs DOC:</p> <ul style="list-style-type: none"> ORR, %, RR (95% CI) <ul style="list-style-type: none"> POPLAR: 21 (14,6%) vs 21 (14,7%), RR = 0,99 (0,57; 1,74) PD-L1 ≥1%: RR = 1,10 (0,60; 2,02) 	<ul style="list-style-type: none"> chorzy na zaawansowanego NDRP w II linii leczenia odnoszą większą korzyść kliniczną (OS, PFS i ORR) z terapii inhibitorami PD-L1/PD-1 niż terapii docetakselem; istotne różnice na korzyść inhibitorów PD-L1/PD-1 wobec docetakselu w ocenie OS, PFS i ORR wykazano dla podgrup z ekspresją PD-L1 ≥1%, ≥5%, ≥10% i ≥50%; dla podgrup <5% i <10% nie wykazano istotnych różnic; terapia inhibitorami PD-L1/PD-1 wiązała się z

Badanie, cel i finansowanie	Metodyka i badania włączone	Wyniki	Wnioski dotyczące ATEZO
<p><u>Finansowanie:</u> badanie finansowane przez chińskie programy naukowe, autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p><u>Typ badań:</u> RCT, opublikowane w języku angielskim, oceniające populację N ≥ 100</p> <p><u>Oceniane AEs:</u> nudności, gorączka, neutropenia, biegunka, neutropenia, anemia, zmęczenie, wysypka, łysienie, zapalenie okrężnicy, niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>), śródmiąższowa choroba płuc – o nasileniu 1-4 i 3-4 stopnia</p> <p><u>AMSTAR:</u> 10</p> <p><u>Badania włączone:</u> 5 badań RCT II i III fazy</p>	<ul style="list-style-type: none"> - PD-L1 <1%: RR = 0,80 (0,21; 3,02) - PD-L1 ≥5%: RR = 1,51 (0,66; 3,46) - PD-L1 ≥50%: RR = 3,69 (2,03; 6,71) o OAK: 58 (13,6%) vs 57 (13,4%), RR = 1,02 (0,72; 1,43) - PD-L1 ≥1%: RR = 1,19 (0,78; 1,82) - PD-L1 <1%: RR = 0,71 (0,37; 1,37) - PD-L1 ≥5%: RR = 1,71 (0,95; 3,06) - PD-L1 <5%: RR = 0,73 (0,46; 1,15) - PD-L1 ≥50%: RR = 3,14 (1,36; 7,28) • <u>OS</u> mediana [mies.], HR (95% CI) <ul style="list-style-type: none"> o POPLAR: 12,6 vs 9,7, HR = 0,73 (0,53; 1,00) - PD-L1 ≥1%: HR = 0,59 (0,40; 0,86) - PD-L1 <1%: HR = 1,04 (0,62; 1,75) o OAK: 13,8 vs 9,6, HR = 0,73 (0,62; 0,86) - PD-L1 ≥1%: HR = 0,74 (0,58; 0,94) - PD-L1 <1%: HR = 0,75 (0,59; 0,96) - PD-L1 ≥5%: HR = 0,67 (0,49; 0,91) - PD-L1 ≥50%: HR = 0,41 (0,27; 0,63) • <u>PFS</u> mediana [mies.], HR (95% CI) <ul style="list-style-type: none"> o POPLAR: 2,7 vs 3,0, HR = 0,94 (0,72; 1,23) - PD-L1 ≥1%: HR = 0,85 (0,63; 1,15) - PD-L1 <1%: HR = 1,12 (0,71; 1,76) o OAK: 2,8 vs 4,0, HR = 0,95 (0,82; 1,10) - PD-L1 ≥1%: HR = 0,91 (0,74; 1,12) - PD-L1 <1%: HR = 1,00 (0,80; 1,25) - PD-L1 ≥5%: HR = 0,76 (0,58; 0,99) - PD-L1 ≥50%: HR = 0,63 (0,43; 0,92) <p>Wyniki oceny bezpieczeństwa przedstawiono w postaci metaanalizy danych łącznie dla wszystkich leków.</p>	<p>mniejszą częstością AEs typowych dla chemioterapii, ale zwiększała częstość immunozależnych AEs</p>
<p><u>Wang 2017</u></p> <p><u>Cel:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów PD-L1 i PD-1 w porównaniu ze standardową chemioterapią u chorych na guzy łite</p> <p><u>Finansowanie:</u> badanie finansowane przez chińskie programy naukowe, autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p><u>Typ syntezy:</u> przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p><u>Wyszukiwanie:</u> EMBASE i PubMed (do 22.02.2017 roku), przeszukano również doniesienia konferencyjne, rejestry badań klinicznych (<i>clinicaltrials.gov</i>), artykuły poglądowe</p> <p><u>Oceniana interwencja:</u> inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych (NIVO, PEMBRO, ATEZO) w monoterapii lub skojarzeniu</p> <p><u>Komparator:</u> placebo lub inne chemioterapeutyki</p> <p><u>Populacja:</u> chorzy na raka (w tym NDRP)</p> <p><u>Typ badań:</u> badania kliniczne – RCT, opublikowane; wykluczano opisy przypadków, retrospektywne/prospektywne badania bez randomizacji, opracowania poglądowe, i badania gdzie w obu</p>	<p>W przeglądzie wykonano metaanalizę danych ze wszystkich badań (bez względu na lek i typ nowotworu). W niniejszym raporcie komparatorem dla ATEZO był DOC, w związku z czym przedstawiono wyniki tylko dla takiego porównania – na podstawie badania RCT POPLAR</p> <p>Wyniki oceny skuteczności – ATEZO vs DOC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>PFS:</u> HR = 0,94 (95% CI: 0,72; 1,23) • <u>OS:</u> HR = 0,73 (95% CI: 0,53; 0,99) <p>Wyniki oceny bezpieczeństwa przedstawiono w postaci metaanalizy danych łącznie dla wszystkich leków. Tylko dla AEs ogółem i AEs ≥3 stopnia dostępne były wyniki pojedynczych badań – ATEZO vs DOC:</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Na podstawie analizy 10 badań RCT wykazano, że inhibitory PD-L1/PD-1 istotnie wydłużały OS leczonych chorych, w porównaniu do kontroli. • W grupach inhibitorów PD-L1/PD-1 obserwowano mniej AEs niż w grupach kontrolnych

Badanie, cel i finansowanie	Metodyka i badania włączone	Wyniki	Wnioski dotyczące ATEZO
	<p>grupach były inhibitory PD-L1/PD-1</p> <p><u>Oceniane AEs:</u> łysienie, niedokrwiłość, bóle stawów, astenia, zapalenie jelita grubego, zaparcia, zmniejszenie apetytu, biegunka, zmęczenie, nudności, neutropenia, świąd, wysypka, duszność, leukopenia, wysypka grudkowo-plamkowa, zapalenie wątroby, ból głowy, neuropatia obwodowa, zapalenie płuc, gorączka, małopłytkowość</p> <p><u>AMSTAR:</u> 8</p> <p><u>Badania włączone:</u> 10 badań RCT, w tym 1 dla ATEZO</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>AEs ogółem:</u> 95/142 vs 119/135, RR = 0,76 (0,67; 0,87) • <u>AEs ≥3 stopnia:</u> 57/142 vs 71/135, RR = 0,76 (0,59; 0,99) 	
<p>Créquit 2017</p> <p><u>Cel:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa drugiej linii terapii u chorych na zaawansowanego NDRP z dzikim lub nieznanym typem receptora EGFR</p> <p><u>Finansowanie:</u> badanie finansowane grantu French National Cancer Institute i grantu LEGS POIX 2015, jeden z autorów otrzymywał finansowanie od Pfizer, pozostali zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p><u>Typ syntezy:</u> przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p><u>Wyszukiwanie:</u> MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, rejestry badań klinicznych (<i>clinicaltrials.gov</i>) strona FDA (do 6.06.2017 roku), przeszukano opublikowane przeglądy systematyczne i ich bibliografie, doniesienia konferencyjne, bazy danych i strony internetowe HTA. Nie wprowadzono ograniczeń językowych.</p> <p><u>Oceniana interwencja:</u> inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych (NIVO, PEMBRO, ATEZO) w drugiej linii terapii (oraz trzeciej)</p> <p><u>Komparator:</u> chemioterapia (np. docetaksel, pemetreksed)</p> <p><u>Populacja:</u> zaawansowany NDRP (stadium IIIB, nie kwalifikujące się do radykalnej radioterapii lub operacji i stadium IV) z dzikim lub nieznanym typem receptora EGFR</p> <p><u>Typ badań:</u> badania kliniczne – RCT</p> <p><u>AMSTAR:</u> 11</p> <p><u>Badania włączone:</u> 102 badania (5 badań dla chemioterapii), w tym 2 dla ATEZO</p>	<p>W niniejszym raporcie komparatorem dla ATEZO był DOC, w związku z czym przedstawiono wyniki tylko dla takiego porównania – na podstawie badań RCT POPLAR i OAK</p> <p>Wyniki oceny skuteczności – ATEZO vs DOC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>OS:</u> HR = 0,73 (0,63; 0,84) <ul style="list-style-type: none"> ○ POPLAR: mediana OS: 12,6 vs 9,7 mies., 1-roczone OS: 51% vs 41%, HR = 0,69 (0,52; 0,92) ○ OAK: mediana OS: 13,8 vs 9,6 mies., 1-roczone OS: 55% vs 42%, HR = 0,74 (0,63; 0,87) • <u>PFS:</u> HR = 0,95 (0,83; 1,08) <ul style="list-style-type: none"> ○ POPLAR: HR = 0,94 (0,72; 1,23) ○ OAK: HR = 0,95 (0,82; 1,10) • <u>ORR:</u> HR = 1,01 (0,73; 1,41) <ul style="list-style-type: none"> ○ POPLAR: 15% vs 15% ○ OAK: 9% vs 9% • <u>SAEs:</u> HR = 1,03 (0,83; 1,28) <ul style="list-style-type: none"> ○ POPLAR: 35% vs 34% ○ OAK: 32% vs 31% 	<ul style="list-style-type: none"> • W przeprowadzonych metaanalizach wykazano dłuższe przeżycie całkowite chorych w grupach inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych w porównaniu do chemioterapii • Atezolizumab jest istotnie lepszy niż docetaksel, jest jednym z pięciu najbardziej efektywnych leków drugiej linii terapii NDRP
<p>Hu 2017</p> <p><u>Cel:</u> ocena rzadkich, poważnych (<i>severe</i>) irAEs podczas terapii inhibitorami PD-1 i PD-L1 chorych na NDRP</p> <p><u>Finansowanie:</u> badanie finansowane z grantów chińskich fundacji naukowych, autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p><u>Typ syntezy:</u> przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p><u>Wyszukiwanie:</u> PubMed (do 24.03.2017 roku), przeszukano również bibliografie i doniesienia konferencyjne</p> <p><u>Oceniana interwencja:</u> inhibitory PD-L1 (ATEZO oraz awelumab i durwalumab – nie oceniane w raporcie), oraz inhibitory PD-1 (NIVO, PEMBRO – nie oceniane w raporcie)</p> <p><u>Komparator:</u> chemioterapia</p> <p><u>Populacja:</u> zaawansowany NDRP</p> <p><u>Typ badań:</u> badania kliniczne I-III fazy, jedno lub wieloramienne, oceniające bezpieczeństwo</p> <p><u>AEs:</u> zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>) i inne rzadkie poważne (<i>severe</i>) irAEs (niewydolność serca, zatrzymanie krążeniowo-</p>	<p>W przeglądzie przedstawiono częstości zdarzeń dla inhibitorów PD-1 i PD-L1 w porównaniu do chemioterapii. Poniżej przedstawiono dane dla ATEZO.</p> <ul style="list-style-type: none"> • niewydolność serca: 1/142 (<i>Fehrenbacher 2016</i> – badanie POPLAR) • zatrzymanie krążeniowo-oddechowe: 1/88 (<i>Horn 2015</i>) • zaciskające zapalenie osierdzia: 1/137 (<i>Spiegel 2015</i>) • zgony związane z leczeniem: 1/659 z powodu zapalenia płuc (<i>pneumonia</i>) (<i>Besse 2015</i>), 1/142 w wyniku zawału serca (<i>Fehrenbacher 2016</i> – badanie POPLAR), 1/88 z powodu zatrzymania krążeniowo-oddechowego (<i>Horn 2015</i>), 1/137 z powodu zaciskającego zapalenia osierdzia (<i>Spiegel 2015</i>) • <i>Horn 2015, Spiegel 2015</i> – badania nie opublikowane, 	<ul style="list-style-type: none"> • irAEs mimo iż rzadko występują, mogą stanowić przyczynę zgonu. Częstość zapalenia płuc (<i>pneumonitis</i>) w trakcie terapii inhibitorami PD-1 i PD-L1 była istotnie wyższa niż dla chemioterapii. Celem dokładnej oceny rzadkich, ale zagrożających życiu irAEs powinno się prowadzić więcej badań klinicznych.

Badanie, cel i finansowanie	Metodyka i badania włączone	Wyniki	Wnioski dotyczące ATEZO
	<p>oddechowe, zawał mięśnia sercowego, udar, postęp choroby, zapalenie trzustki, ciężkie reakcje skórne, niewydolność oddechowa, zaciskające zapalenie osierdzia, tamponada serca, wysięk osierdziowy, zapalenie mózgu, zapalenie mięśnia sercowego, sarkoidoza, zapalenie wnętrza gałki ocznej i miastenia) i zgony związane z leczeniem</p> <p><u>AMSTAR</u>: 7</p> <p><u>Badania włączone</u>: 22, 14 z danymi dla zapalenia płuc (<i>pneumonitis</i>) i 19 z innymi poważnymi (<i>severe</i>) irAEs</p>	<p>wyniki przedstawione w doniesieniu konferencyjnym,</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Besse 2015</i> – doniesienie konferencyjne prezentujące wyniki badania <i>BIRCH</i> włączonego do raportu 	
<p>Jean 2017</p> <p><u>Cel</u>: ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ATEZO w drugiej linii terapii chorych na NDRP</p> <p><u>Finansowanie</u>: badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych, autorzy podali informacje o konflikcie interesów</p>	<p><u>Typ syntezy</u>: przegląd systematyczny</p> <p><u>Wyszukiwanie</u>: PubMed, doniesienia konferencyjne ASCO, ESMO, WCLC, badania w toku (clinicaltrials.gov), daty wyszukiwania: 2015-2017</p> <p><u>Oceniana interwencja</u>: ATEZO (inhibitor PD-L1)</p> <p><u>Komparator</u>: docetaksel</p> <p><u>Populacja</u>: miejscowo zaawansowany lub przerzutowy NDRP do niepowodzeniu pierwszej linii leczenia</p> <p><u>Typ badań</u>: badania kliniczne</p> <p><u>AMSTAR</u>: 4</p> <p><u>Badania włączone</u>: 3 badania: fazy I (<i>Herbst 2014</i>), fazy II (<i>POPLAR</i>), fazy III (<i>OAK</i>)</p>	<p>ATEZO vs DOC</p> <p>Badanie II fazy <i>POPLAR</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>OS</u>: HR = 0,73 (0,53; 0,99), p = 0,040 (ITT), wraz ze wzrostem ekspresji PD-L1 obserwowano wydłużenie OS; <ul style="list-style-type: none"> ○ podgrupa TC1/2/3 lub IC1/2/3: HR = 0,59 (0,33; 0,89), p = 0,014 ○ podgrupa TC0 lub IC0: HR = 1,04 (0,62; 1,75), p = 0,871 • <u>PFS</u>: HR = 0,94 (0,72; 1,23), p = 0,645 (ITT) • <u>AEs ogółem</u>: 96% vs 96% • <u>AEs 3-4 stopnia</u>: 40% vs 53% • <u>AEs prowadzące do</u> modyfikacji dawki, opóźnienia lub przerwania podawania leku: 24% vs 33% • <u>irAEs</u>: 3,2% w ATEZO: zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>) 6, zapalenie okrężnicy 2, zapalenie wątroby 2 <p>Badanie III fazy <i>OAK</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>OS</u>: mediana OS: 13,8 vs 9,6 mies., HR = 0,73 (0,62; 0,87), p = 0,0003 <ul style="list-style-type: none"> ○ podgrupa TC0 lub IC0: HR = 0,75 (0,59; 0,96), p = 0,0215 • <u>PFS</u>: HR = 0,95 (0,82; 1,10) • <u>ORR</u>: 14% vs 13% • <u>AEs ogółem</u>: 94% vs 96% • <u>AEs 3-4 stopnia</u>: 37% vs 54% • <u>AEs prowadzące do</u> modyfikacji dawki, opóźnienia lub przerwania podawania leku: 25% vs 36% • <u>irAEs</u>: 10,5% w ATEZO: zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>) 4, zwiększona aktywność AST 6, zwiększona aktywność ALT 6, zapalenie okrężnicy 4, zapalenie wątroby 1 <p>Badanie fazy I <i>Herbst 2015</i> nie było włączone do raportu, ponieważ oceniało lek w populacji chorych na guzy łagodne lub nowotwory hematologiczne.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ATEZO charakteryzował się dobrym profilem bezpieczeństwa i lepszą skutecznością w porównaniu do docetakselu e drugiej linii terapii NDRP

Badanie, cel i finansowanie	Metodyka i badania włączone	Wyniki	Wnioski dotyczące ATEZO
<p>Passiglia 2017</p> <p><u>Cel:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów PD-L1 i PD-1 w porównaniu z docetakselem u chorych na NDRP po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia</p> <p><u>Finansowanie:</u> nie przedstawiono źródeł finansowania, autorzy zgłosili brak konfliktu interesów</p>	<p><u>Typ syntezy:</u> przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p><u>Wyszukiwanie:</u> EMBASE, PubMed, Cochrane (do lutego 2017 r.) bez ograniczeń językowych, przeszukano również doniesienia konferencyjne wybranych towarzystw naukowych oraz stronę <i>clinicaltrials.gov</i></p> <p><u>Oceniana interwencja:</u> leki anty-PD-1/anty-PD-L1 stosowane w monoterapii (NIVO, PEMBRO, ATEZO)</p> <p><u>Komparator:</u> docetaksel</p> <p><u>Populacja:</u> zdiagnozowany NDRP, niepowodzenie wcześniejszych schematów chemioterapii opartych na związkach platyny</p> <p><u>Typ badań:</u> badania RCT 3 fazy, opublikowane oraz nieopublikowane (z kompletnymi wynikami), w języku angielskim, przedstawiające wyniki dla OS, PFS oraz OR oraz wyniki bezpieczeństwa</p> <p><u>Oceniane AEs:</u> zdarzenia niepożądane 3-5 stopnia, zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>), przerwanie leczenia</p> <p><u>AMSTAR:</u> 9</p> <p><u>Badania włączone:</u> 5 badań RCT, w tym 2 (OAK i POPLAR) dla ATEZO</p>	<p>W przeglądzie nie wykonano porównania z docetakselem w ramach analizy sieciowej, który był komparatorem w niniejszej analizie.</p> <p>Przedstawiono wyniki metaanalizy o badaniach POPLAR oraz OAK ogółem oraz w wybranych podgrupach:</p> <p>OS, HR (95% CI):</p> <ul style="list-style-type: none"> Ogółem: 0,73 (0,63; 0,85) PD-L1+: 0,69 (0,57; 0,85) PD-L1-: 0,73 (0,63; 0,85) <p>PFS, HR (95% CI):</p> <ul style="list-style-type: none"> Ogółem: 0,95 (0,83; 1,08) PD-L1+: 0,89 (0,75; 1,06) PD-L1-: 1,02 (0,84; 1,25) <p>ORR, RR (95% CI):</p> <ul style="list-style-type: none"> Ogółem: 1,01 (0,76; 1,35) PD-L1+: 1,09 (0,80; 1,49) PD-L1-: 0,75 (0,46; 1,23) <p>AEs 3-5 stopnia, RR (95% CI):</p> <ul style="list-style-type: none"> Ogółem: 0,34 (0,28; 0,41) <p>Zapalenie płuc, RR (95% CI):</p> <ul style="list-style-type: none"> Ogółem: 8,77 (1,12; 68,92) <p>Przerwanie leczenia, RR (95% CI):</p> <ul style="list-style-type: none"> Ogółem: 0,39 (0,23; 0,64) 	<ul style="list-style-type: none"> W przeprowadzonej metaanalizie nie stwierdzono różnic w zakresie PFS oraz ORR pomiędzy grupami ATEZO oraz docetakselu, natomiast OS było istotnie lepsze wśród chorych otrzymujących ATEZO Ogółem, zdarzenia niepożądane 3-5 stopnia oraz ryzyko przerwania leczenia z powodu AEs występowały istotnie rzadziej w grupie ATEZO w porównaniu do docetakselu, natomiast zapalenie płuc stwierdzano znacznie częściej u chorych leczonych ATEZO.
<p>Ramos-Esquivel 2017</p> <p><u>Cel:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów PD-L1 i PD-1 w porównaniu z docetakselem u chorych na NDRP po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia</p> <p><u>Finansowanie:</u> badanie częściowo finansowane przez firmę Roche, autorzy nie zgłosili konfliktu interesów</p>	<p><u>Typ syntezy:</u> przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p><u>Wyszukiwanie:</u> EMBASE, PubMed, Cochrane (od maja 2007 do 1 maja 2017), przeszukano również doniesienia konferencyjne wybranych towarzystw naukowych</p> <p><u>Oceniana interwencja:</u> leki anty-PD-1/anty-PD-L1 stosowane w monoterapii</p> <p><u>Komparator:</u> chemioterapia</p> <p><u>Populacja:</u> zaawansowany NDRP</p> <p><u>Typ badań:</u> badania RCT 3 fazy, opublikowane oraz nieopublikowane (z kompletnymi wynikami), w języku angielskim</p> <p><u>Oceniane AEs:</u> jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane</p> <p><u>AMSTAR:</u> 10</p> <p><u>Badania włączone:</u> 4 badania RCT, w tym 1 (OAK) dla ATEZO</p>	<p>W przeglądzie wykonano metaanalizę danych ze wszystkich badań (bez względu na lek). W niniejszym raporcie komparatorem dla ATEZO był DOC, w związku z czym przedstawiono wyniki tylko dla takiego porównania – na podstawie badania RCT OAK</p> <p>Wyniki oceny skuteczności – ATEZO vs DOC:</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>PFS:</u> HR = 0,95 (95% CI: 0,82; 1,10) <u>OS:</u> HR = 0,73 (95% CI: 0,62; 0,86) <u>Odpowiedź całkowita:</u> OR = 1,02 (95% CI: 0,69; 1,51) <p>Wyniki oceny bezpieczeństwa dostępne były tylko dla AEs związanych z leczeniem ogółem, wyniki dla oceny ATEZO vs DOC wyniosły:</p> <p><u>AEs ogółem związane z leczeniem:</u> 90/609 vs 247/578, OR = 0,23 (95% CI: 0,18; 0,31)</p>	<ul style="list-style-type: none"> W przeprowadzonej analizie nie wykazano znamienych statystycznie różnic między grupą ATEZO a DOC w PFS oraz odpowiedzi całkowitej na leczenie, przy istotnie lepszym przeżyciu całkowitym oraz istotnie lepszym profilu bezpieczeństwa
<p>Tan 2018</p>	<p><u>Typ syntezy:</u> przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową</p>	<p>W przeglądzie wykonano metaanalizę sieciową, prezentując</p>	<ul style="list-style-type: none"> W populacji ogólnej metaanaliza wykazała

Badanie, cel i finansowanie	Metodyka i badania włączone	Wyniki	Wnioski dotyczące ATEZO
<p><u>Cel:</u> ocena skuteczności inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych w porównaniu z docetaksalem u chorych na zaawansowanego NDRP po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia</p> <p><u>Finansowanie:</u> zaznaczono że badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych, autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p><u>Wyszukiwanie:</u> PubMed, bez ograniczeń czasowych</p> <p><u>Oceniana interwencja:</u> ATEZO, NIVO, PENBRO</p> <p><u>Komparator:</u> dowolny</p> <p><u>Populacja:</u> wcześniej leczony, zaawansowany NDRP</p> <p><u>Typ badań:</u> badania RCT II/III fazy</p> <p><u>Oceniane AEs:</u> nie wykonano oceny bezpieczeństwa</p> <p><u>AMSTAR:</u> 5</p> <p><u>Badania włączone:</u> 5 badań RCT w tym 2 (POPLAR i OAK) dla ATEZO</p>	<p>porównania ocenianych interwencji ogólnie (jedynie porównanie z niwolumabem) oraz w podgrupach wyróżnionych pod względem ekspresji PD-L1.</p> <p>W przeglądzie nie wykonano porównania z docetaksalem w ramach analizy sieciowej, który był komparatorem w niniejszej analizie. Przedstawiono jednak metaanalizę HR (95% CI) dla OS na podstawie badań POPLAR oraz OAK w analizowanych podgrupach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak selekcji względem PD-L1: 0,73 (0,59; 0,90) • PD-L1 ≥1%: 0,69 (0,53; 0,88) • PD-L1 <1%: 0,81 (0,62; 1,08) • PD-L1 ≥5%: 0,63 (0,46; 0,84) • PD-L1 ≥50%: 0,43 (0,28; 0,65) 	<p>znamiennie wyższą skuteczność alemtuzumabu w stosunku do docetakselu w zakresie OS</p> <ul style="list-style-type: none"> • W podgrupach wyróżnionych względem ekspresji PD-L1, poza chorymi z PD-L1 < 1%, wykazano znamiennie wyższą skuteczność ATEZO vs DOC
<p>Wang 2017a</p> <p><u>Cel:</u> ocena częstości występowania oraz charakterystyka zdarzeń niepożądanych związanych z układem immunologicznym (irAEs) u chorych z nowotworami złośliwymi leczonych anty-PD-1/anty PD-L1</p> <p><u>Finansowanie:</u> nie przedstawiono źródła finansowania, autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p><u>Typ syntezy:</u> przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p><u>Wyszukiwanie:</u> PubMed, EMBASE, Cochrane do 1 marca 2017, bez restrykcji językowych, przeglądano również referencje odnalezionych badań oraz opracowania wtórne, w celu identyfikacji dodatkowych badań; z uwagi na obszerny temat bezpieczeństwa anty-PD-1/PD-L1 nie przeglądano abstraktów z doniesień konferencyjnych, kontaktowano się z autorami publikacji w celu uzyskania dodatkowych informacji</p> <p><u>Oceniana interwencja:</u> leki anty-PD-1/PD-L1, wykluczano leczenie skojarzone</p> <p><u>Komparator:</u> dowolny</p> <p><u>Populacja:</u> różne nowotwory, w tym zaawansowany NDRP</p> <p><u>Typ badań:</u> opublikowane w pełnym tekście prospektywne badania kliniczne (RCT) w których podano wyniki dla irAEs</p> <p><u>Oceniane AEs:</u> irAEs (zapalenie okrężnicy, zapalenie płuc)</p> <p><u>AMSTAR:</u> 10</p> <p><u>Badania włączone:</u> 46 badań RCT w tym 2 (POPLAR i OAK) dla ATEZO vs DOC w populacji NDRP</p>	<p>W przeglądzie wykonano metaanalizę, prezentując wyniki dla poszczególnych leków w obrębie danych nowotworów. Wyniki dla irAEs w porównaniu ATEZO vs DOC przedstawiono z metaanalizy dwóch badań, OAK i POPLAR.</p> <p>Częstość występowania wybranych irAEs w populacji chorych na NDRP: proporcja (95% CI):</p> <p>irAEs związane z układem pokarmowym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zapalenie okrężnicy (<i>colitis</i>) <ul style="list-style-type: none"> o jakiegokolwiek: 0,0068 (0,0016; 0,0280) o poważne (<i>severe</i>) irAEs: 0,0038 (0,0003; 0,0426) <p>irAEs związane z płucami:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>) <ul style="list-style-type: none"> o jakiegokolwiek: 0,0160 (0,0057; 0,0443) o poważne (<i>severe</i>) irAEs: 0,0067 (0,0028; 0,0159) 	<ul style="list-style-type: none"> • Autorzy przedstawili wyniki dla metaanalizy badań ATEZO, podsumowując częstość występowania zapalenia okrężnicy oraz zapalenia płuc • Częstość występowania tych zdarzeń była niska, szczególnie w przypadku poważnych zdarzeń niepożądanych
<p>Wu 2017</p> <p><u>Cel:</u> ocena skuteczności anty-PD-1/PD-L1, EGFR-TKI oraz chemioterapii w drugiej lub trzeciej linii NDRP</p> <p><u>Finansowanie:</u> badanie częściowo finansowane przez „Guangdong Pharmaceutical</p>	<p><u>Typ syntezy:</u> przegląd systematyczny z metaanalizą siecią</p> <p><u>Wyszukiwanie:</u> PubMed, EMBASE, Cochrane do końca stycznia 2017, bez restrykcji językowych i bez odcięcia względem daty, przeglądano również referencje odnalezionych badań oraz opracowania wtórne, w celu identyfikacji dodatkowych badań</p> <p><u>Oceniana interwencja:</u> leki anty-PD-1/PD-L1, EGFR-TKI pierwszej generacji oraz standardowa chemioterapia; wykluczono badania oceniające skojarzenie TKI z chemioterapią lub lekami anty</p>	<p>W przeglądzie wykonano metaanalizę danych ze wszystkich badań dla określonej grupy leków, porównując je z pozostałymi interwencjami (chemioterapię traktowano jako jedną grupę i nie wydzielono osobno wyników dla docetakselu). W niniejszym raporcie komparatorem dla ATEZO był DOC, w związku z czym przedstawiono wyniki tylko dla takiego porównania – na podstawie badań RCT OAK oraz POPLAR</p> <p>Wyniki oceny skuteczności (dane uzyskano dla oceny OS) –</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ogółem, leki z grupy PD-1/PD-L1 wydłużyły znamiennie OS oraz PFS w porównaniu do chemioterapii oraz do TKI • W badaniu OAK wykazano istotne wydłużenie przeżycia całkowitego u chorych leczonych ATEZO w porównaniu do DOC, jednak wynik w badaniu POPLAR nie był znamieny statystycznie

Badanie, cel i finansowanie	Metodyka i badania włączone	Wyniki	Wnioski dotyczące ATEZO
University”, autorzy zgłosili brak konfliktu interesów	<p>angiogennymi, badania oceniające leczenie podtrzymujące oraz badania z kontrolą placebo</p> <p><u>Komparator</u>: dowolna z ocenianych interwencji</p> <p><u>Populacja</u>: chorzy na zaawansowanego NDRP po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia</p> <p><u>Typ badań</u>: badania RCT przedstawiające HR dla PFS/OS lub dane pozwalające obliczyć te parametry</p> <p><u>Oceniane AEs</u>: nie prowadzono oceny bezpieczeństwa</p> <p><u>AMSTAR</u>: 9</p> <p><u>Badania włączone</u>: 12 badań RCT w tym 2 (POPLAR i OAK) dla ATEZO vs DOC w populacji NDRP</p>	<p>ATEZO vs DOC, HR (95% CI):</p> <p><u>OS</u>: HR = 0,70 (0,47; 1,04) [POPLAR], HR = 0,69 (0,57; 0,83) [OAK]</p>	

NIVO – nivolumab, PEMBRO – pembrolizumab, ATEZO – atezolizumab, DURV – durwalumab, AVE – awelumab, DOC – docetaksel, NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca.

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W celu identyfikacji badań klinicznych oceniających skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania atezolizumabu przeprowadzono wyszukiwanie (10 stycznia 2018 roku) w trzech bazach danych: PubMed, Embase oraz Cochrane, uzyskując odpowiednio 93, 689 oraz 50 trafień (łącznie 832). Wśród tych rekordów zidentyfikowano 44 duplikatów, a pozostałe 788 publikacji analizowano w postaci tytułów oraz streszczeń.

Analiza tytułów oraz streszczeń pozwoliła na dalsze wykluczenie 778 rekordów: 124 z będących abstraktami z doniesień konferencyjnych, 157 będących opracowaniami wtórnymi, 7 z uwagi na język publikacji nie uwzględniany w niniejszej analizie, a także 32 publikacje oceniające nieodpowiednią interwencję, 49 oceniających nieprawidłową populację oraz 409 publikacji oceniające badania o nieodpowiedniej metodycie.

Pozostałe 10 rekordów analizowano w pełnym tekście, co pozwoliło na wykluczenie z dalszej analizy 5 publikacji. W przypadku 2 z nich powodem wykluczenia była nieodpowiednia interwencja, a w 3 oceniono nieodpowiednią populację.

Ostatecznie w analizie uwzględniono 5 publikacji, opisujących 3 badania kliniczne:

- 2 próby RCT porównujące atezolizumab z docetakselem, opisane w 4 publikacjach: badanie OAK (publikacja *Rittmeyer 2017*, oraz dwie erraty do tej publikacji przedstawione w dokumentach *Rittmeyer 2017a* oraz *Rittmeyer 2017b*) oraz badanie POPLAR (opisane w publikacji *Fehrenbacher 2016*);
- 1 próbę bez randomizacji opisaną w 1 publikacji: *BIRCH* (publikacja *Peters 2017*).

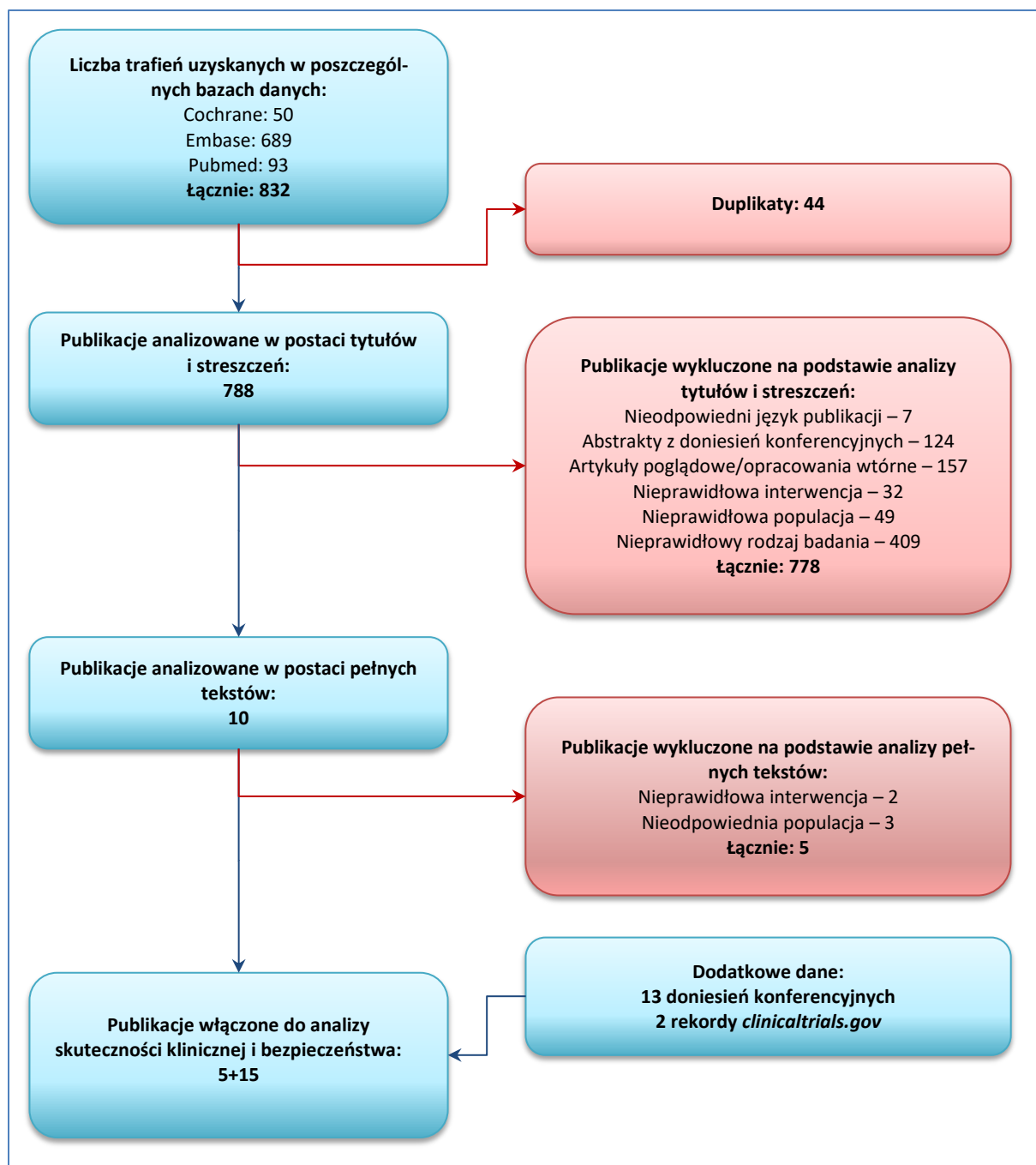
Ponadto, w wyniku przeglądu doniesień konferencyjnych, zidentyfikowano łącznie 13 abstraktów oraz posterów opisujących dodatkowe lub uaktualnione wyniki dla badań OAK oraz POPLAR:

- 9 abstraktów i posterów dotyczących badania OAK: *Cortinavis 2017a*, *Cortinavis 2017b*, *Cortinavis 2017c*, *de Marinis 2017a*, *de Marinis 2017b*, *Gadgeel 2017*, *Gandara 2017*, *von Pawel 2017a*, *von Pawel 2017b*;
- 4 abstrakty i postery dotyczące badania POPLAR: *Artal-Cortes 2017*, *Mazieres 2016a*, *Mazieres 2016b*, *Smith 2016*.

Dodatkowe źródło danych stanowiły 2 rekordy badań OAK oraz POPLAR w bazie *clinicaltrials.gov* (*NCT02008227*, *NCT01903993*).

Szczegółowe przyczyny wykluczenia przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy, natomiast przeprowadzony proces wyszukiwania zobrazowano dodatkowo na wykresie poniżej. Współczynnik zgodności między analitykami kappa był wysoki i wyniósł 0,93.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



5 Badania z randomizacją

5.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano dwa badania z randomizacją przeprowadzone w populacji chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po przebytej co najmniej jednej linii chemioterapii, w których skuteczność i bezpieczeństwo atezolizumabu w monoterapii porównano bezpośrednio ze standardową chemioterapią: badanie III fazy OAK (publikacja: *Rittmeyer 2017*; doniesienia konferencyjne: *Cortinavis 2017a*, *Cortinavis 2017b*, *Cortinavis 2017c*, *de Marinis 2017a*, *de Marinis 2017b*, *Gadgeel 2017*, *Gandara 2017*, *von Pawel 2017a*, *von Pawel 2017b*) i badanie II fazy POPLAR (publikacja: *Fehrenbacher 2016*; doniesienia konferencyjne: *Artal-Cortes 2017*, *Mazieres 2016a*, *Mazieres 2016b*, *Smith 2016*). W obu włączonych badaniach standardową chemioterapię, stosowaną w grupie kontrolnej stanowiło leczenie docetakselem.

Badania OAK i POPLAR charakteryzowały się bardzo zbliżoną metodyką – były to międzynarodowe, wieloośrodkowe badania z randomizacją, bez zaślepienia (*open-label*), przeprowadzone w schemacie grup równoległych. W obu wymienionych badaniach weryfikowano hipotezę wyższości (*superiority*) atezolizumabu, stosowanego w dawce 1200 mg i.v. co 3 tygodnie (ATEZO) nad standardową chemioterapią docetakselem, stosowanym w dawce 75 mg/m² pc. i.v. co 3 tygodnie (DOC). Pierwszorzędownym punktem końcowym w obu opisywanych RCT było przeżycie całkowite (OS – *overall survival*) w populacji ITT oraz (*co-primary endpoint*) w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na stopień ekspresji ligandu receptora programowanej śmierci (PD-L1 – *programmed death-ligand 1*) na komórkach guza nowotworowego (TC – *tumour cells*) i komórkach układu odpornościowego infiltrujących guz nowotworowy (IC – *tumour-infiltrating immune cells*). Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały przeżycie bez progresji (PFS – *progression-free survival*), obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR – *objective response rate*) i czas jej trwania (DoR – *duration of response*) oraz bezpieczeństwo leczenia. W badaniu OAK ocenie poddano także wyniki zorientowane na pacjenta (PROs – *patient-reported outcomes*).

Badanie OAK, jako badanie III fazy, obejmowało większą próbę pacjentów niż badanie POPLAR; odpowiednio 1225 (w tym 850 w pierwotnej analizie skuteczności) vs 287 pacjentów. Analizę skuteczności w badaniu OAK przeprowadzono również przy nieco dłuższym okresie obserwacji, niż w badaniu POPLAR; odpowiednio po upływie co najmniej 19 i 13 miesięcy od randomizacji ostatniego pacjenta włączanego do analizy. Mediana czasu obserwacji pacjentów w dniu odcięcia wyników do analizy pierwotnej wynosiła 21 miesięcy w badaniu OAK i ok. 15 miesięcy w badaniu POPLAR. Dla

badania *POPLAR* dostępne były także wyniki analizy zaktualizowanej – przeprowadzonej po minimum 20 miesiącach obserwacji.

Najważniejsze cechy metodyki badań *OAK* i *POPLAR* zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Charakterystyka metodyki badań RCT włączonych do analizy; ATEZO vs DOC.

Charakterystyka badania	OAK	POPLAR
Hipoteza badawcza	<i>superiority</i>	<i>superiority</i>
Klasyfikacja AOTMiT / punktacja Jadad	IIA / 3 (R2; B0; W1)	IIA / 3 (R2; B0; W1)
Przeciętny okres obserwacji pacjentów w pierwotnej analizie skuteczności	Mediana: 21 mies. [^]	Mediana (ATEZO vs DOC): 14,8 mies. (zakres: 0,2+ do 19,6) vs 15,7 mies. (zakres: 0,1 do 18,7) ^{^^}
Okres obserwacji w pierwotnej analizie skuteczności ^{††}	Minimum 19 mies. [^]	Minimum 13 mies. ^{^^}
Okres obserwacji w analizach zaktualizowanych	nd.	Minimum 20 mies. [‡]
Moc statystyczna	tak	tak
Liczebność grup (ATEZO vs DOC)	skuteczność: 425 vs 425 bezpieczeństwo: 609 vs 578	skuteczność: 144 vs 143 bezpieczeństwo: 142 vs 135
Typ analiz	skuteczność: ITT [†] , subpopulacje bezpieczeństwo: pacjenci, którzy otrzymali ≥1 dawkę leku	skuteczność: ITT, subpopulacje bezpieczeństwo: pacjenci, którzy otrzymali ≥1 dawkę leku
Liczba ośrodków	194 (31 krajów, w tym Polska)	61 (13 krajów)
Sponsor	<i>F. Hoffmann - La Roche Ltd, Genentech, Inc.</i>	<i>F Hoffmann - La Roche/Genentech Inc.</i>

[^] analiza pierwotna, data odcięcia: 7.07.2016 (*Rittmeyer 2017*); informacja o min. okresie obserwacji w badaniu *OAK* pochodzi z doniesienia konferencyjnego *Gandara 2017*;

^{^^} analiza pierwotna, data odcięcia: 8.05.2015 (*Fehrenbacher 2016*);

[†] populację ITT zdefiniowano jako pierwszych 850 pacjentów poddanych randomizacji;

^{††} okres jaki upłynął od randomizacji ostatniego pacjenta do daty odcięcia danych do analizy;

[‡] data odcięcia: 1.12.2015, wyniki prezentowane na konferencjach naukowych (*Artal-Cortes 2017, Mazieres 2016a, Mazieres 2016b, Smith 2016*).

W przypadku obu analizowanych badań opublikowano ostateczne wyniki – tj. wyniki analiz pierwotnych (*primary analyses*), w publikacjach pełnotekstowych. Dodatkowo w materiałach konferencyjnych zidentyfikowano zaktualizowane wyniki badania *POPLAR*, z dłuższego okresu obserwacji. W badaniu *OAK* zaplanowano przeprowadzenie wtórnej analizy skuteczności (*secondary efficacy analysis*; z uwzględnieniem dodatkowych pacjentów, później poddanych randomizacji) – w okresie opracowywania analizy klinicznej wyniki te nie były jeszcze dostępne.

W publikacjach z badań *OAK* i *POPLAR* przedstawiono informacje dotyczące liczb pacjentów poddanych randomizacji, włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa oraz chorych, którzy nie otrzymali leczenia, przegrali udział w badaniu lub zostali utraceni z obserwacji. Dane te przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 7. Przeżywanie pacjentów w badaniach RCT włączonych do analizy; ATEZO vs DOC.

Etap badania / populacja	OAK		POPLAR	
	ATEZO, n (%)*	DOC, n (%)*	ATEZO, n (%)*	DOC, n (%)*
Przeżywanie od randomizacji do uwzględnienia w poszczególnych analizach				
Wszyscy pacjenci poddani randomizacji (100%)	613	612	144	143
Grupa „pierwszych pacjentów poddanych randomizacji” (jeżeli wyodrębniono w protokole) [#]	425 (69,3)	425 (69,4)	nd.	nd.
Pacjenci uwzględnieni we wtórnej analizie skuteczności [†]	613 (100)	612 (100)	nd.	nd.
Pacjenci uwzględnieni w pierwotnej analizie skuteczności	425 [^] (69,3)	425 (69,4)	144 (100)	143 (100)
Pacjenci, którzy otrzymali leczenie	609 (99,3)	578 (94,4)	142 (98,6)	135 (94,4)
Pacjenci uwzględnieni w analizie bezpieczeństwa	609 (99,3)	578 (94,4)	142 (98,6)	135 (94,4)
Status pacjentów w dniu odcięcia danych do analizy pierwotnej				
Pacjenci pozostający w terapii	58 (9,5)	3 (0,5)	24 (16,7)	1 (0,7)
Pacjenci, którzy przegrali leczenie	69 (11,3) [‡]	75 (12,3) [‡]	118 (81,9)	134 (93,7)
Pacjenci pozostający w obserwacji przeżycia	bd.	bd.	36 (25,0)	36 (25,2)
Pacjenci, którzy zakończyli udział w badaniu	298 (48,6)	347 (56,7)	84 (58,3)	106 (74,1)
Przyczyna zakończenia udziału w badaniu:				
• zgon	• 270 (44,0) [§]	• 297 (48,5) [§]	• 78 (54,2)	• 93 (65,0) [£]
• wycofanie z badania	• 26 (4,2)	• 48 (7,8)	• 5 (3,5)	• 12 (8,4)
• utrata z obserwacji	• 2 (0,3)	• 2 (0,3)	• 1 (0,7)	• 1 (0,7)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[#] dotyczy wyłącznie badania *OAK*: pierwotną analizę skuteczności zaplanowano dla grupy pierwszych 850 pacjentów poddanych randomizacji (populacja ITT w pierwotnej analizie skuteczności);

[†] dotyczy wyłącznie badania *OAK*: wyniki wtórnej analizy skuteczności, która obejmie wszystkich pacjentów włączonych do badania, nie zostały jeszcze opublikowane;

[‡] w badaniu *OAK*: pacjenci, którzy przegrali leczenie i pozostają w obserwacji przeżycia;

[^] 1 pacjent wylosowany do grupy DOC otrzymał atezolizumab;

[§] w tabeli ujęto liczbę zgonów wykazaną w diagramach przepływu pacjentów w publikacji *Rittmeyer 2017*; liczby te (270 vs 297) różnią się od liczb zgonów ostatecznie uwzględnionych w pierwotnej analizie przeżycia (271 vs 298) z uwagi na uwzględnienie w analizie zgonów także 2 pacjentów, którzy zostali wcześniej utraceni z obserwacji (w tabeli uwzględnieni w kategorii „utrata z obserwacji”), ale informację o ich śmierci autorzy badania pozyskali z publicznych rejestrów;

[£] ostatecznie w analizie przeżycia uwzględniono także 2 dodatkowe zgony – pacjentów, którzy wcześniej zostali utraceni z obserwacji, ale informację o ich śmierci uzyskano z publicznych rejestrów.

W obu badaniach do pierwotnej analizy skuteczności włączono wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, zgodnie z regułą ITT – przy czym w badaniu *OAK* do analizy pierwotnej włączono, zgodnie z protokołem „pierwszych randomizowanych pacjentów” (których liczbę określono *a priori* na N = 850). Do analizy bezpieczeństwa w obu badaniach włączano pacjentów, którzy otrzymali co naj-

mniej jedną dawkę leku. Główną przyczyną zakończenia udziału w badaniach *OAK* i *POPLAR* był zgon; odsetki zgonów w obu badaniach były wyższe w grupach DOC w porównaniu do grup ATEZO, co pozostaje w bezpośrednim związku z efektywnością kliniczną porównywanych terapii (OS – I-rzędowy punkt końcowy).

W każdym z badań leczenie otrzymało nieznacznie więcej pacjentów w grupie ATEZO, niż w grupie DOC (99,3% vs 94,4% w badaniu *OAK* i 98,6% vs 94,4% w badaniu *POPLAR*; są to również odsetki chorych włączonych do analizy bezpieczeństwa), niemniej odsetki pacjentów, którzy nie otrzymali leczenia były niewielkie w obu grupach (0,7% vs 5,6% w badaniu *OAK* i 1,4% vs 5,6% w badaniu *POPLAR*). Podobnie niewielki odsetek chorych, ale nieco wyższy w grupie DOC (4,2% vs 7,8% w badaniu *OAK* i 3,5% vs 8,4% w badaniu *POPLAR*), został wycofany z badania. Pacjenci, którzy przerwali leczenie i/lub zostali wycofani z badania w większości podlegali dalszej obserwacji. Stopień utraty z obserwacji był w obu badaniach bardzo niski i identyczny w grupie ATEZO i DOC – odpowiednio po 2 (0,3%) pacjentów w obu grupach badania *OAK* i po 1 (0,7%) pacjencie w obu grupach badania *POPLAR*.

Ocenę jakości badań *OAK* i *POPLAR* przeprowadzono przy użyciu metody zalecanej przez *Cochrane Collaboration (Higgins 2011)* – ocena ryzyka błędu systematycznego (*risk of bias*). Zgodnie z wynikami dokonanej oceny, 2 badania z randomizacją bezpośrednio porównujące ATEZO vs DOC (*OAK*, *POPLAR*) charakteryzowały się metodyką zbliżoną w zakresie elementów wpływających na ryzyko błędu systematycznego. W zakresie większości domen ryzyko błędów systematycznych w wymienionych badaniach oceniono jako niskie – ze względu na poprawnie przeprowadzoną randomizację i jej utajenie, wysoce obiektywny pierwszorzędowy punkt końcowy (OS), niski i zrównoważony pomiędzy grupami stopień utraty pacjentów z obserwacji oraz brak dodatkowych czynników ryzyka błędu (w tym brak możliwości zmiany terapii na inną, niż przypisana w randomizacji – tj. *cross-over*). W każdym z ocenianych badań potencjalne źródło błędu systematycznego stanowi brak podwójnego zaślepienia, który w pewnym (niejasnym) stopniu mógł wpłynąć na wyniki oceny drugorzędowych i innych punktów końcowych. Ponadto w badaniu *POPLAR* zadeklarowano ocenę wyników typu PROs, które nie zostały dotychczas opublikowane.

Szczegółowe wyniki oceny każdego z włączonych badań, wraz z uzasadnieniem oceny dokonanej w każdej z domen zestawiono poniżej w tabeli.

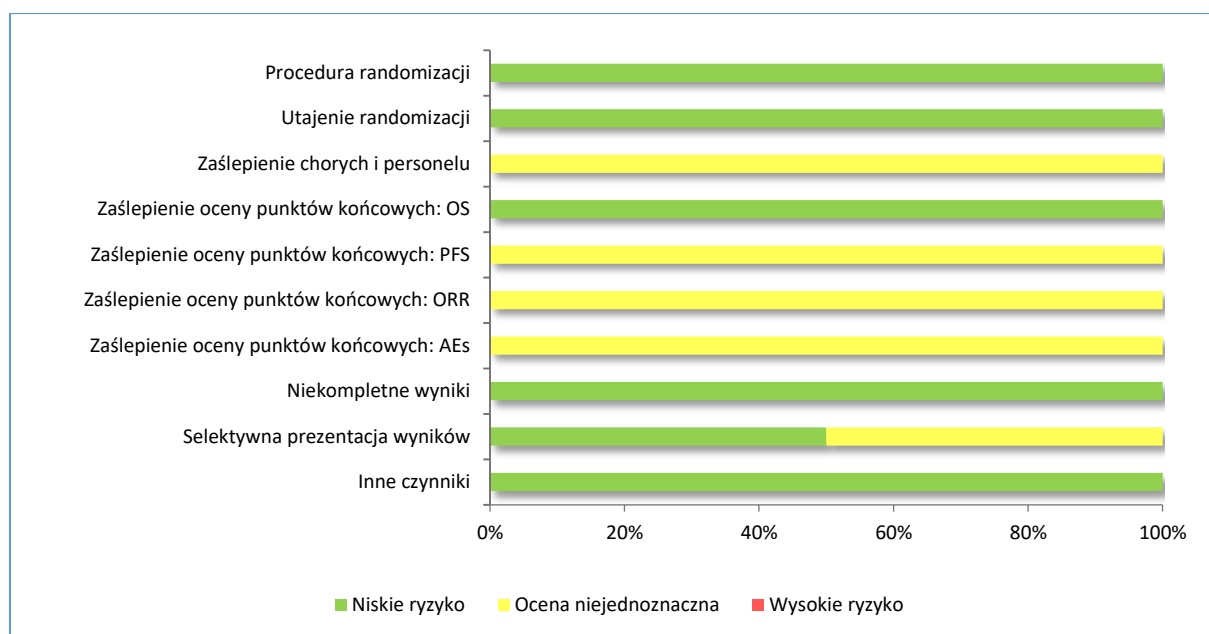
Tabela 8. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach z RCT włączonych do analizy, przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration; ATEZO vs DOC.

Element oceny	OAK		POPLAR	
	Ryzyko	Uzasadnienie oceny	Ryzyko	Uzasadnienie oceny
Procedura randomizacji (<i>selection bias</i>)	niskie	Randomizację do grup ATEZO i DOC przeprowadzono w stosunku 1:1. Zastosowano randomizację blokową (blok po 8 pacjentów), co umożliwiła uzyskanie grup równolicznych.	niskie	Randomizację do grup ATEZO i DOC przeprowadzono w stosunku 1:1. Zastosowano randomizację blokową (blok po 4 pacjentów), co umożliwiła uzyskanie grup równolicznych.
	niskie	Randomizację przeprowadzono w warstwach względem stopnia ekspresji PD-L1 na komórkach IC (IC0 vs IC1 vs IC2 vs IC3), liczby wcześniejszych chemioterapii (1 vs 2) i typu histologicznego guza (non-sq vs sq), co umożliwiła uzyskanie lepszego zbalansowania grup i zwiększa wiarygodność analiz w subpopulacjach.	niskie	Randomizację przeprowadzono w warstwach względem stopnia ekspresji PD-L1 na komórkach IC, liczbę wcześniejszych chemioterapii (1 vs 2) i typ histologiczny guza (non-sq vs sq), co umożliwiła uzyskanie lepszego zbalansowania grup i zwiększa wiarygodność analiz w subpopulacjach.
Utajenie randomizacji (<i>selection bias</i>)	niskie	Randomizację przeprowadzono za pomocą interaktywnego systemu <i>voice-response (interactive voice or web response system)</i> . Oznacza to, że była ona prowadzona centralnie i automatycznie, w związku z czym pacjenci ani badacze nie mogli przewidywać wyniku alokacji.	niskie	Randomizację przeprowadzono za pomocą interaktywnego systemu <i>voice-response (interactive voice or web response system)</i> . Oznacza to, że była ona prowadzona centralnie i automatycznie, w związku z czym pacjenci ani badacze nie mogli przewidywać wyniku alokacji.
Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego (<i>performance bias</i>)	niejednoznaczne	Personel medyczny ani pacjenci nie zostali poddani procedurze zaślepienia i nie można bezwzględnie wykluczyć przypadków odmiennego traktowania chorych leczonych eksperymentalnie vs standardowo lub odmiennych oczekiwań pacjentów w obu grupach, wpływających na ich samopoczucie. Niemniej I-rzędowy punkt końcowy badania (OS) jest wysoce obiektywny, wobec czego ryzyko wpływu wspomnianych różnic na główny wniosek z badania nie wydaje się wysokie.	niejednoznaczne	Personel medyczny ani pacjenci nie zostali poddani procedurze zaślepienia i nie można bezwzględnie wykluczyć przypadków odmiennego traktowania chorych leczonych eksperymentalnie vs standardowo lub odmiennych oczekiwań pacjentów w obu grupach, wpływających na ich samopoczucie. Niemniej I-rzędowy punkt końcowy badania (OS) jest wysoce obiektywny, wobec czego ryzyko wpływu wspomnianych różnic na główny wniosek z badania nie wydaje się wysokie.
OS	niskie	Wynik w pełni obiektywny. Informacje o zgonach chorych, którzy zostali utraceni z obserwacji uzupełniono na podstawie publicznych rejestrów.	niskie	Wynik w pełni obiektywny. Informacje o zgonach chorych, którzy zostali utraceni z obserwacji uzupełniono na podstawie publicznych rejestrów.
PFS	niejednoznaczne	Brak zaślepienia oceny, przy umiarkowanej podatności na błąd systematyczny – oceny progresji choroby dokonywano zgodnie z wystandaryzowanymi kryteriami, z udziałem badań obrazowych (RECIST v. 1.1).	niejednoznaczne	Brak zaślepienia oceny, przy umiarkowanej podatności na błąd systematyczny – oceny progresji choroby dokonywano zgodnie z wystandaryzowanymi kryteriami, z udziałem badań obrazowych (RECIST v. 1.1).
Zaślepienie oceny wyników (<i>detection bias</i>)	niejednoznaczne	Brak zaślepienia oceny, przy umiarkowanej podatności na błąd systematyczny – oceny odpowiedzi dokonywano zgodnie z wystandaryzowanymi kryteriami, z udziałem badań obrazowych (RECIST v. 1.1).	niejednoznaczne	Brak zaślepienia oceny, przy umiarkowanej podatności na błąd systematyczny – oceny odpowiedzi dokonywano zgodnie z wystandaryzowanymi kryteriami, z udziałem badań obrazowych (RECIST v. 1.1).
	niejednoznaczne	Ocena bezpieczeństwa obejmowała zróżnicowane kategorie zdarzeń niepożądanych (AEs), w związku z czym podatność na błąd detekcji jest zróżnicowana, w zależności od charakteru zdarzenia lub ocenianej kategorii zdarzeń.	niejednoznaczne	Ocena bezpieczeństwa obejmowała zróżnicowane kategorie zdarzeń niepożądanych (AEs), w związku z czym podatność na błąd detekcji jest zróżnicowana, w zależności od charakteru zdarzenia lub ocenianej kategorii zdarzeń.
AEs	niejednoznaczne	Nasilenie AEs stopniowano wg standardowych kryteriów oceny toksyczności terapii onkologicznych (NCI CTC-AE v. 4.0), co ogranicza wpływ subiektywności na wynik oceny AEs rozpatrywanych pod względem nasilenia, w tym poważnych. Brak zaślepienia może działać konserwatywnie na wyniki oceny ciężkich AEs, ponieważ wiedza o stosowaniu u pacjenta nowego, eksperymentalnego leku może zwiększać skłonność do podjęcia decyzji o hospitalizacji w przypadku wystąpienia AE.	niejednoznaczne	Nasilenie AEs stopniowano wg standardowych kryteriów oceny toksyczności terapii onkologicznych (NCI CTC-AE v. 4.0), co ogranicza wpływ subiektywności na wynik oceny AEs rozpatrywanych pod względem nasilenia, w tym poważnych. Brak zaślepienia może działać konserwatywnie na wyniki oceny ciężkich AEs, ponieważ wiedza o stosowaniu u pacjenta nowego, eksperymentalnego leku może zwiększać skłonność do hospitalizacji w przypadku wystąpienia AE.

Element oceny	OAK		POPLAR	
	Ryzyko	Uzasadnienie oceny	Ryzyko	Uzasadnienie oceny
Niekompletność wyników (attrition bias)	niskie	Zgodnie z założeniami protokołu badania, w pierwotnej analizie skuteczności (opublikowanej w pracy <i>Rittmeyer 2017</i>) uwzględniono wszystkich pierwszych 850 pacjentów włączonych do badania, zgodnie z wynikiem randomizacji (ITT). W analizie bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich pacjentów włączonych do badania – także tych, którzy z uwagi na zbyt krótki okres obserwacji (późniejsza randomizacja) nie zostali uwzględnieni w pierwotnej analizie skuteczności. Analiza skuteczności uwzględniająca wszystkich pacjentów włączonych do badania nie została jeszcze opublikowana, zgodnie z protokołem badania będzie to jednak analiza wtórna; główną podstawą oceny skuteczności są wyniki analizy pierwotnej. W pierwotnej analizie skuteczności w obu porównywanych grupach uwzględniono po 100% chorych w grupie „pierwszych pacjentów poddanych randomizacji” (populacja ITT w analizie pierwotnej). Leczenie otrzymało nieznacznie więcej pacjentów w grupie ATEZO, niż w grupie DOC (99,3% vs 94,4%; jest to również odsetek chorych włączonych do analizy bezpieczeństwa), niemniej odsetki pacjentów, którzy nie otrzymali leczenia (0,7% vs 5,6%) w obu grupach były niewielkie. Podobnie niewielki odsetek chorych, ale nieco wyższy w grupie DOC (4,2% vs 7,8%), został wycofany z badania. Niemniej pacjenci, którzy przerwali leczenie i/lub zostali wycofani z badania w większości podlegali dalszej obserwacji. Stopień utraty z obserwacji był bardzo niski i identyczny w grupie ATEZO i DOC – odpowiednio po 0,3% pacjentów (n=2 w obu grupach).	niskie	Do pierwotnej analizy skuteczności (opublikowanej w pracy <i>Fehrenbacher 2016</i>) włączono wszystkich pacjentów włączonych do badania i poddanych randomizacji (ITT; po 100% w obu porównywanych grupach). Leczenie otrzymało nieznacznie więcej pacjentów w grupie ATEZO, niż w grupie DOC (98,6% vs 94,4%; jest to również odsetek chorych włączonych do analizy bezpieczeństwa), niemniej odsetki pacjentów, którzy nie otrzymali leczenia (1,4% vs 5,6%) w obu grupach były niewielkie. Podobnie niewielki odsetek chorych, ale nieco wyższy w grupie DOC (3,5% vs 8,4%), został wycofany z badania. Ponadto pacjenci, którzy przerwali leczenie i/lub zostali wycofani z badania w większości podlegali dalszej obserwacji. Stopień utraty z obserwacji był bardzo niski i identyczny w grupie ATEZO i DOC – odpowiednio po 0,7% pacjentów (n=1 w obu grupach).
	niskie	Protokół badania nie został opublikowany, wobec czego w ocenie ryzyka błędu raportowania posłużono się danymi dostępnymi w rejestrze <i>ClinicalTrials.gov</i> (NCT02008227). Z przeprowadzonego porównania listy punktów końcowych ocenianych i opublikowanych wynika, że do publicznej wiadomości podano wszystkie wyniki kluczowe do potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa leku w badaniu III fazy: OS, PFS, ORR i bezpieczeństwo – w pełnotekstowej publikacji (<i>Rittmeyer 2017</i>); PROs – w rejestrze <i>ClinicalTrials.gov</i> .	niejednoznaczne	Protokół badania nie został opublikowany, wobec czego w ocenie ryzyka błędu raportowania posłużono się danymi dostępnymi w rejestrze <i>ClinicalTrials.gov</i> (NCT01903993). Z przeprowadzonego porównania listy punktów końcowych ocenianych i opublikowanych wynika, że do publicznej wiadomości podano wszystkie wyniki kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa w badaniu II fazy: OS, PFS, ORR i bezpieczeństwo – w pełnotekstowej publikacji (<i>Fehrenbacher 2016</i>), jak również w rejestrze <i>ClinicalTrials.gov</i> . Nie zidentyfikowano natomiast wyników PROs, które w publikacji <i>Fehrenbacher 2016</i> wymieniono wśród wyników ocenianych „dodatkowo” (ryzyka błędów związane z brakiem tych wyników nie uznano za wysokie, ponieważ nie był to wynik I- ani II-rzędowy, a PROs oceniono też w badaniu III fazy OAK).
Inne czynniki (other bias)	niskie	Nie zidentyfikowano następujących, innych czynników ryzyka wystąpienia błędu systematycznego: oceny złożonych punktów końcowych, przedwczesnego przerwania badania ani możliwości zmiany interwencji na inną niż przypisana w wyniku randomizacji (<i>cross-over</i> nie było dozwolone).	niskie	Nie zidentyfikowano następujących, innych czynników ryzyka wystąpienia błędu systematycznego: oceny złożonych punktów końcowych, przedwczesnego przerwania badania ani możliwości zmiany interwencji na inną niż przypisana w wyniku randomizacji (<i>cross-over</i> nie było dozwolone).

Poniżej zaprezentowano graficzną ilustrację sumarycznej oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją włączonych do analizy porównawczej ATEZO vs DOC.

Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT włączonych do analizy; ATEZO vs DOC.



5.2 Charakterystyka włączonej populacji

5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Kryteria włączenia i wykluczenia zostały przedstawione w publikacjach z obu analizowanych badań z randomizacją (*OAK*, *POPLAR*). Do każdego z nich kwalifikowano dorosłych chorych z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w stopniu miejscowo zaawansowanym – IIIB, niekwalifikującym się do leczenia radykalnego, przerzutowym – IV lub w nawrocie (*recurrent*), po przebytych leczeniu z wykorzystaniem co najmniej jednej linii chemioterapii – paliatywnej albo neo-/adiuwantowej, prowadzonej z założeniem radykalnym, jeżeli po leczeniu wstępnym lub uzupełniającym doszło do szybkiej (do 6 miesięcy) progresji. W każdym z badań wymagano ponadto obecności choroby mierzalnej (wg RECIST, wersja 1.1), stanu sprawności 0 lub 1 wg ECOG oraz prawidłowych wyników badań hematologicznych i czynności narządów krytycznych. W publikacji z badania *OAK*, w której kryteria włączenia/wykluczenia podano bardziej precyzyjnie, zaznaczono również, że u rekrutowanych pacjentów oczekiwane przeżycie nie mogło być krótsze niż 12 tygodni, a liczba linii przebytych chemioterapii nie mogła przekraczać 2.

Wśród kryteriów wykluczających z udziału w badaniach *OAK* i *POPLAR* wymieniono m.in. aktywne lub nieleczone przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego, rozpoznane choroby autoimmunologiczne.

ne, zwłóknienie lub zapalenie płuc, inne przewlekłe choroby wirusowe, aktywne zapalenie wątroby typu B lub C oraz nowotwór złośliwy w okresie do 5 lat przed randomizacją, z wyjątkiem leczonych radykalnie chorób nowotworowych o zanedbywalnym ryzyku przerzutów odległych lub zgonu. Do badań nie włączano także pacjentów leczonych uprzednio docetakselem, agonistą CD137, anty-CTLA4 lub lekiem ukierunkowanym na szlak sygnałowy PD-L1/PD-1.

Kluczowe kryteria selekcji chorych do badań z randomizacją włączonych do analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Kryteria selekcji chorych do badań RCT włączonych do analizy; ATEZO vs DOC.

	OAK	POPLAR
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat histologicznie lub cytologicznie udokumentowane rozpoznanie NDRP w stadium zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym (tj. chorzy na raka w stadium IIIB niekwalifikujący się do radykalnej radiochemioterapii, w stadium IV lub z nawrotem choroby) przebyte leczenie z wykorzystaniem 1 lub 2 wcześniejszych linii chemioterapii (≥ 1 terapia skojarzona, z udziałem pochodnej platyny): <ul style="list-style-type: none"> progresja choroby w trakcie lub po chemioterapii z udziałem pochodnej platyny, prowadzonej w stadium miejscowo zaawansowanym, nieresekcyjnym/nieoperacyjnym lub przerzutowym NDRP <u>lub</u> nawrót choroby w okresie do 6 miesięcy od leczenia neoadiuwantowego lub adiuwantowego z udziałem pochodnej platyny lub metod skojarzonych (np. radiochemioterapią) z założeniem radykalnym w przypadku pacjentów, u których stwierdzono mutację w genie <i>EGFR</i> lub fuzję w genie <i>ALK</i> – wymaga także progresja w trakcie lub po leczeniu, odpowiednio, inhibitorem kinazy tyrozynowej <i>EGFR</i> lub inhibitorem <i>ALK</i> choroba mierzalna wg kryteriów RECIST, wersja 1.1 stan sprawności ECOG: 0 lub 1 oczekiwane przeżycie ≥ 12 tyg. prawidłowe wyniki badań hematologicznych i czynność narządów krytycznych (Hb $\geq 9,0$ g/dl, PLT $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$, bilirubina $\leq 1,0 \times$ GGN, AST i ALT $\leq 2,5 \times$ GGN, klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min) dostępność reprezentatywnej próbki guza do oznaczenia ekspresji PD-L1 	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat rozpoznanie NDRP, zaawansowanego miejscowo lub przerzutowego (stadium IIIB, IV lub nawrót)[†] przebyta chemioterapia: <ul style="list-style-type: none"> progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu chemioterapią zawierającą związki platyny zaawansowanego miejscowo, nieresekcyjnego/nieoperacyjnego lub przerzutowego NDRP <u>lub</u> nawrót choroby w okresie do 6 miesięcy od leczenia chemioterapią adiuwantową lub neoadiuwantową z udziałem pochodnej platyny[†] choroba mierzalna wg kryteriów RECIST, wersja 1.1 stan sprawności ECOG: 0 lub 1 prawidłowe wyniki badań hematologicznych i czynność narządów krytycznych dostępność próbki guza do oznaczenia ekspresji PD-L1

	OAK	POPLAR
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • aktywne lub nieleczone przerzuty do OUN potwierdzone badaniami obrazowymi (z wyjątkiem pacjentów z leczonymi w przeszłości, bezobjawowymi przerzutami nadnamiotowymi) • dodatni wywiad w zakresie chorób autoimmunologicznych (z wyjątkiem pacjentów ze stabilną, leczoną niedoczynnością tarczycy na tle autoimmunologicznym i kontrolowaną cukrzycą typu I) • zwłóknienie płuc w wywiadzie • aktywne zapalenie wątroby typu B lub C lub gruźlica • istotna medycznie choroba sercowo-naczyniowa • nowotwór złośliwy w okresie do 5 lat przed randomizacją, z wyjątkiem chorób nowotworowych o zaniebdywalnym ryzyku przerzutów odległych lub zgonu, leczonych radykalnie • wcześniejsze leczenie docetakselem, agonistą CD137, anty-CTLA4 lub lekiem ukierunkowanym na szlak sygnałowy PD-L1/PD-1 	<ul style="list-style-type: none"> • aktywne lub nieleczone przerzuty do OUN potwierdzone badaniami obrazowymi† • w wywiadzie: choroby autoimmunologiczne, przewlekłe choroby wirusowe, zapalenie płuc • aktywne zapalenie wątroby typu B lub C • nowotwór złośliwy w okresie do 5 lat przed randomizacją, z wyjątkiem chorób nowotworowych o zaniebdywalnym ryzyku przerzutów odległych lub zgonu, leczonych radykalnie† • wcześniejsze leczenie docetakselem, agonistą CD137, anty-CTLA4 lub lekiem ukierunkowanym na szlak sygnałowy PD-L1/PD-1

† informacje uzupełnione na podstawie rekordu w rejestrze ClinicalTrials.gov (NCT01903993).

Do obu opisywanych badań kwalifikowano wszystkich pacjentów spełniających omówione wyżej kryteria, bez względu na to, czy w próbce guza pobranej od chorego stwierdzono (czy nie stwierdzono) ekspresję PD-L1 oraz niezależnie od stopnia tej ekspresji (tzw. populacja *all comers*). Zarówno w badaniu OAK, jak i w badaniu POPLAR warunkiem kwalifikacji była jednak dostępność przed włączeniem do badania próbki guza adekwatnej do oznaczenia ekspresji PD-L1. Wymóg ten wynikał z predefiniowanej w protokołach obu badań, zaplanowanej analizy wyników w subpopulacjach, w zależności od stopnia ekspresji PD-L1. W tabeli poniżej przedstawiono definicje poszczególnych stopni ekspresji PD-L1 na komórkach TC i IC, przyjmowane w badaniach OAK i POPLAR. Oznaczenia ekspresji PD-L1 dokonywano metodą immunohistochemiczną, przy użyciu testu VENTANA SP142 PD-L1 (Ventana Medical Systems, Inc., Tucson, AZ, USA).

Tabela 10. Kryteria oceny ekspresji PD-L1 stosowane w badaniach RCT włączonych do analizy; ATEZO vs DOC.

Ocena ekspresji PD-L1 na komórkach TC		Ocena ekspresji PD-L1 na komórkach IC	
Wynik	Odsetek komórek wykazujących ekspresję PD-L1	Wynik	Odsetek komórek wykazujących ekspresję PD-L1
TC3	≥50%	IC3	≥10%
TC2	≥5% i <50%	IC2	≥5% i <10%
TC1	≥1% i <5%	IC1	≥1% i <5%
TC0	<1%	IC0	<1%

W kolejnej tabeli przedstawiono definicje poszczególnych subpopulacji, wyodrębnionych w badaniach *OAK* i *POPLAR* względem ekspresji PD-L1, w oparciu o przedstawione wyżej stopnie ekspresji ligandu na komórkach TC i IC.

Tabela 11. Kryteria wyodrębnienia subpopulacji wg ekspresji PD-L1 stosowane w badaniach RCT włączonych do analizy; ATEZO vs DOC.

Subpopulacja wg stopnia ekspresji PD-L1	Odsetek komórek TC i/lub IC wykazujących ekspresję PD-L1
TC3 lub IC3	≥50% TC lub ≥10% IC
TC2/3 lub IC2/3	≥5% TC lub ≥5% IC
TC1/2/3 lub IC1/2/3	≥1% TC lub ≥1% IC
TC0 i IC0	<1% TC i <1% IC

5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W dwóch badaniach włączonych do analizy randomizacji poddano łącznie 1512 wcześniej leczonych chorych na NDRP, z czego 757 osób przypisano do leczenia atezolizumabem i 755 – do leczenia docetakselem. W pierwotnych analizach skuteczności w badaniach *OAK* i *POPLAR* łącznie uwzględniono 1137 pacjentów – 569 w grupach ATEZO i 568 w grupach DOC. Charakterystykę prób uwzględnionych w pierwotnych analizach skuteczności przedstawia Tabela 12.

Odpowiednio do porównywalnych kryteriów włączenia, wyjściowa charakterystyka prób analizowanych w badaniach *OAK* i *POPLAR* była w dużym stopniu zbliżona. Mediana wieku kształtowała się w zakresie 62-64 lat, większość chorych stanowili mężczyźni, a byli lub obecni palacze tytoniu stanowili ok. 80% badanych. W odniesieniu do podtypu histologicznego NDRP, chorzy na raka niepłaskonabłonkowego stanowili większość – odpowiednio 74% i 66% pacjentów w badaniach *OAK* i *POPLAR*. Stan sprawności większości pacjentów, ok. 60% w badaniu *OAK* i blisko 70% w badaniu *POPLAR*, był w tylko nieznacznym stopniu ograniczony objawami choroby (ECOG 1; pozostali pacjenci – ECOG 0).

Znanym, dodatnim statusem mutacji w genie *EGFR* charakteryzowało się ok. 10% chorych w obu badaniach (przy znacznym udziale chorych o nieznanym statusie tej mutacji w badaniu *POPLAR* – 42% chorych; w badaniu *OAK* – ok. 15%). Obecność translokacji EML4-ALK potwierdzono u bardzo niewielkich chorych – 2 osoby w grupie ATEZO badania *OAK* i 3 osoby w grupie DOC badania *POPLAR* (przy wysokim udziale pacjentów, u których ta mutacja nie została oznaczona – ok. 50% próby w badaniu *OAK* i blisko 60% w badaniu *POPLAR*). Zgodnie z kryteriami włączenia do obu badań, pacjenci z wymienionymi mutacjami byli włączani do badań pod warunkiem wcześniejszego przebycia odpowiednich terapii.

Odsetek pacjentów charakteryzujących się najwyższym wyróżnionym stopniem ekspresji PD-L1 na komórkach guza lub komórkach odpornościowych infiltrujących guz (TC3 lub IC3) w badaniach *OAK* i *POPLAR* wynosił 16%. Odsetki chorych spełniających kryteria ekspresji wysokiej lub umiarkowanej (TC2/3 lub IC2/3) również były w tych próbach zbliżone i wynosiły, odpowiednio 31% i 37%. Natomiast udział pacjentów, u których stwierdzono co najmniej niską ekspresję PD-L1 (TC1/2/3 lub IC1/2/3, czyli ekspresja PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek TC lub IC) w badaniu *OAK* był niższy niż w badaniu *POPLAR* – 54% vs 68%, co wskazuje na wyższy w badaniu *POPLAR* odsetek chorych, których zakwalifikowano do grupy TC1 lub IC1. Odpowiednio do tych proporcji, odsetek chorych nie wykazujących ekspresji PD-L1 ani na komórkach TC, ani na komórkach IC (TC 0 i IC 0, czyli ekspresja PD-L1 na $< 1\%$ komórek TC lub IC) był wyższy w badaniu *OAK*; 45% vs 32%.

W obu analizowanych badaniach większość pacjentów (ok. 2/3 prób) przeżyła jedną wcześniejszą chemioterapię choroby zaawansowanej miejscowo lub przerzutowej, przy nieco wyższym odsetku chorych po jednej linii chemioterapii w badaniu *OAK*, niż w badaniu *POPLAR* – odpowiednio 75% vs 66%. Pacjenci, którzy przed włączeniem do badania przeżyli 2 linie chemioterapii stanowili 25% próby *OAK* i 34% próby *POPLAR*.

Tabela 12. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach RCT włączonych do analizy; ATEZO vs DOC.

Charakterystyka	OAK†		POPLAR		
	ATEZO N = 425	DOC N = 425	ATEZO N = 144	DOC N = 143	
Wiek, mediana (zakres) [lata]	63 (33–82)	64 (34–85)	62 (42–82)	62 (36–84)	
Liczba mężczyzn, n (%)	261 (61)	259 (61)	93 (65)	76 (53)	
Rasa biała, n (%)	302 (71)	296 (70)	bd.	bd.	
Palenie tytoniu, n (%)	nigdy	84 (20)	72 (17)	27 (19)	29 (20)
	obecnie	59 (14)	67 (16)	25 (17)	21 (15)
	w przeszłości	282 (66)	286 (67)	92 (64)	93 (65)
Podtyp histologiczny, n (%)	niepłaskonabłonkowy	313 (74)	315 (74)	95 (66)	95 (66)
	płaskonabłonkowy	112 (26)	110 (26)	49 (34)	48 (34)
Stan sprawności wg ECOG, n (%)	0	155 (36)	160 (38)	46 (32) [^]	45 (32) [^]
	1	270 (64)	265 (62)	96 (68) [^]	97 (68) [^]
Status mutacji <i>EGFR</i> , n (%)	dodatni	42 (10)	43 (10)	10 (7*)	8 (6*)
	ujemny	318 (75)	310 (73)	72 (50*)	75 (52*)
	nieznan	65 (15)	72 (17)	61 (42*)	60 (42*)

Charakterystyka	OAK†		POPLAR	
	ATEZO N = 425	DOC N = 425	ATEZO N = 144	DOC N = 143
Thr790Met	bd.	bd.	1 (1*)	0 (0*)
Status translokacji EML4-ALK, n (%)	dodatni	2 (<1)	0 (0*)	3 (2*)
	ujemny	223 (52)	201 (47)	61 (42*)
	nieznany	200 (47)	224 (53)	83 (58*)
Status mutacji KRAS, n (%)	dodatni	26 (6)	33 (8)	14 (10*)
	ujemny	99 (23)	104 (24)	28 (19*)
	nieznany	300 (71)	288 (68)	102 (71*)
Stopień ekspresji PD-L1 na komórkach odpornościowych infiltrujących guz (IC)‡, n (%)	0 (<1%)		62 (43)	63 (44)
	1 (≥1% i <5%)		53 (37)	54 (38)
	2 (≥5% i <10%)	bd.	19 (13)	18 (13)
	3 (≥10%)	bd.	10 (7)	8 (6)
Stopień ekspresji PD-L1 na komórkach guza (TC)‡, n (%)	0 (<1%)		96 (67)	82 (57)
	1 (≥1% i <5%)		19 (13)	21 (15)
	2 (≥5% i <50%)	bd.	14 (10)	25 (18)
	3 (≥50%)	bd.	15 (10)	15 (11)
Podgrupy wg stopnia ekspresji PD-L1‡, n (%)	TC3 lub IC3	72 (17)	65 (15)	24 (17*)
	TC2/3 lub IC2/3	129 (30)	136 (32)	50 (35*)
	TC1/2/3 lub IC1/2/3	241 (57)	222 (52)	93 (65*)
	TC0 i IC0	180 (42)	199 (47)	51 (35*)
	niemożliwy do oceny	4 (1*)	4 (1*)	0*
Liczba wcześniejszych terapii raka miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, n (%)	1	320 (75)	320 (75)	93 (65)
	2	105 (25)	105 (25)	51 (35)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

† charakterystykę wyjściową w publikacji podano dla grupy pierwszych 850 chorych poddanych randomizacji (populacja ITT w pierwotnej analizie skuteczności); nie podano charakterystyki wszystkich randomizowanych pacjentów (N = 1225), którzy zostaną uwzględnieni we wtórnej analizie skuteczności;

‡ oznaczenie metodą immunohistochemiczną, test VENTANA SP142 PD-L1 (Ventana Medical Systems, Inc., Tucson, AZ, USA);

^ podano dla N = 142.

Rozpatrując wyjściowe zrównoważenie czynników rokowniczych pomiędzy grupami ATEZO a DOC można stwierdzić, że w wyniku randomizacji w badaniu OAK uzyskano grupy bardzo dobrze zbalansowane pod względem każdej z podanych cech demograficznych lub klinicznych. W badaniu POPLAR

do grupy ATEZO przypisano o 11% więcej pacjentów płci męskiej niż do grupy DOC, natomiast pozostałe charakterystyki wyjściowe były dobrze zbilansowane.

5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

Terapie przypisywane w randomizacji

W dwóch analizowanych badaniach z randomizacją (OAK, POPLAR) chorych poddano randomizacji do jednej z dwóch następujących grup: eksperymentalnej – w której stosowano atezolizumab (ATEZO) lub kontrolnej – w której stosowano standardową chemioterapię docetakselem (DOC).

W grupach eksperymentalnych (ATEZO) w obu badaniach pacjentom podawano dożylnie atezolizumab w monoterapii, w stałej dawce 1200 mg, co 3 tygodnie. Leczenie atezolizumabem było kontynuowane, dopóki pacjent odnosił korzyść z terapii w ocenie badacza (także po wystąpieniu progresji guza wg RECIST), w tym jeżeli nie doszło do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

W grupach kontrolnych (DOC) stosowano dożylnie wlewy docetakselu w dawce 75 mg/m² pc., co 3 tygodnie, do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Zmiana leczenia z DOC na ATEZO w ramach badania (*cross-over*) nie była dozwolona.

Szczegółowo kluczowe cechy porównywanych interwencji, podane w publikacjach z badań OAK i POPLAR zestawiono poniżej w tabeli.

Tabela 13. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniach RCT włączonych do analizy – schemat dawkowania i zasady kontynuacji terapii; ATEZO vs DOC.

Grupa	OAK	POPLAR
ATEZO	<p>schemat podawania: atezolizumab i.v. w stałej dawce 1200 mg, co 3 tygodnie</p> <p>kontynuacja terapii: leczenie było prowadzone do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub progresji choroby, ale mogło być kontynuowane także po progresji – dopóki w ocenie badacza pacjent odnosił korzyść z terapii</p>	<p>schemat podawania: atezolizumab i.v. w stałej dawce 1200 mg, co 3 tygodnie, w 1. dniu każdego 3-tyg. cyklu</p> <p>kontynuacja terapii: leczenie było prowadzone tak długo, jak długo w ocenie badacza pacjent odnosił korzyść z terapii (brak nieakceptowanej toksyczności lub pogorszenia objawowego związanego z progresją choroby, stwierdzone w wyniku zintegrowanej oceny danych radiograficznych, biopsyjnych – jeśli dostępne – i klinicznych) i zgadzał się na jej kontynuację</p>
DOC	<p>schemat podawania: docetaksel i.v., w dawce 75 mg/m², co 3 tygodnie</p> <p>kontynuacja terapii: do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności</p> <p>opcja cross-over: nie</p>	<p>schemat podawania: docetaksel i.v., w dawce 75 mg/m², co 3 tygodnie, w 1. dniu każdego 3-tyg. cyklu</p> <p>kontynuacja terapii: do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności</p>

Grupa	OAK	POPLAR
		opcja <i>cross-over</i> : nie

W momencie odcięcia danych do pierwotnych analiz skuteczności mediana czasu trwania leczenia atezolizumabem w obu badaniach OAK i POPLAR była wyższa (odpowiednio 3,4 mies. i 3,7 mies.) od mediany czasu trwania terapii docetakselem (2,1 mies. w każdym z badań). Wartości median, wraz z zakresami, zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniach RCT włączonych do analizy – czas trwania leczenia; ATEZO vs DOC.

Grupa	OAK	POPLAR
ATEZO	mediana: 3,4 mies. zakres: 0 – 26 mies.	mediana: 3,7 mies. zakres: 0 – 19
DOC	mediana: 2,1 mies. zakres: 0 – 23 mies.	mediana: 2,1 mies. zakres: 0 – 17 mies.

Leczenie po progresji

Leczenie atezolizumabem po progresji kontynuowano u 40% pacjentów w grupie ATEZO w badaniu OAK (mediana liczby cykli podanych po progresji: 3; zakres: 1-34) i również u 40% chorych w grupie ATEZO w badaniu POPLAR (Mazieres 2016a).

Leczenie stosowane po ukończeniu terapii ocenianych w badaniu (kolejne linie)

W każdym z analizowanych badań podano szczegółowe informacje dotyczące kolejnych linii terapii, stosowanych w porównywanych grupach pacjentów po zakończeniu leczenia ocenianego w badaniu (atezolizumabu lub docetakselu).

Najważniejsze dane dotyczące leczenia w okresie *follow-up* zawiera Tabela 15.

Tabela 15. Kolejne linie leczenia stosowane w okresie *follow-up* w badaniach RCT włączonych do analizy; ATEZO vs DOC.

Leki zastosowane w okresie <i>follow-up</i> †, n (%)	OAK		POPLAR	
	ATEZO N = 425	DOC N = 425	ATEZO N = 144	DOC N = 143
pacjenci, u których zastosowano ≥1 terapię w okresie <i>follow-up</i>	206 (48,5)	192 (45,2)	58 (40,3)	59 (41,3)
chemioterapia	176 (41,4)	131 (30,8)	54 (37,5)	46 (32,2)
docetaksel	110 (25,9)	10 (2,4)	39 (27,1)	2 (1,4)
karboplatyna	35 (8,2)	29 (6,8)	8 (5,6)	9 (6,3)

Leki zastosowane w okresie <i>follow-up</i> †, n (%)	OAK		POPLAR	
	ATEZO N = 425	DOC N = 425	ATEZO N = 144	DOC N = 143
gemcytabina [chlorowodorek gemcytabiny]	24 (5,6) [17 (4,0)]	38 (8,9) [20 (4,7)]	12 (8,3) [^]	24 (16,8) [^]
winorelbina [winian winorelbiny]	18 (4,2) [15 (3,5)]	22 (5,2) [22 (5,2)]	4 (2,8) [§]	16 (11,2) [§]
pemetreksed [sól sodowa pemetreksedu]	15 (3,5) [7 (1,6)]	22 (5,2) [8 (1,9)]	6 (4,2) ^ε	9 (6,3) ^ε
paklitaksel	20 (4,7)	12 (2,8)	4 (2,8)	5 (3,5)
leczenie celowane	63 (14,8)	66 (15,5)	17 (11,8)	21 (14,7)
erlotynib [chlorowodorek erlotynibu]	18 (4,2) [14 (3,3)]	20 (4,7) [27 (6,4)]	8 (5,6) [‡]	13 (9,1) [‡]
bewacyzumab	9 (2,1)	9 (2,1)	1 (0,7)	0
afatynib	5 (1,2)	6 (1,4)	1 (0,7)	2 (1,4)
ramucyrumab	6 (1,4)	1 (0,2)	2 (1,4)	0
ozymertynib	1 (0,2)	5 (1,2)	0	0
gefitynib	3 (0,7)	2 (0,5)	3 (2,1)	1 (0,7)
certynib	2 (0,5)	0	1 (0,7)	1 (0,7)
immunoterapia	19 (4,5)	73 (17,2)	0	7 (4,9)
niwolumab	16 (3,8)	58 (13,6)	0	3 (2,1)
durwalumab (MEDI4736)	0	8* (1,9*)	0	1 (0,7)
L-DOS47	2 (0,5)	3 (0,7)	0	0
pembrolizumab (lambrolizumab)	0	4 (0,9)	0	1 (0,7)
ipilimumab	0	2 (0,5)	0	0
RO6958688	1 (0,2)	0	0	0
tremelimumab	0	1 (0,2)	0	0
atezolizumab	0	0	0	2 (1,4)
AM0010 (pegylowana rekombinowana ludzka IL-10)	0	0	0	1 (0,7)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

† do tabeli powyżej ekstrahowano dane dotyczące terapii stosowanych najczęściej w danej kategorii: chemioterapii – u $\geq 4\%$ w ≥ 1 z grup badania OAK lub POPLAR; leczenia celowanego – u $\geq 1\%$ w ≥ 1 z grup badania OAK lub POPLAR; immunoterapii – podano wszystkie wystąpienia; pełne dane dotyczące wszystkich chemioterapeutyków i leków celowanych stosowanych w okresie *follow-up* są dostępne w publikacjach źródłowych;

[^] „gemcytabina” lub „chlorowodorek gemcytabiny”;

[‡] „erlotynib” lub „chlorowodorek erlotynibu”;

[§] „winorelbina” lub „winian winorelbiny”;

^ε „pemetreksed” lub „sól sodowa pemetreksedu”.

U pacjentów leczonych w badaniach OAK i POPLAR kolejną, co najmniej jedną linię terapii systemowej w okresie *follow-up* zastosowano u, odpowiednio, 47% i 41% pacjentów włączonych do pierwotnych analiz skuteczności. Odsetki chorych leczonych w kolejnych liniach były zbliżone w grupach ATEZO i DOC.

W obu badaniach najczęściej w okresie *follow-up* stosowano chemioterapię cytotoksyczną (ok. 30-40%), nieco częściej w grupie ATEZO niż w grupie DOC. U chorych, którzy w ramach badania stosowali atezolizumab w kolejnych liniach najczęściej stosowanym lekiem był docetaksel (26% w badaniu OAK i 27% w badaniu POPLAR), a w grupie DOC – gemcytabina, karboplatyna i winorelbina. Terapie ukierunkowane molekularnie stosowane były u 15% chorych w badaniu OAK i u 13% chorych w badaniu

POPLAR, z porównywalną częstością w grupach ATEZO i DOC; najczęściej stosowanym lekiem celowanym był erlotynib.

Leki sklasyfikowane jako immunoterapeutyki ogółem częściej stosowano u pacjentów leczonych w badaniu *OAK*, w porównaniu do badania *POPLAR*; 10,8% vs 2,4%. Ponadto w obu badaniach częstość stosowania immunoterapii w okresie *follow-up* była wyraźnie wyższa w grupach DOC względem grup ATEZO (17,2% vs 4,5% – *OAK*; 4,9% vs 0 – *POPLAR*). Najczęściej stosowanym immunoterapeutykiem był w obu badaniach niwolumab, odnotowano również rzadsze stosowanie innych leków oddziałujących na szlak sygnałowy PD-L1/PD-1 – durwalumabu i pembrolizumabu. Ponadto w badaniu *POPLAR*, pomimo zakazu *cross-over*, u 2 pacjentów z grupy DOC (1,4%) zastosowano w dalszych liniach leczenia atezolizumab.

5.4 Heterogeniczność metodologiczna i kliniczna

Dwa badania z randomizacją włączone do analizy (*OAK* i *POPLAR*), w zakresie porównania atezolizumabu z docetakselem nie wykazują znaczącej **heterogeniczności metodologicznej**:

- W każdym z badań alokacja do grup ATEZO i DOC została przeprowadzona w procedurze randomizacji, badania były prowadzone w schemacie porównania grup równoległych, nie stosowano podwójnego zaślepienia, a wyniki analizowano w populacjach ITT oraz subpopulacjach wyodrębnionych odpowiednio do stopnia ekspresji PD-L1 (przy czym w obu badaniach poszczególne stopnie ekspresji definiowano w jednakowy sposób, na podstawie wyników oznaczenia ekspresji PD-L1 na komórkach TC i IC tą samą metodą). Obie próby zostały zaprojektowane do wykazania przewagi klinicznej (*superiority*) ATEZO nad DOC.
- W odniesieniu do etapu zaawansowania badań klinicznych nad produktem leczniczym badanie *POPLAR* poprzedzało badanie *OAK* – są to, odpowiednio, badania II i III fazy. Różnica ta nie wpłynęła jednak na zróżnicowanie poziomu wiarygodności zastosowanych schematów badawczych, znajdując wyraz wyłącznie w mniejszej liczebności próby *POPLAR* (287 vs 850 pacjentów w pierwotnej analizie skuteczności), co wiąże się również z mniejszą liczbą ośrodków i krajów, w których prowadzono to badanie. Wyniki badania *OAK* charakteryzują się zatem wyższą precyzją i wiarygodnością zewnętrzną niż wyniki badania *POPLAR*. W metaanalizie większa liczebność próby *OAK* zostanie odzwierciedlona większą wagą wyników tego badania.

Rozpatrywane badania nie wykazują również istotnej **heterogeniczności klinicznej**:

- Do obu prób włączano dorosłych chorych z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w stopniu miejscowo zaawansowanym – IIIB, niekwalifikującym się do leczenia radykalnego, przerzutowym – IV lub w nawrocie, po przebytych leczeniu z wykorzystaniem co najmniej jednej linii chemioterapii – paliatywnej albo neo-/adiuwantowej, prowadzonej z założeniem radykalnym, jeżeli po leczeniu wstępnym lub uzupełniającym doszło do szybkiej (do 6 miesięcy) progresji, z chorobą mierzalną, w stanie sprawności ECOG 0 lub 1.
- W opisanych w publikacji kryteriach włączenia do badania *POPLAR* nie wskazano, w przeciwieństwie do badania *OAK*, maksymalnej dopuszczalnej liczby wcześniejszych linii chemioterapii, ale z podanej charakterystyki wyjściowej próby wynika, że – tak samo jak w badaniu *OAK* – u żadnego z pacjentów liczba ta nie przekroczyła 2.
- Zastosowane kryteria wykluczenia również były wysoce zbliżone w obu badaniach.
- W odniesieniu do charakterystyki wyjściowej, różnice pomiędzy próbami *OAK* i *POPLAR* dotyczyły jedynie dwóch parametrów: proporcji pacjentów, u których stwierdzono/nie stwierdzono co najmniej niskiej ekspresji PD-L1 na komórkach TC lub IC (odsetek chorych sklasyfikowanych w podgrupie „TC 0 i IC 0” wyższy o 13 p.p. w próbie *OAK*) oraz proporcji pacjentów po przebyciu 1 lub 2 wcześniejszych chemioterapii (odsetek chorych po 2 liniach chemioterapii o 9 p.p. wyższy w próbie *POPLAR*). Z uwagi na nieznaczną wielkość opisanych różnic (ok. 10 p.p.) i ich przeciwstawne działanie (wyższy udział chorych nie wykazujący nawet minimalnej ekspresji PD-L1 może zmniejszać efekt ATEZO w badaniu *OAK*, a wyższy odsetek pacjentów po 2 liniach CTH może zmniejszać efekt ATEZO w badaniu *POPLAR*) stwierdzono, że różnice te nie ograniczają możliwości przeprowadzenia wiarygodnej metaanalizy, a decyzja o wyborze modelu *fixed* lub *random* powinna w tym przypadku wynikać z oceny heterogeniczności statystycznej.
- Oba rozpatrywane badania są identyczne pod względem charakterystyki porównywanych interwencji i definicji najważniejszych ocenianych punktów końcowych. W każdym z badań pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiło przeżycie całkowite (OS).
- Analizę skuteczności w badaniu *OAK* przeprowadzono w okresie obserwacji nieznacznie dłuższym, niż w badaniu *POPLAR* – odpowiednio po upływie co najmniej 19 i 13 miesięcy od randomizacji ostatniego pacjenta włączonego do analizy. W związku z tym także mediana czasu obserwacji pacjentów w dniu odcięcia wyników do analizy pierwotnej była dłuższa w badaniu *OAK* – 21 vs 15 miesięcy. Niemniej dla badania *POPLAR* dostępne są także wyniki analizy zaktualizowanej, przeprowadzonej po upływie 20 miesięcy od randomizacji ostatniego pacjenta – czyli w okresie bardzo zbliżonym do okresu obserwacji w pierwotnej analizie z badania *OAK*.

W metaanalizie wpływ zróżnicowania okresu obserwacji w analizie pierwotnej (opublikowanej w postaci pełnotekstowych artykułów) na wyniki będzie badany w analizie wrażliwości.

W analizie wyników, w decyzjach dotyczących wykonania metaanalizy w ramach poszczególnych punktów końcowych, kierowano się powyższymi wnioskami dotyczącymi heterogeniczności metodologicznej i klinicznej oraz wynikami testu heterogeniczności statystycznej.

5.5 Skuteczność kliniczna

Definicje punktów końcowych

Ocena skuteczności leczenia w badaniach *OAK* i *POPLAR* oparta była w pierwszym rzędzie na istotnym klinicznie punkcie końcowym – ocenie całkowitego przeżycia (*OS* – *overall survival*). Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności obejmowały przeżycie bez progresji (*PFS* – *progression-free survival*), obiektywną odpowiedź na leczenie (*ORR* – *objective response rate*) i czas trwania odpowiedzi na leczenie (*DoR* – *duration of response*). Wyniki zorientowane na pacjenta (*PROs* – *patient-reported outcomes*) oceniono w badaniu *OAK*, ramach analiz dodatkowych.

Szczegółowe informacje dotyczące definicji i sposobu oceny poszczególnych punktów końcowych skuteczności w badaniach *OAK* i *POPLAR* zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 16). W obu analizowanych badaniach przyjmowano standardowe definicje *OS*, *PFS*, *ORR* i *DoR*. Oceny guza, pod kątem stwierdzenia odpowiedzi, stabilizacji choroby lub progresji, dokonywano wg klasycznych kryteriów *RECIST* (wersja 1.1), a w badaniu *POPLAR* także w oparciu o kryteria zmodyfikowane w sposób pozwalający uwzględnić nietypowe wzorce odpowiedzi guza nowotworowego na immunoterapię (*imRECIST* – *immune-modified RECIST criteria*). W ramach oceny *PROs* w badaniu *OAK* analizie poddano czas do pogorszenia objawowego (*EORTC-QLQ-LC13*), ogólny stan zdrowia i jakość życia (*EORTC QLQ-C30*) oraz objawy typowe dla raka płuca i leczenia stosowanego w raku płuca (*EORTC QLQ-LC13*).

Zastosowane w obu badaniach kryteria oceny guza *RECIST* v1.1, *imRECIST* oraz kwestionariusze i skale zastosowane w ocenie *PROs* (badanie *OAK*) przedstawiono w załączniku xxx.

Tabela 16. Zestawienie definicji i sposobu oceny punktów końcowych skuteczności ocenianych w badaniach RCT włączonych do analizy; ATEZO vs DOC.

Punkt końcowy	OAK	POPLAR
Przeżycie całkowite (OS – overall survival)	<p>Czas od oceny wyjściowej (randomizacja) do zgonu bez względu na przyczynę.†</p> <p>Obserwacja statusu przeżycia była dokonywana w okresie przyjmowania leczenia w badaniu oraz co 3 miesiące po zakończeniu leczenia. Obserwacje pacjentów, u których nie raportowano zgonu w okresie objętym analizą były ucinane (cenzorowane) w momencie ostatniego potwierdzenia przeżycia. Pacjenci, u których nie były dostępne wyniki obserwacji byli cenzorowani w 1. dniu po dacie randomizacji.</p>	<p>Czas od randomizacji do zgonu.</p> <p>Obserwacje pacjentów, u których nie raportowano zgonu w okresie objętym analizą były ucinane (cenzorowane) w momencie ostatniego potwierdzenia przeżycia. Pacjenci, u których nie były dostępne wyniki obserwacji byli cenzorowani w 1. dniu po dacie randomizacji.</p>
Przeżycie bez progresji (PFS – progression-free survival)	<p>Czas od oceny wyjściowej (randomizacja) do udokumentowanej progresji choroby lub zgonu bez względu na przyczynę.†</p> <p>Ocena progresji była wykonywana przez badacza (investigator-assessed PFS), wg kryteriów RECIST v1.1. Analizy PFS dokonywano metodami takimi samymi, jak w przypadku OS.</p>	<p>Czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia progresji choroby wg RECIST v1.1 lub zgonu – bez względu na przyczynę.</p> <p>Ocena była wykonywana przez badacza (investigator-assessed PFS). Obserwacje pacjentów, u których nie raportowano zgonu ani progresji w okresie objętym analizą były ucinane (censored) w momencie ostatniej oceny guza. Pacjenci, u których nie były dostępne wyniki obserwacji byli cenzorowani w 1. dniu po dacie randomizacji.</p> <p>Dodatkowo u pacjentów w grupie ATEZO dokonano oceny tego punktu końcowego z uwzględnieniem nieklasycznych wzorców odpowiedzi obserwowanych u chorych poddawanych immunoterapii, wg odpowiednio zmodyfikowanej skali RECIST – imRECIST (immune-modified RECIST).</p>
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR – objective response rate)	<p>Odsetek pacjentów, u których wystąpiła obiektywna odpowiedź na leczenie (tj. odpowiedź całkowita lub częściowa) wg RECIST v1.1.</p> <p>Oceny guza dokonywano wyjściowo, co 6 tygodni do 36 tygodnia, a następnie co 9 tygodni. Ocenę kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, bez względu na to, czy leczenie było kontynuowane. W przypadku chorych leczonych atezolizumabem, kontynuujących leczenie po progresji, ocenę guza prowadzono do momentu zakończenia leczenia.</p>	<p>Odsetek pacjentów, u których wystąpiła obiektywna odpowiedź na leczenie (tj. odpowiedź całkowita lub częściowa). Ocena była dokonywana przez badacza (investigator-assessed objective response rate), wg kryteriów RECIST v1.1.</p> <p>Oceny guza dokonywano przy użyciu badań obrazowych, wyjściowo, co 6 tygodni do 36 tygodnia od dnia randomizacji, a następnie co 9 tygodni (zakres: 8-10 tyg.). Ocenę kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, bez względu na to, czy leczenie było kontynuowane. W przypadku chorych leczonych atezolizumabem, kontynuujących leczenie po progresji, ocenę guza prowadzono do momentu zakończenia leczenia.</p> <p>Dodatkowo u pacjentów w grupie ATEZO dokonano oceny tego punktu końcowego z uwzględnieniem nieklasycznych wzorców odpowiedzi obserwowanych u chorych poddawanych immunoterapii, wg odpowiednio zmodyfikowanej skali RECIST – imRECIST.</p>
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR – duration of response)	<p>Czas od wystąpienia pierwszej obiektywnej odpowiedzi na leczenie (CR lub PR) do progresji choroby lub zgonu.†</p> <p>Analizy czasu trwania odpowiedzi dokonywano metodami takimi samymi, jak w przypadku OS. DoR oceniano wyłącznie w grupie chorych, u których wystąpiła obiektywna odpowiedź na leczenie (responders).</p>	<p>Czas od pierwszego wystąpienia obiektywnej odpowiedzi do progresji choroby wg kryteriów RECIST v1.1 lub zgonu z dowolnej przyczyny.</p> <p>Ocena była dokonywana przez badacza (investigator-assessed duration of response). DoR oceniano wyłącznie w grupie chorych, u których wystąpiła obiektywna (tj. całkowita lub częściowa) odpowiedź na leczenie (responders). Pacjenci, dla których</p>

Punkt końcowy	OAK	POPLAR
<p>Wyniki zorientowane na pacjenta (PROs – <i>patient-reported outcomes</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Czas do pogorszenia objawowego (TTD – <i>time to deterioration</i>)</u> – ocena w kwestionariuszu EORTC-QLQ-LC13, dokonywana w 1. dniu każdego cyklu do zakończenia leczenia; zakres wyników: 0-100 pkt, wyższy wynik oznacza większe obciążenie objawami; minimalne pogorszenie istotne klinicznie (MCID) zdefiniowano jako wzrost wyniku o ≥ 10 punktów[†]; • <u>Ogólna ocena stanu zdrowia i jakości życia</u> – ocena w skalach EORTC QLQ-C30, dokonywana w 1. dniu każdego cyklu do zakończenia leczenia i w 6. tyg. po progresji; zakres wyników (po przeskalowaniu): 0-100 pkt, niższy wynik oznacza pogorszenie lub większe nasilenie objawów, a wyższy – poprawę funkcjonowania pacjenta lub mniejsze nasilenie objawów; nie określono MCID[†] • <u>Ocena objawów typowych dla raka płuca i leczenia stosowanego w raku płuca</u> – ocena w skalach EORTC QLQ-LC13, dokonywana w 1. dniu każdego cyklu do zakończenia leczenia i w 6. tyg. po progresji; zakres wyników (po przeskalowaniu): 0-100, wyższy wynik oznacza większe nasilenie objawów; w badaniu OAK nie określono MCID^{†‡} 	<p>wyniki oceny guza w okresie obserwacji nie były dostępne uznawano za chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie (<i>non-responders</i>). Obserwacje pacjentów, w przypadku których po pierwszym wystąpieniu odpowiedzi nie były dostępne wyniki kolejnych ocen guza były cenzorowane w 1. dniu po dacie pierwszego wystąpienia odpowiedzi całkowitej lub częściowej.</p> <p style="text-align: center;">-</p>

[†] informacje uzupełnione na podstawie rekordu badania OAK w rejestrze ClinicalTrials.gov (NCT02008227);

[‡] dodatkowe informacje dotyczące oceny MCID dla tego kwestionariusza, pochodzące z piśmiennictwa zamieszczono w załączniku zawierającym opisy skal (załącznik 15.3).

W obu rozpatrywanych badaniach istotnym elementem oceny skuteczności atezolizumabu, analizowanym w ramach oceny pierwszorzędowej (*co-primary endpoint*) było potwierdzenie wydłużenia OS także w subpopulacji pacjentów wykazujących ekspresję PD-L1 na co najmniej 1% komórek guza (TC) lub komórek infiltrujących guza (IC), tj. TC1/2/3 lub IC1/2/3. Wyniki dla OS, PFS i ORR prezentowano także dla subpopulacji chorych, wykazujących ekspresję PD-L1 w stopniu co najmniej umiarkowanym (TC2/3 lub IC2/3) lub wysokim (TC3 lub IC3), a także w subpopulacji chorych, u których nie stwierdzono ekspresji PD-L1 (TC0 i IC0).

5.5.1 Przeżycie całkowite (OS)

Analiza w populacji ITT

Przeżycie całkowite oceniono w badaniach *OAK* i *POPLAR*, jako pierwszorzędowy punkt końcowy. Wyniki badania *OAK* dostępne były dla analizy pierwotnej (okres obserwacji: co najmniej 19 miesięcy), a z badania *POPLAR* – zarówno z analizy pierwotnej (co najmniej 13 miesięcy), jak i zaktualizowanej (co najmniej 20 miesięcy). W tabeli poniżej zebrano wyniki uzyskane w populacjach ITT włączonych badań.

Tabela 17. Przeżycie całkowite (OS) w populacji ITT; ATEZO vs DOC.

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	N	ATEZO			DOC			HR (95% CI)	
			n (%) zgonów	K-M OS [%]	Mediana (95% CI) [mies.]	N	n (%) zgonów	K-M OS [%]		Mediana (95% CI) [mies.]
<i>OAK</i> (Rittmeyer 2017)	min. 19	425	271 (63,8*)	12 m: 55 18 m: 40	13,8 (11,8; 15,7)	425	298 (70,1*)	12 m: 41 18 m: 27	9,6 (8,6; 11,2)	0,73 (0,62; 0,87) p = 0,0003
<i>POPLAR</i> (Fehrenbacher 2016)	min. 13	144	78 (54,2*)	bd.	12,6 (9,7; 16,4)	143	95 (66,4*)	bd.	9,7 (8,6; 12,0)	0,73 (0,53; 0,99) p = 0,040
<i>POPLAR</i> (Smith 2016, Mazieres 2016b)†	min. 20	144	bd.	bd.	12,6 (9,7; 16,0)	143	bd.	bd.	9,7 (8,6; 12,0)	0,69 (0,52; 0,92) p = 0,011

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

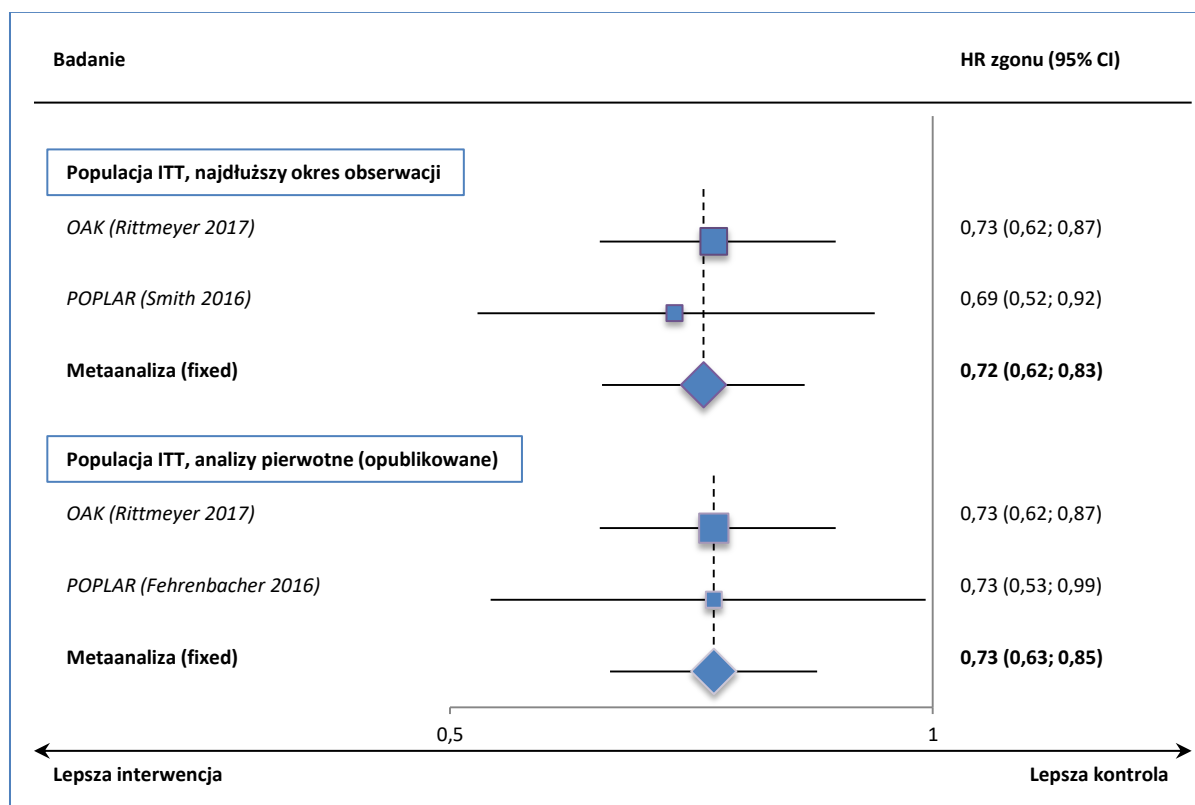
† doniesienia konferencyjne.

W analizowanych okresach czasu odsetek chorych, u których doszło do zgonu był niższy wśród chorych leczonych atezolizumabem w porównaniu do leczonych docetakselem, w badaniu *OAK* (63,8% vs 70,1% po min. 19 mies.), a także w badaniu *POPLAR* (54,2% vs 66,4% po min. 13 mies.). Roczne przeżycie całkowite, estymowane funkcją Kaplana-Meiera w badaniu *OAK* wyniosło 55% i 41%, odpowiednio w grupach ATEZO i DOC. Analogiczny wskaźnik dla 18 miesięcy wyniósł 40% w grupie ATEZO i 27% w grupie DOC.

W obu badaniach włączonych do analizy mediana przeżycia całkowitego była wyższa u pacjentów leczonych atezolizumabem w porównaniu do grup leczonych docetaksem; odpowiednio 13,8 vs 9,6 mies. w badaniu *OAK* oraz 12,6 vs 9,7 mies. w badaniu *POPLAR* (w obu dostępnych okresach obserwacji). W każdym z badań ryzyko zgonu u pacjentów przyjmujących atezolizumab zostało istotnie statystycznie zmniejszone w porównaniu do ryzyka u chorych stosujących docetaxel, o 27-31% (wartości HR w zakresie od 0,69 do 0,73).

Na wykresie poniżej przedstawiono wyniki metaanalizy przeżycia całkowitego u chorych leczonych ATEZO lub DOC w łącznej populacji badań z randomizacją *OAK* i *POPLAR*. Jako podstawową przeprowadzono metaanalizę wyników uzyskanych w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, natomiast w analizie wrażliwości do metaanalizy włączono wyniki analiz pierwotnych, które zostały opublikowane w pełnotekstowych publikacjach.

Wykres 3. Metaanaliza przeżycia całkowitego (OS) w populacji ITT; ATEZO vs DOC (*OAK*, *POPLAR*).



Metaanaliza całkowitego przeżycia w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji (19-20 mies.) wykazała istotne zmniejszenie ryzyka zgonu u pacjentów otrzymujących atezolizumab, o 28% w porównaniu do chorych leczonych docetaksem: HR = 0,72 (95% CI: 0,62; 0,83), $p < 0,0001$. Biorąc pod uwagę wielkość zmniejszenia ryzyka różnica jest istotna klinicznie. W obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych (ang. *fixed*) z uwagi na brak istotnej heterogeniczności analizowanych danych ($p = 0,7392$ dla testu Q, statystyka $I^2 = 0,0\%$).

Analiza wrażliwości wykazała, że uwzględnienie wyłącznie wyników analiz pierwotnych, zawartych w pełnotekstowych publikacjach nie zmienia istotnie wyników liczbowych ani wniosku z metaanalizy: HR = 0,73 (95% CI: 0,63; 0,85), $p < 0,0001$; model efektów stałych ($p = 1,0000$ dla testu Q, statystyka $I^2 = 0,0\%$).

Odrębne wykresy typu *forest plot* dla każdej wykonanej metaanalizy zamieszczono w załączniku 15.1

Analiza w subpopulacjach względem stopnia ekspresji PD-L1

W obu badaniach włączonych do analizy przeprowadzono zaplanowaną protokołem ocenę całkowitego przeżycia w subpopulacjach wyodrębnionych względem stopnia ekspresji PD-L1 na komórkach TC lub IC. Wyniki oceny OS w subpopulacji „TC1/2/3 lub IC1/2/3” stanowiły pierwszorzędowy punkt końcowy (poza wynikami w populacji ITT, tzw. *co-primary endpoint*) badań OAK i POPLAR. Wyniki badania OAK dostępne były dla analizy pierwotnej (okres obserwacji: co najmniej 19 miesięcy), a z badania POPLAR – zarówno z analizy pierwotnej (co najmniej 13 miesięcy), jak i zaktualizowanej (co najmniej 20 miesięcy). Dane zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 18. Przeżycie całkowite (OS) w subpopulacjach względem stopnia ekspresji PD-L1; ATEZO vs DOC.

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	N	n (%) zgonów	ATEZO		N	n (%) zgonów	DOC		HR (95% CI)
				K-M OS [%]	Mediana (95% CI) [mies.]			K-M OS [%]	Mediana (95% CI) [mies.]	
Subpopulacja TC1/2/3 lub IC1/2/3										
OAK (Rittmeyer 2017)	min. 19	241	151 (62,7*)	12 m: 58 18 m: 44	15,7 (12,6; 18,0)	222	149 (67,1*)	12 m: 43 18 m: 29	10,3 (8,8; 12,0)	0,74 (0,58; 0,93) p = 0,0102
POPLAR (Fehrenbacher 2016)	min. 13	93	bd.	bd.	15,5 (11,0; NE)	102	bd.	bd.	9,2 (7,3; 12,8)	0,59 (0,40; 0,85) p = 0,005
POPLAR (Smith 2016†)	min. 20	93	bd.	bd.	15,1 (bd.)	102	bd.	bd.	9,2 (bd.)	0,59 (0,41; 0,83) p = 0,003
Subpopulacja TC2/3 lub IC2/3										
OAK (Rittmeyer 2017)	min. 19	129	bd.	12 m: 61 18 m: 46	16,3 (13,3; 20,1)	136	bd.	12 m: 45 18 m: 29	10,8 (8,8; 12,7)	0,67 (0,49; 0,90) p = 0,0080
POPLAR (Fehrenbacher 2016)	min. 13	50	bd.	bd.	15,1 (8,4; NE)	55	bd.	bd.	7,4 (6,0; 12,5)	0,54 (0,33; 0,89) p = 0,014
POPLAR (Smith 2016†)	min. 20	50	bd.	bd.	15,1 (bd.)	55	bd.	bd.	7,4 (bd.)	0,50 (0,31; 0,80) p = 0,003

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	ATEZO				DOC				HR (95% CI)
		N	n (%) zgonów	K-M OS [%]	Mediana (95% CI) [mies.]	N	n (%) zgonów	K-M OS [%]	Mediana (95% CI) [mies.]	
Subpopulacja TC3 lub IC3										
<i>OAK</i> (Rittmeyer 2017)	min. 19	72	bd.	12 m: 69 18 m: 58	20,5 (17,5; NE)	65	bd.	12 m: 35 18 m: 19	8,9 (5,6; 11,6)	0,41 (0,27; 0,64) p < 0,0001
<i>POPLAR</i> (Fehrenbacher 2016)	min. 13	24	bd.	bd.	15,5 (9,8; NE)	23	bd.	bd.	11,1 (6,7; 14,4)	0,49 (0,22; 1,07) p = 0,068
<i>POPLAR</i> (Smith 2016†)	min. 20	24	bd.	bd.	NR (bd.)	23	bd.	bd.	11,1 (bd.)	0,45 (0,22; 0,95) p = 0,033
Subpopulacja TC0 i IC0										
<i>OAK</i> (Rittmeyer 2017)	min. 19	180	bd.	12 m: 51 18 m: 36	12,6 (9,6; 15,2)	199	bd.	12 m: 40 18 m: 25	8,9 (7,7; 11,5)	0,75 (0,59; 0,96) p = 0,0215
<i>POPLAR</i> (Fehrenbacher 2016)	min. 13	51	bd.	bd.	9,7 (6,7; 12,0)	41	bd.	bd.	9,7 (8,6; 12,0)	1,04 (0,62; 1,75) p = 0,871
<i>POPLAR</i> (Smith 2016†)	min. 20	51	bd.	bd.	9,7 (bd.)	41	bd.	bd.	9,7 (bd.)	0,88 (0,55; 1,42) p = 0,601

* obliczone na podstawie dostępnych danych;

† doniesienie konferencyjne.

Ogółem w badaniach *OAK* i *POPLAR* uzyskano spójne wyniki analiz w subpopulacjach wyodrębnionych względem stopnia ekspresji PD-L1 na komórkach TC lub IC, wskazujące, że wyższy stopień ekspresji tego ligandu jest związany z większą poprawą OS u leczonych atezolizumabem względem wyników obserwowanych u chorych leczonych docetakselem. Jednocześnie w badaniu *OAK* istotnie statystycznie wydłużenie OS uzyskano we wszystkich analizowanych podgrupach, także u chorych z niską lub niewykrywalną ekspresją PD-L1 („TC0 i IC0”). W badaniu *POPLAR* istotnie statystycznie wydłużenie OS odnotowano we wszystkich podgrupach chorych wykazujących co najmniej minimalną ekspresję PD-L1 ($\geq 1\%$ TC lub IC), natomiast wynik w podgrupie „TC0 i IC0” w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji wykazywał trend liczbowy na korzyść atezolizumabu (nieistotny statystycznie). W interpretacji wyników należy mieć na uwadze, że badanie *OAK* charakteryzowało się większą liczebnością pacjentów, a zatem większą mocą statystycznej detekcji różnic, niż badanie *POPLAR*.

W najszerszej subpopulacji „TC1/2/3 lub IC1/2/3”, uwzględniającej pacjentów, u których stwierdzono ekspresję PD-L1 w stopniu niskim, umiarkowanym lub wysokim (ekspresja PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek TC lub IC) mediany OS były wyższe w grupach ATEZO w porównaniu z grupami DOC, a różnice były istot-

ne statystycznie w obu badaniach włączonych do analizy i niezależnie od okresu obserwacji. Wartość HR wyniosła 0,74 w badaniu *OAK* i 0,59 w badaniu *POPLAR* (w obu dostępnych okresach obserwacji).

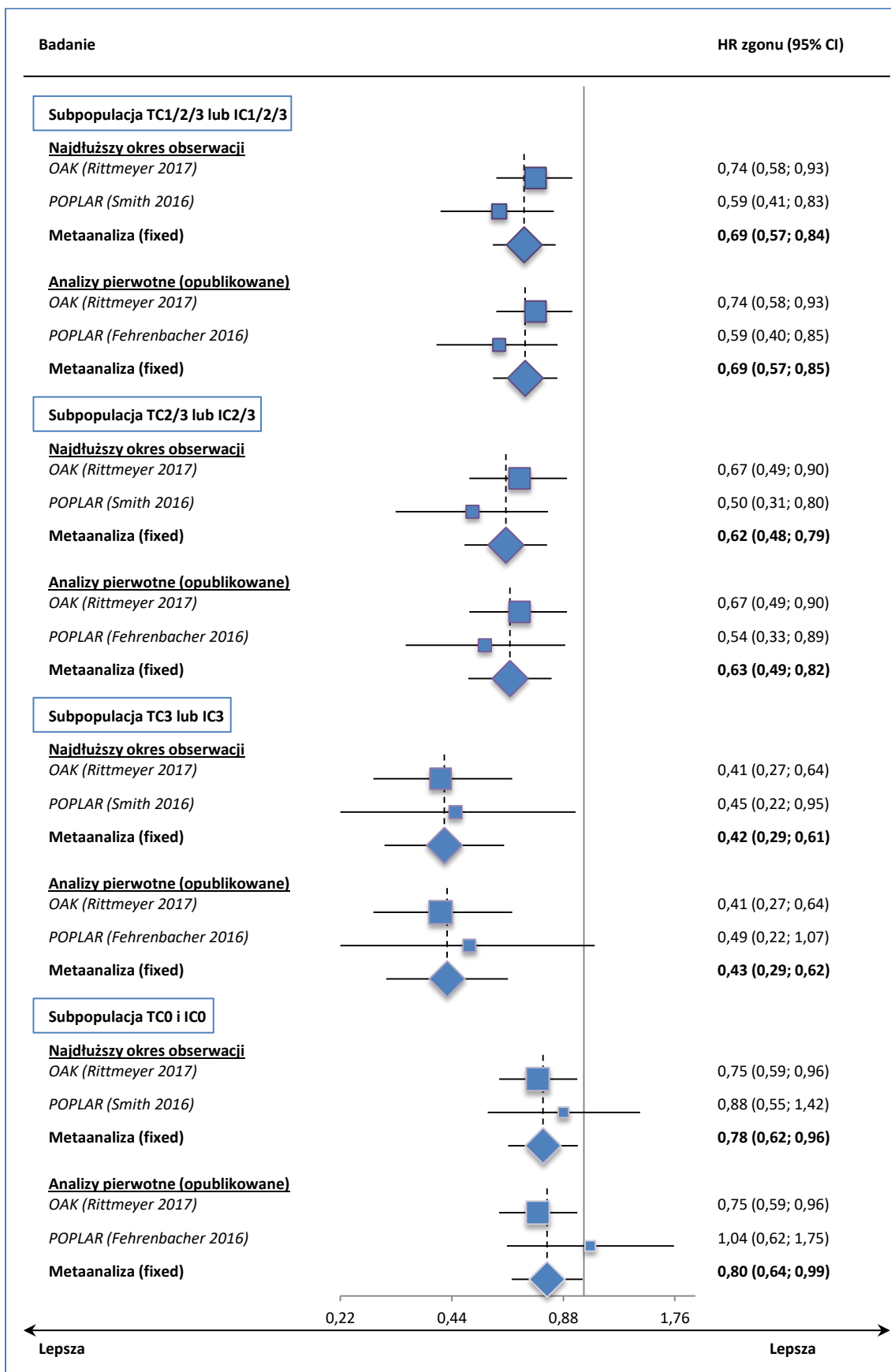
Podobnie w węższej subpopulacji „TC2/3 lub IC2/3”, uwzględniającej pacjentów, u których stwierdzono ekspresję PD-L1 w stopniu umiarkowanym lub wysokim (ekspresja PD-L1 na $\geq 5\%$ komórek TC lub IC) mediany OS były wyższe w grupach ATEZO w porównaniu z grupami DOC, a różnice były istotne statystycznie w obu badaniach włączonych do analizy i niezależnie od okresu obserwacji. Wartości HR kształtowały się w zakresie od 0,50 w 20-mies. obserwacji w badaniu *POPLAR* do 0,67 w 19-mies. obserwacji w badaniu *OAK*.

W najwęższej subpopulacji „TC3 lub IC3”, obejmującej wyłącznie chorych, u których stwierdzono wysoką ekspresję PD-L1 (ekspresja PD-L1 na $\geq 50\%$ komórek TC lub na $\geq 10\%$ komórek IC) mediany OS były wyższe w grupach ATEZO w porównaniu z grupami DOC, a różnice były istotne statystycznie w obu badaniach włączonych do analizy (w badaniu *POPLAR* – tylko w dłuższym okresie obserwacji). Wartości HR kształtowały się w zakresie od 0,41 w badaniu *OAK* do 0,49 w 13-mies. obserwacji w badaniu *OAK*.

W subpopulacji „TC0 i IC0”, do których włączono chorych z niską lub niewykrywalną ekspresją PD-L1 (ekspresja PD-L1 na $< 1\%$ komórek TC i na $< 1\%$ komórek IC) pierwotne wyniki analiz *OAK* i *POPLAR* były rozbieżne – po 19 miesiącach obserwacji w badaniu *OAK* całkowite przeżycie było istotnie wyższe, a mediana OS – dłuższa w grupie ATEZO (HR = 0,75), natomiast w 13-miesięcznej obserwacji w badaniu *POPLAR* przeżycie w obu grupach było porównywalne (HR = 1,04). Niemniej wydłużenie obserwacji do 20 miesięcy spowodowało separację krzywych przeżycia także w badaniu *POPLAR* – w tym okresie obserwacji zaobserwowano liczbowy trend na korzyść atezolizumabu (HR = 0,88); wynik nie osiągnął istotności statystycznej.

Na wykresie poniżej przedstawiono wyniki metaanalizy przeżycia całkowitego u chorych leczonych ATEZO lub DOC w łącznej populacji badań z randomizacją *OAK* i *POPLAR* – z wyodrębnieniem subpopulacji chorych wykazujących zróżnicowany stopień ekspresji PD-L1. W ramach każdej z subpopulacji jako podstawową przeprowadzono metaanalizę wyników uzyskanych w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, natomiast w analizie wrażliwości do metaanalizy włączono wyniki analiz pierwotnych, które zostały opublikowane w pełnotekstowych publikacjach.

Wykres 4. Metaanaliza przeżycia całkowitego (OS) w subpopulacjach względem stopnia ekspresji PD-L1; ATEZO vs DOC (OAK, POPLAR).



Metaanaliza całkowitego przeżycia w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji (19-20 mies.) wykazała, że zastosowanie atezolizumabu związane jest z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zgonu w porównaniu do leczenia docetakselem w każdej z wyodrębnionych subpopulacji, tj. zarówno u chorych, u których stwierdzono ekspresję PD-L1 na komórkach TC lub IC, jak również u chorych nie wykazujących takiej ekspresji:

- Metaanaliza w subpopulacji „TC1/2/3 lub IC1/2/3” wykazała istotne zmniejszenie ryzyka zgonu u pacjentów otrzymujących atezolizumab, o 31% w porównaniu do chorych leczonych docetakselem: HR = 0,69 (95% CI: 0,57; 0,84), $p = 0,0002$. Biorąc pod uwagę wielkość zmniejszenia ryzyka różnica jest istotna klinicznie. W obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych (ang. *fixed*) z uwagi na brak istotnej heterogeniczności analizowanych danych ($p = 0,2954$ dla testu Q, statystyka $I^2 = 0,0\%$).
- Metaanaliza w subpopulacji „TC2/3 lub IC2/3” wykazała istotne zmniejszenie ryzyka zgonu u pacjentów otrzymujących atezolizumab, o 38% w porównaniu do chorych leczonych docetakselem: HR = 0,62 (95% CI: 0,48; 0,79), $p = 0,0002$. Biorąc pod uwagę wielkość zmniejszenia ryzyka różnica jest istotna klinicznie. W obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych (ang. *fixed*) z uwagi na brak istotnej heterogeniczności analizowanych danych ($p = 0,3084$ dla testu Q, statystyka $I^2 = 0,0\%$).
- Metaanaliza w subpopulacji „TC3 lub IC3” wykazała istotne zmniejszenie ryzyka zgonu u pacjentów otrzymujących atezolizumab, o 58% w porównaniu do chorych leczonych docetakselem: HR = 0,42 (95% CI: 0,29; 0,61), $p < 0,0001$. Biorąc pod uwagę wielkość zmniejszenia ryzyka różnica jest istotna klinicznie. W obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych (ang. *fixed*) z uwagi na brak istotnej heterogeniczności analizowanych danych ($p = 0,8299$ dla testu Q, statystyka $I^2 = 0,0\%$).
- Metaanaliza w subpopulacji „TC0 i IC0” wykazała istotne zmniejszenie ryzyka zgonu u pacjentów otrzymujących atezolizumab, o 22% w porównaniu do chorych leczonych docetakselem: HR = 0,78 (95% CI: 0,62; 0,96), $p = 0,0213$. Biorąc pod uwagę wielkość zmniejszenia ryzyka różnica jest istotna klinicznie. W obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych (ang. *fixed*) z uwagi na brak istotnej heterogeniczności analizowanych danych ($p = 0,5567$ dla testu Q, statystyka $I^2 = 0,0\%$).

W analizie wrażliwości, uwzględniającej wyłącznie wyniki analiz pierwotnych, które zostały opublikowane w pełnotekstowych publikacjach uzyskano wyniki bardzo zbliżone do omówionych wyżej wyników analizy podstawowej.

Odrębne wykresy typu *forest plot* dla każdej wykonanej metaanalizy zamieszczono w załączniku 15.1

Analiza w subpopulacjach względem podtypu histologicznego NDRP

Analizę OS w subpopulacjach wyodrębnionych względem podtypu histologicznego NDRP, tj. chorych na raka niepłaskonabłonkowego (non-sq) i płaskonabłonkowego (sq), przeprowadzono w obu RCT włączonych do analizy. Wyniki badania *OAK* dostępne były dla analizy pierwotnej (okres obserwacji: co najmniej 19 miesięcy), a z badania *POPLAR* – zarówno z analizy pierwotnej (co najmniej 13 miesięcy), jak i zaktualizowanej (co najmniej 20 miesięcy). Dane zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 19. Przeżycie całkowite (OS) w subpopulacjach względem podtypu histologicznego NDRP; ATEZO vs DOC.

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	ATEZO		DOC		HR (95% CI)
		N	Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	
Subpopulacja: rak niepłaskonabłonkowy (non-sq)						
<i>OAK</i> (Rittmeyer 2017)	min. 19	313	15,6 (13,3; 17,6)	315	11,2 (9,3; 12,6)	0,73 (0,60; 0,89) p = 0,0015
<i>POPLAR</i> (Fehrenbacher 2016)	min. 13	95	15,5 (bd.)	95	10,9 (bd.)	0,69 (0,47; 1,01) NS
<i>POPLAR</i> (Smith 2016†)	min. 20	95	14,8 (bd.)	95	10,9 (bd.)	0,69 (0,49; 0,98) p = 0,039
Subpopulacja: rak płaskonabłonkowy (sq)						
<i>OAK</i> (Rittmeyer 2017)	min. 19	112	8,9 (7,4; 12,8)	110	7,7 (6,3; 8,9)	0,73 (0,54; 0,98) p = 0,0383
<i>POPLAR</i> (Fehrenbacher 2016)	min. 13	49	10,1 (bd.)	48	8,6 (bd.)	0,80 (0,49; 1,30) NS
<i>POPLAR</i> (Smith 2016†)	min. 20	49	10,1 (bd.)	48	8,6 (bd.)	0,66 (0,41; 1,05) p = 0,075

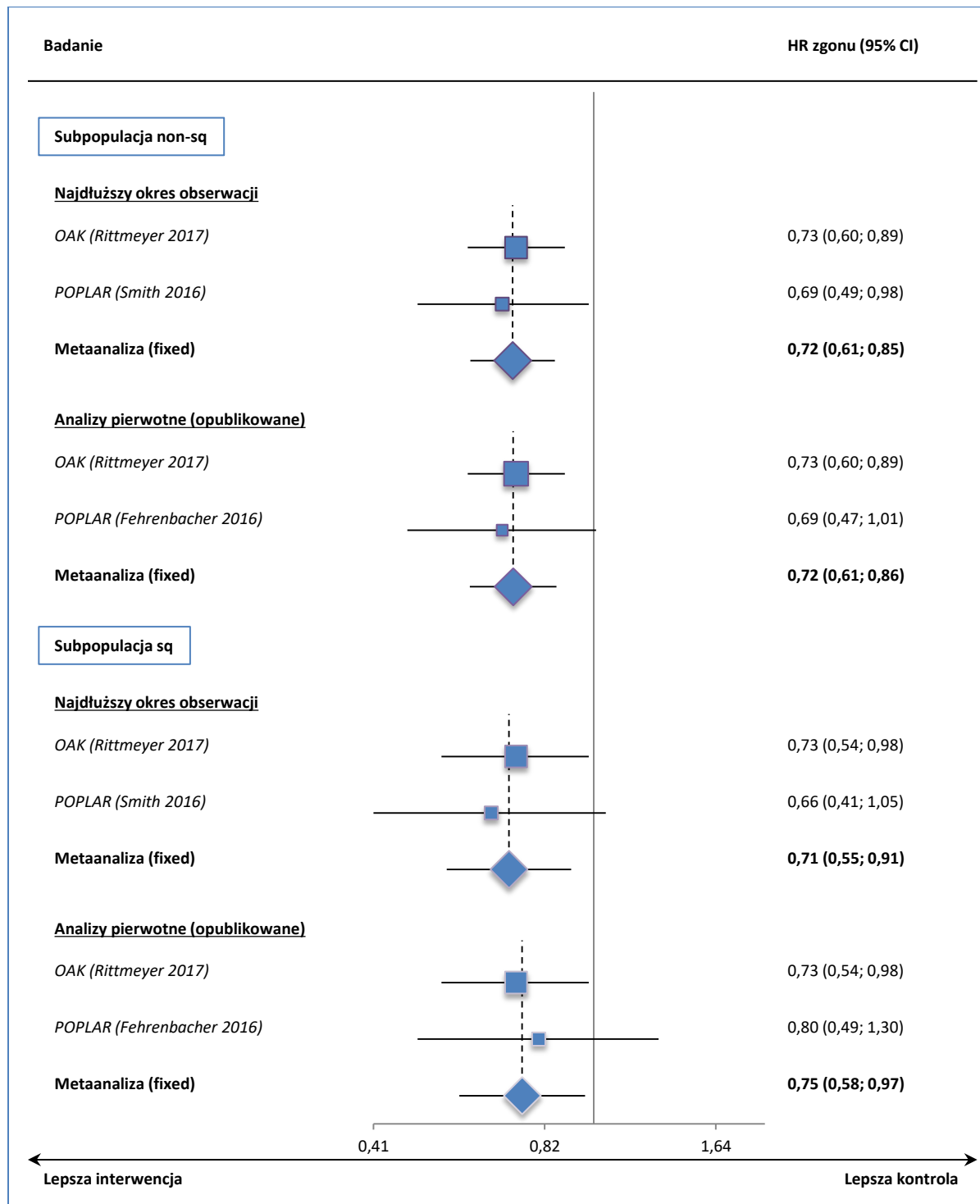
† doniesienie konferencyjne.

W obu badaniach wyniki analizy podgrup wskazują na wydłużenie całkowitego przeżycia u pacjentów leczonych atezolizumabem, bez względu na podtyp histologiczny, przy zbliżonych wartościach HR uzyskanych w obu próbach (0,69-0,73 w subpopulacji non-sq; 0,66-0,80 w subpopulacji sq). W większej próbie *OAK* wyniki w obu podgrupach (sq i non-sq) osiągnęły istotność statystyczną. W mniejszym badaniu *POPLAR* kryterium istotności statystycznej zostało spełnione w większej subpopulacji – chorych na raka niepłaskonabłonkowego, w dłuższym okresie obserwacji, a w mniejszej podgrupie chorych na raka płaskonabłonkowego wystąpił nieistotny trend na korzyść atezolizumabu.

Na wykresie poniżej przedstawiono wyniki metaanalizy przeżycia całkowitego u chorych leczonych ATEZO lub DOC w łącznej populacji badań z randomizacją *OAK* i *POPLAR* – z wyodrębnieniem subpopulacji chorych na raka niepłasko- i płaskonabłonkowego. W ramach każdej z subpopulacji jako podstawową przeprowadzono metaanalizę wyników uzyskanych w najdłuższym dostępnym okresie ob-

serwacji, natomiast w analizie wrażliwości do metaanalizy włączono wyniki analiz pierwotnych, które zostały opublikowane w pełnotekstowych publikacjach.

Wykres 5. Metaanaliza przeżycia całkowitego (OS) w subpopulacjach względem podtypu histologicznego NDRP; ATEZO vs DOC (OAK, POPLAR).



Metaanaliza całkowitego przeżycia w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji (19-20 mies.) wykazała, że zastosowanie atezolizumabu związane jest z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zgonu w porównaniu do leczenia docetakselem bez względu na podtyp histologiczny NDRP:

- Metaanaliza w subpopulacji chorych na raka niepłaskonabłonkowego wykazała istotne zmniejszenie ryzyka zgonu u pacjentów otrzymujących atezolizumab, o 28% w porównaniu do chorych leczonych docetakselem: HR = 0,72 (95% CI: 0,61; 0,85), p = 0,0002. Biorąc pod uwagę wielkość zmniejszenia ryzyka różnica jest istotna klinicznie. W obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych (ang. *fixed*) z uwagi na brak istotnej heterogeniczności analizowanych danych (p = 0,7818 dla testu Q, statystyka $I^2 = 0,0\%$).
- Metaanaliza w subpopulacji chorych na raka płaskonabłonkowego wykazała istotne zmniejszenie ryzyka zgonu u pacjentów otrzymujących atezolizumab, o 29% w porównaniu do chorych leczonych docetakselem: HR = 0,71 (0,55; 0,91), p = 0,0075. Biorąc pod uwagę wielkość zmniejszenia ryzyka różnica jest istotna klinicznie. W obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych (ang. *fixed*) z uwagi na brak istotnej heterogeniczności analizowanych danych (p = 0,7226 dla testu Q, statystyka $I^2 = 0,0\%$).

W analizie wrażliwości, uwzględniającej wyłącznie wyniki analiz pierwotnych, które zostały opublikowane w pełnotekstowych publikacjach uzyskano wyniki bardzo zbliżone do omówionych wyżej wyników analizy podstawowej.

Odrębne wykresy typu *forest plot* dla każdej wykonanej metaanalizy zamieszczono w załączniku 15.1

Analiza w innych, predefiniowanych subpopulacjach

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki pozostałych analiz, przeprowadzonych w badaniach OAK lub POPLAR w subpopulacjach o potencjalnym znaczeniu dla praktyki klinicznej, wyodrębnionych ze względu na: palenie tytoniu, płeć, wiek, stan sprawności, liczbę wcześniejszych linii chemioterapii, obecność przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego, status mutacji w genie KRAS oraz status mutacji w genie EGFR. Analizy dla większości wymienionych subpopulacji zostały przeprowadzone w badaniu OAK, natomiast wpływ czynnika palenia tytoniu ze skutecznością atezolizumabu oceniono w obu RCT.

Tabela 20. Przeżycie całkowite (OS) w subpopulacjach względem podtypu histologicznego NDRP; ATEZO vs DOC.

Subpopulacja	Badanie	Okres obserwacji [mies.]	N	ATEZO Mediana [mies.]	N	DOC Mediana [mies.]	HR (95% CI)
Palenie tytoniu							
niepalący (nigdy)	OAK (Rittmeyer 2017)	min. 19	84	16,3	72	12,6	0,71 (0,47; 1,08) NS
	POPLAR (Fehrenbacher 2016)	min. 13	27	bd.	29	bd.	0,55 (0,24; 1,25) NS
palący (w przeszłości lub obecnie)	OAK (Rittmeyer 2017)	min. 19	341	13,2	353	9,3	0,74 (0,61; 0,88) p < 0,05
	POPLAR (Fehrenbacher 2016)	min. 13	117	bd.	114	bd.	0,75 (0,54; 1,04) NS
Płeć							
kobiety	OAK (Rittmeyer 2017)	min. 19	164	16,2	166	11,2	0,64 (0,49; 0,85) p < 0,05
mężczyźni	OAK (Rittmeyer 2017)	min. 19	261	12,6	259	9,2	0,79 (0,64; 0,97) p < 0,05
Wiek							
<65 lat	OAK (Rittmeyer 2017)	min. 19	235	13,2	218	10,5	0,80 (0,64; 1,00) NS
≥65 lat	OAK (Rittmeyer 2017)	min. 19	190	14,1	207	9,2	0,66 (0,52; 0,83) p < 0,05
Stan sprawności							
ECOG 0	OAK (Rittmeyer 2017)	min. 19	155	17,6	160	15,2	0,78 (0,58; 1,04) NS
ECOG 1	OAK (Rittmeyer 2017)	min. 19	270	10,6	265	7,6	0,68 (0,56; 0,84) p < 0,05
Liczba wcześniejszych linii CTH							
1 linia	OAK (Rittmeyer 2017)	min. 19	320	12,8	320	9,1	0,71 (0,59; 0,86) p < 0,05
2 linie	OAK (Rittmeyer 2017)	min. 19	105	15,2	105	12,0	0,80 (0,57; 1,12) NS
Przerzuty do OUN							
tak	OAK (Rittmeyer 2017)	min. 19	bd.	20,1	bd.	11,9	0,54 (0,31; 0,94) p < 0,05
nie	OAK (Rittmeyer 2017)	min. 19	bd.	13,0	bd.	9,4	0,75 (0,63; 0,89) p < 0,05
Status mutacji w genie KRAS							
mutacja	OAK (Rittmeyer 2017)	min. 19	26	17,2	33	10,5	0,71 (0,38; 1,35) NS
typ dziki	OAK (Rittmeyer 2017)	min. 19	99	13,8	104	11,3	0,83 (0,58; 1,18) NS

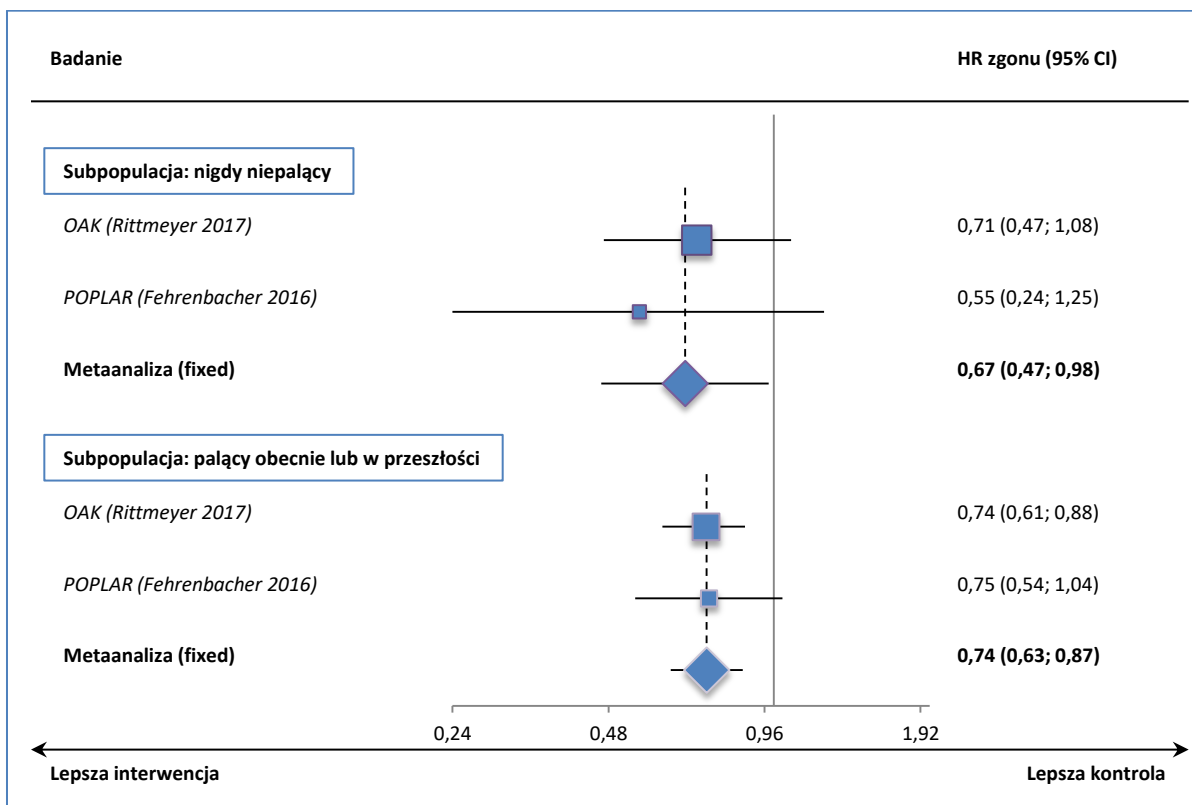
Subpopulacja	Badanie	Okres obserwacji [mies.]	ATEZO		DOC		HR (95% CI)
			N	Mediana [mies.]	N	Mediana [mies.]	
Status mutacji w genie EGFR							
mutacja	<i>OAK</i> (<i>Rittmeyer 2017</i>)	min. 19	42	10,5	43	16,2	1,24 (0,71; 2,18) NS
typ dziki	<i>OAK</i> (<i>Rittmeyer 2017</i>)	min. 19	318	15,3	310	9,5	0,69 (0,57; 0,83) p < 0,05

Ogółem wyniki analiz w subpopulacjach potwierdziły wydłużenie OS związane ze stosowaniem atezolizumabu u chorych palących (w przeszłości lub obecnie) i niepalących, kobiet i mężczyzn, pacjentów w wieku poniżej i ≥ 65 lat, z oceną sprawności ECOG 0 i 1, po jednej oraz po dwóch liniach przebytej chemioterapii, z i bez wcześniej leczonych przerzutów do OUN, z mutacją w genie KRAS oraz typem dzikim tego genu. Wyniki były statystycznie istotne lub obserwowano korzystny dla atezolizumabu trend liczbowy.

Wyjątek stanowiła subpopulacja chorych, u których stwierdzono mutację w genie EGFR (pacjenci po niepowodzeniu leczenia inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR). W badaniu *OAK* całkowite przeżycie było istotnie lepsze w grupie ATEZO vs DOC w podgrupie z typem dzikim genu EGFR [HR = 0,69 (95% CI: 0,57; 0,83)], natomiast w grupie z mutacją tego genu stwierdzono nieistotny statystycznie trend liczbowy na niekorzyść ATEZO [HR = 1,24 (95% CI: 0,71; 2,18)].

Na wykresie poniżej przedstawiono wyniki metaanalizy przeżycia całkowitego u chorych leczonych ATEZO lub DOC w łącznej populacji badań z randomizacją *OAK* i *POPLAR* – z wyodrębnieniem subpopulacji pacjentów, którzy nigdy nie palili tytoniu oraz pacjentów palących (w przeszłości lub obecnie). W ramach każdej z subpopulacji przeprowadzono metaanalizę wyników analiz pierwotnych, które zostały opublikowane w pełnotekstowych publikacjach – dla analizowanych subpopulacji były to jednocześnie wyniki z najdłuższych dostępnych okresów obserwacji.

Wykres 6. Metaanaliza przeżycia całkowitego (OS) w innych predefiniowanych subpopulacjach – palenie tytoniu; ATEZO vs DOC (OAK, POPLAR).



Metaanaliza całkowitego przeżycia w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji (13-19 mies.) wykazała, że zastosowanie atezolizumabu związane jest z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zgonu w porównaniu do leczenia docetakselem bez względu na status palenia tytoniu:

- Metaanaliza w mniejszej subpopulacji pacjentów, którzy nigdy nie palili tytoniu wykazała istotne zmniejszenie ryzyka zgonu u pacjentów otrzymujących atezolizumab, o 33% w porównaniu do chorych leczonych docetakselem: HR = 0,67 (95% CI: 0,47; 0,98), p = 0,0375. Biorąc pod uwagę wielkość zmniejszenia ryzyka różnica jest istotna klinicznie. W obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych (ang. *fixed*) z uwagi na brak istotnej heterogeniczności analizowanych danych (p = 0,5881 dla testu Q, statystyka I² = 0,0%).
- Metaanaliza w liczniejszej subpopulacji przeszłych lub obecnych palaczy tytoniu wykazała istotne zmniejszenie ryzyka zgonu u pacjentów otrzymujących atezolizumab, o 26% w porównaniu do chorych leczonych docetakselem: HR = 0,74 (95% CI: 0,63; 0,87), p = 0,0003. Biorąc pod uwagę wielkość zmniejszenia ryzyka różnica jest istotna klinicznie. W obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych (ang. *fixed*) z uwagi na brak istotnej heterogeniczności analizowanych danych (p = 0,9441 dla testu Q, statystyka I² = 0,0%).

Odrębne wykresy typu *forest plot* dla każdej wykonanej metaanalizy zamieszczono załączniku 15.1

5.5.2 Przeżycie bez progresji (PFS)

Analiza w populacji ITT

Ocenę przeżycia bez progresji, dla progresji definiowanej zgodnie ze standardowymi kryteriami oceny odpowiedzi RECIST (wersja 1.1), przeprowadzono w obu badaniach RCT włączonych do analizy. Wyniki badania *OAK* dostępne były dla analizy pierwotnej (okres obserwacji: co najmniej 19 miesięcy), a z badania *POPLAR* – zarówno z analizy pierwotnej (co najmniej 13 miesięcy), jak i zaktualizowanej (co najmniej 20 miesięcy). W tabeli poniżej zebrano wyniki uzyskane w populacjach ITT włączonych badań.

Tabela 21. Przeżycie bez progresji (PFS) w populacji ITT; ATEZO vs DOC.

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	ATEZO			DOC			HR (95% CI)
		N	n (%) zdarzeń	Mediana (95% CI) [mies.]	N	n (%) zdarzeń	Mediana (95% CI) [mies.]	
<i>OAK</i> (Rittmeyer 2017)	min. 19	425	380 (89,4*)	2,8 (2,6; 3,0)	425	375 (88,2*)	4,0 (3,3; 4,2)	0,95 (0,82; 1,10) p = 0,4928
<i>POPLAR</i> (Fehrenbacher 2016)	min. 13	144	bd.	2,7 (2,0; 4,1)	143	bd.	3,0 (2,8; 4,1)	0,94 (0,72; 1,23) p = 0,645
<i>POPLAR</i> (Mazieres 2016b)†	min. 20	144	bd.	2,7 (2,0; 4,1)	143	bd.	3,4 (2,8; 4,1)	0,92 (0,71; 1,20) p = 0,556

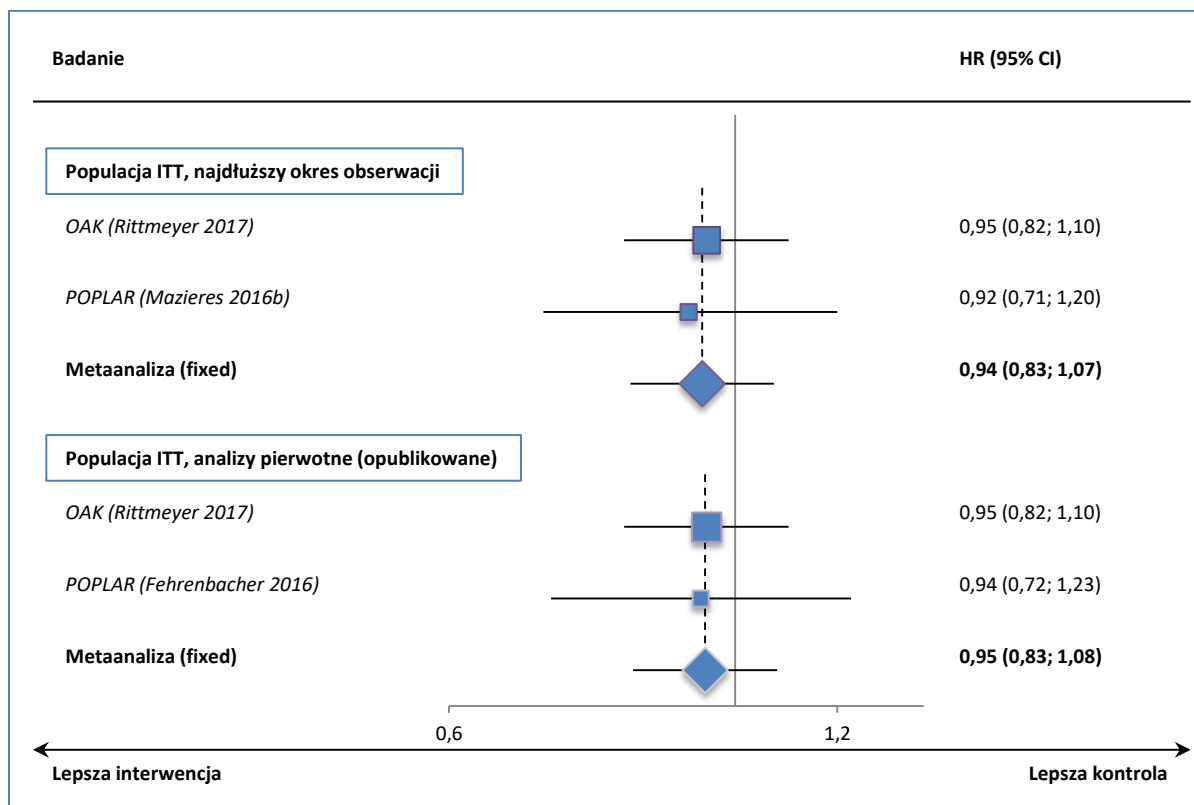
* obliczono na podstawie dostępnych danych;

† doniesienie konferencyjne.

W obu badaniach włączonych do analizy przeżycie bez progresji oceniane wg standardowych kryteriów RECIST było zbliżone w grupach ATEZO i DOC (wartości HR w zakresie 0,92 – 0,95). Mediany PFS były liczbowo dłuższe w grupach DOC. Różnice pomiędzy grupami ATEZO i DOC nie były istotne statystycznie w żadnym z badań, bez względu na okres obserwacji.

Na wykresie poniżej przedstawiono wyniki metaanalizy przeżycia bez progresji (ocena wg RECIST) u chorych leczonych ATEZO lub DOC w łącznej populacji badań z randomizacją *OAK* i *POPLAR*. Jako podstawową przeprowadzono metaanalizę wyników uzyskanych w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, natomiast w analizie wrażliwości do metaanalizy włączono wyniki analiz pierwotnych, które zostały opublikowane w pełnotekstowych publikacjach.

Wykres 7. Metaanaliza przeżycia bez progresji (PFS) w populacji ITT; ATEZO vs DOC (OAK, POPLAR).



Metaanaliza przeżycia bez progresji w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji (19-20 mies.) nie wykazała istotnego zmniejszenia ryzyka progresji ocenianej wg RECIST lub zgonu u pacjentów otrzymujących atezolizumab w porównaniu do chorych leczonych docetakselem: HR = 0,94 (95% CI: 0,83; 1,07), $p = 0,3673$. W obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych (ang. *fixed*) z uwagi na brak istotnej heterogeniczności analizowanych danych ($p = 0,8343$ dla testu Q, statystyka $I^2 = 0,0\%$).

Analiza wrażliwości wykazała, że uwzględnienie wyłącznie wyników analiz pierwotnych, zawartych w pełnotekstowych publikacjach nie zmienia istotnie wyników liczbowych ani wniosku z metaanalizy: HR = 0,95 (95% CI: 0,83; 1,08), $p = 0,4134$; model efektów stałych ($p = 0,9459$ dla testu Q, statystyka $I^2 = 0,0\%$).

Odrębne wykresy typu *forest plot* dla każdej wykonanej metaanalizy zamieszczono załączniku 15.1

W doniesieniach konferencyjnych z badania POPLAR podano także wartości mediany PFS ocenionej z uwzględnieniem kryteriów RECIST zmodyfikowanych w sposób uwzględniający nietypową dynamikę odpowiedzi guza na immunoterapię – imRECIST (ocena wyłącznie w grupie ATEZO). W okresie obserwacji min. 13 mies. mediana PFS oceniona wg imRECIST w grupie ATEZO wyniosła 4,3 (95% CI: 3,9; 7,0) miesiąca (Mazieres 2016b). W okresie obserwacji wydłużonym do min. 20 miesięcy wartość ta nie uległa zmianie (Artal-Cortes 2017). Tak ocenione mediany PFS w grupie ATEZO są liczbowo

dłuższe od median PFS w grupie DOC: odpowiednio 4,3 vs 3,0 mies. po min. 13 mies. oraz 4,3 vs 3,4 mies. po min. 20 miesiącach. Uwzględnienie specyfiki odpowiedzi guza na immunoterapię może zatem modyfikować wnioski z oceny PFS.

Analiza w subpopulacjach względem stopnia ekspresji PD-L1

W obu badaniach włączonych do analizy przeprowadzono ocenę przeżycia bez progresji wg RECIST w subpopulacjach wyodrębnionych względem stopnia ekspresji PD-L1 na komórkach TC lub IC. Wyniki obu badań były dostępne dla analiz pierwotnych (OAK – min. 19 miesięcy; POPLAR – min. 13 miesięcy). Dane zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 22. Przeżycie bez progresji (PFS) w subpopulacjach względem stopnia ekspresji PD-L1; ATEZO vs DOC.

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	ATEZO			DOC			HR (95% CI)
		N	n (%) zdarzeń	Mediana (95% CI) [mies.]	N	n (%) zdarzeń	Mediana (95% CI) [mies.]	
Subpopulacja TC1/2/3 lub IC1/2/3								
OAK (Rittmeyer 2017)	min. 19	241	216 (89,6*)	2,8 (2,6; 4,0)	222	193 (86,9*)	4,1 (2,9; 4,3)	0,91 (0,74; 1,12) p = 0,3806
POPLAR (Fehrenbacher 2016)	min. 13	93	bd.	2,8 (2,6; 5,5)	102	bd.	3,0 (2,8; 4,1)	0,85 (0,63; 1,16) p = 0,309
Subpopulacja TC2/3 lub IC2/3								
OAK (Rittmeyer 2017)	min. 19	129	bd.	4,1 (2,8; 5,3)	136	bd.	3,6 (2,8; 4,2)	0,76 (0,58; 0,99) p = 0,0389
POPLAR (Fehrenbacher 2016)	min. 13	50	bd.	3,4 (1,4; 6,9)	55	bd.	2,8 (1,9; 3,9)	0,72 (0,47; 1,10) p = 0,124
Subpopulacja TC3 lub IC3								
OAK (Rittmeyer 2017)	min. 19	72	bd.	4,2 (2,9; 7,0)	65	bd.	3,3 (2,7; 4,2)	0,63 (0,43; 0,91) p = 0,0123
POPLAR (Fehrenbacher 2016)	min. 13	24	bd.	7,8 (2,7; 12,3)	23	bd.	3,9 (1,9; 5,7)	0,60 (0,31; 1,16) p = 0,127
Subpopulacja TC0 i IC0								
OAK (Rittmeyer 2017)	min. 19	180	bd.	2,6 (1,7; 2,9)	199	bd.	4,0 (3,1; 4,2)	1,00 (0,80; 1,25) p = 0,9924
POPLAR (Fehrenbacher 2016)	min. 13	51	bd.	1,7 (1,4; 4,2)	41	bd.	4,1 (2,7; 5,6)	1,12 (0,72; 1,77) p = 0,6110

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wyniki analiz subpopulacji w badaniu OAK i POPLAR były spójne i wskazywały, że wpływ atezolizumabu na PFS w analizowanej grupie chorych jest związany ze stopniem ekspresji PD-L1.

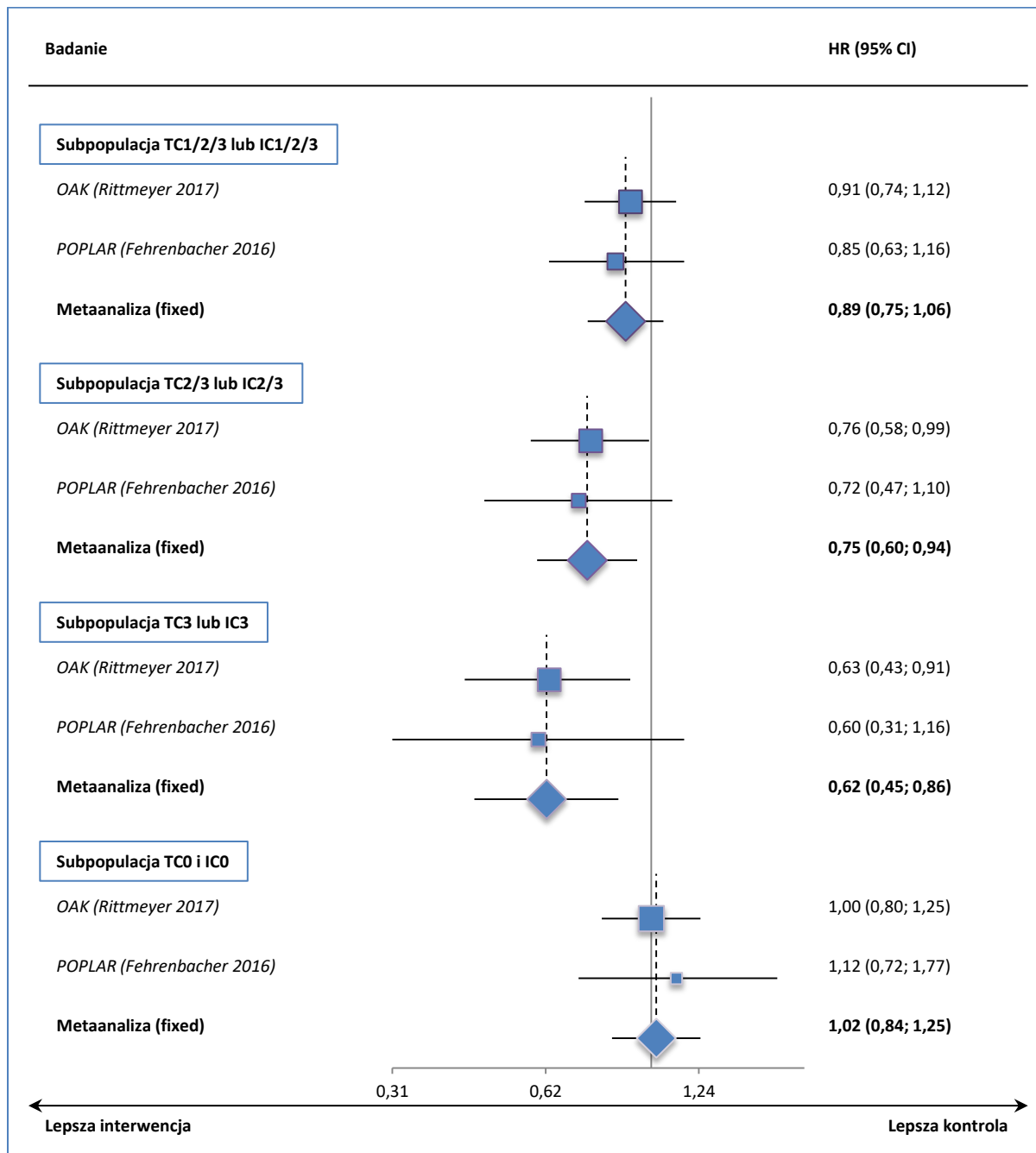
W dwóch podgrupach gromadzących pacjentów, u których stwierdzono ekspresję PD-L1 w stopniu wysokim („TC3 lub IC3”) lub co najmniej umiarkowanym („TC2/3 lub IC2/3”) mediany PFS były dłuższe w grupach ATEZO niż w grupach DOC. Analiza względnego hazardu wykazała w obu wspomnianych subpopulacjach zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu, przy czym w badaniu *OAK* wynik był istotny statystycznie [„TC3 lub IC3”: HR = 0,63 (95% CI: 0,43; 0,91); „TC2/3 lub IC2/3”: HR = 0,76 (95% CI: 0,58; 0,99)], a w badaniu *POPLAR* wystąpił zbliżony, lecz nieistotny trend liczbowy na korzyść grup ATEZO [„TC3 lub IC3”: HR = 0,60 (95% CI: 0,31; 1,16); „TC2/3 lub IC2/3”: HR = 0,72 (95% CI: 0,47; 1,10)].

W podgrupie chorych z ekspresją PD-L1, poszerzonej o pacjentów z niską ekspresją tego ligandu („TC1/2/3 lub IC1/2/3”) trend liczbowy w obu badaniach pozostawał na korzyść atezolizumabu, ale w żadnym z badań nie osiągnął istotności statystycznej. Mediany PFS były dłuższe w grupach DOC. Wartości HR były zbliżone do uzyskanych w populacjach ITT.

W subpopulacji chorych z niską lub niewykrywalną ekspresją PD-L1 („TC0 i IC0”) przeżycie bez progresji było zbliżone w grupach ATEZO i DOC – wartości HR były zbliżone do jedności. Mediany PFS były dłuższe w grupach DOC.

Na wykresie poniżej przedstawiono wyniki metaanalizy przeżycia bez progresji (ocena wg RECIST) u chorych leczonych ATEZO lub DOC w łącznej populacji badań z randomizacją *OAK* i *POPLAR* – z wyodrębnieniem subpopulacji chorych wykazujących zróżnicowany stopień ekspresji PD-L1. W ramach każdej z subpopulacji przeprowadzono metaanalizę wyników analiz pierwotnych, które zostały opublikowane w pełnotekstowych publikacjach – dla analizowanych subpopulacji były to jednocześnie wyniki z najdłuższych dostępnych okresów obserwacji.

Wykres 8. Metaanaliza przeżycia bez progresji (PFS) w subpopulacjach względem stopnia ekspresji PD-L1; ATEZO vs DOC (OAK, POPLAR).



Metaanaliza całkowitego przeżycia w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji (13-19 mies.) wykazała, że zastosowanie atezolizumabu związane jest z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka progresji wg RECIST lub zgonu w subpopulacjach chorych wyodrębnionych ze względu na wyższą ekspresję PD-L1:

- Metaanaliza w subpopulacji „TC3 lub IC3” wykazała istotne zmniejszenie ryzyka progresji wg RECIST lub zgonu u pacjentów otrzymujących atezolizumab, o 38% w porównaniu do chorych leczonych docetaksemem: HR = 0,62 (95% CI: 0,45; 0,86), p = 0,0044. Biorąc pod

uwagę wielkość zmniejszenia ryzyka różnica jest istotna klinicznie. W obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych (ang. *fixed*) z uwagi na brak istotnej heterogeniczności analizowanych danych ($p = 0,8997$ dla testu Q, statystyka $I^2 = 0,0\%$).

- Metaanaliza w subpopulacji „TC2/3 lub IC2/3” wykazała istotne zmniejszenie ryzyka progresji wg RECIST lub zgonu u pacjentów otrzymujących atezolizumab, o 25% w porównaniu do chorych leczonych docetakselem: HR = 0,75 (95% CI: 0,60; 0,94), $p = 0,0121$. Biorąc pod uwagę wielkość zmniejszenia ryzyka różnica jest istotna klinicznie. W obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych (ang. *fixed*) z uwagi na brak istotnej heterogeniczności analizowanych danych ($p = 0,8329$ dla testu Q, statystyka $I^2 = 0,0\%$).

W pozostałych dwóch subpopulacjach, tj. w podgrupie uwzględniającej pacjentów o niskiej ekspresji PD-L1 („TC1/2/3 lub IC1/2/3”) oraz w podgrupie z niską lub niewykrywalną ekspresją PD-L1 („TC0 i IC0”) atezolizumab w porównaniu do docetakselu nie zwiększał prawdopodobieństwa przeżycia bez progresji wg RECIST.

Odrębne wykresy typu *forest plot* dla każdej wykonanej metaanalizy zamieszczono w załączniku 15.1

W doniesieniu konferencyjnym z badania *POPLAR (Mazieres 2016b)* podano także wartości median PFS ocenionych z uwzględnieniem kryteriów RECIST zmodyfikowanych w sposób uwzględniający nietypową dynamikę odpowiedzi guza na immunoterapię – imRECIST (ocena wyłącznie w grupie ATEZO). W okresie obserwacji wynoszącym min. 13 miesięcy mediany PFS wg imRECIST w podgrupach chorych leczonych atezolizumabem wyniosły, odpowiednio 6,8 (95% CI: 4,1; 8,5); 7,8 (95% CI: 4,2; 12,0); 12,3 (95% CI: 7,8; 17,1); 4,1 (95% CI: 1,6; 4,4) w subpopulacjach „TC1/2/3 lub IC1/2/3”, „TC2/3 lub IC2/3”, „TC3 lub IC3” i „TC0 i IC0”. Tak ocenione mediany PFS w grupie ATEZO są liczbowo dłuższe od median PFS w grupie DOC w każdej z wyodrębnionych subpopulacji z ekspresją PD-L1, odpowiednio: 6,8 vs 3,0 mies.; 7,8 vs 2,8 mies.; 12,3 vs 3,9 mies.; natomiast w subpopulacji „TC0 i IC0” mediany w obu grupach są równe (4,1 vs 4,1 mies.). Uwzględnienie specyfiki odpowiedzi guza na immunoterapię może zatem modyfikować wnioski z oceny PFS.

5.5.3 Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)

Analiza w populacji ITT

Prawdopodobieństwo uzyskania przez pacjenta obiektywnej odpowiedzi na leczenie, tj. całkowitej lub częściowej odpowiedzi guza wg RECIST (wersja 1.1), oceniono w obu RCT włączonych do analizy. Wyniki obu badań były dostępne dla analiz pierwotnych (OAK – min. 19 miesięcy; POPLAR – min. 13 miesięcy). Dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) w populacji ITT; ATEZO vs DOC.

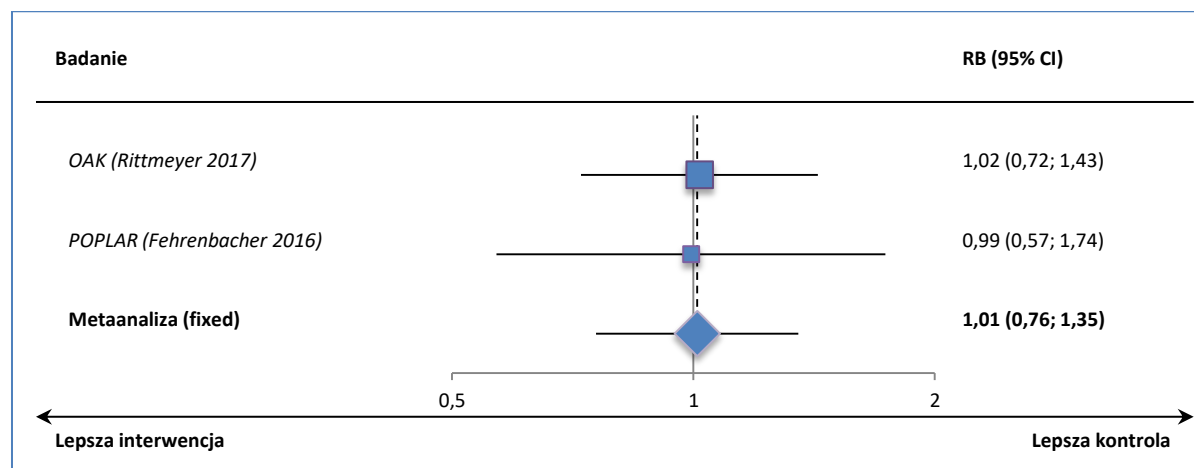
Badanie	Okres obserwacji [mies.]	ATEZO		DOC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
OAK (Rittmeyer 2017)	min. 19	425	58 (13,6)	425	57 (13,4)	1,02 (0,72; 1,43) p = 0,9201	0,00 (-0,04; 0,05) p = 0,9201
POPLAR (Fehrenbacher 2016)	min. 13	144	21 (14,6)	143	21 (14,7)	0,99 (0,57; 1,74) p = 0,9805	0,00 (-0,08; 0,08) p = 0,9805

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W obu badaniach włączonych do analizy odsetki ORR (ocena wg RECIST) były zbliżone w grupach ATEZO i DOC; odpowiednio 13,6% vs 13,4% w badaniu OAK i 14,6% vs 14,7% w badaniu POPLAR. W żadnym z badań różnice pomiędzy grupami ATEZO i DOC nie były istotne statystycznie.

Na wykresie poniżej przedstawiono wyniki metaanalizy prawdopodobieństwa uzyskania ORR (ocena wg RECIST) u chorych leczonych ATEZO lub DOC w łącznej populacji badań z randomizacją OAK i POPLAR. W ramach każdej z subpopulacji przeprowadzono metaanalizę wyników analiz pierwotnych, które zostały opublikowane w pełnotekstowych publikacjach – dla analizowanego punktu końcowego były to jednocześnie wyniki z najdłuższych dostępnych okresów obserwacji.

Wykres 9. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia obiektywnej odpowiedzi (ORR) w populacji ITT; ATEZO vs DOC (OAK, POPLAR).



Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania obiektywnej odpowiedzi wg RECIST w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji (13-19 mies.) nie wykazała zwiększenia prawdopodobieństwa wystąpienia tego punktu końcowego u pacjentów otrzymujących atezolizumab w porównaniu do chorych leczonych docetaksemem: HR = 1,01 (95% CI: 0,76; 1,35), p = 0,9415. W obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych (ang. *fixed*) z uwagi na brak istotnej heterogeniczności analizowanych danych (p = 0,9418 dla testu Q, statystyka I² = 0,0%).

Odrębne wykresy typu *forest plot* dla każdej wykonanej metaanalizy zamieszczono w załączniku 15.1

Ponadto w badaniu *POPLAR* podano także wyniki oceny ORR z uwzględnieniem kryteriów RECIST zmodyfikowanych w sposób uwzględniający nietypową dynamikę odpowiedzi guza na immunoterapię – imRECIST (ocena wyłącznie w grupie ATEZO). W okresie obserwacji min. 13 mies. wystąpienie ORR wg kryteriów imRECIST stwierdzono w przypadku 17% (95% CI: 11,0; 23,8; n = 24) pacjentów w grupie ATEZO. W okresie obserwacji wydłużonym do min. 20 miesięcy wartość ta nie uległa zmianie (*Artal-Cortes 2017*). Tak oceniona częstość ORR w grupie ATEZO jest liczbowo wyższa od częstości ORR w grupie DOC, różnica ta jest jednak niewielka (17% vs 15%), wobec czego uwzględnienie specyfiki odpowiedzi guza na immunoterapię nie wpływa na wnioski z oceny tego punktu końcowego.

Analiza w subpopulacjach względem stopnia ekspresji PD-L1

W obu badaniach włączonych do analizy przeprowadzono ocenę ORR wg RECIST w subpopulacjach wyodrębnionych względem stopnia ekspresji PD-L1 na komórkach TC lub IC. Wyniki obu badań były dostępne dla analiz pierwotnych (*OAK* – min. 19 miesięcy; *POPLAR* – min. 13 miesięcy). Dane zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 24. Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) w subpopulacjach względem stopnia ekspresji PD-L1; ATEZO vs DOC.

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	ATEZO		DOC		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
Subpopulacja TC1/2/3 lub IC1/2/3							
<i>OAK</i> (<i>Rittmeyer 2017</i>)	min. 19	241	43 (17,8)	222	36 (16,2)	1,10 (0,73; 1,65) p = 0,6425	0,02 (-0,05; 0,08) p = 0,6416
<i>POPLAR</i> (<i>Fehrenbacher 2016</i>)	min. 13	93	17* (18,3)	102	17* (16,7)	1,10 (0,60; 2,02) p = 0,7669	0,02 (-0,09; 0,12) p = 0,7672
Subpopulacja TC2/3 lub IC2/3							
<i>OAK</i> (<i>Rittmeyer 2017</i>)	min. 19	129	29 (22,5)	136	17 (12,5)	1,80 (1,04; 3,11) p = 0,0358	0,10 (0,01; 0,19) NNT = 11 (6; 114) p = 0,0316

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	ATEZO		DOC		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
<i>POPLAR</i> (Fehrenbacher 2016)	min. 13	50	11* (22,0)	55	8* (14,5)	1,51 (0,66; 3,46) p = 0,3264	0,07 (-0,07; 0,22) p = 0,3231
Subpopulacja TC3 lub IC3							
<i>OAK</i> (Rittmeyer 2017)	min. 19	72	22 (30,6)	65	7 (10,8)	2,84 (1,30; 6,20) p = 0,0089	0,20 (0,07; 0,33) NNT = 6 (4; 15) p = 0,0029
<i>POPLAR</i> (Fehrenbacher 2016)	min. 13	24	9 (37,5)	23	3 (13,0)	2,88 (0,89; 9,31) p = 0,0781	0,24 (0,01; 0,48) p = 0,0437
Subpopulacja TC0 i IC0							
<i>OAK</i> (Rittmeyer 2017)	min. 19	180	14 (7,8)	199	21 (10,6)	0,74 (0,39; 1,41) p = 0,3542	-0,03 (-0,09; 0,03) p = 0,3476
<i>POPLAR</i> (Fehrenbacher 2016)	min. 13	51	4* (7,8)	41	4* (9,8)	0,80 (0,21; 3,02) p = 0,7465	-0,02 (-0,14; 0,10) p = 0,7487

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wyniki analiz subpopulacji w badaniu *OAK* i *POPLAR* były spójne i wskazywały, że wpływ atezolizumabu na prawdopodobieństwo uzyskania ORR w analizowanej grupie chorych jest związany ze stopniem ekspresji PD-L1.

W dwóch podgrupach gromadzących pacjentów, u których stwierdzono ekspresję PD-L1 w stopniu wysokim („TC3 lub IC3”) lub co najmniej umiarkowanym („TC2/3 lub IC2/3”) odsetki pacjentów, u których wystąpiła ORR były wyraźnie wyższe w grupach ATEZO niż w grupach DOC. W obu wspomnianych subpopulacjach współczynnik względnej korzyści (RB) wskazywał na wyższość atezolizumabu, przy czym w badaniu *OAK* wynik był istotny statystycznie [„TC3 lub IC3”: RB = 2,84 (95% CI: 1,30; 6,20), NNT = 6 (95% CI: 4; 15); „TC2/3 lub IC2/3”: RB = 1,80 (95% CI: 1,04; 3,11), NNT = 11 (95% CI: 6; 114)], a w badaniu *POPLAR* wystąpił zbliżony, lecz nieistotny trend liczbowy na korzyść grup ATEZO [„TC3 lub IC3”: RB = 2,88 (0,89; 9,31); „TC2/3 lub IC2/3”: RB = 1,51 (0,66; 3,46)].

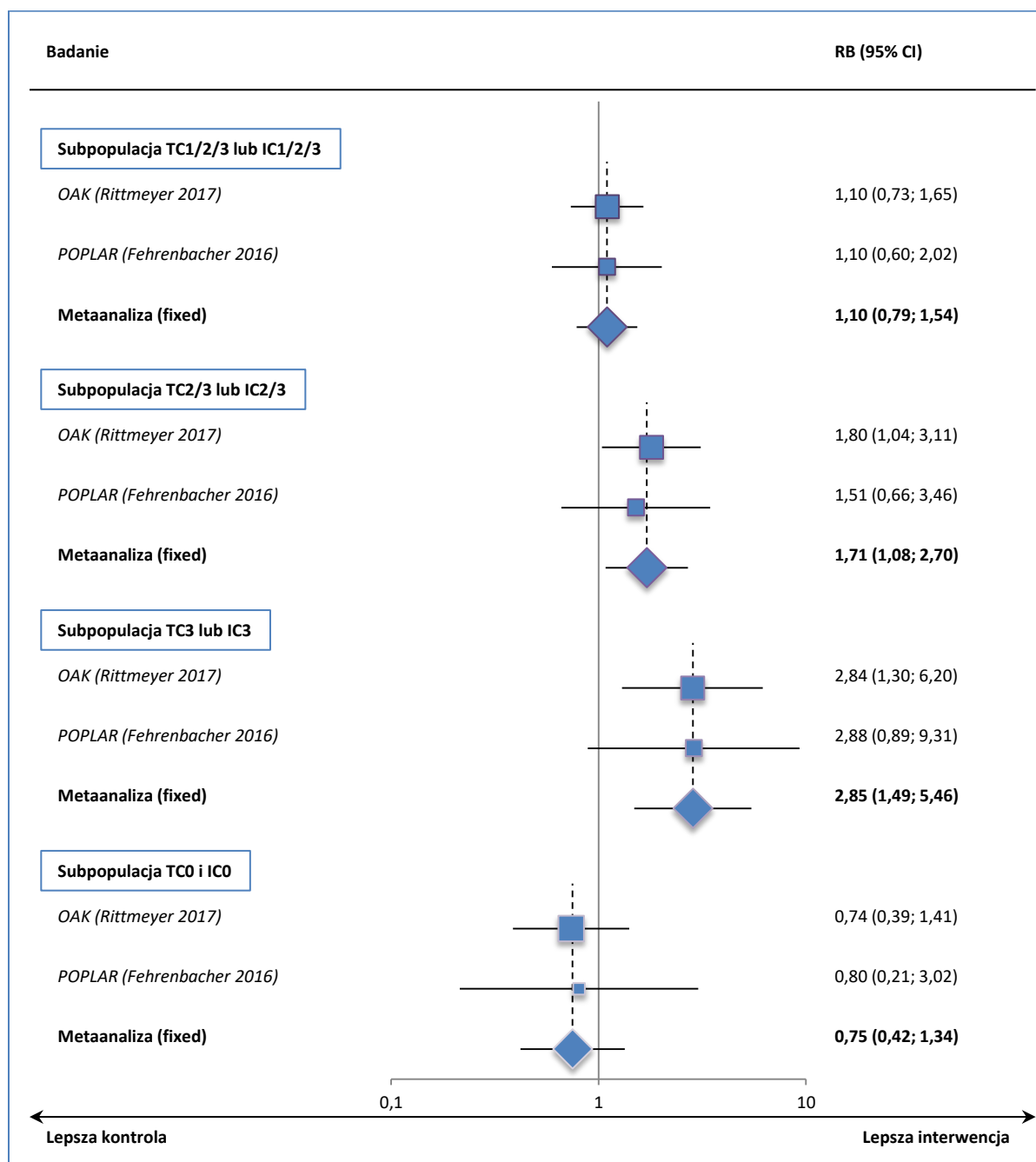
W podgrupie chorych z ekspresją PD-L1, poszerzonej o pacjentów z niską ekspresją tego ligandu („TC1/2/3 lub IC1/2/3”) odsetki chorych z ORR w grupach ATEZO i DOC były bardzo zbliżone, a wartości RB zbliżone do jedności.

W subpopulacji chorych z niską lub niewykrywalną ekspresją PD-L1 („TC0 i IC0”) odsetki pacjentów, u których wystąpiła ORR były nieznacznie niższe w grupach ATEZO niż w grupach DOC. Różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

Na wykresie poniżej przedstawiono wyniki metaanalizy prawdopodobieństwa uzyskania ORR (ocena wg RECIST) u chorych leczonych ATEZO lub DOC w łącznej populacji badań z randomizacją *OAK* i *PO-*

PLAR – z wyodrębnieniem subpopulacji chorych wykazujących zróżnicowany stopień ekspresji PD-L1. W ramach każdej z subpopulacji przeprowadzono metaanalizę wyników analiz pierwotnych, które zostały opublikowane w pełnotekstowych publikacjach – dla analizowanych subpopulacji były to jednocześnie wyniki z najdłuższych dostępnych okresów obserwacji.

Wykres 10. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia obiektywnej odpowiedzi (ORR) w subpopulacjach względem stopnia ekspresji PD-L1; ATEZO vs DOC (OAK, POPLAR).



Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania ORR (wg RECIST) w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji (13-19 mies.) wykazała, że zastosowanie atezolizumabu związane jest z istotnym staty-

stycznie zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania tego punktu końcowego w subpopulacjach chorych wyodrębnionych ze względu na wyższą ekspresję PD-L1:

- Metaanaliza w subpopulacji „TC3 lub IC3” wykazała istotne, ponaddwukrotne zwiększenie prawdopodobieństwa wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie wg RECIST u pacjentów otrzymujących atezolizumab w porównaniu do chorych leczonych docetakselem: RB = 2,85 (95% CI: 1,49; 5,46), $p = 0,0016$. Niska wartość NNT wskazuje na wysoką istotność kliniczną tego wyniku; NNT = 5 (95% CI: 4; 11). W obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych (ang. *fixed*) z uwagi na brak istotnej heterogeniczności analizowanych danych ($p = 0,9854$ dla testu Q, statystyka $I^2 = 0,0\%$).
- Metaanaliza w subpopulacji „TC2/3 lub IC2/3” wykazała istotne zwiększenie prawdopodobieństwa wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie wg RECIST u pacjentów otrzymujących atezolizumab w porównaniu do chorych leczonych docetakselem: RB = 1,71 (95% CI: 1,08; 2,70), $p = 0,0215$. Wartość NNT wskazuje na umiarkowaną istotność kliniczną tego wyniku; NNT = 11 (95% CI: 6; 67). W obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych (ang. *fixed*) z uwagi na brak istotnej heterogeniczności analizowanych danych ($p = 0,0215$ dla testu Q, statystyka $I^2 = 0,0\%$).

W pozostałych dwóch subpopulacjach, tj. w podgrupie uwzględniającej pacjentów o niskiej ekspresji PD-L1 („TC1/2/3 lub IC1/2/3”) oraz w podgrupie bez ekspresji PD-L1 atezolizumab w porównaniu do docetakselu nie zwiększał prawdopodobieństwa przeżycia bez progresji wg RECIST.

Odrębne wykresy typu *forest plot* dla każdej wykonanej metaanalizy zamieszczono w załączniku 15.1

Analiza w subpopulacjach względem podtypu histologicznego NDRP

Analizę ORR w subpopulacjach wyodrębnionych względem podtypu histologicznego NDRP, tj. chorych na raka niepłaskonabłonkowego (non-sq) i płaskonabłonkowego (sq), przeprowadzono wyłącznie w badaniu OAK, w okresie obserwacji min. 19 miesięcy. Dostępne dane przedstawiono w tabeli.

Tabela 25. Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) w subpopulacjach względem podtypu histologicznego NDRP; ATEZO vs DOC.

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	ATEZO		DOC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
Subpopulacja: rak niepłaskonabłonkowy (non-sq)							
OAK (Cortinavis 2017a, Gadgeel 2017)†	min. 19	313	45* (14,4)	315	48* (15,2)	0,94 (0,65; 1,37) p = 0,7614	-0,01 (-0,06; 0,05) p = 0,7613
Subpopulacja: rak płaskonabłonkowy (sq)							
OAK (Cortinavis 2017a, Gadgeel 2017)†	min. 19	112	13* (11,6)	110	9* (8,2)	1,42 (0,63; 3,18) p = 0,3964	0,03 (-0,04; 0,11) p = 0,3917

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

† doniesienia konferencyjne.

W subpopulacji non-sq badania OAK obiektywna odpowiedź na leczenie wg RECIST była obserwowana ze zbliżoną częstością w grupach ATEZO i DOC; 14,4% vs 15,2%. W subpopulacji sq częstość ORR była nieznacznie wyższa w grupie ATEZO (11,6% vs 8,2%), ale różnica nie była istotna statystycznie.

5.5.4 Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR)

Analiza w populacji ITT

Ocena czasu utrzymywania się odpowiedzi u chorych, u których wystąpiła obiektywna odpowiedź na leczenie (DoR), stanowiła punkt końcowy obu badań z randomizacją włączonych do analizy. Pełne wyniki liczbowe i statystyczne były dostępne dla analiz pierwotnych (OAK – min. 19 mies.; POPLAR – min. 13 mies.), ponadto w badaniu POPLAR podano wartości median w obserwacji wydłużonej do 20 miesięcy. Dostępne dane zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 26. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) w populacji ITT; ATEZO vs DOC.

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	ATEZO		DOC		HR (95% CI)
		N‡	Mediana (95% CI) [mies.]	N‡	Mediana (95% CI) [mies.]	
OAK (Rittmeyer 2017)	min. 19	58	16,3 (10,0; NE)	57	6,2 (4,9; 7,6)	0,34 (0,21; 0,55) p < 0,0001
POPLAR (Fehrenbacher 2016)	min. 13	21	14,3 (11,6; NE)	21	7,2 (5,6; 12,5)	0,41 (0,18; 0,96) p = 0,034
POPLAR (Smith 2016†)	min. 20	bd.	18,6 (bd.)	bd.	7,2 (bd.)	bd.

‡ parametr DoR jest oceniany w grupie pacjentów, u których wystąpiła obiektywna odpowiedź na leczenie;

† doniesienie konferencyjne.

Wyniki badań OAK i POPLAR były spójne i pokazywały, że w przypadku wystąpienia u pacjenta obiektywnej odpowiedzi na leczenie czas trwania uzyskanej odpowiedzi jest wyraźnie dłuższy u chorych leczonych atezolizumabem w porównaniu do grupy leczonej docetakselem. Mediany DoR w grupie

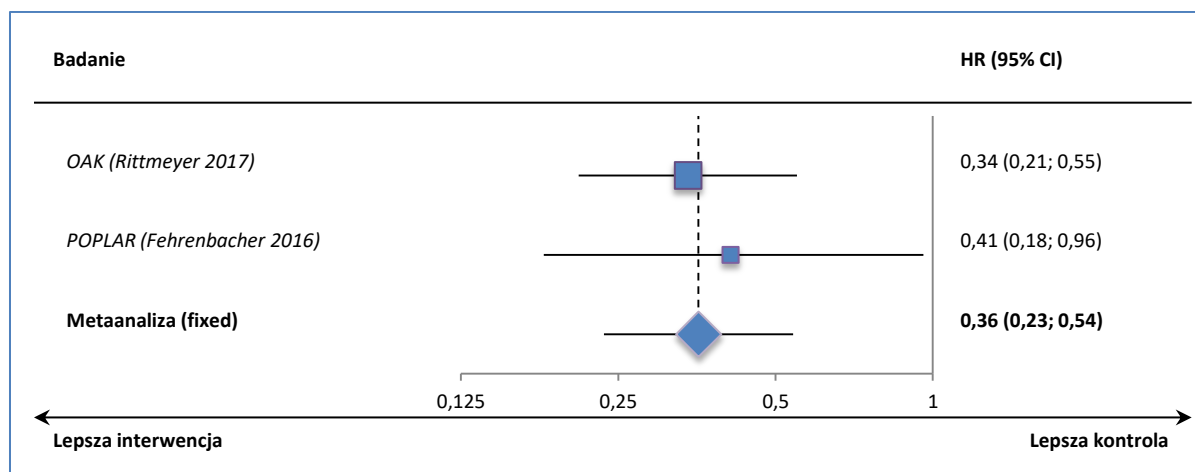
ATEZO i DOC wyniosły, odpowiednio, 16,3 vs 6,2 mies. w badaniu *OAK* oraz w badaniu *POPLAR* 14,3 vs 7,2 – w okresie obserwacji min. 13 mies. i 18,6 vs 7,2 mies. – w okresie obserwacji min. 20 mies.. Analizy hazardu względnego wskazywały na istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka utraty odpowiedzi w grupach ATEZO, o ok. 60% w porównaniu z grupami DOC.

Według informacji dostępnych w publikacjach w momencie odcięcia wyników do analiz pierwotnych odpowiedź na leczenie utrzymywała się u 30 (52%) z 58 vs 10 (18%) z 57 pacjentów, u których uzyskano ORR w badaniu *OAK* oraz u 12 (57%) z 21 vs 5 (24%) z 21 pacjentów, u których uzyskano ORR w badaniu *POPLAR*, odpowiednio w grupach ATEZO vs DOC.

Na wykresie poniżej przedstawiono wyniki metaanalizy hazardu względnego utraty odpowiedzi na leczenie (HR dla DoR) u chorych leczonych ATEZO lub DOC w łącznej populacji badań z randomizacją *OAK* i *POPLAR*.

W ramach każdej z subpopulacji przeprowadzono metaanalizę wyników analiz pierwotnych, które zostały opublikowane w pełnotekstowych publikacjach – dla analizowanego punktu końcowego były to jednocześnie wyniki z najdłuższych dostępnych okresów obserwacji.

Wykres 11. Metaanaliza hazardu względnego utraty odpowiedzi na leczenie (HR dla DoR) w populacji ITT; ATEZO vs DOC (*OAK*, *POPLAR*).



Metaanaliza całkowitego przeżycia w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji (13-19 mies.) wykazała istotne zmniejszenie ryzyka utraty uzyskanej obiektywnej odpowiedzi na leczenie u pacjentów otrzymujących atezolizumab, o 64% w porównaniu do chorych leczonych docetaksem: HR = 0,36 (95% CI: 0,23; 0,54), $p < 0,0001$. Biorąc pod uwagę wielkość zmniejszenia ryzyka różnica jest wysoce istotna klinicznie. W obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych (ang. *fixed*) z uwagi na brak istotnej heterogeniczności analizowanych danych ($p = 0,7039$ dla testu Q, statystyka $I^2 = 0,0\%$).

Analiza w subpopulacjach względem stopnia ekspresji PD-L1

Wyniki oceny DoR w subpopulacjach wyodrębnionych względem stopnia ekspresji PD-L1 na komórkach TC lub IC były dostępne wyłącznie z badania OAK, w okresie obserwacji min. 19 miesięcy. Dostępne dane przedstawiono w tabeli.

Tabela 27. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) w subpopulacjach względem stopnia ekspresji PD-L1; ATEZO vs DOC.

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	N‡	ATEZO		DOC		HR (95% CI)
			Mediana (95% CI) [mies.]	N‡	Mediana (95% CI) [mies.]		
Subpopulacja TC1/2/3 lub IC1/2/3							
OAK (Rittmeyer 2017)	min. 19	43	16,0 (9,7; NE)	36	6,2 (4,9; 9,2)		0,38 (0,22; 0,65) p = 0,0003
Subpopulacja TC2/3 lub IC2/3							
OAK (Rittmeyer 2017)	min. 19	29	14,7 (bd.)	17	9,2 (bd.)		0,48 (0,23; 1,00) p = 0,0452
Subpopulacja TC3 lub IC3							
OAK (Rittmeyer 2017)	min. 19	22	12,5 (bd.)	7	6,3 (bd.)		0,62 (0,23; 1,64) p = 0,3296
Subpopulacja TC0 i IC0							
OAK (Rittmeyer 2017)	min. 19	14	NE	21	6,2 (bd.)		0,20 (0,07; 0,63) p = 0,0026

‡ parametr DoR jest oceniany w grupie pacjentów, u których wystąpiła obiektywna odpowiedź na leczenie.

Wyniki oceny DoR w subpopulacjach wyodrębnionych względem stopnia ekspresji PD-L1 wskazują, że znaczące wydłużenie DOR u chorych leczonych atezolizumabem w porównaniu z grupą docetakselu są uzyskiwane niezależnie od stopnia ekspresji wspomnianego ligandu. W każdej z analizowanych podgrup mediana DoR była dłuższa w grupie ATEZO niż w grupie DOC. Wartości HR kształtowały się w zakresie od 0,20 do 0,62. Wynik w podgrupach „TC1/2/3 lub IC1/2/3” i „TC0 i IC0” osiągnął istotność statystyczną.

5.5.5 Wyniki zorientowane na pacjenta (PROs)

5.5.5.1 Czas do pogorszenia objawowego (TTD) w skalach EORTC-QLQ-LC13

Ocenę czasu do pogorszenia objawów raka płuca przeprowadzono w badaniu OAK. W ocenie zastosowano skalę kwestionariusza EORTC-QLQ-LC13. Ocena była prowadzona do ukończenia leczenia (maksymalnie 2,25 roku), w populacji ITT. Wyniki, udostępnione w rejestrze badań klinicznych (NCT02008227), przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Czas do pogorszenia objawów raka płuca wg EORTC-QLQ-LC13 (TTD); ATEZO vs DOC; badanie OAK (NCT02008227).

Oceniany objaw raka płuca	ATEZO		DOC		HR (95% CI)
	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	
Ból w klatce piersiowej	425	18,0 (11,0; NE [†])	425	8,3 (4,6; 12,5)	0,72 (0,55; 0,93) p = 0,0111
Kaszel	425	5,5 (4,2; 7,9)	425	5,6 (4,0; 12,8)	1,06 (0,84; 1,33) p = 0,6305
Duszność	425	1,8 (1,5; 2,3)	425	2,1 (1,6; 2,3)	0,97 (0,81; 1,16) p = 0,7406
Bóle ramion lub kończyn górnych	425	8,3 (5,8; 12,8)	425	6,2 (4,9; 14,7)	0,92 (0,73; 1,17) p = 0,5221

† wartość niemożliwa do oszacowania z powodu dużej liczby obserwacji uciętych.

Mediana czasu do pogorszenia objawu w postaci bólu w klatce piersiowej była ponad dwukrotnie dłuższa u pacjentów leczonych atezolizumabem (mediana: 18,0 mies.) niż u chorych leczonych docetakselem (mediana: 8,3 mies.). Różnica na korzyść atezolizumabu była istotna statystycznie; HR = 0,72 (95% CI: 0,55; 0,93), p = 0,0111.

Mediany czasu do pogorszenia kaszlu, duszności oraz bólu ramion lub kończyn górnych były zbliżone; różnice pomiędzy grupami ATEZO i DOC nie były istotne statystycznie.

5.5.5.2 Nasilenie objawów w skalach EORTC-QLQ-LC13

Ocenę czasu do pogorszenia objawów raka płuca przeprowadzono w badaniu OAK. W ocenie zastosowano skalę kwestionariusza EORTC-QLQ-LC13. Ocena była prowadzona do ukończenia leczenia (maksymalnie 2,25 roku). Wyniki, udostępnione w rejestrze badań klinicznych (NCT02008227), przedstawiono w tabeli poniżej. Ocenę prowadzono w populacji ITT, natomiast w tabeli podano liczebności pacjentów, dla których wyniki pomiarów były ostatecznie dostępne.

W dokumencie źródłowym dostępne były wartości wyjściowe oraz końcowe (w momencie zakończenia leczenia), niemniej z uwagi na brak danych, które umożliwiałyby obliczenie wartości odchyłeń standardowych dla średnich zmian analizę własną przeprowadzono na wartościach końcowych.

Tabela 29. Nasilenie objawów w skalach EORTC-QLQ-LC13; ATEZO vs DOC; badanie OAK (NCT02008227).

Oceniany aspekt stanu zdrowia / jakości życia	ATEZO		DOC		MD (95% CI)*
	N	średnia (SD)	N	średnia (SD)	
Łysienie	243	6,58 (17,48)	261	53,51 (38,91)	-46,93 (-52,26; -41,60) p < 0,0001
Kaszel	246	38,48 (26,95)	262	35,75 (27,03)	2,73 (-1,97; 7,43) p = 0,2546
Zaburzenia połykania	245	8,98 (18,87)	264	10,23 (20,77)	-1,25 (-4,71; 2,21) p = 0,4784
Duszność	246	34,51 (26,36)	263	36,12 (24,82)	-1,61 (-6,06; 2,84) p = 0,4779

Oceniany aspekt stanu zdrowia / jakości życia	ATEZO		DOC		MD (95% CI)*
	N	średnia (SD)	N	średnia (SD)	
Krwioplucie	243	6,04 (16,60)	264	5,18 (14,33)	0,86 (-1,83; 3,55) p = 0,5315
Bóle ramion lub kończyn górnych	242	23,14 (29,55)	264	21,72 (30,48)	1,42 (-3,82; 6,66) p = 0,5953
Ból w klatce piersiowej	245	19,46 (26,95)	265	18,99 (26,35)	0,47 (-4,16; 5,10) p = 0,8422
Neuropatia obwodowa	244	19,54 (27,32)	262	31,81 (31,53)	-12,27 (-17,43; -7,11) p < 0,0001
Ból w innych partiach ciała	226	32,01 (33,89)	250	30,80 (32,97)	1,21 (-4,80; 7,22) p = 0,6932
Owrzodzenie jamy ustnej (ang. <i>sore mouth</i>)	243	7,00 (17,18)	265	11,57 (22,85)	-4,57 (-8,11; -1,03) p = 0,0114

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Pod koniec okresu leczenia średnie nasilenie łysienia w grupie ATEZO było wyraźnie mniejsze, niż w grupie DOC; 6,58 (SD: 17,48) vs 53,51 (SD: 38,91). Różnica średnich wartości końcowych wyniosła 46,93 punkty na korzyść atezolizumabu i była istotna statystycznie; MD = -46,93 (95% CI: -52,26; -41,60), p < 0,0001.

W tym samym okresie obserwacji w grupie ATEZO obserwowano mniejsze niż w grupie DOC średnie nasilenie neuropatii obwodowej; 19,54 (SD: 27,32) vs 31,81 (SD: 31,53). Różnica średnich wartości końcowych wyniosła 12,27 punktów na korzyść atezolizumabu i była istotna statystycznie; MD = -12,27 (-17,43; -7,11), p < 0,0001.

Różnica na korzyść atezolizumabu w porównaniu z docetakselem wystąpiła także w odniesieniu do średniego nasilenia owrzodzenia jamy ustnej; 7,00 (SD: 17,18) vs 11,57 (SD: 22,85). Różnica średnich wartości końcowych wyniosła 4,57 punktu na korzyść atezolizumabu i była istotna statystycznie; MD = -4,57 (-8,11; -1,03), p = 0,0114.

Średnie końcowe nasilenie pozostałych ocenianych objawów (kaszel, zaburzenia połykania, duszność, krwioplucie, bóle ramion lub kończyn górnych, ból w klatce piersiowej, ból w innych partiach ciała) było zbliżone w grupach ATEZO i DOC; różnice nie były statystycznie istotne.

5.5.5.3 Ogólny stan zdrowia i jakość życia w skalach EORTC QLQ-C30

Ocenę ogólnego stanu zdrowia i jakości życia przeprowadzono w badaniu OAK. Ocena była prowadzona w okresie do ukończenia leczenia (maksymalnie 2,25 roku). Wyniki, udostępnione w rejestrze badań klinicznych (NCT02008227), przedstawiono w tabeli poniżej. Ocenę prowadzono w populacji ITT, natomiast w tabeli podano liczebności pacjentów, dla których wyniki pomiarów były ostatecznie dostępne.

W dokumencie źródłowym dostępne były wartości wyjściowe oraz końcowe (w momencie zakończenia leczenia), niemniej z uwagi na brak danych, które umożliwiałyby obliczenie wartości odchyłeń standardowych dla średnich zmian analizę własną przeprowadzono na wartościach końcowych.

Tabela 30. Ogólny stan zdrowia i jakość życia w skalach EORTC QLQ-30; ATEZO vs DOC; badanie OAK (NCT02008227).

Oceniany aspekt stanu zdrowia / jakości życia	ATEZO		DOC		MD (95% CI)*
	N	średnia (SD)	N	średnia (SD)	
Skale oceniające odrębne objawy / problemy związane z chorobą (wyższy wynik – większe nasilenie problemów)					
Utrata łaknienia	246	31,98 (33,51)	265	29,81 (31,85)	2,17 (-3,50; 7,84) p = 0,4530
Zaparcia	246	19,78 (28,36)	265	19,12 (27,28)	0,66 (-4,16; 5,48) p = 0,7886
Biegunka	246	9,35 (20,39)	265	10,57 (19,18)	-1,22 (-4,65; 2,21) p = 0,4858
Bezsenna	246	29,95 (30,30)	264	28,91 (30,65)	1,04 (-4,25; 6,33) p = 0,7002
Duszność	247	39,41 (32,57)	266	38,72 (30,51)	0,69 (-4,77; 6,15) p = 0,8043
Nudności/wymioty	245	10,61 (17,62)	266	11,65 (20,11)	-1,04 (-4,33; 2,25) p = 0,5356
Ból	247	35,43 (31,22)	267	32,21 (30,36)	3,22 (-2,11; 8,55) p = 0,2360
Zmęczenie	246	43,07 (28,15)	267	47,50 (26,72)	-4,43 (-9,18; 0,32) p = 0,0675
Problemy finansowe	245	19,46 (28,75)	263	21,80 (29,23)	-2,34 (-7,39; 2,71) p = 0,3635
Skale funkcjonalne (wyższy wynik – lepsze funkcjonowanie)					
Funkcjonowanie poznawcze	246	78,52 (22,50)	266	78,82 (24,54)	-0,30 (-4,39; 3,79) p = 0,8856
Funkcjonowanie emocjonalne	246	73,92 (23,74)	265	73,78 (26,29)	0,14 (-4,21; 4,49) p = 0,9498
Funkcjonowanie fizyczne	246	64,78 (26,47)	267	63,59 (24,57)	1,19 (-3,23; 5,61) p = 0,5974
Pełnienie ról społecznych	246	60,03 (33,25)	266	58,52 (32,99)	1,51 (-4,23; 7,25) p = 0,6062
Funkcjonowanie społeczne	245	70,00 (30,05)	264	69,51 (30,65)	0,49 (-4,79; 5,77) p = 0,8556
Skala ogólnego stanu zdrowia (wyższy wynik – lepszy stan zdrowia)					
Ogólny stan zdrowia	245	52,82 (24,48)	262	51,69 (24,02)	1,13 (-3,09; 5,35) p = 0,6000

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W momencie ukończenia leczenia średnie wyniki w poszczególnych skalach kwestionariusza EORTC QLQ-C30, oceniających odrębne objawy / problemy związane z chorobą, funkcjonowanie w zróżnicowanych obszarach życia oraz ogólny stan zdrowia, były zbliżone w grupach ATEZO i DOC. Żadna z różnic nie była istotna statystycznie.

5.6 Bezpieczeństwo

W obydwu badaniach ocena bezpieczeństwa przeprowadzana była w populacji pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku. Częstość AEs i ich nasilenie oceniano wg kryteriów *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* wersja 4.0. (OAK) i 4.0.24 (POPLAR).

Dane dla badania OAK pochodzą z publikacji *Rittmeyer 2017* (i jej suplementu) oraz doniesień konferencyjnych: abstrakt *von Pawel 2017a*, plakat *von Pawel 2017b*, abstrakt *Cortinavis 2017b* i plakat *Cortinavis 2017c*. Natomiast dla badania POPLAR wykorzystano dane tylko z publikacji *Fehrenbacher 2016* oraz jej suplementu.

W kolejnych rozdziałach przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa dla zdarzeń niepożądanych (AEs) ogółem (bez względu na stopień) oraz dla AEs 3.-4. stopnia. Oddzielnie zaprezentowano dane dotyczące AEs 5. stopnia – zgony. W przypadku zdarzeń raportowanych w obu badaniach wykonywano metaanalizy danych, których wyniki zaprezentowano zbiorczo na wykresach (oraz szczegółowo w załączniku 15.1).

5.6.1 Poszczególne AEs

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące odnotowanych zdarzeń niepożądanych (AEs) ogółem, związanych z leczeniem oraz dla poszczególnych AEs. Wyniki istotne statystycznie pogrubiono.

Tabela 31. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi AEs; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.

AEs	Badanie	ATEZO		DOC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)*	N	n (%)*		
≥1 AE	OAK	609	573 (94,1%)	578	555 (96,0%)	0,98 (0,95; 1,01) p = 0,1243	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,1236
	POPLAR [‡]	142	136 (95,8%)	135	130 (96,3%)	0,99 (0,95; 1,04) p = 0,8239	-0,01 (-0,05; 0,04) p = 0,8238
TRAEs	OAK	609	390 (64,0%)	578	496 (85,8%)	0,75 (0,70; 0,80) p < 0,0001	-0,22 (-0,27; -0,17) NNT = 5 (4; 6) p < 0,0001
	POPLAR	142	95 (66,9%)	135	119 (88,1%)	0,76 (0,67; 0,87) p < 0,0001	-0,21 (-0,31; -0,12) NNT = 5 (4; 9) p < 0,0001
Zaburzenia krwi i układu chłonnego							
Neutropenia	OAK	609	10 (1,6%) [§]	578	90 (15,6%) [§]	0,11 (0,06; 0,20) p < 0,0001	-0,14 (-0,17; -0,11) NNT = 8 (6; 10) p < 0,0001
	POPLAR	142	2 (1,4%) ^W	135	17 (12,6%) ^W	0,11 (0,03; 0,47) p = 0,0030	-0,11 (-0,17; -0,05) NNT = 9 (6; 20) p = 0,0002

AEs	Badanie	ATEZO		DOC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)*	N	n (%)*		
Niedokrwiłość	OAK	609	70 (11,5%) ^S	578	136 (23,5%) ^S	0,49 (0,37; 0,64) p < 0,0001	-0,12 (-0,16; -0,08) NNT = 9 (7; 13) p < 0,0001
Zmniejszenie liczby neutrofilii	OAK	609	6 (1,0%) ^{Et}	578	58 (10,0%) ^E	0,10 (0,04; 0,23) p < 0,0001	-0,09 (-0,12; -0,06) NNT = 12 (9; 16) p < 0,0001
Zaburzenia endokrynologiczne							
Niedoczynność tarczycy	POPLAR	142	8 (5,6%) ^W	135	0 (0,0%) ^W	16,17 (0,94; 277,41) p = 0,0550	0,06 (0,02; 0,10) p = 0,0059
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania							
Zmniejszony apetyt	OAK	609	143 (23,5%) ^S	578	136 (23,5%) ^S	1,00 (0,81; 1,23) p = 0,9844	0,00 (-0,05; 0,05) p = 0,9844
	POPLAR	142	49 (34,5%) ^W	135	28 (20,7%) ^W	1,66 (1,12; 2,48) p = 0,0126	0,14 (0,03; 0,24) NNH = 8 (5; 30) p = 0,0094
Zaburzenia układu nerwowego							
Neuropatia obwodowa	OAK	609	24 (3,9%) ^S	578	65 (11,2%) ^S	0,35 (0,22; 0,55) p < 0,0001	-0,07 (-0,10; -0,04) NNT = 14 (10; 24) p < 0,0001
	POPLAR	142	2 (1,4%) ^W	135	16 (11,9%) ^W	0,12 (0,03; 0,51) p = 0,0040	-0,10 (-0,16; -0,05) NNT = 10 (7; 22) p = 0,0004
Obwodowa neuropatia czuciowa	OAK	609	6 (1,0%) ^E	578	40 (6,9%) ^E	0,14 (0,06; 0,33) p < 0,0001	-0,06 (-0,08; -0,04) NNT = 17 (13; 27) p < 0,0001
	POPLAR	142	2 (1,4%) ^W	135	12 (8,9%) ^W	0,16 (0,04; 0,69) p = 0,0146	-0,07 (-0,13; -0,02) NNT = 14 (8; 44) p = 0,0046
Zaburzenia smaku	OAK	609	18 (3,0%) ^S	578	58 (10,0%) ^S	0,29 (0,18; 0,49) p < 0,0001	-0,07 (-0,10; -0,04) NNT = 15 (11; 24) p < 0,0001
Bezsennaść	POPLAR	142	19 (13,4%) ^W	135	11 (8,1%) ^W	1,64 (0,81; 3,32) p = 0,1674	0,05 (-0,02; 0,12) p = 0,1576
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia							
Duszności	OAK	609	118 (19,4%) ^S	578	112 (19,4%) ^S	1,00 (0,79; 1,26) p = 0,9996	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9996
	POPLAR	142	38 (26,8%) ^W	135	27 (20,0%) ^W	1,34 (0,87; 2,06) p = 0,1879	0,07 (-0,03; 0,17) p = 0,1820
Zapalenie płuc (pneumonia)	POPLAR	142	14 (9,9%) ^W	135	4 (3,0%) ^W	3,33 (1,12; 9,86) p = 0,0300	0,07 (0,01; 0,13) NNH = 15 (8; 82) p = 0,0173
Zapalenie błon śluzowych	OAK	609	6 (1,0%) ^E	578	40 (6,9%) ^E	0,14 (0,06; 0,33) p < 0,0001	-0,06 (-0,08; -0,04) NNT = 17 (13; 27) p < 0,0001
Kaszel	OAK	609	141 (23,2%) ^S	578	105 (18,2%) ^S	1,27 (1,02; 1,60) p = 0,0351	0,05 (0,00; 0,10) NNT = 21 (11; 255) p = 0,0334

AEs	Badanie	ATEZO		DOC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)*	N	n (%)*		
Zaburzenia żołądka i jelit							
Nudności	OAK	609	108 (17,7%) ^S	578	131 (22,7%) ^S	0,78 (0,62; 0,98) p = 0,0349	-0,05 (-0,09; 0,00) NNT = 21 (11; 275) p = 0,0343
	POPLAR	142	31 (21,8%) ^W	135	45 (33,3%) ^W	0,65 (0,44; 0,97) p = 0,0344	-0,12 (-0,22; -0,01) NNT = 9 (5; 96) p = 0,0311
Biegunka	OAK	609	94 (15,4%) ^S	578	141 (24,4%) ^S	0,63 (0,50; 0,80) p = 0,0001	-0,09 (-0,13; -0,04) NNT = 12 (8; 23) p = 0,0001
	POPLAR	142	24 (16,9%) ^W	135	38 (28,1%) ^W	0,60 (0,38; 0,94) p = 0,0275	-0,11 (-0,21; -0,01) NNT = 9 (5; 68) p = 0,0241
Zaparcia	OAK	609	107 (17,6%) ^S	578	82 (14,2%) ^S	1,24 (0,95; 1,61) p = 0,1126	0,03 (-0,01; 0,08) p = 0,1102
Wymioty	OAK	609	74 (12,2%) ^S	578	62 (10,7%) ^S	1,13 (0,82; 1,56) p = 0,4417	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4405
Zapalenie jamy ustnej	OAK	609	19 (3,1%) ^S	578	63 (10,9%) ^S	0,29 (0,17; 0,47) p < 0,0001	-0,08 (-0,11; -0,05) NNT = 13 (10; 21) p < 0,0001
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej							
Łysienie	OAK	609	3 (0,5%) ^S	578	202 (34,9%) ^S	0,01 (0,00; 0,04) p < 0,0001	-0,34 (-0,38; -0,31) NNT = 3 (3; 4) p < 0,0001
	POPLAR	142	3 (2,1%) ^W	135	52 (38,5%) ^W	0,05 (0,02; 0,17) p < 0,0001	-0,36 (-0,45; -0,28) NNT = 3 (3; 4) p < 0,0001
Świąd	OAK	609	50 (8,2%) ^W	578	17 (2,9%) ^W	2,79 (1,63; 4,78) p = 0,0002	0,05 (0,03; 0,08) NNH = 19 (13; 38) p < 0,0001
Obrzęki obwodowe	OAK	609	54 (8,9%) ^S	578	82 (14,2%) ^S	0,63 (0,45; 0,86) p = 0,0045	-0,05 (-0,09; -0,02) NNT = 19 (12; 60) p = 0,0041
Zaburzenia paznokci	OAK	609	0 (0,0%) ^E	578	29 (5,0%) ^E	0,02 (0,00; 0,26) p = 0,0038	-0,05 (-0,07; -0,03) NNT = 20 (15; 32) p < 0,0001
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej							
Ból mięśniowo-szkieletowy	OAK	609	64 (10,5%) ^S	578	25 (4,3%) ^S	2,43 (1,55; 3,80) p = 0,0001	0,06 (0,03; 0,09) NNH = 17 (11; 31) p < 0,0001
	POPLAR	142	19 (13,4%) ^W	135	7 (5,2%) ^W	2,58 (1,12; 5,94) p = 0,0259	0,08 (0,01; 0,15) NNH = 13 (7; 69) p = 0,0171
Ból mięśni	OAK	609	39 (6,4%) ^S	578	91 (15,7%) ^S	0,41 (0,28; 0,58) p < 0,0001	-0,09 (-0,13; -0,06) NNT = 11 (8; 18) p < 0,0001
	POPLAR	142	8 (5,6%) ^W	135	18 (13,3%) ^W	0,42 (0,19; 0,94) p = 0,0345	-0,08 (-0,15; -0,01) NNT = 13 (7; 122)

AEs	Badanie	ATEZO		DOC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)*	N	n (%)*		
		p = 0,0282					
Ból stawów	OAK	609	73 (12,0%) ^S	578	58 (10,0%) ^S	1,19 (0,86; 1,65) p = 0,2843	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,2821
	POPLAR	142	22 (15,5%) ^W	135	12 (8,9%) ^W	1,74 (0,90; 3,38) p = 0,1004	0,07 (-0,01; 0,14) p = 0,0905
Ból pleców	OAK	609	67 (11,0%) ^S	578	42 (7,3%) ^S	1,51 (1,05; 2,19) p = 0,0274	0,04 (0,00; 0,07) NNH = 27 (15; 213) p = 0,0249
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania							
Gorączka	OAK	609	108 (17,7%) ^S	578	76 (13,1%) ^S	1,35 (1,03; 1,77) p = 0,0302	0,05 (0,00; 0,09) NNH = 22 (12; 206) p = 0,0283
	POPLAR	142	24 (16,9%) ^W	135	16 (11,9%) ^W	1,43 (0,79; 2,57) p = 0,2361	0,05 (-0,03; 0,13) p = 0,2291
Gorączka neutropeniczna	OAK	609	1 (0,2%) ^S	578	62 (10,7%) ^S	0,04 (0,00; 0,64) p = 0,0229	-0,09 (-0,14; -0,04) NNT = 12 (8; 26) p = 0,0004
	POPLAR	142	0 (0,0%) ^W	135	12 (8,6%) ^W	0,02 (0,00; 0,11) p < 0,0001	-0,11 (-0,13; -0,08) NNT = 10 (8; 13) p < 0,0001
Astenia	OAK	609	116 (19,0%) ^S	578	114 (19,7%) ^S	0,97 (0,77; 1,22) p = 0,7685	-0,01 (-0,05; 0,04) p = 0,7686
	POPLAR	142	14 (9,9%) ^W	135	22 (16,3%) ^W	0,60 (0,32; 1,13) p = 0,1164	-0,06 (-0,14; 0,01) p = 0,1115
Zmęczenie	OAK	609	163 (26,8%) ^S	578	205 (35,5%) ^S	0,75 (0,64; 0,90) p = 0,0013	-0,09 (-0,14; -0,03) NNT = 12 (8; 29) p = 0,0012

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ OAK, które wystąpiły z różnicą częstości pomiędzy grupami ≥ 5 p.p.;

‡ całkowita liczba zdarzeń: 1354 vs 1325;

† podano, że wynosiło < 1%, do obliczenia „n” chorych przyjęto konserwatywną wartość 1%;

^E wartości „%” podane w erracie, na ich podstawie obliczono „n”;

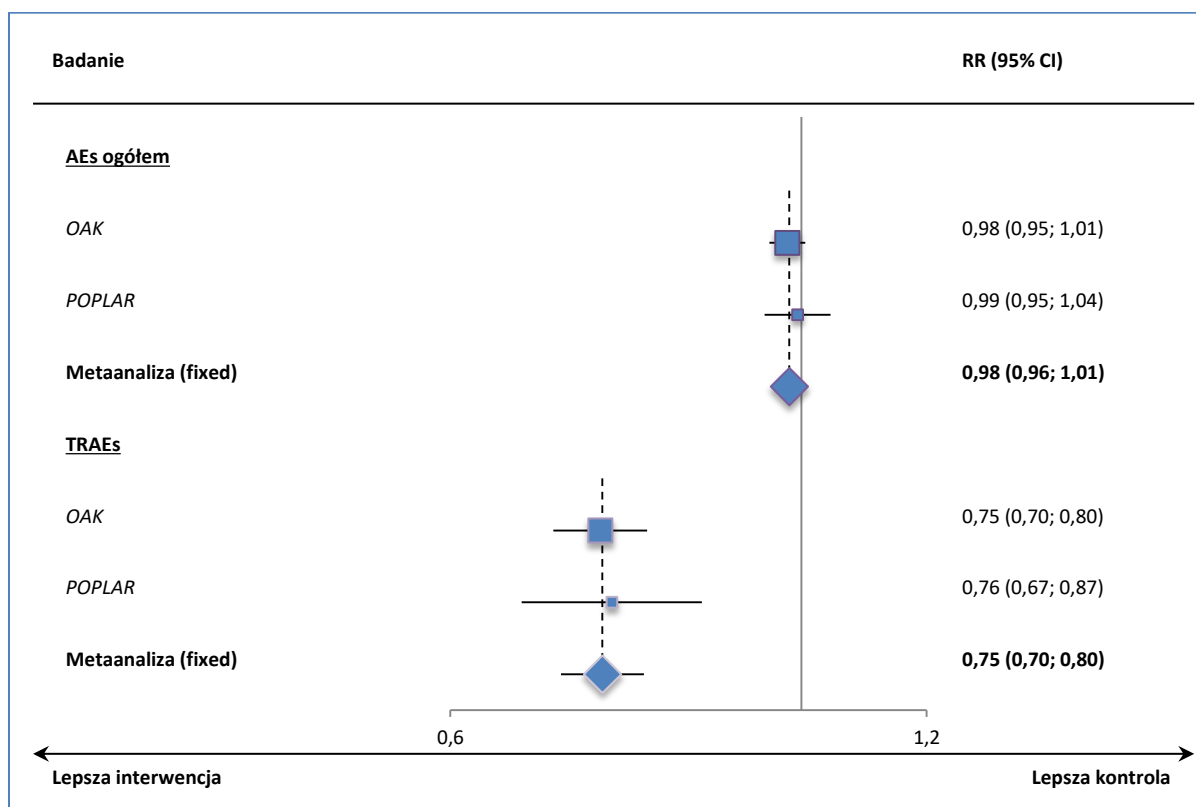
^S dane z suplementu;

^W wartości „%” odczytane z wykresu, na ich podstawie obliczono „n”.

W obu badaniach wyniki analizy ryzyka występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w większości osiągnęły istotność statystyczną. Większość z odnotowanych AEs występowała częściej w grupie otrzymującej docetaksel w porównaniu z chorymi otrzymującymi atezolizumab, z wyjątkiem zmniejszonego apetytu, bólu mięśniowo-szkieletowego, gorączki, bólu pleców, kaszlu, zapalenia płuc i świądu, które występowały istotnie częściej w grupie atezolizumabu (wyniki pojedynczych badań).

Na wykresie poniżej przedstawiono wyniki metaanalizy ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem oraz związanych z leczeniem u pacjentów otrzymujących atezolizumab lub docetaksel. Wyniki pojedynczych metaanaliz dla RR i RD znajdują się w załączniku – rozdział 15.1.

Wykres 12. Metaanalizy ryzyka wystąpienia AEs– ogółem oraz związanych z leczeniem; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.



Obliczone w wyniku metaanalizy ryzyko względne wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem wyniosło 0,98 (95% CI: 0,96; 1,01), $p = 0,1341$, wynik nie był istotny statystycznie. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem było istotnie mniejsze w grupie otrzymującej atezolizumab w porównaniu z grupą leczoną docetakselem, $RR = 0,75$ (95% CI: 0,75; 0,80), $p < 0,0001$, $NNT = 5$ (95% CI: 4; 6). Metaanalizy wykonano przy użyciu modelu *fixed* ze względu na nieznamienne heterogeniczność danych (odpowiednio $p = 0,5902$, $p = 0,8228$).

Na zbiorczym wykresie przedstawionym poniżej zamieszczono wyniki metaanaliz dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych (wyniki pojedynczych metaanaliz dla RR i RD znajdują się w załączniku – rozdział 15.1), wśród których wystąpienie łysienia, biegunki, bólu mięśni, nudności, neuropatii obwodowej, obwodowej neuropatii czuciowej, neutropenii i gorączki neutropenicznej było istotnie statystycznie mniejsze w grupie atezolizumabu w porównaniu do docetakselu. Natomiast ryzyko wystąpienia bólu mięśniowo-szkieletowego i gorączki było znamienne większe u chorych leczonych atezolizumabem w porównaniu do docetakselu.

Istotne różnice na korzyść atezolizumabu względem docetakselu:

- Łysienie: $RR = 0,03$ (95% CI: 0,01; 0,11), $NNT = 3$ (95% CI: 3; 4), $p < 0,0001$,

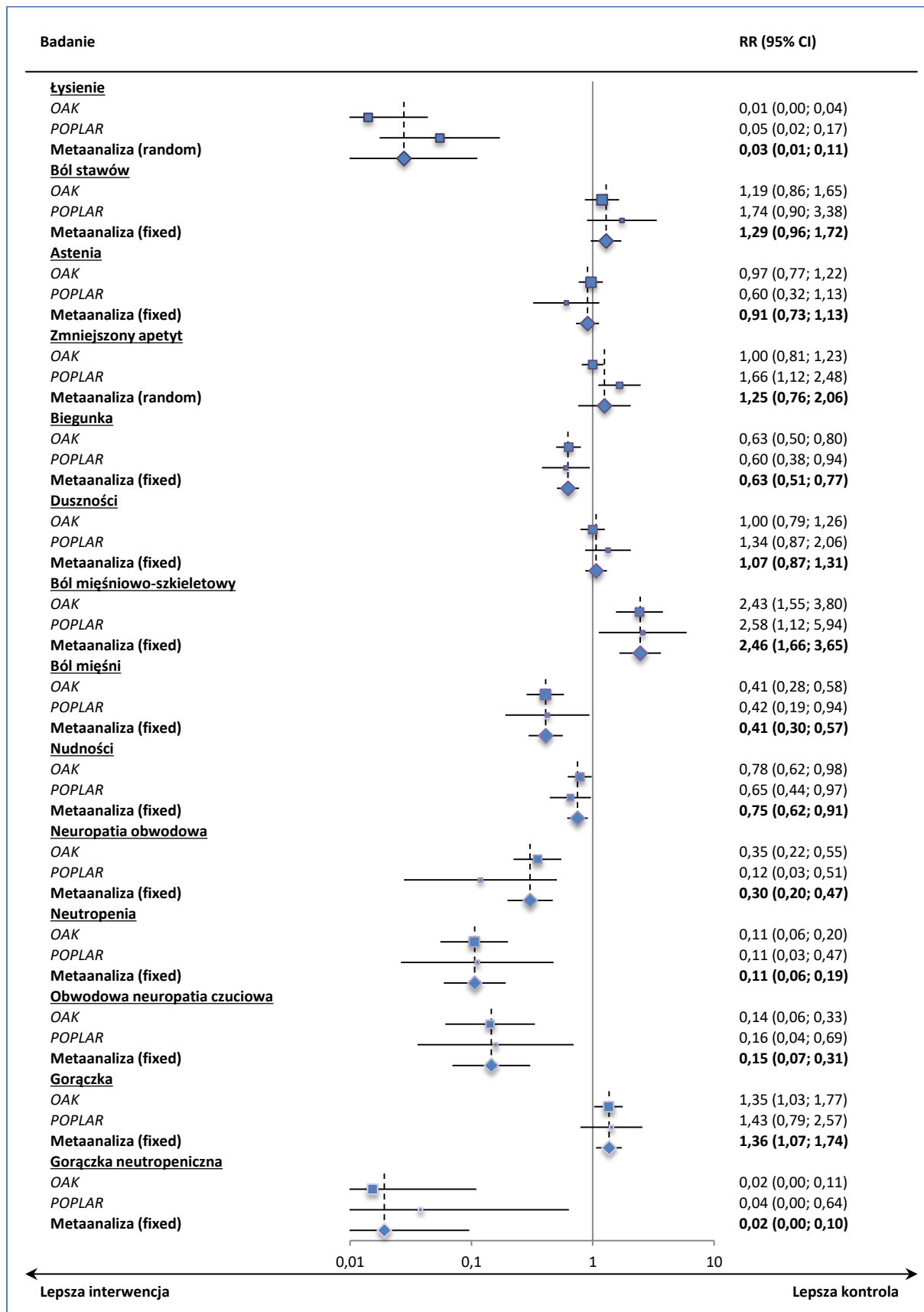
- Biegunka: RR = 0,63 (95% CI: 0,51; 0,77), NNT = 11 (95% CI: 8; 19), $p < 0,0001$,
- Nudności: RR = 0,75 (95% CI: 0,62; 0,91), NNT = 17 (95% CI: 10; 51), $p = 0,0042$,
- Ból mięśni: RR = 0,41 (95% CI: 0,30; 0,57), NNT = 12 (95% CI: 9; 18), $p < 0,0001$,
- Neutropenia: RR = 0,11 (95% CI: 0,06; 0,19), NNT = 8 (95% CI: 7; 10), $p < 0,0001$,
- Gorączka neutropeniczna: RR = 0,02 (95% CI: 0,00; 0,10), NNT = 10 (95% CI: 8; 13); $p < 0,0001$,
- Neuropatia obwodowa: RR = 0,30 (95% CI: 0,20; 0,47), NNT = 13 (95% CI: 10; 20), $p < 0,0001$,
- Obwodowa neuropatia czuciowa: RR = 0,15 (95% CI: 0,07; 0,31), NNT = 17 (95% CI: 13; 24), $p < 0,0001$.

Istotne różnice na niekorzyść atezolizumabu względem docetakselu:

- Ból mięśniowo-szkieletowy: RR = 2,46 (95% CI: 1,66; 3,65), NNH = 16 (95% CI: 11; 26), $p < 0,0001$,
- Gorączka: RR = 1,36 (95% CI: 1,07; 1,74), NNH = 22 (95% CI: 12; 100), $p = 0,0137$.

Większość metaanaliz została przeprowadzona przy użyciu modelu efektów stałych (ang. *fixed*), z wyjątkiem metaanalizy danych dla łysienia, gdzie posłużono się modelem efektów losowych. Szczegółowe wyniki analizy zostały przedstawione poniżej.

Wykres 13. Metaanalizy ryzyka wystąpienia poszczególnych AE; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.



5.6.2 Poszczególne AEs związane z leczeniem

Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs) zostały przedstawione w tabeli poniżej. Wyniki znamienne statystycznie pogrubiono.

Tabela 32. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi TRAEs; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.

AEs ^A	Badanie	ATEZO		DOC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)*	N	n (%)*		
AEs 4 st.	POPLAR	142	0 (0%)	135	bd.	-	-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego							
Niedokrwistość	POPLAR	142	8 (5,6%)	135	22 (16,3%)	0,35 (0,16; 0,75) p = 0,0072	-0,11 (-0,18; -0,03) NNT = 10 (6; 30) p = 0,0042
Neutropenia	POPLAR	142	1 (0,7%)	135	15 (11,1%)	0,06 (0,01; 0,47) p = 0,0072	-0,10 (-0,16; -0,05) NNT = 10 (7; 21) p = 0,0002
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania							
Zmniejszony apetyt	OAK	609	52 (9%)	578	bd.	-	-
	POPLAR	142	25 (17,6%)	135	21 (15,6%)	1,13 (0,67; 1,92) p = 0,6472	0,02 (-0,07; 0,11) p = 0,6462
Zaburzenia układu nerwowego							
Neuropatia obwodowa	POPLAR	142	1 (0,7%)	135	15 (11,1%)	0,06 (0,01; 0,47) p = 0,0072	-0,10 (-0,16; -0,05) NNT = 10 (7; 21) p = 0,0002
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych							
Zwiększona aktywność AST 3 st.	POPLAR	142	3 (2%)	135	bd.	-	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej							
Łysienie	POPLAR	142	2 (1,4%)	135	51 (37,8%)	0,04 (0,01; 0,15) p < 0,0001	-0,36 (-0,45; -0,28) NNT = 3 (3; 4) p < 0,0001
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia							
Zapalenie płuc (pneumonia) 3 st.	POPLAR	142	3 (2%)	135	bd.	-	-
Zaburzenia żołądka i jelit							
Nudności	OAK	609	53 (9%)	578	bd.	-	-
	POPLAR	142	17 (12,0%)	135	37 (27,4%)	0,44 (0,26; 0,74) p = 0,0019	-0,15 (-0,25; -0,06) NNT = 7 (5; 17) p = 0,0010
Biegunka	POPLAR	142	10 (7,0%)	135	30 (22,2%)	0,32 (0,16; 0,62) p = 0,0009	-0,15 (-0,23; -0,07) NNT = 7 (5; 15) p = 0,0003

AEs [^]	Badanie	ATEZO		DOC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%*)	N	n (%*)		
Wymioty	<i>POPLAR</i>	142	8 (5,6%)	135	16 (11,9%)	0,48 (0,21; 1,07) p = 0,0738	-0,06 (-0,13; 0,00) p = 0,0665
Zaparcia	<i>POPLAR</i>	142	7 (4,9%)	135	16 (11,9%)	0,42 (0,18; 0,98) p = 0,0447	-0,07 (-0,13; 0,00) NNT = 15 (8; 244) p = 0,0372
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania							
Zmęczenie	<i>OAK</i>	609	87 (14%)	578	bd.	-	-
	<i>POPLAR</i>	142	29 (20,4%)	135	47 (34,8%)	0,59 (0,39; 0,87) p = 0,0087	-0,14 (-0,25; -0,04) NNT = 7 (5; 26) p = 0,0068
Astenia	<i>OAK</i>	609	51 (8%)	578	bd.	-	-
	<i>POPLAR</i>	142	9 (6,3%)	135	18 (13,3%)	0,48 (0,22; 1,02) p = 0,0566	-0,07 (-0,14; 0,00) p = 0,0500

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] *OAK*, najczęstsze TRAEs związane z ATEZO; *POPLAR*, AEs związane z leczeniem, które wystąpiły u ≥ 10% chorych w jednej z grup (populacja *safety*).

W badaniu *OAK* zdarzenia niepożądane związane z leczeniem zostały przedstawione jedynie dla grupy otrzymującej atezolizumab, dlatego nie było możliwe porównanie z docetakselem, ani obliczenie wartości RR/RD. Wśród AEs związanych z leczeniem atezolizumabem odnotowano przypadki zmęczenia, nudności, zmniejszonego apetytu i astenii. Częstość występowania poszczególnych TRAEs wahała się od 8% do 14% (dla zmęczenia).

W badaniu *POPLAR* przedstawiono zdarzenia związane z leczeniem występujące w obu grupach, dlatego możliwe było oszacowanie różnic pomiędzy grupami. Większość ze zgłaszanych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem rzadziej występowała w grupie otrzymującej atezolizumab w porównaniu do docetakselu, prawie wszystkie różnice były istotne statystycznie. Najczęstszymi TRAEs w grupie ATEZO były zmęczenie, zmniejszony apetyt i nudności, u 12% do 17,6% chorych, a w grupie DOC: łysienie, zmęczenie, nudności, biegunka, niedokrwistość i zmniejszony apetyt, każde z częstością > 15% do 37,8%.

Ze względu na brak danych na temat TRAEs w grupie otrzymującej docetaksel w badaniu *OAK*, nie było możliwe przeprowadzenie metaanalizy wyników z obu badań.

5.6.3 AEs 3. lub 4. stopnia

W tabeli poniżej zawarto dane dotyczące odnotowanych zdarzeń niepożądanych w stopniu 3. lub 4. ogółem, związanych z leczeniem oraz dla poszczególnych AEs. Wyniki istotne statystycznie pogrubiono.

Tabela 33. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi AEs 3. lub 4. stopnia; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.

AEs 3.-4. st.	Badanie	ATEZO		DOC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)*	N	n (%)*		
AEs o nasileniu 3.-4. stopnia ogółem	OAK	609	227 (37,3%)	578	310 (53,6%)	0,69 (0,61; 0,79) p < 0,0001	-0,16 (-0,22; -0,11) NNT = 7 (5; 10) p < 0,0001
	POPLAR	142	57 (40,1%)	135	71 (52,6%)	0,76 (0,59; 0,99) p = 0,0393	-0,12 (-0,24; -0,01) NNT = 9 (5; 127) p = 0,0363
TRAEs o nasileniu 3.-4. stopnia	OAK	609	90 (14,8%)	578	247 (42,7%)	0,35 (0,28; 0,43) p < 0,0001	-0,28 (-0,33; -0,23) NNT = 4 (4; 5) p < 0,0001
	POPLAR	142	16 (11,3%)	135	52 (38,5%)	0,29 (0,18; 0,49) p < 0,0001	-0,27 (-0,37; -0,18) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001
Zaburzenia krwi i układu chłonnego							
Neutropenia	OAK	609	3 (0,5%) ^S	578	75 (13,0%) ^S	0,04 (0,01; 0,12) p < 0,0001	-0,12 (-0,15; -0,10) NNT = 9 (7; 11) p < 0,0001
	POPLAR	142	0 (0,0%) ^W	135	15 (11,1%) ^W	0,03 (0,00; 0,51) p = 0,0150	-0,11 (-0,17; -0,06) NNT = 9 (7; 18) p < 0,0001
Niedokrwistość	OAK	609	14 (2,3%) ^S	578	33 (5,7%) ^S	0,40 (0,22; 0,74) p = 0,0037	-0,03 (-0,06; -0,01) NNT = 30 (18; 86) p = 0,0028
Zmniejszenie liczby neutrofilii	OAK	609	0 (0,0%) ^E	578	bd. ^E	–	–
Zaburzenia endokrynologiczne							
Niedoczynność tarczycy	POPLAR	142	1 (0,7%) ^W	135	0 (0,0%) ^W	2,85 (0,12; 69,44) p = 0,5197	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4802
Zaburzenia układu nerwowego							
Zmniejszony apetyt	OAK	609	2 (0,3%) ^S	578	9 (1,6%) ^S	0,21 (0,05; 0,97) p = 0,0459	-0,01 (-0,02; 0,00) NNT = 82 (43; 822) p = 0,0296
	POPLAR	142	2 (1,4%) ^W	135	0 (0,0%) ^W	4,76 (0,23; 98,15) p = 0,3127	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2455
Neuropatia obwodowa	OAK	609	0 (0,0%) ^W	578	7 (1,2%) ^W	0,06 (0,00; 1,11) p = 0,0586	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,0123
	POPLAR	142 ^W	0 (0,0%)	135	1 (0,7%) ^W	0,32 (0,01; 7,72) p = 0,4806	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4688
Obwodowa neuropatia czuciowa [¥]	OAK	609	0 (0,0%) ^E	578	bd. ^E	–	–
	POPLAR	142	1 (0,7%) ^W	135	4 (3,0%) ^W	0,24 (0,03; 2,10) p = 0,1961	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,1631
Zaburzenia smaku	OAK	609	0 (0,0%) ^S	578	0 (0,0%) ^S	0,95 (0,02; 47,76) p = 0,9792	0,00 (0,00; 0,00) p = 1,0000
Bezsensowność	POPLAR	142	0 (0,0%) ^W	135	2 (1,5%) ^W	0,19 (0,01; 3,93) p = 0,2826	-0,01 (-0,04; 0,01) p = 0,2371

AEs 3.-4. st.	Badanie	ATEZO		DOC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)*	N	n (%)*		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia							
Duszności	OAK	609	15 (2,5%) ^S	578	14 (2,4%) ^S	1,02 (0,50; 2,09) p = 0,9636	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9636
	POPLAR	142	10 (7,0%) ^W	135	2 (1,5%) ^W	4,75 (1,06; 21,30) p = 0,0416	0,06 (0,01; 0,10) NNH = 18 (10; 113) p = 0,0198
Zapalenie płuc (pneumonia)	POPLAR	142	8 (5,6%) ^W	135	2 (1,5%) ^W	3,80 (0,82; 17,59) p = 0,0874	0,04 (0,00; 0,08) p = 0,0587
Kaszel	OAK	609	2 (0,3%) ^S	578	1 (0,2%) ^S	1,90 (0,17; 20,88) p = 0,6004	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,5910
Zapalenie błon śluzowych	OAK	609	0 (0,0%) ^E	578	bd. ^E	–	–
Zaburzenia żołądka i jelit							
Biegunka	OAK	609	4 (0,7%) ^S	578	11 (1,9%) ^S	0,35 (0,11; 1,08) p = 0,0671	-0,01 (-0,03; 0,00) p = 0,0574
	POPLAR	142	1 (0,7%) ^W	135	4 (3,0%) ^W	0,24 (0,03; 2,10) p = 0,1961	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,1631
Nudności	OAK	609	4 (0,7%) ^S	578	2 (0,3%) ^S	1,90 (0,35; 10,32) p = 0,4583	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4467
	POPLAR	142 ^W	1 (0,7%)	135	0 (0,0%) ^W	2,85 (0,12; 69,44) p = 0,5197	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4802
Zaparcia	OAK	609	2 (0,3%) ^S	578	1 (0,2%) ^S	1,90 (0,17; 20,88) p = 0,6004	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,5910
Wymioty	OAK	609	2 (0,3%) ^S	578	4 (0,7%) ^S	0,47 (0,09; 2,58) p = 0,3883	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,3815
Zapalenie jamy ustnej	OAK	609	1 (0,2%) ^S	578	11 (1,9%) ^S	0,09 (0,01; 0,67) p = 0,0188	-0,02 (-0,03; -0,01) NNT = 58 (35; 173) p = 0,0033
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej							
Łysienie	OAK	609	0 (0,0%) ^S	578	1 (0,2%) ^S	0,32 (0,01; 7,75) p = 0,4807	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4727
	POPLAR	142	0 (0,0%) ^W	135	1 (0,7%) ^W	0,32 (0,01; 7,72) p = 0,4806	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4688
Świąd	OAK	609	3 (0,5%) ^W	578	0 (0,0%) ^W	6,64 (0,34; 128,35) p = 0,2100	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,1346
Obrzęki obwodowe	OAK	609	1 (0,2%) ^S	578	3 (0,5%) ^S	0,32 (0,03; 3,03) p = 0,3183	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,2980
Zaburzenia paznokci	OAK	609	0 (0,0%) ^E	578	bd. ^E	–	–
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej							
Ból mięśniowo-szkieletowy	OAK	609	4 (0,7%) ^S	578	1 (0,2%) ^S	3,80 (0,43; 33,87) p = 0,2322	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,1912
	POPLAR	142	2 (1,4%) ^W	135	2 (1,5%) ^W	0,95 (0,14; 6,65) p = 0,9594	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9594

AEs 3.-4. st.	Badanie	ATEZO		DOC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)*	N	n (%)*		
Ból mięśni	OAK	609	1 (0,2%) ^S	578	4 (0,7%) ^S	0,24 (0,03; 2,12) p = 0,1976	-0,01 (-0,01; 0,00) p = 0,1669
	POPLAR	142	1 (0,7%) ^W	135	3 (2,2%) ^W	0,32 (0,03; 3,01) p = 0,3170	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,2951
Ból stawów	OAK	609	3 (0,5%) ^S	578	1 (0,2%) ^S	2,85 (0,30; 27,29) p = 0,3642	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,3360
	POPLAR	142	3 (2,1%) ^W	135	2 (1,5%) ^W	1,43 (0,24; 8,40) p = 0,6949	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,6919
Ból pleców	OAK	609	7 (1,1%) ^S	578	4 (0,7%) ^S	1,66 (0,49; 5,64) p = 0,4162	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4079
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania							
Astenia	OAK	609	8 (1,3%) ^S	578	13 (2,2%) ^S	0,58 (0,24; 1,40) p = 0,2275	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,2245
	POPLAR	142	1 (0,7%) ^W	135	3 (2,2%) ^W	0,32 (0,03; 3,01) p = 0,3170	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,2951
Gorączka [¥]	OAK	609	1 (0,2%) ^S	578	1 (0,2%) ^S	0,95 (0,06; 15,14) p = 0,9705	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,9705
	POPLAR	142	0 (0,0%) ^W	135	0 (0,0%) ^W	–	–
Gorączka neutropeniczna	OAK	609	1 (0,2%) ^S	578	62 (10,7%) ^S	0,02 (0,00; 0,11) p < 0,0001	-0,11 (-0,13; -0,08) NNT = 10 (8; 13) p < 0,0001
	POPLAR	142	0 (0,0%) ^W	135	11 (8,1%) ^W	0,04 (0,00; 0,69) p = 0,0269	-0,08 (-0,13; -0,03) NNT = 13 (8; 30) p = 0,0008
Zmęczenie	OAK	609	17 (2,8%) ^S	578	23 (4,0%) ^S	0,70 (0,38; 1,30) p = 0,2597	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2589

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[¥] metaanaliza niemożliwa do wykonania ze względu na brak wystąpienia tego zdarzenia w jednym z badań;

^E wartości „%” podane w erracie, na ich podstawie obliczono „n”;

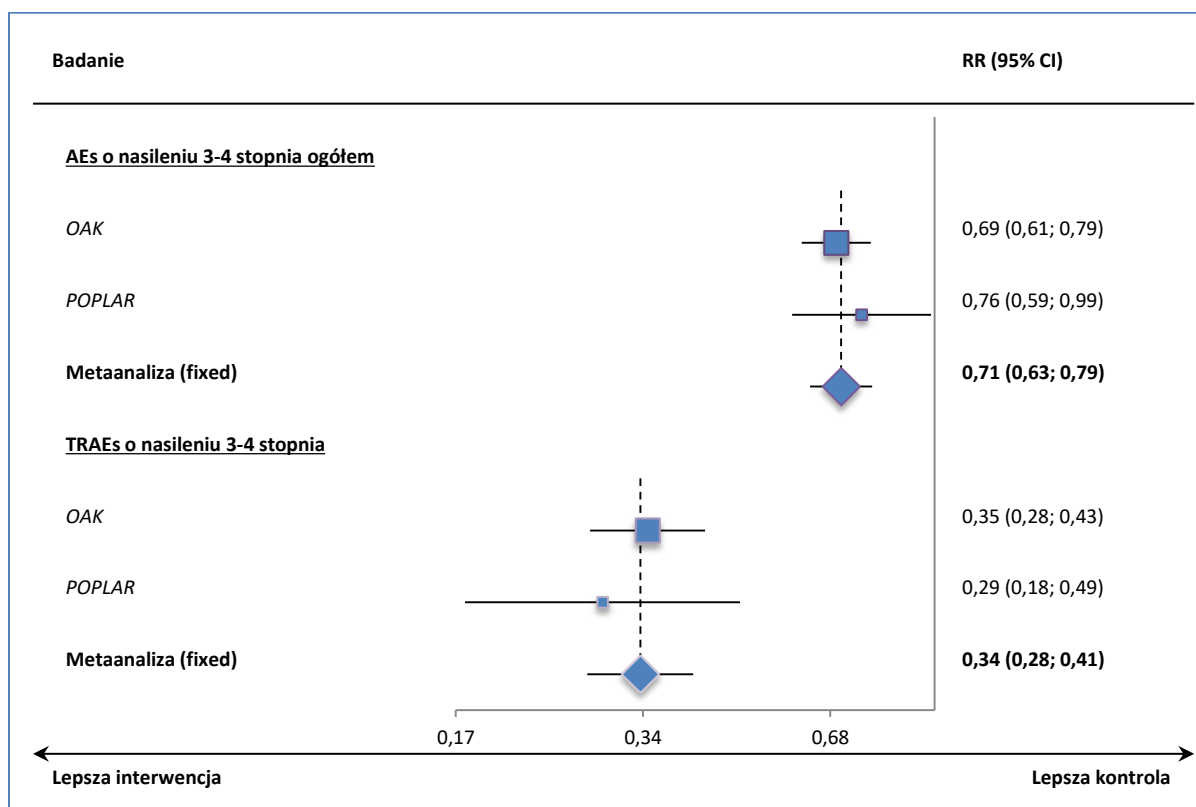
^S dane z suplementu;

^W wartości „%” odczytane z wykresu, na ich podstawie obliczono „n”.

Zarówno w badaniu OAK jak i POPLAR, analiza ryzyka wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepołączonych w stopniu 3. lub 4. w większości przypadków nie wykazała istotnych statystycznie różnic między grupami. Dla większości AEs w stopniu 3. lub 4. częstość występowania była większa w grupie otrzymującej docetaksel w porównaniu z grupą leczoną atezolizumabem.

Wykres poniżej przedstawia metaanalizę ryzyka wystąpienia AEs o nasileniu 3. lub 4. stopnia ogółem oraz związanych z leczeniem w populacji pacjentów otrzymujących atezolizumab lub docetaksel. Wyniki pojedynczych metaanaliz dla RR i RD znajdują się w załączniku – rozdział 15.1.

Wykres 14. Metaanalizy ryzyka wystąpienia AEs o nasileniu 3-4 stopnia – ogółem oraz związanych z leczeniem; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.



Obliczone w wyniku metaanalizy ryzyko względne wystąpienia zdarzeń niepożądanych w stopniu 3. lub 4. było znacząco mniejsze u chorych leczonych atezolizumabem w porównaniu do stosowania docetakselu, RR wyniosło 0,71 (95% CI: 0,63; 0,79), $p < 0,0001$, NNT = 7 (95% CI: 5; 10), wynik był istotny statystycznie. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w stopniu 3. lub 4. związanych z leczeniem również wskazywało na istotną korzyść stosowania atezolizumabu wobec docetakselu, RR = 0,34 (95% CI: 0,28; 0,41), $p < 0,0001$, NNT = 4 (95% CI: 4; 5). Metaanalizy wykonano przy użyciu modelu stałego ze względu na nieistotną heterogeniczność danych (odpowiednio $p = 0,5222$, $p = 0,5514$).

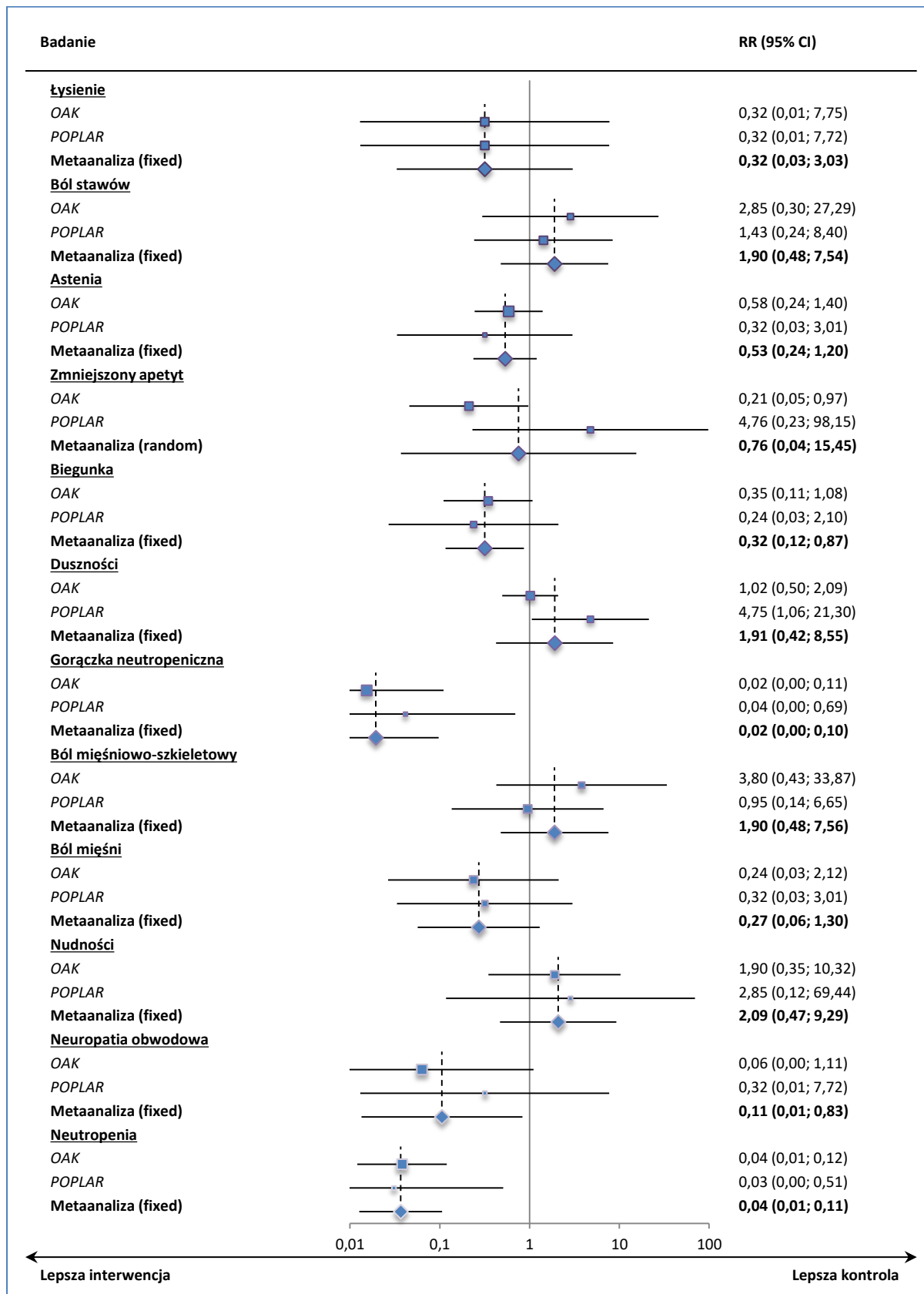
Na zbiorczym wykresie poniżej przedstawione zostały wyniki metaanaliz dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych w stopniu 3. lub 4. (wyniki pojedynczych metaanaliz dla RR i RD znajdują się w załączniku – rozdział 15.1), wśród których ryzyko wystąpienia biegunki, gorączki neutropenicznej, neuropatii obwodowej i neutropenii było istotnie niższe w grupie otrzymującej atezolizumab w porównaniu z chorymi leczonymi docetaksem. Ryzyko wystąpienia duszności, bólu stawów, bólu mięśniowo-szkieletowego i nudności było większe wśród pacjentów przyjmujących atezolizumab, ale wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej.

Istotne różnice na korzyść atezolizumabu względem docetakselu:

- Biegunka 3. lub 4. stopnia: RR = 0,32 (95% CI: 0,12; 0,87), NNT = 70 (95% CI: 38; 426), p = 0,0251,
- Gorączka neutropeniczna 3. lub 4. stopnia: RR = 0,02 (95% CI: 0,00; 0,10), NNT = 10 (95% CI: 9; 13), p < 0,0001,
- Neuropatia obwodowa 3. lub 4. stopnia: RR = 0,11 (95% CI: 0,01; 0,83), NNT = 90 (95% CI: 51; 382), p = 0,0327,
- Neutropenia 3. lub 4. stopnia: RR = 0,04 (95% CI: 0,01; 0,11), NNT = 9 (95% CI: 7; 11), p < 0,0001.

W większości metaanaliz posłużono się modelem efektów stałych (ang. *fixed*), z wyjątkiem metaanalizy dla zmniejszonego apetytu, gdzie użyto modelu efektów losowych (ang. *random*) ze względu na istotną heterogeniczność danych (p = 0,0703). Szczegółowe wyniki metaanaliz przedstawione są na wykresie poniżej.

Wykres 15. Metaanalizy ryzyka wystąpienia poszczególnych AEs o nasileniu 3-4 stopnia; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.



5.6.4 Ciężkie (ang. serious) zdarzenia niepożądane (SAEs)

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące ciężkich (ng. *serious*) zdarzeń niepożądanych odnotowanych w badaniach OAK i POPLAR.

Tabela 34. Liczba i odsetek chorych z SAEs; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.

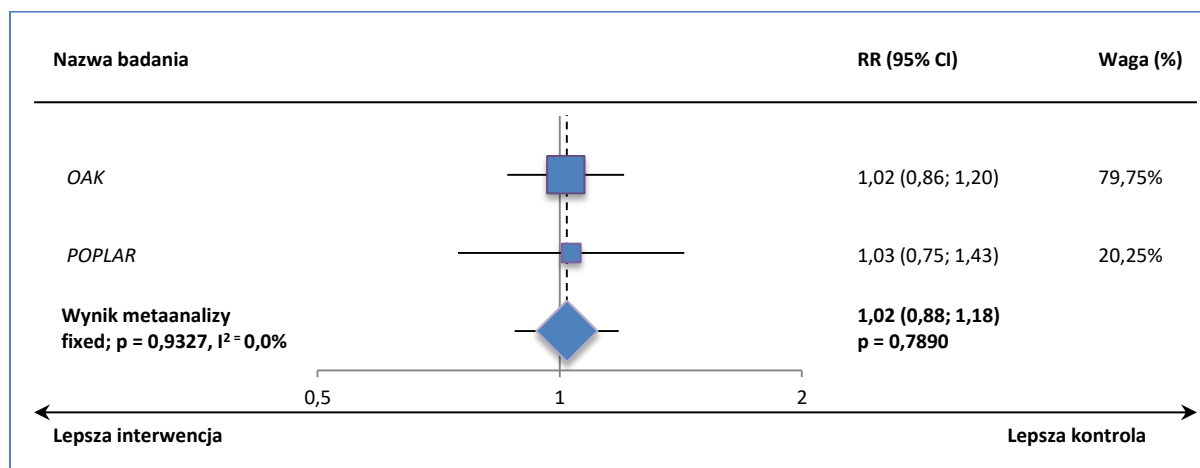
AEs	Badanie	ATEZO		DOC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%*)	N	n (%*)		
SAEs	OAK	609	194 (31,9%)	578	181 (31,3%)	1,02 (0,86; 1,20) p = 0,8413	0,01 (-0,05; 0,06) p = 0,8413
	POPLAR	142	50 (35,2%)	135	46 (34,1%)	1,03 (0,75; 1,43) p = 0,8425	0,01 (-0,10; 0,12) p = 0,8424

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
SAEs ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. *serious AEs*).

Powyższa tabela zawiera wyniki częstości występowania SAEs pochodzące z obu analizowanych badań. W obu badaniach SAEs odnotowano z podobną częstością wynoszącą około 32% w grupach pacjentów otrzymujących atezolizumab oraz docetaksel. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami.

Na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizę ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów otrzymujących atezolizumab lub docetaksel. Wyniki metaanalizy dla RD znajdują się w załączniku – rozdział 15.1.

Wykres 16. Metaanaliza ryzyka wystąpienia SAEs; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.



Ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy grupami otrzymującymi atezolizumab, a tymi które dostawały docetaksel, RR = 1,02 (95% CI: 0,88; 1,18), p = 0,7890. Do przeprowadzenia metaanalizy posłużono się modelem efektów stałych, ze względu na brak istotnej heterogenności danych (p = 0,9327).

5.6.5 Zgony (AEs 5. stopnia)

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące zgonów raportowanych w obydwu badaniach, z zaznaczeniem zgonów związanych z leczeniem.

Tabela 35. Liczba i odsetek zgonów; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.

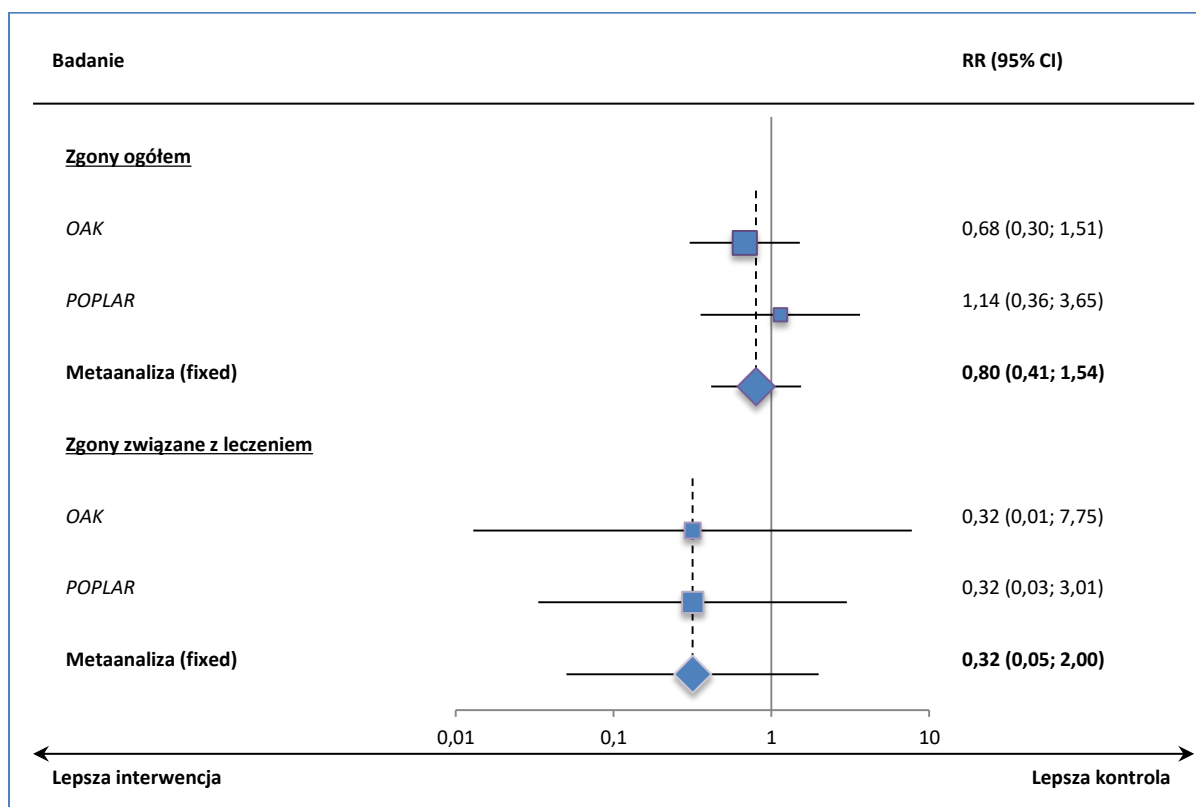
AEs	Badanie	ATEZO		DOC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%*)	N	n (%*)		
Zgony (AEs 5 st.)	OAK	609	10 (1,6%)	578	14 (2,4%)	0,68 (0,30; 1,51) p = 0,3430	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,3420
	POPLAR	142	6 (4,2%)	135	5 (3,7%)	1,14 (0,36; 3,65) p = 0,8243	0,01 (-0,04; 0,05) p = 0,8238
TR-zgony (TRAEs 5 st.)	OAK	609	0 (0,0%)	578	1 (0,2%)	0,32 (0,01; 7,75) p = 0,4807	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4727
	POPLAR	142	1 (0,7%)	135	3 (2,2%)	0,32 (0,03; 3,01) p = 0,3170	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,2951

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
TR związane ze stosowanym leczeniem (z ang. *Treatment Related*).

W badaniu OAK odnotowano 10 zgonów w grupie ATEZO i 14 w grupie DOC, spośród których tylko jeden zgon w grupie docetakselu uznano za związany z leczeniem (w wyniku zakażenia dróg oddechowych). Z kolei w badaniu POPLAR w grupie ATEZO wystąpiło 6 zgonów, w tym jeden związany z leczeniem (zawał serca), i 5 w grupie DOC – 3 związane z leczeniem (w wyniku sepsy, ostrej niewydolności oddechowej i jeden w wyniku nieznannej przyczyny); przyczyny pozostałych zgonów niezwiązanych z leczeniem: zapalenie płuc (*pneumonia*), krwawienie z owrzodzenia, obturacyjne zapalenie płuc, zatorowość płucna oraz zatorowość (w grupie ATEZO), sepsa i nieznaną przyczyną (grupa DOC). Częstość zgonów nie przekroczyła 5% w żadnej z grup, a różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Poniżej na wykresie przedstawiono zbiorczo wyniki metaanaliz, wyniki pojedynczych metaanaliz dla RR i RD znajdują się w załączniku (rozdział 15.1).

Wykres 17. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zgonów oraz zgonów związanych z leczeniem; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.



Oszacowane w wyniku metaanalizy ryzyko wystąpienia zgonu wyniosło 0,80 (95% CI: 0,41; 1,54), a dla zgonów związanych z leczeniem RR = 0,32 (95% CI: 0,05; 2,00). Żaden z wyników nie był istotny statystycznie, odpowiednio $p = 0,5044$ i $p = 0,2209$. Metaanalizy wykonano przy użyciu modelu *fixed*, ze względu na nieznamiennej heterogeniczność danych (odpowiednio $p = 0,4705$ i $p = 0,9994$).

5.6.6 Zakończenie leczenia, czasowe wstrzymanie lub modyfikacja dawki z powodu AEs

W obydwu badaniach przedstawiono dane dotyczące częstości zdarzeń niepożądanych będących przyczyną przedwczesnego zakończenia leczenia, jego czasowego wstrzymania bądź modyfikacji dawki. W badaniu POPLAR dodatkowo podano informacje o AEs związanych z leczeniem (TRAEs). Wszystkie wyniki zebrano w tabeli poniżej, wyniki istotne statystycznie pogrubiono.

Tabela 36. Liczba i odsetek chorych, u których z powodu AEs konieczne było zakończenie leczenia, jego czasowe wstrzymanie lub modyfikacja dawki; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.

AEs	Badanie	ATEZO		DOC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%*)	N	n (%*)		
Zakończenie leczenia							
z powodu AEs	OAK	609	46 (7,6%)	578	108 (18,7%)	0,40 (0,29; 0,56) $p < 0,0001$	-0,11 (-0,15; -0,07) NNT = 9 (7; 14)

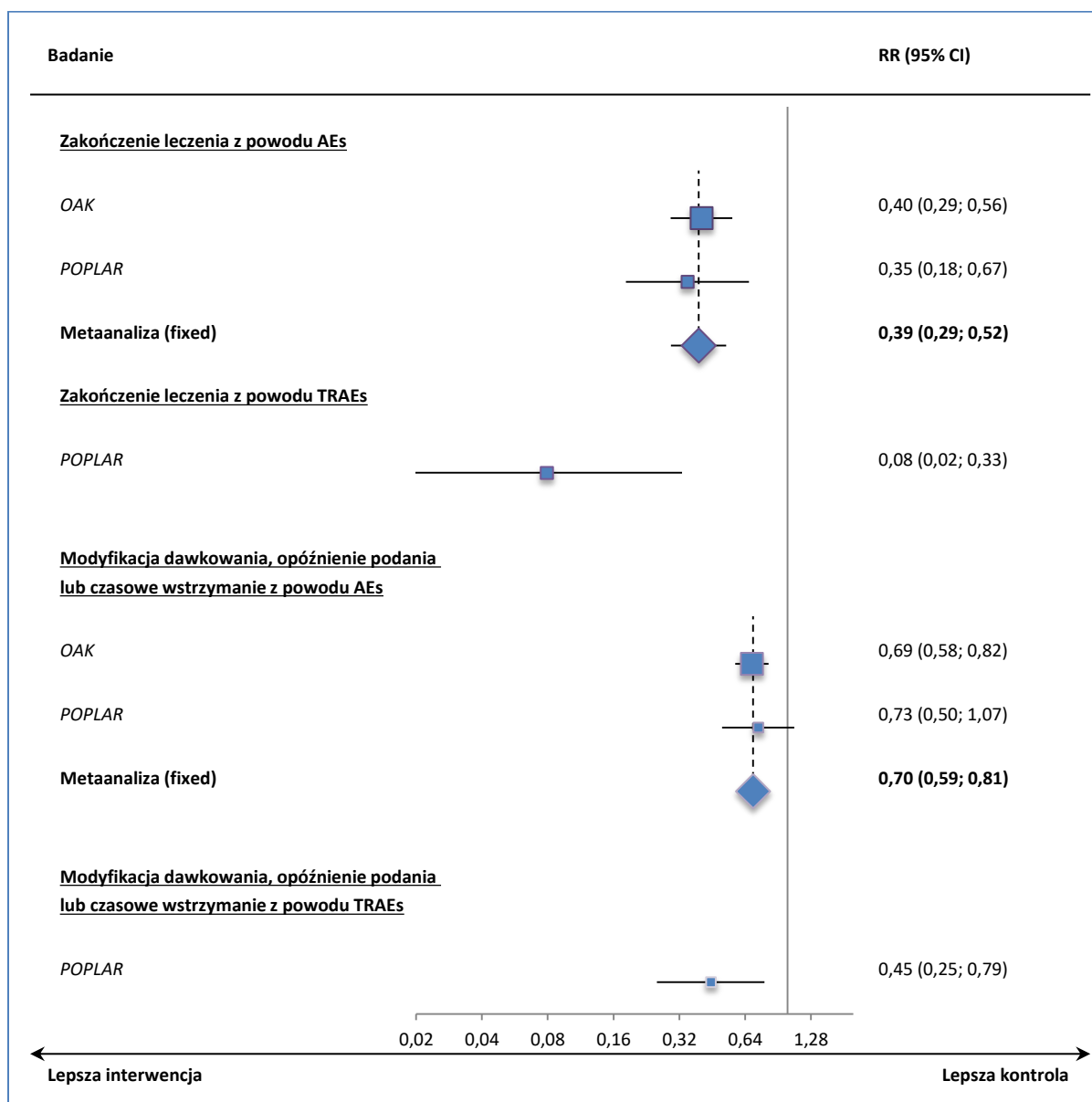
AEs	Badanie	ATEZO		DOC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%*)	N	n (%*)		
							p < 0,0001
	<i>POPLAR</i>	142	11 (7,7%)	135	30 (22,2%)	0,35 (0,18; 0,67) p = 0,0015	-0,14 (-0,23; -0,06) NNT = 7 (5; 17) p = 0,0006
z powodu TRAEs	<i>POPLAR</i>	142	2 (1,4%)	135	24 (17,8%)	0,08 (0,02; 0,33) p = 0,0005	-0,16 (-0,23; -0,10) NNT = 7 (5; 11) p < 0,0001
Modyfikacja dawkowania, opóźnienie podania lub czasowe wstrzymanie							
	<i>OAK</i>	609	152 (25,0%)	578	210 (36,3%)	0,69 (0,58; 0,82) p < 0,0001	-0,11 (-0,17; -0,06) NNT = 9 (7; 17) p < 0,0001
z powodu AEs	<i>POPLAR</i>	142	34 (23,9%)	135	44 (32,6%)	0,73 (0,50; 1,07) p = 0,1122	-0,09 (-0,19; 0,02) p = 0,1089
z powodu TRAEs	<i>POPLAR</i>	142	15 (10,6%)	135	32 (23,7%)	0,45 (0,25; 0,79) p = 0,0051	-0,13 (-0,22; -0,04) NNT = 8 (5; 23) p = 0,0033

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
TR związane ze stosowanym leczeniem (z ang. *Treatment Related*).

Zarówno w badaniu *OAK* jak i *POPLAR* chorzy otrzymujący docetaksel istotnie częściej przerywali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych w porównaniu z pacjentami leczonymi atezolizumabem. W badaniu *POPLAR* zamieszczono także informację dotyczącą przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu TRAEs. Analiza wyników wskazała na istotnie rzadszą rezygnację z leczenia wśród pacjentów leczonych atezolizumabem z powodu TRAEs w porównaniu z grupą DOC. Podobne wyniki otrzymano podczas analizy częstości modyfikacji dawkowania, opóźnienia podania lub czasowego wstrzymania leczenia wśród pacjentów przyjmujących atezolizumab lub docetaksel. Istotnie rzadziej obserwowano powyższe zdarzenia wśród chorych leczonych atezolizumabem.

Poniżej na wykresie przedstawiono zbiorczo wyniki metaanaliz ryzyka zakończenia, czasowego wstrzymania lub modyfikacji leczenia z powodu AEs wśród pacjentów przyjmujących ATEZO lub DOC. Wyniki pojedynczych metaanaliz dla RR i RD znajdują się w załączniku – rozdział 15.1.

Wykres 18. Metaanaliza ryzyka zakończenia, czasowe wstrzymanie lub modyfikacja leczenia z powodu AEs; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.



Oszacowane w wyniku metaanalizy ryzyko zakończenia leczenia z powodu AEs było istotnie statystycznie mniejsze w grupie atezolizumabu w porównaniu do docetakselu, wyniosło 0,39 (95% CI: 0,29; 0,52); $p < 0,0001$, NNT = 9 (95% CI: 7; 13), podobnie jak ryzyko modyfikacji dawkowania, opóźnienia podania lub czasowego wstrzymania z powodu AEs, RR = 0,70 (95% CI: 0,59; 0,81), $p < 0,0001$, NNT = 10 (95% CI: 7; 17). Ze względu na nieistotną heterogenność danych (odpowiednio $p = 0,6895$, $p = 0,7535$), obliczenia wykonano przy użyciu modelu efektów stałych (ang. *fixed*).

5.6.7 Immunozależne zdarzenia niepożądane (irAEs)

W obydwu badaniach przedstawiono dane na temat częstości występowania immunozależnych zdarzeń niepożądanych (irAE, z ang. *Immune-related Adverse Events*). Wg definicji, irAE dotyczą rozpo-

znanych stanów immunologicznych oraz objawów, które potencjalnie mogą mieć podłoże immunologiczne. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące częstości występowania irAEs. Dla większości irAEs autorzy badań nie przedstawili danych dla chorych z grupy DOC, dlatego niemożliwe było wykonanie obliczeń RR i RD. Jednak gdyby konserwatywnie przyjąć częstość zdarzeń 0 w grupie docetakselu, to obliczone RR i RD dla poszczególnych irAEs dla porównania ATEZO vs DOC byłyby nieistotne statystycznie. Natomiast, oszacowane ryzyko zakończenia leczenia z powodu irAEs oraz czasowe wstrzymanie podawania leku z powodu irAEs byłoby znamienne większe w grupie ATEZO wobec DOC.

Tabela 37. Liczba i odsetek chorych z immunozależnymi zdarzeniami niepożądanymi (irAEs); ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.

AEs	Badanie	ATEZO		DOC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%*)	N	n (%*)		
irAEs ogółem	OAK ^{A1,3}	609	190 (31,2%)	578	178 (30,8%)	1,01 (0,85; 1,20) p = 0,8808	0,00 (-0,05; 0,06) p = 0,8808
irAEs (populacja ITT)	OAK ^{A1}	422	130 (30,8%)	401	122 (30,4%)	1,01 (0,82; 1,24) p = 0,9055	0,00 (-0,06; 0,07) p = 0,9055
irAEs 1-2 st.	OAK ^{A1,2,3}	609	152 (25,0%)	578	152 (26,3%)	0,95 (0,78; 1,15) p = 0,5974	-0,01 (-0,06; 0,04) p = 0,5975
irAEs 3-4 st.	OAK ^{A1,2,3}	609	38 (6,2%)	578	26 (4,5%)	1,39 (0,85; 2,25) p = 0,1866	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,1822
irAEs 5 st.	OAK ^{A1,2,3}	609	0 (0%)	578	0 (0%)	-	-
Zakończenie leczenia z powodu irAEs	OAK ^{A2,3}	609	13 (2,1%)	578	bd.	-	-
• Zapalenie mózgu i opon mózgowych	OAK ^{A2,3}	609	4 (0,7%)	578	bd.	-	-
• Zapalenie wątroby/ podwyższone wartości parametrów wątrobowych	OAK ^{A3}	609	5 (0,8%)	578	bd.	-	-
• Zwiększenie aktywności AST	OAK ^{A2}	609	2* (0,3%)	578	bd.	-	-
• Zwiększenie aktywności ALT	OAK ^{A2}	609	1* (0,2%)	578	bd.	-	-
Czasowe wstrzymanie podawania leku z powodu irAEs	OAK ^{A2,3}	609	26 (4,3%)	578	bd.	-	-
• Zapalenie wątroby/ podwyższone wartości parametrów wątrobowych	OAK ^{A3}	609	9 (1,5%)	578	bd.	-	-
• Zwiększenie aktywności AST	OAK ^{A2}	609	5* (0,8%)	578	bd.	-	-
• Zwiększenie aktywności ALT	OAK ^{A2}	609	5* (0,8%)	578	bd.	-	-
• Biegunka	OAK ^{A2,3}	609	5 (0,8%)	578	bd.	-	-
irAEs wymagające stos. GKS	OAK ^{A2,3}	609	36	578	10	3,42 (1,71; 6,82)	0,04 (0,02; 0,06) NNH = 24 (16; 50)

AEs	Badanie	ATEZO		DOC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%*)	N	n (%*)		
			(5,9%)		(1,7%)	p = 0,0005	p = 0,0001
Biegunka/zapalenie okrężnicy	OAK ^{A1}	609	97 (15,9%)	578	141 (24,4%)	0,65 (0,52; 0,82) p = 0,0003	-0,08 (-0,13; -0,04) NNT = 12 (8; 26) p = 0,0003
Biegunka	OAK ^{A1,3}	609	94 (15,4%)	578	141 (24,4%)	0,63 (0,50; 0,80) p = 0,0001	-0,09 (-0,13; -0,04) NNT = 12 (8; 23) p = 0,0001
	OAK ^{A1,2}	609	2 (0,3%)	578	2 (0,3%)	0,95 (0,13; 6,72) p = 0,9583	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9583
Zapalenie okrężnicy	OAK (wszystkie 2 st.)	609	2 (0,3%*)	578	bd.	-	-
	POPLAR	142	2 (1%)	135	bd.	-	-
	OAK ^{A2}	609	0 (0%)	578	bd.	-	-
Zapalenie okrężnicy 3-4 st.	POPLAR	142	1 (0,7%*)	135	bd.	-	-
Nieżyt żołądka i jelit	OAK ^{A1}	609	3 (0,5%)	578	5 (0,9%)	0,57 (0,14; 2,37) p = 0,4392	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4363
Zapalenie wątroby	OAK ^{A1}	609	57 (9,4%)	578	18 (3,1%)	3,01 (1,79; 5,04) p < 0,0001	0,06 (0,04; 0,09) NNH = 17 (12; 29) p < 0,0001
	OAK ^{A2}	609	7* (1,1%)	578	bd.	-	-
• 4 stopnia	OAK	609	2 (0,3%*)	578	bd.	-	-
• 3-4 stopnia	OAK ^{A2}	609	4* (0,7%)	578	bd.	-	-
• 1-2 stopnia	POPLAR	142	1 (0,7%*)	135	bd.	-	-
Niedoczynność tarczycy	OAK ^{A1,2}	609	24 (3,9%)	578	2 (0,3%)	11,39 (2,70; 47,97) p = 0,0009	0,04 (0,02; 0,05) NNH = 28 (20; 51) p < 0,0001
Cukrzyca	OAK ^{A1}	609	19 (3,1%)	578	28 (4,8%)	0,64 (0,36; 1,14) p = 0,1312	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,1295
Nadczynność tarczycy	OAK ^{A1}	609	17 (2,8%)	578	1 (0,2%)	16,13 (2,15; 120,85) p = 0,0068	0,03 (0,01; 0,04) NNH = 39 (26; 79) p = 0,0001
	OAK ^{A1,2}	609	9 (1,5%)	578	4 (0,7%)	2,14 (0,66; 6,90) p = 0,2046	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1891
Zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>)	OAK	609	6 (1,0%*)	578	bd.	-	-
	POPLAR	142	4 (3%)	135	bd.	-	-
• 3 stopnia	OAK	609	4 (0,7%*)	578	bd.	-	-
• 3-4 stopnia	OAK ^{A2}	609	4* (0,7%)	578	bd.	-	-

AEs	Badanie	ATEZO		DOC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%*)	N	n (%*)		
	<i>POPLAR</i>	142	1 (0,7%*)	135	bd.	–	–
Zapalenie mózgu i opon mózgowych	<i>OAK</i> ^{A1}	609	5 (0,8%)	578	0 (0,0%)	10,44 (0,58; 188,40) p = 0,1120	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0410
Zespół Guillain-Barrego	<i>OAK</i> ^{A1}	609	4 (0,7%)	578	0 (0,0%)	8,54 (0,46; 158,32) p = 0,1499	0,01 (0,00; 0,01) p = 0,0738
Niewydolność nadnerczy	<i>OAK</i> ^{A1}	609	3 (0,5%)	578	0 (0,0%)	6,64 (0,34; 128,35) p = 0,2100	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,1346
Ostra toksyczność oka (<i>ocular inflammatory toxicity</i>)	<i>OAK</i> ^{A1}	609	3 (0,5%)	578	0 (0,0%)	6,64 (0,34; 128,35) p = 0,2100	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,1346
Zapalenie przysadki	<i>OAK</i> ^{A1}	609	1 (0,2%)	578	0 (0,0%)	2,85 (0,12; 69,76) p = 0,5214	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4843
Zapalenie trzustki	<i>OAK</i> ^{A1}	609	1 (0,2%)	578	0 (0,0%)	2,85 (0,12; 69,76) p = 0,5214	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4843
Zwiększona aktywność AST	<i>POPLAR</i>	142	6 (4%)	135	bd.	–	–
• 3-4 stopnia	<i>POPLAR</i>	142	3 (2,1%*)	135	bd.	–	–
Zwiększona aktywność ALT	<i>POPLAR</i>	142	6 (4%)	135	bd.	–	–
• 3-4 stopnia	<i>POPLAR</i>	142	3 (2,1%*)	135	bd.	–	–

* obliczone na podstawie dostępnych danych;
A1 dane z plakatu konferencyjnego *von Pawel 2017b*, odcięcie danych 07.07. 2016;
A2 dane z abstraktu konferencyjnego *Cortinavis 2017b*;
A3 dane z plakatu konferencyjnego *Cortinavis 2017c*;
TR związane ze stosowanym leczeniem (z ang. *Treatment Related*);
irAEs immunozależne AEs (z ang. *immune-mediated adverse events*);
GKS glikokortykosteroidy.

Częstość występowania immunozależnych AEs ogółem (około 30%) i w poszczególnych stopniach były zbliżone w obu grupach (ATEZO i DOC), a różnice między grupami nie były istotne statystycznie. W grupie ATEZO istotnie częściej występowały irAEs wymagające zastosowania GKS, a wśród poszczególnych irAEs: zapalenie wątroby, niedoczynność i nadczynność tarczycy. Z kolei biegunka i zapalenie okrężnicy istotnie częściej dotyczyły grupy leczonej docetakselem.

W tabeli poniżej przedstawiono medianę czasu do wystąpienia i ustąpienia poszczególnych irAEs dla grupy otrzymującej atezolizumab. Informacje pochodzą z plakatu konferencyjnego będącego częścią badania *OAK*.

Tabela 38. Mediana czasu do wystąpienia i ustąpienia poszczególnych irAEs; dane dla grupy ATEZO; badanie OAK (plakat konferencyjny Cortinavis 2017c).

irAEs	n zdarzeń	Mediana czasu do wystąpienia pierwszego irAE (zakres) [mies.]	n (%) zdarzeń, które ustąpiły	Mediana czasu do pierwszego ustąpienia objawów (zakres) [mies.]
Zapalenie okrężnicy/Biegunka	5	3,0 (0,4-4,3)	5 (100%)	0,2 (0,1-0,9)
Zapalenie wątroby‡	14	1,7 (0,3-21,0)	12 (86%)	0,8 (0,2-12,5†)
Niedoczynność tarczycy	2	7,4 (1,4-13,4)	1 (50%)	1,1 (0,8+-1,1)
Cukrzyca	1	2,1 (2,1-2,1)	1 (100%)	0,7 (0,7-0,7)
Nadczynność tarczycy	4	1,8 (1,3-15,9)	1 (25%)	NE (0,9†-1,9†)
Zapalenie płuc (<i>pneumonia</i>)	7	3,7 (0,2-17,3)	4 (57%)	2,3 (0,1-2,8†)
Zapalenie mózgu i opon	4	0,5 (0,5-0,5)	3 (75%)	2,0 (0,5-3,4)
Zespół Guillain-Barrego	2	0,6 (0,6-0,7)	1 (50%)	NE (0,6-8,3†)
Niewydolność nadnerczy	3	5,7 (3,2-13,4)	1 (33%)	16,8 (4,4+-16,8)
Ostra toksyczność oka (<i>ocular inflammatory toxicity</i>)	1	14,8 (14,8-14,8)	0	NE (6,0+-6,0+)
Zapalenie przysadki	1	13,7 (13,7-13,7)	0	NE (7,1†-7,1†)
Zapalenie trzustki	0	–	0	–

NE mediana nie została osiągnięta;

† wskazuje wartość cenzorowaną;

‡ w tym zwiększona aktywność ALT i AST.

Mediana czasu do pojawienia się pierwszych irAEs wynosiła 1,6 miesiąca (doniesienie konferencyjne *von Pawel 2017*). Większość z immunozależnych AEs odnotowanych wśród pacjentów leczonych atezolizumabem reagowało na leczenie (abstrakt konferencyjny *Cortinavis 2017b*). Zapalenie mózgu i opon mózgowo-rdzeniowych charakteryzowało się najkrótszą medianą czasu do pierwszego wystąpienia irAE, po rozpoczęciu terapii atezolizumabem, która wyniosła 0,5 miesięcy (zakres: 0,5-0,7). Immunozależne AEs związane z leczeniem o najdłuższej medianie czasu do wystąpienia to zapalenie przysadki mózgowej (13,7 miesiąca). Najkrótsza mediana czasu do ustąpienia objawów wynosiła 0,4 miesiąca (zakres: 0-23,3) i dotyczyła zapalenia okrężnicy/biegunki. U 79% pacjentów, u których wystąpiło to zdarzenie niepożądane doszło do ustąpienia objawów.

Większość irAEs wymagała sterydoterapii w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia, z wyjątkiem zapalenia przysadki i ostrej toksyczności oka. Czas do ustąpienia objawów był zbliżony pomiędzy pacjentami wymagającymi leczenia GKS i tymi, którzy tego leczenia nie potrzebowali. Odnotowano, że niewydolność nadnerczy ustępowała w ciągu 16,8 miesięcy. Mediana czasu do ustąpienia nadczynności tarczycy, zespołu Guillain-Barrego, ostrej toksyczności oka i zapalenia przysadki była niemożliwa

do oszacowana w momencie odcięcia danych. Dla wszystkich pozostałych zdarzeń niepożądanych mediana czasu od pierwszego pojawienia się irAE do ustąpienia objawów wynosiła ≤ 2 miesięcy.

5.6.8 Ocena bezpieczeństwa u chorych po PD

Na plakacie konferencyjnym *Mazieres 2016b* przedstawiono wyniki dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania atezolizumabu u chorych po wystąpieniu progresji choroby. Przedstawiono dane dla podgrupy chorych, którzy po wystąpieniu PD kontynuowali terapię atezolizumabem, oraz u chorych, którzy takiej terapii nie kontynuowali (bez względu na fakt wystąpienia PD lub jej braku). Wyniki dotyczą badania *POPLAR* – zebrano je w tabeli poniżej.

Tabela 39. Ocena bezpieczeństwa u chorych po PD; brak kontynuacji lub kontynuacja ATEZO; badanie *POPLAR* (plakat konferencyjny *Mazieres 2016b*).

AEs	Nie kontynuowany po PD, N = 81 [^]	ATEZO	
		przed PD	Kontynuowany po PD, N = 61 po PD
Mediana czasu leczenia [mies.]	3,4	1,6	1,8
AEs ogółem	74* (91%)	59* (97%)	47* (77%)
TRAEs	51* (63%)	40* (66%)	23* (38%)
AEs 3-4 st.	33* (41%)	16* (26%)	18* (30%)
TRAEs 3-4 st.	9* (11%)	6* (10%)	4* (7%)
AEs 5 st.	7* (9%)	0%	0%
TRAEs 5 st.	1* (1%)	0%	0%
Zakończenie leczenia z powodu AEs	8* (10%)	4* (7%)	

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] pacjenci poddani ocenie bezpieczeństwa bez PD lub z PD nie kontynuujący ATEZO.

Atezolizumab był dobrze tolerowany przez pacjentów. Wśród chorych, którzy kontynuowali leczenie tym lekiem po wystąpieniu progresji choroby, odnotowano mniej zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w porównaniu z TRAEs występującymi przed leczeniem. Wśród pacjentów kontynuujących terapię nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych w stopniu 5. (zgony).

6 Badania bez randomizacji

6.1 Opis metodyki włączonych badań

Do analizy klinicznej włączono również wieloośrodkowe, prospektywne, jednoramienne badanie II fazy, bez randomizacji, bez grupy kontrolnej i zaślepienia – *BIRCH* (*Peters 2017*), które przeprowadzono w populacji dorosłych chorych na zaawansowanego, niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w stadium IIIB/IV. Głównym celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania atezolizumabu u pacjentów PD-L1 dodatnich z rozpoznaniem zaawansowanego NDRP. Do badania włączono zarówno chorych wcześniej nieleczonych chemioterapią, a także po jednej oraz po co najmniej dwóch liniach chemioterapii platynowej (na tej podstawie wyróżniono 3 kohorty), jednak ze względu na kryteria selekcji przyjęte w niniejszej analizie, w opisie uwzględniono jedynie wyniki uzyskane u chorych po niepowodzeniu chemioterapii (dwie kohorty: 2 – po ≤ 1 linii chemioterapii, i 3 – po ≥ 3 liniach chemioterapii).

Wyniki głównej analizy (28.05.2015) częstości obiektywnej odpowiedzi na leczenie w ocenie niezależnej komisji (IRF-ORR) w wyróżnionych ze względu na liczbę wcześniejszych linii leczenia porównano z wynikami ORR dla historycznej kontroli przy użyciu modelu hierarchicznego. Historyczną grupę kontrolną stanowili chorzy na przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca uczestniczący w 3 badaniach klinicznych opublikowanych w 2013 roku, oceniających inne schematy terapii.

Badanie prowadzono w 106 międzynarodowych ośrodkach medycznych. Dane wykorzystane w badaniu pochodziły z okresu: od 16 stycznia 2014 do 4 grudnia 2014 roku. Za finansowanie badania odpowiadał sponsor, *Genentech Inc.*

Tabela 40. Charakterystyka metodyki badania *BIRCH* bez randomizacji oceniającego terapię atezolizumabem.

Badanie	Rodzaj badania	Ocena wg NICE	Klasyfikacja AOTMiT	Liczba chorych	Okres obserwacji	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>BIRCH</i> (<i>Peters 2017</i>), NCT02031458	eksperymentalne, jednoramienne, prospektywne	6/8	IID	667, wyróżniono 3 kohorty (dwie uwzględniono w niniejszej analizie)	≥ 12 miesięcy [^]	106 (19 krajów)	<i>Genentech Inc.</i>

[^] data odcięcia danych: 01.12.2015, analiza główna (*primary*) dla okresu obserwacji ≥ 6 miesięcy, data odcięcia danych: 28.05.2015.

Ze względu na brak grupy kontrolnej jakość badania oceniano wg skali NICE. Przyznano 6 punktów (na 8 możliwych) – punktacja obniżona ze względu na brak jasnych definicji punktów końcowych oraz brak informacji na temat konsekwentnej rekrutacji. Szczegółowe informacje zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 41. Ocena badania BIRCH wg skali NICE.

Badanie	Czy badanie było wielośrodkowe?	Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	Czy badanie było prospektywne?	Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?
BIRCH 2017	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	NIE	TAK	TAK

Spśród włączonych pacjentów, terapię atezolizumabem otrzymało 99% chorych. Mediana czasu trwania leczenia atezolizumabem wyniosła 4,2 miesiący (zakres: 0-21), a mediana liczby podanych dawek leku – 7 (zakres: 1-30). Leczenie przedwcześnie zakończyło prawie 80% chorych, w większości (65%) z powodu wystąpienia progresji choroby. Zdarzenia niepożądane były przyczyną przerwania terapii u 7% badanych, pozostałe przyczyny nie przekraczały 3% (decyzja pacjenta lub lekarza, naruszenie protokołu).

Tabela 42. Przeptyw chorych w badaniu BIRCH oceniającym atezolizumab.

Kohorta ¹	Zakwalifikowanie, n	Otrzymanie ATEZO, n (%)	Przerwanie badania
Kohorta 2	271	268 (98,9%)	<p>Wśród wszystkich pacjentów (kohorty 1, 2 i 3) 520 (79%) osób przerwało badanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 65% z powodu PD² • 7% z powodu AEs³ • 3% z powodu decyzji pacjenta • 2% ze względu na naruszenie protokołu • 1% z powodu decyzji lekarza
Kohorta 3	254	252 (99,2%)	

¹ w analizie nie przedstawiono kohorty, w której atezolizumab otrzymywano w ramach pierwszej linii leczenia;

² progresja choroby (PD, z ang. *Progressive Disease*);

³ zdarzenia niepożądane (AEs, z ang. *Adverse Events*).

6.1.1 Charakterystyka włączonej populacji

6.1.1.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania BIRCH włączano dorosłe osoby z rozpoznaniem zaawansowanego, niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium IIIB/IV z ekspresją PD-L1. Warunkiem kwalifikacji do leczenia była ocena sprawności chorego, która w skali ECOG musiała wynosić 0 lub 1. Chorzy musieli mieć także udokumentowaną prawidłową czynność narządów krytycznych i prawidłowe wyniki badań hematologicznych, a zmiany powinny być mierzalne wg kryteriów RECIST v.1.1. Z badania wykluczano pacjentów z udokumentowanymi przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego i zapaleniem płuc w wywiadzie. Nie kwalifikowano również chorych na przewlekłe choroby wirusowe i autoimmunologiczne. Kryterium wykluczenia z badania stanowiło także wcześniejsze leczenie agonistami CD137 lub inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych.

Tabela 43. Kryteria selekcji przyjęte w badaniu bez randomizacji oceniającym atezolizumab.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
BIRCH	<ul style="list-style-type: none"> • histologicznie lub cytologicznie potwierdzony NDRP w stadium IIIB/IV • wiek \geq 18 lat • ekspresja PD-L1 • ECOG 0 lub 1 • choroba mierzalna wg RECIST v.1.1 • prawidłowa czynność narządów krytycznych • prawidłowe wyniki badań hematologicznych 	<ul style="list-style-type: none"> • przerzuty w OUN • zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>) w wywiadzie • choroby autoimmunologiczne • przewlekłe choroby wirusowe • wcześniejsze leczenie agonistami CD137 lub inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych (leki aktywujące cytotoksyczne limfocyty T typu 4 były dopuszczone pod warunkiem jeśli zakończone \geq 6 tygodni przed rozpoczęciem badania) • pacjenci z mutacją aktywującą w genie <i>EGFR</i> lub <i>ALK</i>: wymagano wystąpienia progresji lub nietolerancji na inhibitory kinazy tyrozynowej <i>EGFR</i> lub <i>ALK</i>

Pacjentów spełniających w/w kryteria kwalifikacji obserwowano w ramach jednej z trzech następujących kohort, wyodrębnionych ze względu na liczbę i rodzaj wcześniejszych linii leczenia systemowego:

- **Kohorta 1** – brak wcześniejszej chemioterapii zaawansowanego NDRP [pacjenci leczeni ATEZO w 1. linii – nie spełniająca kryteriów włączenia do analizy klinicznej];
- **Kohorta 2** – progresja w trakcie lub po przebyciu nie więcej niż jednej linii chemioterapii zaawansowanego NDRP, opartej na pochodnej platyny [pacjenci leczeni ATEZO w 2. linii – włączono do analizy klinicznej];
- **Kohorta 3** – progresja w trakcie lub po przebyciu co najmniej dwóch linii chemioterapii zaawansowanego NDRP [pacjenci leczeni ATEZO w linii 3. lub kolejnych – włączono do analizy klinicznej].

6.1.1.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Do badania zakwalifikowano 667 pacjentów chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, z których 659 (99%) otrzymało atezolizumab. Do analizy w niniejszym raporcie włączono dwie kohorty, w których chorzy otrzymywali wcześniej chemioterapię – jedną linię chemioterapii zawierającej związku platyny (kohorta 2) albo przynajmniej 2 linie chemioterapii, w tym jedną platynową (kohorta 3); chorzy z kohorty 1 otrzymywali atezolizumab w ramach pierwszej linii leczenia, wyniki z tej kohorty nie zostały przedstawione.

Większość pacjentów charakteryzowała się dobrym lub bardzo dobrym stanem sprawności (ECOG 0 lub 1). Mediana wieku chorych wynosiła 63 i 64 lata w obu kohortach. Większość włączonej populacji stanowili mężczyźni, a 82-83% chorych potwierdziło palenie papierosów obecnie lub w przeszłości.

U 72% chorych z kohorty 3, badanie histologiczne guza wykazało niepłaskonabłonkowego NDRP. Taki typ nowotworu wystąpił u 69% pacjentów z kohorty 2. Dodatkłą mutację EGFR stwierdzono u 7-8% chorych, a mutację ALK u 1% i 3% odpowiednio w kohorcie 2 i 3.

W tabeli poniżej przedstawiono wyjściową charakterystykę włączonej populacji.

Tabela 44. Wyjściowa charakterystyka populacji włączonej do badania BIRCH.

Charakterystyka	Populacja ogólna	Kohorta 2 (ATEZO w 2 linii)	Kohorta 3 (ATEZO w linii 3+)
Liczba pacjentów	659	268	252
Mediana wieku, lata (zakres)	64 (28-88)	63 (28-83)	64 (38-84)
Odsetek mężczyzn, %	389 (59)	163 (61)	154 (61)
Rasa biała, %	554 (84)	228 (85)	199 (79)
ECOG PS 1, %	422 (64)	169 (63)	171 (68)
Palenie papierosów (aktualnie lub w przeszłości)	547 (83)	220 (82)	209 (83)
Niepłaskonabłonkowy NDRP	474 (72)	185 (69)	181 (72)
Mutacja – EGFR, n (%)	45/543 (8)	18/219 (8)	14/207 (7)
Mutacja – ALK, n (%)	9/376 (2)	2/151 (1)	4/146 (3)
TC3 lub IC3 status, %	303 (46)	123 (46)	116 (46)

6.2 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W badaniu BIRCH oceniano skuteczność i bezpieczeństwo atezolizumabu (inhibitora immunologicznych punktów kontrolnych), który podawano wszystkim pacjentom w takiej samej dawce, tj. 1200 mg dożylnie (i.v.) co trzy tygodnie. Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii (z kohorty 2 i 3) mogli kontynuować terapię atezolizumabem do czasu utraty korzyści klinicznych, w opinii badaczy (np. brak niedopuszczalnych toksyczności i objawów progresji choroby). Nie zezwalano na zmiany w dawkowaniu leku.

Tabela 45. Opis interwencji stosowanej w badaniu bez randomizacji BIRCH.

Badanie	Interwencja
BIRCH	Atezolizumab [ATEZO] – 1200 mg i.v. co trzy tygodnie, zmiana dawkowania leku – zabroniona, u chorych po niepowodzeniu chemioterapii leczenie ATEZO kontynuowano do momentu utraty korzyści klinicznych, chorzy nie otrzymujący wcześniej chemioterapii mogli kontynuować lek do momentu progresji choroby

6.3 Skuteczność kliniczna

Głównym punktem końcowym próby *BIRCH* była ocena obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR, z ang. *Objective Response Rate*) wg kryteriów RECIST v.1.1, wykonywana przez niezależną komisję rewizyjną (IRF, z ang. *Independent Review Facility*). W zakresie punktów końcowych drugorzędowych analizowano czas wolny od progresji (PFS, z ang. *Progression-Free Survival*) w ocenie niezależnej komisji i badaczy (INV, z ang. *Investigator-Assessed*), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR, z ang. *Duration Of Response*), przeżycie całkowite (OS, z ang. *Overall Survival*) i obiektywną odpowiedź na leczenie w ocenie badaczy (INV, z ang. *Investigator-Assessed*). W publikacji nie podano definicji punktów końcowych.

Obiektywną odpowiedź na leczenie w ocenie niezależnej komisji (IRF-ORR) uzyskało 19% pacjentów z kohorty 2 i u 18% z kohorty 3. Mediana czasu trwania odpowiedzi (DoR) u chorych, którzy ją uzyskali, wyniosła 11,8 miesięcy dla kohorty 3, a w kohorcie 2 nie została osiągnięta. Wśród pacjentów leczonych wcześniej chemioterapią mediana czasu wolnego od progresji (PFS) wynosiła 2,8 miesiąca. Autorzy badania nie przedstawili wyników oceny wykonanej przez badaczy (INV), ale podali informację, że były podobne do wyników oceny niezależnej komisji (IRF).

Całkowite przeżycie (OS) u chorych oszacowano na 15,5 miesiąca w kohorcie 2 i 13,2 miesiąca w kohorcie 3. Mediana OS u chorych na raka niepłaskonabłonkowego wyniosła 16,3 i 14,7 miesięcy odpowiednio dla kohorty 2 i 3, a u chorych na raka płaskonabłonkowego – 12,3 i 9,2 miesiąca. Wyniki OS dla dłuższego okresu obserwacji (wynoszącego 22,5 miesiąca) były takie same jak w analizie wstępnej z datą odcięcia danych 1.12.2015, dla której okres obserwacji wynosił minimum 12 miesięcy. Oszacowane 12-miesięczne przeżycie wyniosło 58,1% i 52,3% odpowiednio dla kohorty 2 i 3. Przeżycie chorych oszacowane dla podgrup wyróżnionych na podstawie ekspresji PD-L1 było porównywalne, 12-miesięczny OS wyniosło od 58,7% i 57,5% (kohorty 2 i 3) u chorych z wysoką ekspresją PD-L1 (TC3 lub IC3).

W badaniu *BIRCH* oszacowane częstości ORR w podgrupach wyróżnionych na podstawie liczby wcześniejszej linii chemioterapii były wyższe w porównaniu do uzyskanych dla historycznej kontroli (Tabela 47), w której u chorych po ≥ 3 liniach chemioterapii uzyskiwano ORR rzędu 5%, u chorych po ≥ 2 liniach – 7%. Natomiast w badaniu *BIRCH* (w zależności od stopnia ekspresji PD-L1), u chorych po ≥ 3 liniach chemioterapii częstość ORR wyniosła 17% do 27% (kohorta 3), a u chorych po ≥ 2 liniach (kohorty 2 i 3) – 17% do 25%. Wyniki w podgrupach badania *BIRCH* okazały się istotnie statystycznie lepsze ($p < 0,001$) dla każdego porównania z historyczną grupą kontrolną.

Szczegółowe wyniki analizy skuteczności zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 46. Ocena skuteczności; ATEZO; badanie bez randomizacji BIRCH.

Kohorta	Liczba pacjentów	ORR, n (%) (95% CI), ocena IRF	Mediana DOR, miesiące (95% CI), ocena IRF	Mediana PFS, miesiące (95% CI), ocena IRF	Mediana OS, miesiące (95% CI), ocena INV
Wszyscy leczeni pacjenci (TC2/3 lub IC2/3)					
Kohorta 2	268	52 (19) (15; 25)	NE (8,3; NE)	2,8 (1,5; 3,9)	15,5 (12,3; NE)
Kohorta 3	252	45 (18) (13; 23)	11,8 (6,9; NE)	2,8 (2,7; 3,0)	13,2 (10,3; 17,5)
Podgrupa PD-L1 TC3 lub IC3					
Kohorta 2	122	32 (26) (19; 35)	NE (8,3; NE)	4,0 (1,5; 5,5)	15,1 (12,0; NE)
Kohorta 3	115	31 (27) (19; 36)	7,2 (5,6; NE)	4,1 (2,8; 5,6)	17,5 (11,1; NE)
Podgrupa PD-L1 TC2 lub IC2					
Kohorta 2, TC2 lub IC2	146	20 (14) (9; 20)	11,3 (6,9; NE)	2,6 (1,4; 2,8)	15,5 (11,9; NE)
Kohorta 3, TC2 lub IC2	136	14 (10) (6; 17)	11,8 (8,4; NE)	2,7 (1,5; 2,8)	11,0 (7,5; 14,9)
Chorzy z rakiem niepłaskonabłonkowym					
Kohorta 2	185	bd.	bd.	bd.	16,3
Kohorta 3	181	bd.	bd.	bd.	14,7
Chorzy z rakiem płaskonabłonkowym					
Kohorta 2	bd.	bd.	bd.	bd.	12,3
Kohorta 3	bd.	bd.	bd.	bd.	9,2

Kohorta	Liczba pacjentów	ORR, n (%) (95% CI), ocena IRF		Mediana DOR, miesiące (95% CI), ocena IRF		Mediana PFS, miesiące (95% CI), ocena IRF		Mediana OS, miesiące (95% CI), ocena INV	
		Mutant	Typ dziki	Mutant	Typ dziki	Mutant	Typ dziki	Mutant	Typ dziki
Chorzy z mutacją EGFR									
Kohorta 2 ^a	219	0 (0) (0; 19)	43 (21) (16; 28)	NE (NE; NE)	NE (8,3; NE)	1,3 (1,2; 1,6)	2,8 (1,4; 4,0)	9,8 (6,8; NE)	16,3 (13,6; NE)
Kohorta 3 ^b	207	1 (7) (0; 34)	35 (18) (13; 24)	NE (NE; NE)	16,4 (6,9; NE)	1,4 (1,3; 2,9)	2,8 (2,6; 3,7)	7,4 (3,4; 12,7)	14,7 (11,0; NE)
Mutacja KRAS									
Kohorta 2 ^c	200	16 (32) (20; 47)	24 (16) (11; 23)	11,3 (6,9; NE)	NE (8,3; NE)	4,1 (2,6; 7,1)	1,4 (1,4; 2,8)	17,7 (13,7; NE)	15,1 (12,1; NE)
Kohorta 3 ^d	188	10 (19) (9; 31)	24 (18) (12; 25)	NE (NE; NE)	16,4 (5,7; NE)	2,6 (1,4; 2,8)	2,8 (1,9; 3,0)	12,1 (6,9; NE)	13,8 (10,6; NE)
Zaktualizowana analiza skuteczności – data odcięcia danych 1 sierpień 2016									
Kohorta 2, TC2/3 lub IC2/3	269 [^]	53 (20) (15%; 25%), ocena INV		bd.		bd.		15,5 (12,3; 19,3)	
Kohorta 3, TC2/3 lub IC2/3	252 [^]	50 (20) (15%; 25%), ocena INV		bd.		bd.		13,2 (10,3; 17,5)	
Kohorta 2, PD-L1 TC3 lub IC3	122	32 (26) (19%; 35%), ocena INV		bd.		bd.		16,6 (12,0; NE)	
Kohorta 3, PD-L1 TC3 lub IC3	115	36 (31) (23%; 41%), ocena INV		bd.		bd.		17,5 (11,1; 21,4)	

[^] jeden pacjent został przypadkowo dopisany do kohorty 2 w momencie odcięcia danych 1. sierpnia 2016;

^a dane dla n = 18 chorych z mutacją i n = 104 typ dziki;

^b dane dla n = 14 chorych z mutacją i n = 201 typ dziki;

^c dane dla n = 50 chorych z mutacją i n = 150 typ dziki;

^d dane dla n = 54 chorych z mutacją i n = 134 typ dziki;

NE niemożliwe do oceny (z ang. *not estimable*);

IRF ocena niezależnej komisji (z ang. *Independent Review Facility*);

INV ocena badacza (z ang. *Investigator Assessed*).

Tabela 47. Częstość obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) w podgrupach badania BIRCH i historycznej grupie kontrolnej.

Linia chemioterapii	Status PD-L1	N leczonych chorych	ORR w badaniu BIRCH, % (95% CI)†	ORR w historycznej grupie kontrolnej [^] , %
≥ 3 linia	TC2/3 lub IC2/3	253	17 (13; 23)	5
≥ 3 linia	TC3 lub IC2/3	236	18 (14; 24)	5
≥ 3 linia (3 kohorta)	TC3 lub IC3	115	27 (19; 36)	5
≥ 2 linia	TC2/3 lub IC2/3	520	17 (14; 21)	7
≥ 2 linia	TC3 lub IC2/3	483	18 (15; 22)	7
≥ 2 linia (kohorty 2 i 3)	TC3 lub IC3	237	25 (20; 31)	7
Wszystkie linie (wszystkie 3 kohorty)	TC3 lub IC3	302	26 (21; 31)	15

[^] wyniki uzyskane w badaniach klinicznych opublikowanych w 2013 roku;

† p < 0,001 dla porównania ORR dla każdej z podgrup badania BIRCH wobec odpowiadających wyników historycznej grupy kontrolnej.

6.4 Bezpieczeństwo

Ocenę bezpieczeństwa wykonano w populacji chorych włączonych do badania, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku.

Szczegółowe wyniki częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych zawarto w tabeli poniżej, a zdarzenia niepożądane specjalnego znaczenia (*AEs of special interest*) zamieszczono w kolejnej tabeli (Tabela 49).

Tabela 48. Wyniki oceny bezpieczeństwa stosowania ATEZO w badaniu bez randomizacji BIRCH.

Punkt końcowy	Kohorta 2 N = 268	Kohorta 3 N = 252
≥ 1 AE, n (%)	247 (92%)	244 (97%)
Całkowita liczba zdarzeń	2512	2575
AEs 3. lub 4. st., n (%)	108 (40)	111 (44)
AEs 5 st. (zgony), n (%)	10 (4)	9 (4)
TRAEs ogółem, n (%)	173 (65)	175 (69)
TRAEs 3. lub 4. st., n (%)	35 (13)	33 (13)
TRAEs 5 st. (zgony), n (%)	0	1 (0,4)
SAEs, n (%)	101 (38)	105 (42)
AEs prowadzące do wycofania z badania, n (%)	20 (8)	15 (6)

Punkt końcowy	Kohorta 2 N = 268	Kohorta 3 N = 252
AEs prowadzące do zmiany dawki, n (%)	68 (25)	83 (33)
TRAEs prowadzące do wycofania z badania, n (%)	4 (2)	6 (2)

TRAEs zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (z ang. *Treatment-Related Adverse Events*);
SAEs ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. *Severe Adverse Events*).

Ogółem 94% chorych zgłosiło występowanie przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego, w tym w kohorcie 2 AEs odnotowano u 92% chorych, a w kohorcie 3 – u 97%. AEs w stopniu 3. lub 4. występowały w obu kohortach z podobną częstością, odpowiednio 40% i 44%.

W badaniu rejestrowano występowanie zdarzeń niepożądanych związanych z prowadzonym leczeniem (TRAEs). W kohorcie 2 AEs wynikające z terapii zgłosiło 65% chorych, a w kohorcie 3 – 69%. W badaniu ocenie poddano także występowanie ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych, AEs prowadzących do przerwania badania i zmiany dawki, a także TRAEs prowadzących do wycofania z próby.

Do zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem odnotowanych u $\geq 10\%$ chorych należały: zmęczenie (19%), biegunka (11%), nudności (11%), świąd (10%). Najczęstszymi ciężkimi raportowanymi AEs (SAEs) były: zapalenie płuc (*pneumonia*) (4%), duszności (3%), gorączka (3%), zapalenie płuc (*pneumonitis*) (2%). Wśród AEs specjalnego znaczenia najczęściej raportowano wysypkę (11% chorych, w tym 1% o nasileniu 3-4 stopnia) i niedoczynność tarczycy (odpowiednio 5% i $<1\%$).

Zakończenie leczenia ATEZO z powodu AEs konieczne było u 8% i 6% chorych odpowiednio z kohort 2 i 3, w tym u 2% chorych były to AEs uznane za związane z leczeniem. Zmiana dawki leku konieczna była odpowiednio u 25% i 33% pacjentów. Wśród całej ocenianej populacji chorych, AEs prowadzącymi do wycofania atezolizumabu (ogółem i AEs o nasileniu 3. lub 4. stopnia) występującymi z częstością $\geq 0,5\%$ było zapalenie płuc (*pneumonitis*) (odpowiednio 1%; 1%) i zapalenie płuc (*pneumonia*) (odpowiednio 1%; 0%).

W badaniu, w populacji ogólnej odnotowano 305 zgonów (45% chorych włączonych do badania), z czego 234 zgony wystąpiły w okresie ≥ 30 dni po podaniu ostatniej dawki leku. Przyczyną większości zgonów (90%) była progresja choroby. Poza PD, główną przyczyną zgonów było zapalenie płuc (*pneumonia*), 1% badanych. W kohorcie 2 i 3 odnotowano zgony u 4% chorych, w tym tylko jeden (0,4%) w kohorcie 3 uznany za związany z leczeniem – w wyniki zapalenia płuc (*pneumonia*).

Tabela 49. Wyniki oceny bezpieczeństwa stosowania ATEZO w badaniu bez randomizacji BIRCH; poszczególne AEs i AEs specjalnego znaczenia.

AEs	Ogółem, n (%)	3 lub 4, n (%)
TRAE (odnotowane u \geq 5% leczonych chorych), które wystąpiły w okresie do 30 dni po podaniu ostatniej dawki ATEZO,†		
Zmęczenie	122 (19)	7 (1)
Biegunka	71 (11)	2 (<1)
Nudności	73 (11)	4 (1)
Świąd	65 (10)	0
Gorączka	54 (8)	1 (<1)
Zmniejszenie apetytu	53 (8)	1 (<1)
Astenia	50 (8)	3 (1)
Wysypka	50 (8)	9 (1)
Ból stawów	39 (6)	2 (<1)
AEs specjalnego znaczenia (AE of special interest) (odnotowane u > 1% leczonych chorych)		
Wysypka	70 (11)	3 (1)
Niedoczynność tarczycy	30 (5)	2 (<1)
Zwiększenie aktywności AST	26 (4)	5 (1)
Zwiększenie aktywności ALT	23 (4)	2 (<1)
Zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>)	26 (4)	11 (2)
Wysypka maculopapularna	13 (2)	2 (<1)
Zapalenie okrężnicy	10 (2)	3 (1)
Neuropatia obwodowa	15 (2)	0

7 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Bezpieczeństwo stosowania produktu Tecentriq zostało opisane w oparciu o zbiorcze dane pochodzące od 2160 pacjentów z rozsiałym UC i NDRP. Do najczęstszych działań niepożądanych należało uczucie zmęczenia (35,4%), zmniejszony apetyt (25,5%), nudności (22,9%), duszność (21,8%), biegunka (18,6%), wysypka (18,6%), gorączka (18,3%), wymioty (15,0%), bóle stawów (14,2%), osłabienie (13,8%) i świąd (11,3%).

Działania niepożądane wymienione w tabeli poniżej zostały przedstawione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania. Przyjęto następujące kategorie częstości: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej kategorii częstości występowania, działania niepożądane zostały wymienione według malejącego stopnia ciężkości.

Tabela 50. Podsumowanie zdarzeń niepożądanych odnotowanych podczas terapii atezolizumabem wg ChPL Tecentriq 2017.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		małopłytkowość		
Zaburzenia układu immunologicznego		nadwrażliwość		
Zaburzenia endokrynologiczne		niedoczynność tarczycy ^a , nadczynność tarczycy ^b	Cukrzyca ^c , niewydolność nadnerczy ^d	zapalenie przysadki mózgowej
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszony apetyt	hipokaliemia, hiponatremia		
Zaburzenia układu nerwowego			zespół Guillaina-Barrégo ^e , niezakaźne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych ^f	niezakaźne zapalenie mózgu ^g , zespół miasteniczny ^h
Zaburzenia naczyniowe		hipotensja		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	duszność	zapalenie płuc ⁱ , niedotlenienie narządów i tkanek, przekrwienie błony śluzowej nosa		
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, wymioty, biegunka	ból brzucha, zapalenie jelita grubego ^j , dysfagia	zapalenie trzustki ^k , wzrost aktywności lipazy	wzrost aktywności amylazy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		wzrost aktywności AST, wzrost aktywności ALT	zapalenie wątroby ^l	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka ^m , świąd			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból stawów	bóle mięśniowo-szkieletowe		

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka, uczucie zmęczenia, osłabienie	reakcja związana z infuzją, choroba grypopodobna, dreszcze		

- ^a W tym zgłoszenia przypadków niedoczynności tarczycy, wzrostu stężenia tyreotropiny we krwi, zapalenia tarczycy, zmniejszenia stężenia tyreotropiny we krwi, obrzęku śluzowego, nieprawidłowych wyników badań czynności tarczycy, ostrego zapalenia tarczycy, zmniejszonego stężenia tyroksyny.
- ^b W tym zgłoszenia przypadków nadczynności tarczycy, wzrostu stężenia tyreotropiny we krwi, zapalenia tarczycy, zmniejszenia stężenia tyreotropiny we krwi, wytrzeszczu w chorobie Basedowa, wytrzeszczu, nieprawidłowych wyników badań czynności tarczycy, ostrego zapalenia tarczycy, zmniejszonego stężenia tyroksyny.
- ^c W tym zgłoszenia cukrzycy i cukrzycy typu 1.
- ^d W tym zgłoszenia niewydolności nadnerczy, pierwotnej niewydolności nadnerczy i choroby Adisona.
- ^e W tym zgłoszenia zespołu Guillaina-Barrégo i polineuropatii demielinizacyjnej.
- ^f W tym przypadki zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.
- ^g W tym przypadki zapalenia mózgu.
- ^h Zgłaszane w badaniach innych niż badania z udziałem pacjentów z rozсіяnym UC i NDRP. Częstość występowania podana na podstawie ekspozycji u 6000 pacjentów we wszystkich badaniach klinicznych z atezolizumabem.
- ⁱ W tym zgłoszenia zapalenia płuc, nacieków w płucach, zapalenia oskrzelików, choroby śródmiąższowej płuc, popromiennego zapalenia płuc.
- ^j W tym zgłoszenia zapalenia jelita grubego, autoimmunologicznego zapalenia jelita grubego, niedokrwienne zapalenia jelita grubego, mikroskopowego zapalenia jelita grubego.
- ^k W tym zgłoszenia zapalenia trzustki i ostrego zapalenia trzustki.
- ^l W tym zgłoszenia przypadków autoimmunologicznego zapalenia wątroby, zapalenia wątroby, ostrego zapalenia wątroby.
- ^m W tym zgłoszenia trądziku, egzemy, rumienia, rumienia powiek, rumienia wielopostaciowego, wysypki złuszczającej, wysypki na powiekach, zapalenia mieszków włosowych, czyraków, zapalenia skóry, trądzikopodobnego zapalenia skóry, alergicznego zapalenia skóry, pęcherzowego zapalenia skóry, złuszczającego zapalenia skóry, wysypki polekowej, erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej, wysypki, wysypki rumieniowej, wysypki uogólnionej, wysypki plamkowej, wysypki grudkowo-plamkowej, wysypki grudkowej, wysypki grudkowo-łuskowej, wysypki ze świądem, wysypki krostkowej, łojotokowego zapalenia skóry, złuszczenia się skóry, toksyczności skórnej, owrzodzeń skóry, toksycznych zmian skórnych.

Opis wybranych działań niepożądanych

Poniższe dane odzwierciedlają ekspozycję na atezolizumab z uwzględnieniem klinicznie istotnych działań niepożądanych występujących w badaniach klinicznych.

Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym

Zapalenie płuc występowało u 3,1% (68/ 2160) pacjentów otrzymujących atezolizumab z powodu rozсіяnego UC i NDRP. Odnotowano jeden przypadek śmiertelny na 68 pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 3,5 miesiąca (zakres: 3 dni do 20,5 miesiąca). Mediana czasu trwania wyniosła 1,5 miesiąca (zakres: 0 dni do 15,1+ miesiąca; + oznacza wartość uciętą). Zapalenie płuc było przyczyną przerwania leczenia atezolizumabem u 10 (0,5%) pacjentów. Zapalenie płuc wymagające podania kortykosteroidów wystąpiło u 1,6% (34/ 2160) pacjentów otrzymujących atezolizumab.

Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym

Zapalenie wątroby wystąpiło u 0,3% (7/ 2160) pacjentów otrzymujących atezolizumab z powodu rozсіяnego UC i NDRP. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 1,1 miesiąca (zakres: 9 dni do 7,9 miesiąca). Mediana czasu trwania zdarzenia wyniosła 1 miesiąc (zakres: 9 dni do 1,9+ miesiąca; + oznacza wartość uciętą). Zapalenie wątroby prowadziło do przerwania leczenia atezolizumabem u 2

(<0,1%) pacjentów. Zapalenie wątroby wymagające podania kortykosteroidów wystąpiło u 0,2% (5/ 2160) pacjentów otrzymujących atezolizumab.

Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym

Zapalenie jelita grubego wystąpiło u 1,1% (23/ 2160) pacjentów otrzymujących atezolizumab z powodu rozsianego UC i NDRP. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 4 miesiące (zakres: 15 dni do 15,2 miesiąca). Mediana czasu trwania zdarzenia wyniosła 1,4 miesiąca (zakres: 3 dni do 17,8+ miesiąca; + oznacza wartość uciętą). Zapalenie jelita grubego było przyczyną przerwania leczenia atezolizumabem u 5 (0,2%) pacjentów. Zapalenie jelita grubego wymagające podania kortykosteroidów wystąpiło u 0,5% (10/ 2160) pacjentów otrzymujących atezolizumab.

Choroby endokrynologiczne o podłożu immunologicznym

Niedoczynność tarczycy wystąpiła u 4,7% (101/ 2160) pacjentów otrzymujących atezolizumab z powodu rozsianego UC i NDRP. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 5,5 miesiąca (zakres: 15 dni do 31,3 miesiąca). Nadczynność tarczycy wystąpiła u 1,7% (36/ 2160) pacjentów leczonych atezolizumabem z powodu rozsianego UC i NDRP. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 3,5 miesiąca (zakres: 21 dni do 31,3 miesiąca).

Niewydolność nadnerczy wystąpiła u 0,3% (7/ 2160) pacjentów otrzymujących atezolizumab z powodu rozsianego UC i NDRP. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 5,7 miesiąca (zakres: 3 dni do 19 miesięcy). Niewydolność nadnerczy wymagająca zastosowania kortykosteroidów wystąpiła u 0,3% (6/ 2160) pacjentów otrzymujących atezolizumab.

Zapalenie przysadki mózgowej wystąpiło u <0,1% (1/ 2160) pacjentów otrzymujących atezolizumab z powodu rozsianego UC i NDRP. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 13,7 miesiąca.

Cukrzyca wystąpiła u 0,3% (6/ 2160) pacjentów otrzymujących atezolizumab z powodu rozsianego UC i NDRP. Czas do wystąpienia zdarzenia wahał się od 3 dni do 6,5 miesiąca. Cukrzyca była przyczyną przerwania leczenia atezolizumabem u 1 (<0,1%) pacjenta.

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu o podłożu immunologicznym

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych wystąpiło u 0,1% (3/ 2160) pacjentów otrzymujących atezolizumab z powodu rozsianego UC i NDRP. Czas do wystąpienia zdarzenia wahał się od 15 do 16 dni. Wszyscy trzej pacjenci wymagali zastosowania kortykosteroidów i zakończyli leczenie atezolizumabem.

Zapalenie mózgu wystąpiło u <0,1% (2/ 2160) pacjentów, którzy byli leczeni atezolizumabem z powodu rozsianego UC i NDRP. Czas do wystąpienia zdarzenia wyniósł 14 i 16 dni. Zapalenie mózgu było przyczyną zakończenia leczenia atezolizumabem u 1 (<0,1%) pacjenta. Zapalenie mózgu wymagające zastosowania kortykosteroidów wystąpiło u <0,1% (1/ 2160) pacjentów otrzymujących atezolizumab.

Neuropatie o podłożu immunologicznym

Zespół Guillaina-Barrégo i polineuropatia demielinizacyjna wystąpiły u 0,2% (5/ 2160) pacjentów otrzymujących atezolizumab z powodu rozsianego UC i NDRP. Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń wyniosła 7 miesięcy (zakres: 18 dni do 8,1 miesiąca). Mediana czasu trwania zdarzeń wyniosła 4,6 miesiąca (0+ dni do 8,3+ miesiąca; + oznacza wartość uciętą). Zespół Guillaina-Barrégo prowadził do zakończenia leczenia atezolizumabem u 1 pacjenta (<0,1%). Zespół Guillaina-Barrégo wymagający zastosowania kortykosteroidów wystąpił u <0,1% (2/ 2160) pacjentów otrzymujących atezolizumab.

Zespół miasteniczny

Myasthenia gravis wystąpiła u <0,1% (4/6000) pacjentów we wszystkich badaniach klinicznych z atezolizumabem w różnorodnych typach guzów. Czas do początku zdarzenia wahał się od 20 dni do 4 miesięcy. Wszyscy czterej pacjenci przerwali leczenie atezolizumabem. Zespół miasteniczny/*myasthenia gravis* wymagający zastosowania kortykosteroidów wystąpiły u <0,1% (3/6 000) pacjentów otrzymujących atezolizumab.

Zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym

Zapalenie trzustki, w tym wzrost aktywności amylazy i wzrost aktywności lipazy, wystąpiło u 0,5% (10/ 2160) pacjentów otrzymujących atezolizumab z powodu rozsianego UC i NDRP. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 5,5 miesiąca (zakres: 9 dni do 16,9 miesiąca). Mediana czasu trwania zdarzenia wyniosła 19 dni (zakres: 3 dni do 11,2+ miesiąca; + oznacza wartość uciętą). Zapalenie trzustki wymagające zastosowania kortykosteroidów wystąpiło u <0,1% (2/ 2160) pacjentów otrzymujących atezolizumab.

Immunogenność

W badaniu IMvigor210 43,9% pacjentów uzyskało dodatni wynik badania na obecność przeciwciał przeciwko atezolizumabowi (ATA) w jednym lub większej liczbie punktów czasowych po podaniu dawki. W badaniu OAK (GO28915) odsetek ATA, które rozwinęły się podczas leczenia wyniósł 30,4%. Ogółem, obecność ATA wydawała się nie mieć klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę, skuteczność ani na bezpieczeństwo stosowania.

Brak dostępnych danych pozwalających wyciągnąć wnioski na temat ewentualnego wpływu na przeciwciała neutralizujące.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

Powyższe opracowanie oparto na Charakterystyce Produktu Leczniczego Tecentriq z dnia 29 września 2017 roku (*ChPL Tecentriq 2017*).

8 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, u których doszło do niepowodzenia 1. linii leczenia, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*). Poszukiwano informacji na temat bezpieczeństwa skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne oraz innych komunikatów i analiz dotyczących oceny bezpieczeństwa dokonanej po dopuszczeniu leku do obrotu. Przeprowadzono również wyszukiwanie w bazach gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs, z ang. *suspected adverse drug reactions*) – bazy *European database of suspected adverse drug reaction report (EudraVigilance)* prowadzonej przez EMA oraz bazy *VigiAccess™* prowadzonej przez *WHO Uppsala Monitoring Center* – w celu identyfikacji działań niepożądanych zgłaszanych najczęściej u chorych leczonych atezolizumabem.

Wyszukiwanie przeprowadzono 15 stycznia 2018 roku.

Nie odnaleziono żadnych komunikatów ani ocen postmarketingowych dotyczących bezpieczeństwa stosowania atezolizumabu na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków ani amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków.

Produkt Tecentriq został dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej z dniem 21 września 2017 roku (EMA 2017). W USA atezolizumab jest dostępny od maja 2016 roku we wskazaniu raka pęcherza moczowego, a od kwietnia 2016 również w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (FDA 2017).

Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych

W bazie *VigiAccess™*, prowadzonej przez *WHO Uppsala Monitoring Centre* zgromadzono zgłoszenia o działaniach niepożądanych u 540 chorych leczonych atezolizumabem. Najwięcej zgłoszeń dotyczyło zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (n = 163; 30,2% zgłoszonych zdarzeń), zaburzeń żołądkowo-jelitowych (n = 99; 18,3% zgłoszonych zdarzeń) oraz zakażeń i zarażeń (n = 89; 16,5% zgłoszonych zdarzeń) (WHO-UMC 2017).

W bazie *EudraVigilance* (*EudraVigilance 2018*) do grudnia 2017 roku zgłoszono łącznie 379 przypadków chorych ze zdarzeniami niepożądanymi odnotowanymi w trakcie leczenia atezolizumabem. Najczęściej obserwowano zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (125 [33,0%]), zaburzenia żołądka i jelit (69 [18,2%]), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (66 [17,4%]) oraz zakażenia i zarażenia pasożytnicze (51 [13,5%]).

9 Badania w toku

W celu identyfikacji aktualnie trwających badań dotyczących 2. linii leczenia atezolizumabem chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, przeprowadzono wyszukiwanie w bazie *clinicaltrials.gov* i *ClinicalTrialsRegister.eu*, w pole wyszukiwania wpisując kwerendy: (*atezolizumab OR tecentriq*) AND („*lung cancer*” OR NSCLC). Poszukiwano badań trwających lub zakończonych, w przypadku których nie podano informacji o publikacji opisującej wyniki końcowe. Populację tych prób klinicznych musieli stanowić pacjenci z rozpoznaniem NSCLC z niepowodzeniem 1. linii leczenia. Interwencję włączonych badań musiał stanowić atezolizumab w monoterapii w zalecanej dawce. Do analizy włączono badania, w których punktem końcowym była ocena skuteczności i bezpieczeństwa. Nie zastosowano natomiast ograniczeń dotyczących komparatora.

Wyszukiwanie przeprowadzono 15 stycznia 2018 roku i otrzymano 57 trafień w bazie *clinicaltrials.gov*, spośród których 10 badań spełniało kryteria włączenia do niniejszego raportu, oraz 23 trafień w bazie *ClinicalTrialsRegister.eu*, wśród których 2 spełniły zdefiniowane kryteria. Charakterystykę włączonych badań w toku zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 51. Badania w toku dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania atezolizumabu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca po niepowodzeniu 1. linii leczenia.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja
NCT03014648; 16-153	A Phase II Clinical Trial Evaluating the Efficacy of Atezolizumab in Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) in Patients Previously Treated with PD-1-directed Therapy	Metodyka: badanie II fazy, bez randomizacji i grupy kontrolnej Cel: udostępnienie leczenia atezolizumabem pacjentom z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, poprzednio leczonych terapią anti-PD1 (niwolumabem lub pembrolizumabem), ocena bezpieczeństwa, odpowiedzi na leczenie	Status: rekrutacja w toku Rozpoczęcie: lipiec 2017 Zakończenie: październik 2022 Liczba uczestników: 111 Sponsor: <i>University of Pittsburgh</i>
NCT01846416; GO28625 2013-000177-69	A Phase II, Multicenter, Single-arm Study of MPDL3280A in Patients With PD-L1-Positive Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer	Metodyka: badanie II fazy, wielośrodkowe, jednoramienne, bez zaślepienia, bez randomizacji Cel: udostępnienie leczenia atezolizumabem pacjentom z PD-L1-dodatnim, zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym rakiem niedrobnokomórkowym płuca, ocena bezpieczeństwa, odpowiedzi na leczenie; w badaniu wyróżniono trzy grupy pacjentów w zależności od obecności wcześniejszego leczenia z uwzględnieniem grupy po poprzednim leczeniu chemioterapią platynową	Status: w toku, rekrutacja zakończona Rozpoczęcie: maj 2013 Zakończenie: styczeń 2015 [^] Liczba uczestników: 138 Sponsor: <i>Genentech, Inc.</i>
NCT02813785; 2013-001142-34; GO28753	A Phase III, Open-Label, Multicenter, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Compared With Docetaxel in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer After Failure With Platinum-Containing Chemotherapy	Metodyka: badanie III fazy, z randomizacją, wielośrodkowe Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia atezolizumabem w porównaniu z docetaksem u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem niedrobnokomórkowym płuca po progresji choroby podczas lub w trakcie chemioterapii platynowej	Status: w toku, rekrutacja zakończona Rozpoczęcie: lipiec 2016 Zakończenie: kwiecień 2019 Liczba uczestników: 563 Sponsor: <i>Hoffmann-La Roche</i>

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja
NCT03023423; CR108256 2016-002579-83; 54767414LUC2001	A Phase 1b/2, Open-Label, Randomized Study of Daratumumab Administered in Combination With Atezolizumab Compared With Atezolizumab Alone in Subjects With Previously Treated Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer	Metodyka: badanie 1b/2 fazy, z randomizacją, bez zaślepienia, wieloośrodkowe Cel: ocena odpowiedzi na leczenie i bezpieczeństwo stosowania atezolizumabu w monoterapii i w skojarzeniu z daratumumabem u pacjentów z uprzednio leczonym zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca	Status: rekrutacja w toku Rozpoczęcie: grudzień 2016 Zakończenie: lipiec 2018 Liczba uczestników: 96 Sponsor: Janssen Research & Development, LCC
NCT03232593; ML39313	Post-Marketing Surveillance of Tecentriq in MFDS-Approved Indication(s)	Metodyka: badanie IV fazy, prospektywne, obserwacyjne, wieloośrodkowe, postmarketingowe Cel: Ocena bezpieczeństwa i skuteczności stosowania atezolizumabu (Tecentriq) w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca i raka pęcherza moczowego w Korei	Status: rekrutacja w toku Rozpoczęcie: wrzesień 2017 Zakończenie: styczeń 2023 Liczba uczestników: 3000 Sponsor: Hoffmann-La Roche
NCT02478099; ML29755	MPDL3280A Treatment in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung, Bladder and Triple Negative Breast Cancer After Investigational Imaging	Metodyka: badanie interwencyjne, bez zaślepienia, bez randomizacji Cel: ocena bezpieczeństwa i skuteczności leczenia MPDL3280A pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem niedrobnokomórkowym płuc, pęcherza moczowego i potrójnie ujemnym rakiem sutki po niepowodzeniu 1. linii leczenia.	Status: w toku, rekrutacja zakończona Rozpoczęcie: luty 2016 Zakończenie: sierpień 2017 Liczba uczestników: 22 Sponsor: University Medical Center Groningen
NCT03178552; BO29554 2017-000076-28	A Phase II/III Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Targeted Therapies as Treatments for Patients With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring Actionable Somatic Mutations Detected in Blood (B-FAST: Blood-First Assay Screening Trial)	Metodyka: badanie II/III fazy, wieloośrodkowe, bez zaślepienia Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii celowanych lub immunoterapii (w tym terapii atezolizumabem) w monoterapii lub skojarzeniu w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca	Status: przed otwarciem rekrutacji Rozpoczęcie: wrzesień 2017 Zakończenie: marzec 2020 Liczba uczestników: 580 Sponsor: Hoffmann-La Roche
2016-005189-75; BO39633	An Open-Label, Multicenter Study In Patients Previously Enrolled In A Genentech And/Or F. Hoffmann La Roche LTD-Sponsored Atezolizumab Study	Metodyka: badanie III fazy, bez zaślepienia, wieloośrodkowe, jednoramienne Cel: udostępnienie leczenia atezolizumabem dorosłym pacjentom m.in. z rakiem niedrobnokomórkowym płuca, którzy rozpoczęli terapię w badaniu klinicznym, ocena bezpieczeństwa i skuteczności leku w monoterapii	Status: w trakcie Rozpoczęcie: lipiec 2017 Zakończenie: - Liczba uczestników: 556 Sponsor: F.Hoffmann-La Roche Ltd
NCT03337698	A Phase Ib/II, Open-Label, Multicenter, Randomized Umbrella Study Evaluating The Efficacy And Safety Of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations In Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Morpheus-Lung)	Metodyka: badanie I i II fazy, bez zaślepienia, w układzie równoległym, wieloośrodkowe Cel: ocena skuteczności, bezpieczeństwa i farmakokinetyki immunoterapii, w tym monoterapii atezolizumabem u chorych na przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca	Status: rekrutacja w toku Rozpoczęcie: grudzień 2017 Zakończenie: kwiecień 2022 Liczba uczestników: 292 Sponsor: Hoffmann-La Roche
NCT03321695	An Observational Study of the Safety of Atezolizumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer in Argentina	Metodyka: prospektywne kohortowe badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej Cel: ocena bezpieczeństwa i efektywności atezolizumabu u chorych na przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca po niepowodzeniu chemioterapii, ocena dwóch kohort: 1) pierwsza linia leczenia oraz 2) druga linia leczenia – po niepowodzeniu chemioterapii	Status: w trakcie Rozpoczęcie: grudzień 2017 Zakończenie: grudzień 2019 Liczba uczestników: 60 Sponsor: F.Hoffmann-La Roche Ltd

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja
NCT03285763; 2017-001409-34; MO39171	A Phase III/IV, Single Arm, Multicenter Study of Atezolizumab (Tecentriq) to Investigate Long-term Safety and Efficacy in Previously-treated Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (TAIL)	Metodyka: badanie III/IV fazy, bez zaślepienia, wieloośrodkowe, bez grupy kontrolnej Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa atezolizumabu u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium IIIb lub IV, po niepowodzeniu chemioterapii	Status: rekrutacja w toku Rozpoczęcie: październik 2017 Zakończenie: sierpień 2021 Liczba uczestników: 600 Sponsor: <i>F.Hoffmann-La Roche Ltd</i>
2016-002579-83; 54767414LUC2001	A Phase 1b/2, Open-Label, Randomized Study of Daratumumab Administered in Combination with Atezolizumab Compared with Atezolizumab Alone in Subjects with Previously Treated Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer	Metodyka: badanie III/IV fazy, bez zaślepienia, wieloośrodkowe, w układzie równoległym Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa atezolizumabu w monoterapii lub skojarzeniu z daratumumabem u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium IIIb lub IV, po niepowodzeniu chemioterapii	Status: rekrutacja w toku Rozpoczęcie: luty 2017 Zakończenie: - Liczba uczestników: 96 Sponsor: <i>Janssen-Cilag International NV</i>

^ data odnosi się do analizy wyników względem pierwszorzędowego punktu końcowego.

10 Wyniki

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano dwa pierwotne badania kliniczne z randomizacją, pozwalające na przeprowadzenie porównawczej analizy efektywności klinicznej atezolizumabu z docetakselem – stanowiącym standardową chemioterapię, najczęściej stosowaną w populacji wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego, nieuleczalnego niedrobnokomórkowego raka płuca: badanie III fazy *OAK*, opisane w publikacji *Rittmeyer 2017* i w doniesieniach konferencyjnych *Cortinavis 2017a*, *Cortinavis 2017b*, *Cortinavis 2017c*, *de Marinis 2017a*, *de Marinis 2017b*, *Gadgeel 2017*, *Gandara 2017*, *von Pawel 2017a*, *von Pawel 2017b* oraz badanie II fazy *POPLAR*, opisane w publikacji *Fehrenbacher 2016* i w doniesieniach konferencyjnych *Artal-Cortes 2017*, *Mazieres 2016a*, *Mazieres 2016b*, *Smith 2016*. Ponadto w rejestrze badań klinicznych zidentyfikowano wyniki oceny punktów końcowych zorientowanych na pacjenta (PROs) z badania *OAK (NCT02008227)*. W badaniach RCT uczestniczyli pacjenci, u których doszło do progresji w trakcie lub po zakończeniu jednej lub dwóch wcześniejszych linii chemioterapii zaawansowanego NDRP. Do analizy uzupełniającej włączono także prospektywne badanie kliniczne bez randomizacji *BIRCH (Peters 2017)*, dostarczające dodatkowych wyników obserwacji pacjentów leczonych atezolizumabem, u których zastosowano także więcej niż 2 wcześniejsze linie chemioterapii.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono również 13 przeglądów systematycznych (*Melosky 2016*, *Ellis 2017*, *Kim 2017*, *Su 2017*, *Wang 2017*, *Créquit 2017*, *Hu 2017*, *Jean 2017*, *Passiglia 2017*, *Ramos-Esquivel 2017*, *Tan 2018*, *Wang 2017a*, *Wu 2017*), prezentujące informacje na temat skuteczności i bezpieczeństwa atezolizumabu w ocenianej populacji chorych na NDRP. Do przeglądu *Melosky 2016*, z uwagi na okres jego opracowywania (wyszukiwanie aktualne na maj-czerwiec 2015 r.), włączono tylko wyniki analizy *interim* badania *POPLAR* (pominięto w analizie własnej, z uwagi na dostępność wyników ostatecznych) oraz dane pochodzące z wczesnych doniesień konferencyjnych, które nie spełniały kryteriów selekcji do analizy własnej (niepublikowane badanie bez grupy kontrolnej *FIR* i badanie oceniające atezolizumab stosowany w dawce innej, niż zalecana). W okresie wyszukiwania do omawianego przeglądu nie były jeszcze dostępne ostateczne wyniki badania *POPLAR*, ani wyniki badania *OAK* – z tego względu wnioski z pracy *Melosky 2016* nie są już aktualne. W bardziej aktualnym przeglądzie *Ellis 2017* (wyszukiwanie do listopada 2016 r.) uwzględniono badania z randomizacją *POPLAR* i *OAK*. Według autorów przeglądu badania wykazały istotną statystycznie poprawę przeżycia całkowitego u pacjentów otrzymujących atezolizumab w porównaniu z docetakselem, przy braku różnicy w przeżyciu bez progresji. U leczonych atezolizumabem rzadziej odnotowywano działania niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia. Przeglądy *Hu 2017* i *Wang 2017a* oceniały częstość rzadkich, poważnych (*severe*) immunozależnych zdarzeń niepożądanych (irAEs) podczas

terapii inhibitorami PD-1 i PD-L1 chorych na NDRP. Spośród rzadkich, poważnych (*severe*) irAEs podczas terapii atezolizumabem odnotowano pojedyncze przypadki niewydolności serca, zatrzymania krążeniowo-oddechowego, zaciskającego zapalenia osierdzia, zakończone zgonami. Częstość zapalenia płuc (*pneumonitis*) w trakcie terapii inhibitorami PD-1 i PD-L1 była istotnie wyższa niż dla chemioterapii. Autorzy przeglądu podkreślali, że konieczne jest prowadzenie dalszych badań klinicznych mających na celu ocenę rzadko występujących, poważnych irAEs, które mogą stanowić przyczynę zgonu. Pozostałe włączone opracowania stanowiły przeglądy systematyczne z metaanalizami, w których uwzględniano tylko badania RCT. W opracowaniu *Wang 2017* dla atezolizumabu włączono jedynie badanie *POPLAR* (w momencie wyszukiwania badanie *OAK* nie było jeszcze opublikowane, a autorzy nie włączali wyników doniesień konferencyjnych), a do przeglądu *Ramos-Esquivel 2017* włączano tylko badania III fazy, uwzględniono więc tylko badanie *OAK* (bez *POPLAR*). W pozostałych przeglądach włączono obydwa opublikowane badania dla atezolizumabu – *OAK* i *POPLAR*. W niektórych opracowaniach metaanalizowano dane ze wszystkich włączonych badań – łącznie dla różnych inhibitorów PD-L1/PD-1, także dla tych, które nie stanowiły komparatora w niniejszym raporcie. W takich przypadkach przedstawiono tylko wyniki pojedynczych badań, które były zgodne z wynikami w publikacjach źródłowych. W żadnym z opublikowanych badań wtórnych nie zidentyfikowano dodatkowych badań, które nie zostałyby zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego wyszukiwania – co potwierdza trafność strategii przyjętej w analizie własnej.

Badania z randomizacją

Ocenę efektywności klinicznej atezolizumabu, stosowanego w dawce 1200 mg i.v. co 3 tygodnie (ATEZO) w porównaniu z docetakselem, stosowanym w dawce 75 mg/m² i.v. co 3 tygodnie (DOC) przeprowadzono w oparciu o metaanalizę dwóch wiarygodnych badań z randomizacją: *OAK* (N = 1225 w ocenie bezpieczeństwa i N = 850 w analizie skuteczności) i *POPLAR* (N = 287). W analizie podstawowej, metaanalizy przeprowadzono w najdłuższym okresie obserwacji dostępnym dla danego punktu końcowego. Najdłuższy dostępny okres obserwacji we włączonych badaniach wynosił, odpowiednio, co najmniej 19 miesięcy (mediana: 21 miesięcy) w badaniu *OAK* i co najmniej 20 miesięcy od randomizacji w badaniu *POPLAR*. W analizie wrażliwości uwzględniano również wyniki badania *POPLAR* z krótszego okresu obserwacji (analiza pierwotna), wynoszącego co najmniej 13 miesięcy (mediana: ok. 15 miesięcy). Wyniki analizowano w populacji ITT oraz w subpopulacjach predefiniowanych zgodnie z przyjętym schematem PICOS.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie całkowite (OS) w populacji ITT oceniono w badaniach OAK i POPLAR jako pierwszorzędowy punkt końcowy. W obu badaniach odsetek zgonów był niższy wśród chorych leczonych atezolizumabem w porównaniu do leczonych docetakselem; OAK – 63,8% vs 70,1% po min. 19 mies.; POPLAR – 54,2% vs 66,4% po min. 13 mies. W obu badaniach mediana OS była dłuższa u pacjentów leczonych atezolizumabem w porównaniu do grup leczonych docetakselem; odpowiednio 13,8 vs 9,6 mies. w badaniu OAK oraz 12,6 vs 9,7 mies. w badaniu POPLAR. Metaanaliza całkowitego przeżycia w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji (19-20 mies.) wykazała zmniejszenie ryzyka zgonu u pacjentów otrzymujących atezolizumab, o 28% w porównaniu do chorych leczonych docetakselem: HR = 0,72 (95% CI: 0,62; 0,83), $p < 0,0001$. Różnica jest istotna statystycznie i klinicznie. Metaanalizy 2 badań RCT wykazały także istotne statystycznie i klinicznie wydłużenie OS związane z zastosowaniem ATEZO także w predefiniowanych subpopulacjach pacjentów, wyodrębnionych ze względu na: stopień ekspresji ligandu PD-L1 na komórkach TC lub IC (metaanalizy 2 RCTs w subpopulacjach: „TC1/2/3 lub IC1/2/3”, „TC2/3 lub IC2/3”, „TC3 lub IC3”, „TC0 i IC0”); podtyp histologiczny NDRP (metaanalizy 2 RCTs w subpopulacjach: rak płaskonabłonkowy i niepłaskonabłonkowy); palenie tytoniu (metaanalizy 2 RCTs w subpopulacjach: pacjenci nigdy niepalący i pacjenci palący w przeszłości). W pozostałych subpopulacjach, wyodrębnionych tylko w jednym z badań (OAK), wydłużenie OS w grupie ATEZO również było statystycznie istotne (kobiety i mężczyźni; chorzy w wieku ≥ 65 lat; pacjenci z oceną sprawności ECOG 1; po przebyciu 1 linii CTH; z obecnością i bez przerzutów do OUN; z typem dzikim genu EGFR) lub obserwowano korzystny dla atezolizumabu trend liczbowy (wiek < 65 lat; ECOG 0; po 2 liniach CTH; z mutacją lub typem dzikim genu KRAS). Wyjątek stanowiła subpopulacja chorych, u których stwierdzono mutację w genie *EGFR* (pacjenci po niepowodzeniu leczenia inhibitorem kinazy tyrozynowej *EGFR*), w której stwierdzono nieistotny statystycznie trend liczbowy na niekorzyść ATEZO, HR = 1,24 (95% CI: 0,71; 2,18).

Przeżycie bez progresji (PFS) oceniane wg standardowych kryteriów RECIST (wersja 1.1) analizowano w badaniach OAK i POPLAR. W populacji ITT odsetek progresji lub zgonów podano w badaniu OAK i był zbliżony w grupach ATEZO i DOC; 89,4% vs 88,2%. Mediany PFS były liczbowo dłuższe w grupach DOC; OAK – 2,8 vs 4,0 mies.; POPLAR – 2,7 vs 3,0 po min. 13 mies. obserwacji i 2,7 vs 3,4 mies. po min. 20 mies. obserwacji. Metaanaliza PFS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji (19-20 mies.) nie wykazała istotnego zmniejszenia ryzyka progresji ocenianej wg RECIST lub zgonu u pacjentów otrzymujących atezolizumab w porównaniu do chorych leczonych docetakselem: HR = 0,94 (95% CI: 0,83; 1,07), $p = 0,3673$. Metaanalizy PFS (wg RECIST, wersja 1.1) przeprowadzone w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na stopień ekspresji PD-L1 wykazały istotne statystycznie i klinicznie zmniejszenie ryzyka progresji wg RECIST lub zgonu u chorych leczonych ATEZO, w podgrupach z najwyższymi stopniami ekspresji ocenianego ligandu: w subpopulacji „TC2/3 lub IC2/3” oraz „TC3

lub IC3". W ocenie PFS przeprowadzonej z uwzględnieniem kryteriów RECIST zmodyfikowanych w sposób uwzględniający nietypową dynamikę odpowiedzi guza na immunoterapię (imRECIST) mediany PFS w grupie ATEZO były liczbowo dłuższe od median PFS w grupie DOC: odpowiednio 4,3 vs 3,0 mies. po min. 13 mies. oraz 4,3 vs 3,4 mies. po min. 20 mies. (wyniki badania POPLAR).

Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) oceniona wg standardowych kryteriów RECIST (wersja 1.1), stanowiła punkt końcowy badań OAK i POPLAR. Odsetki ORR w grupach ATEZO i DOC były zbliżone w obu badaniach włączonych do analizy; OAK – 13,6% vs 13,4%; POPLAR – 14,6% vs 14,7%. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania obiektywnej odpowiedzi wg RECIST w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji (13-19 mies.) nie wykazała zwiększenia prawdopodobieństwa wystąpienia tego punktu końcowego u pacjentów otrzymujących atezolizumab w porównaniu do chorych leczonych docetakselem: HR = 1,01 (95% CI: 0,76; 1,35), p = 0,9415. Metaanalizy ORR (wg RECIST, wersja 1.1) przeprowadzone w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na stopień ekspresji PD-L1 wykazały istotne statystycznie i klinicznie zwiększenie prawdopodobieństwa wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie u chorych leczonych ATEZO, w podgrupach z najwyższymi stopniami ekspresji ocenianego ligandu: w subpopulacji „TC2/3 lub IC2/3” oraz „TC3 lub IC3”. Analiza w subpopulacjach wg podtypu histologicznego NDRP, przeprowadzona wyłącznie na podstawie wyników badania OAK, nie wykazała różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w grupie raka płasko- i niepłaskonabłonkowego. W ocenie ORR przeprowadzonej wg kryteriów imRECIST (badanie POPLAR) częstość ORR w grupie ATEZO była nieznacznie wyższa liczbowo od częstości ORR w grupie DOC; 17% vs 15%.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR), oceniany u pacjentów, u których wystąpiła obiektywna odpowiedź na leczenie, stanowił punkt końcowy w badaniach OAK i POPLAR. Odsetki pacjentów, u których odpowiedź utrzymywała się w momencie odcięcia wyników do analiz pierwotnych były wyższe u leczonych ATEZO vs DOC; OAK – 52% vs 18%; POPLAR – 57% vs 24%. W obu badaniach mediany DoR były dłuższe w grupach ATEZO niż w grupach DOC; OAK – 16,3 vs 6,2 mies.; POPLAR – 14,3 vs 7,2 w okresie obserwacji min. 13 mies. i 18,6 vs 7,2 mies. w okresie obserwacji min. 20 mies. Metaanaliza całkowitego przeżycia w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji (13-19 mies.) wykazała istotne zmniejszenie ryzyka utraty uzyskanej obiektywnej odpowiedzi na leczenie u pacjentów otrzymujących atezolizumab, o 64% w porównaniu do chorych leczonych docetakselem: HR = 0,36 (95% CI: 0,23; 0,54), p < 0,0001. Wynik był istotny statystycznie i klinicznie. Wyniki oceny DoR w subpopulacjach wyodrębnionych względem stopnia ekspresji PD-L1 (dostępne wyłącznie w badaniu OAK) wykazały, że znaczące wydłużenie DoR u chorych leczonych ATEZO w porównaniu z grupą DOC są uzyskiwane niezależnie od stopnia ekspresji tego ligandu. W każdej z analizowanych podgrup media-

na DoR była dłuższa w grupie ATEZO niż w grupie DOC. Wynik w podgrupach „TC1/2/3 lub IC1/2/3” i „TC0 i IC0” osiągnął istotność statystyczną.

Wyniki zorientowane na pacjenta (PROs) były dostępne wyłącznie z badania OAK. Ocenę prowadzono w populacji ITT, w okresie do ukończenia leczenia (maksymalnie 2,25 roku). Wyniki istotne statystycznie na korzyść ATEZO w porównaniu z DOC uzyskano w zakresie następujących parametrów:

- Wydłużenie czasu do pogorszenia bólu w klatce piersiowej (ocena za pomocą kwestionariusza *EORTC-QLQ-LC13*); mediana 18,0 vs 8,3 mies.; HR = 0,72 (95% CI: 0,55; 0,93), p = 0,0111.
- Mniejsze średnie nasilenie następujących objawów w skalach *EORTC-QLQ-LC13*:
 - łysienia: MD = -46,93 (95% CI: -52,26; -41,60) pkt; p < 0,0001;
 - neuropatii obwodowej: MD = -12,27 (95% CI: -17,43; -7,11) pkt; p < 0,0001;
 - owrzodzenia jamy ustnej: MD = -4,57 (95% CI: -8,11; -1,03); p = 0,0114.

Wyniki porównania ATEZO vs DOC w zakresie pozostałych ocenianych PROs (czas do pogorszenia kaszlu, duszności, bólu ramion lub kończyn górnych w *EORTC-QLQ-LC13*; nasilenie kaszlu, zaburzeń połykania, duszności, krwiotłucia, bólu ramion lub kończyn górnych, bólu w klatce piersiowej, bólu w innych partiach ciała w *EORTC-QLQ-LC13*; ogólny stan zdrowia oraz ocena w skalach funkcjonalnych i objawowych kwestionariusza *EORTC QLQ-30*) nie były istotne statystycznie.

Bezpieczeństwo

Ocena bezpieczeństwa przeprowadzana była w populacji pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku (populacja *safety*). **Ogółem AEs wystąpiły z podobną częstością w każdej z grup, u około 95% pacjentów.**

Spośród AEs, bez względu na stopień ciężkości, istotnie statystycznie rzadziej w grupach ATEZO w porównaniu do DOC wystąpiły (wyniki metaanaliz):

- Łysienie: RR = 0,03 (95% CI: 0,01; 0,11), NNT = 3 (95% CI: 3; 4), p < 0,0001,
- Biegunka: RR = 0,63 (95% CI: 0,51; 0,77), NNT = 11 (95% CI: 8; 19), p < 0,0001,
- Nudności: RR = 0,75 (95% CI: 0,62; 0,91), NNT = 17 (95% CI: 10; 51), p = 0,0042,
- Ból mięśni: RR = 0,41 (95% CI: 0,30; 0,57), NNT = 12 (95% CI: 9; 18), p < 0,0001,
- Neutropenia: RR = 0,11 (95% CI: 0,06; 0,19), NNT = 8 (95% CI: 7; 10), p < 0,0001,
- Gorączka neutropeniczna: RR = 0,02 (95% CI: 0,00; 0,10), NNT = 10 (95% CI: 8; 13); p < 0,0001,
- Neuropatia obwodowa: RR = 0,30 (95% CI: 0,20; 0,47), NNT = 13 (95% CI: 10; 20), p < 0,0001,

- Obwodowa neuropatia czuciowa: RR = 0,15 (95% CI: 0,07; 0,31), NNT = 17 (95% CI: 13; 24), $p < 0,0001$.

Spośród AEs, bez względu na stopień ciężkości, istotnie statystycznie częściej w grupach ATEZO w porównaniu do DOC wystąpiły (wyniki metaanaliz):

- Ból mięśniowo-szkieletowy: RR = 2,46 (95% CI: 1,66; 3,65), NNH = 16 (95% CI: 11; 26), $p < 0,0001$,
- Gorączka: RR = 1,36 (95% CI: 1,07; 1,74), NNH = 22 (95% CI: 12; 100), $p = 0,0137$.

Najczęstszymi TRAEs w grupie ATEZO były: zmęczenie (15,4%), zmniejszony apetyt (10,3%) i nudności (9,3%) – na podstawie danych z obu badań, a w grupie DOC (dane z badania *POPLAR*): łysienie (37,8%), zmęczenie (34,8%), nudności (27,4%), biegunka (22,2%), niedokrwistość (16,3%) i zmniejszony apetyt (15,6%).

AEs w stopniu 3. lub 4. raportowano istotnie statystycznie rzadziej w grupie ATEZO w porównaniu do DOC: RR = 0,71 (95% CI: 0,63; 0,79), NNT = 7 (95% CI: 5; 10), $p < 0,0001$. **TRAEs w stopniu 3. lub 4.** również wystąpiły z istotnie mniejszą częstością w grupie ATEZO vs DOC: RR = 0,34 (95% CI: 0,28; 0,41), NNT = 4 (95% CI: 4; 5), $p < 0,0001$ – dla obydwu wyniki metaanaliz.

Istotne różnice **na korzyść atezolizumabu** w częstości **poszczególnych AEs 3. lub 4. stopnia** względem docetakselu odnotowano dla (wyniki metaanaliz):

- Biegunki 3. lub 4. stopnia: RR = 0,32 (95% CI: 0,12; 0,87), NNT = 70 (95% CI: 38; 426), $p = 0,0251$,
- Gorączki neutropenicznej 3. lub 4. stopnia: RR = 0,02 (95% CI: 0,00; 0,10), NNT = 10 (95% CI: 9; 13), $p < 0,0001$,
- Neuropatii obwodowej 3. lub 4. stopnia: RR = 0,11 (95% CI: 0,01; 0,83), NNT = 90 (95% CI: 51; 382), $p = 0,0327$,
- Neutropenii 3. lub 4. stopnia: RR = 0,04 (95% CI: 0,01; 0,11), NNT = 9 (95% CI: 7; 11), $p < 0,0001$.

Ciężkie (serious) AEs odnotowano z podobną częstością w każdej z grup obu badań – u około 32% pacjentów. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w częstości **zgonów i zgonów związanych z leczeniem**. W badaniu *OAK* odnotowano 10 zgonów w grupie ATEZO i 14 w grupie DOC (1,6% vs 2,4%), spośród których tylko jeden zgon (0,2%) w grupie docetakselu uznano za związany z leczeniem (w wyniku infekcji dróg oddechowych). Z kolei w badaniu *POPLAR* w grupie ATEZO wystąpiło 6

zgonów (4,2%), w tym jeden (0,7%) związany z leczeniem (zawał serca), i 5 (3,7%) w grupie DOC – 3 (2,2%) związane z leczeniem (w wyniku sepsy, ostrej niewydolności oddechowej i jeden w wyniku nieznanego przyczyny).

Ryzyko **zakończenia leczenia z powodu AEs** było istotnie statystycznie mniejsze w grupie atezolizumabu w porównaniu do docetakselu, RR = 0,39 (95% CI: 0,29; 0,52); $p < 0,0001$, NNT = 9 (95% CI: 7; 13), podobnie jak ryzyko **modyfikacji dawkowania, opóźnienia podania lub czasowego wstrzymania z powodu AEs**, RR = 0,70 (95% CI: 0,59; 0,81), $p < 0,0001$, NNT = 10 (95% CI: 7; 17) – wyniki metaanaliz. W badaniu *POPLAR* dodatkowo wykazano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko **zakończenia leczenia z powodu TRAEs**: RR = 0,08 (95% CI: 0,02; 0,33), NNT = 7 (95% CI: 5; 11), $p = 0,0005$, a także **modyfikacji dawkowania, opóźnienia podania lub czasowego wstrzymania z powodu TRAEs**: RR = 0,45 (95% CI: 0,25; 0,79), NNT = 8 (95% CI: 5; 23), $p = 0,0051$.

Częstość występowania **immuno zależnych AEs** ogółem (około 30%) i w poszczególnych stopniach były zbliżone w obu grupach (ATEZO i DOC), a różnice między grupami nie były istotne statystycznie (na podstawie *OAK*), w tym **irAEs 3.-4. stopnia** u około 5%. Wg definicji, irAE dotyczą rozpoznanych stanów immunologicznych oraz objawów, które potencjalnie mogą mieć podłoże immunologiczne. Konieczność **stosowania GKS z powodu irAEs** wystąpiła istotnie częściej w grupie ATEZO w porównaniu do DOC: RR = 3,42 (95% CI: 1,71; 6,82), NNH = 24 (95% CI: 16; 50), $p = 0,0005$.

Spśród irAEs istotnie rzadziej w grupie ATEZO w porównaniu do DOC odnotowano (dane z badania *OAK*):

- Biegunka/zapalenie okrężnicy: RR = 0,65 (95% CI: 0,52; 0,82), NNH = 12 (95% CI: 8; 26), $p = 0,0003$,
- Biegunka: RR = 0,63 (95% CI: 0,50; 0,80), NNH = 12 (95% CI: 8; 23), $p = 0,0001$.

Spśród irAEs istotnie częściej w grupie ATEZO w porównaniu do DOC odnotowano (dane z badania *OAK*):

- Niedoczynność tarczycy: RR = 11,39 (95% CI: 2,70; 47,97), NNH = 28 (95% CI: 20; 51), $p = 0,0009$,
- Nadczynność tarczycy: RR = 16,13 (95% CI: 2,15; 120,85), NNH = 39 (95% CI: 26; 79), $p = 0,0068$,
- Zapalenie wątroby: RR = 3,01 (95% CI: 1,79; 5,04), NNH = 17 (95% CI: 12; 29), $p < 0,0001$.

Badania bez randomizacji

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie bez randomizacji spełniające przyjęte kryteria włączenia – próbę *BIRCH*, opisaną w publikacji *Peters 2017*, w której oceniono skuteczność oraz bezpieczeństwo atezolizumabu stosowanego w leczeniu chorych na zaawansowanego NDRP, z ekspresją PD-L1. Do badania włączono zarówno chorych wcześniej nie leczonych chemioterapią, a także po jednej oraz po co najmniej dwóch liniach chemioterapii platynowej (na tej podstawie wyróżniono 3 kohorty), jednak ze względu na kryteria selekcji przyjęte w niniejszej analizie, w niniejszej analizie uwzględniono jedynie wyniki uzyskane u chorych po niepowodzeniu chemioterapii (dwie kohorty):

- Kohorta 2 – progresja w trakcie lub po przebyciu nie więcej niż jednej linii chemioterapii zaawansowanego NDRP, opartej na pochodnej platyny [pacjenci leczeni ATEZO w 2. linii];
- Kohorta 3 – progresja w trakcie lub po przebyciu co najmniej dwóch linii chemioterapii zaawansowanego NDRP [pacjenci leczeni ATEZO w linii 3. lub kolejnych].

W badaniu oceniano obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR), czas trwania odpowiedzi (DOR) przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oraz przeżycie całkowite (OS), przeprowadzono również ocenę bezpieczeństwa.

Skuteczność kliniczna

Obiektywna odpowiedź na leczenie w ocenie niezależnej komisji (IRF-ORR, odcięcie danych 1 grudnia 2015) uzyskało 52 (19%) [95% CI: 15%; 25%] pacjentów z kohorty 2 i u 45 (18%) [95% CI: 13%; 23%] z kohorty 3. Odsetki te były podobne w zaktualizowanej ocenie skuteczności wykonanej przez badaczy (odcięcie danych 1 sierpnia 2016 roku), wynosząc odpowiednio 53 (20%) [15%; 25%] oraz 50 (20%) [15%; 25%].

Mediana czasu trwania odpowiedzi (DoR) wyniosła 11,8 (95% CI: 6,9; NE) miesięcy dla kohorty 3, a w kohorcie 2 nie została osiągnięta (95% CI: 8,3%; NE) (dotyczy analizy wśród chorych z odpowiedzią na leczenie).

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wyniosła 2,8 (95% CI: 1,5; 3,9) miesięcy w kohorcie 2 oraz 2,8 (95% CI: 2,7; 3,0) miesięcy w kohorcie 3.

Mediana przeżycia całkowitego (OS) w ocenie badaczy, w analizie głównej (odcięcie danych 1 grudnia 2015 roku) wyniosła 15,5 (95% CI: 12,3; NE) miesięcy w kohorcie 2, oraz 13,2 (95% CI: 10,3; 17,5) miesięcy w kohorcie 3. Mediany uzyskane w uaktualnionej analizie (odcięcie danych 1 sierpnia 2016

roku) wyniosły odpowiednio 15,5 (95% CI: 12,3; 19,3) miesięcy oraz 13,2 (95% 10,3; 17,5) miesięcy. Oszacowane 12-miesięczne przeżycie wyniosło 58,1% i 52,3% odpowiednio dla kohorty 2 i 3.

Bezpieczeństwo

Ogółem 94% chorych zgłosiło występowanie przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego, w tym w kohorcie 2 AEs odnotowano u 247 (92%) chorych, a w kohorcie 3 – u 244 (97%). AEs w stopniu 3. lub 4. występowały w obu kohortach z podobną częstością, odpowiednio 108 (40%) i 111 (44%). Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały z podobną częstością w obu kohortach: u 101 (38%) chorych z kohorty 2 oraz u 105 (42%) chorych z kohorty 3. Liczba i odsetek osób które zakończyły badanie z powodu zdarzeń niepożądanych były niskie: 20 (8%) w kohorcie 2 oraz 15 (6%) w kohorcie 3, przy czym przerwanie leczenia z powodu AEs związanych z leczeniem było niskie: 4 (2%) w kohorcie 2 oraz 6 (2%) w kohorcie 3.

W badaniu rejestrowano występowanie zdarzeń niepożądanych związanych z prowadzonym leczeniem (TRAEs). W kohorcie 2 AEs wynikające z terapii zgłosiło 173 (65%) chorych, a w kohorcie 3 – 175 (69%), przy czym TREAEs w 3. lub 4. stopniu ciężkości stwierdzono u 35 (13%) chorych z kohorty 2 oraz 33 (13%) chorych z kohorty 3. Do zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem odnotowanych u $\geq 10\%$ chorych należały: zmęczenie (19%), biegunka (11%), nudności (11%), świąd (10%). Najczęstszymi ciężkimi raportowanymi AEs (SAEs) były: zapalenie płuc (*pneumonia*) (4%), duszności (3%), gorączka (3%), zapalenie płuc (*pneumonitis*) (2%).

W badaniu, w populacji ogólnej odnotowano 305 zgonów (45% chorych włączonych do badania). W kohorcie 2 i 3 odnotowano zgony u 4% chorych, w tym tylko jeden (0,4%) w kohorcie 3 uznany za związany z leczeniem – w wyniku zapalenia płuc (*pneumonia*).

Zestawienie wyników kluczowych dla wnioskowania

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*) wyniki kluczowe dla wnioskowania zaprezentowano w postaci tabeli, obejmującej zestawienie danych liczbowych świadczących o wielkości efektu ocenianej interwencji i wiarygodności danych (ang. *summary of findings table*).

Do wyników kluczowych dla wnioskowania zaliczono różnice istotne statystycznie na korzyść (korzyści zdrowotne) i niekorzyść (ryzyko zdrowotne) terapii atezolizumabem w porównaniu do docetakselu, uzyskane na podstawie metaanalizy badań RCT lub jednego badania RCT (jeżeli wynik drugiego badania nie była dostępny dla danego punktu końcowego). W tabeli uwzględniono wyniki dla populacji pacjentów najlepiej odpowiadającej populacji wnioskowanego programu, tj. ITT w ocenie skuteczno-

ści i *safety* – w ocenie bezpieczeństwa. Podane wyniki metaanaliz stanowią wyniki analiz podstawowych (w najdłuższym okresie obserwacji dostępnym dla danego punktu końcowego).

Tabela 52. Zestawienie wyników analizy klinicznej kluczowych dla wnioskowania (summary of findings table); ATEZO vs DOC.

Kategoria korzyści/ryzyka	Punkt końcowy	Liczba badań	Wiarygodność danych		N	Wielkość efektu
			Metodyka	Podtyp AOTMiT		
Korzyści zdrowotne [<i>Risk of bias</i> : ryzyko niskie w większości domen]						
Skuteczność	Przeżycie całkowite (OS)	2	Metaanaliza RCT	IA	1137	HR = 0,72 (95% CI: 0,62; 0,83) Zmniejszenie ryzyka: 28% Wydłużenie mediany: o 2,9-4,2 mies.
Skuteczność	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR)	2	Metaanaliza RCT	IA	1137	HR = 0,36 (95% CI: 0,23; 0,54) Zmniejszenie ryzyka: 64% Wydłużenie mediany: o 7,1-11,4 mies.
QoL/PROs	Czas do pogorszenia bólu w klatce piersiowej wg EORTC-QLQ-LC13	1	RCT	IIA	850	HR = 0,72 (95% CI: 0,55; 0,93) Zmniejszenie ryzyka: 28% Wydłużenie mediany: 9,7 mies.
QoL/PROs	Nasilenie objawów wg EORTC-QLQ-LC13 - łysienie	1	RCT	IIA	850	MD = -46,93 (95% CI: -52,26; -41,60) pkt [/100]
QoL/PROs	Nasilenie objawów wg EORTC-QLQ-LC13 - neuropatia obwodowa	1	RCT	IIA	850	MD = -12,27 (95% CI: -17,43; -7,11) pkt [/100]
QoL/PROs	Nasilenie objawów wg EORTC-QLQ-LC13 - owrzodzenie jamy ustnej	1	RCT	IIA	850	MD = -4,57 (95% CI: -8,11; -1,03) pkt [/100]
Bezpieczeństwo	AEs w 3-4 st. nasilenia	2	Metaanaliza RCT	IA	1464	RR = 0,71 (95% CI: 0,63; 0,79) NNT = 7 (95% CI: 5; 10)
Bezpieczeństwo	TRAEs ogółem	2	Metaanaliza RCT	IA	1464	RR = 0,75 (95% CI: 0,70; 0,80) NNT = 5 (95% CI: 4; 6)
Bezpieczeństwo	TRAEs w 3-4 st. nasilenia	2	Metaanaliza RCT	IA	1464	RR = 0,34 (95% CI: 0,28; 0,41) NNT = 4 (95% CI: 4; 5)
Bezpieczeństwo	Zakończenie leczenia z powodu AEs	2	Metaanaliza RCT	IA	1464	RR = 0,39 (95% CI: 0,29; 0,52) NNT = 9 (95% CI: 7; 13)
Bezpieczeństwo	Zakończenie leczenia z powodu TRAEs	1	RCT	IIA	277	RR = 0,08 (95% CI: 0,02; 0,33) NNT = 7 (95% CI: 5; 11)
Bezpieczeństwo	Modyfikacja dawkowania, opóźnienie podania lub czasowe wstrzymanie z powodu AEs	2	Metaanaliza RCT	IA	1464	RR = 0,70 (95% CI: 0,59; 0,81) NNT = 10 (95% CI: 7; 17)
Bezpieczeństwo	Modyfikacja dawkowania, opóźnienie podania lub czasowe wstrzymanie z powodu TRAEs	1	RCT	IIA	277	RR = 0,45 (95% CI: 0,25; 0,79) NNT = 8 (95% CI: 5; 23)
Bezpieczeństwo	Poszczególne AEs Gorączka neutropeniczna w 3-4 st. nasilenia	2	Metaanaliza RCT	IA	1464	RR = 0,02 (95% CI: 0,00; 0,10) NNT = 10 (95% CI: 9; 13)

Kategoria korzyści/ryzyka	Punkt końcowy	Liczba badań	Wiarygodność danych		N	Wielkość efektu		
			Metodyka	Podtyp AOTMI				
Bezpieczeństwo	w 3-4 stopniu nasilenia	Neutropenia w 3-4 st. nasilenia	2	Metaanaliza RCT	IA	1464	RR = 0,04 (95% CI: 0,01; 0,11) NNT = 9 (95% CI: 7; 11)	
Bezpieczeństwo		Niedokrwistość w 3-4 st. nasilenia	1	RCT	IIA	1187	RR = 0,40 (95% CI: 0,22; 0,74) NNT = 30 (95% CI: 18; 86)	
Bezpieczeństwo		Biegunka w 3-4 st. nasilenia	2	Metaanaliza RCT	IA	1464	RR = 0,32 (95% CI: 0,12; 0,87) NNT = 70 (95% CI: 38; 426)	
Bezpieczeństwo		Neuropatia obwodowa w 3-4 st. nasilenia	2	Metaanaliza RCT	IA	1464	RR = 0,11 (95% CI: 0,01; 0,83) NNT = 90 (95% CI: 51; 382)	
Bezpieczeństwo		Zapalenie jamy ustnej w 3-4 st. nasilenia	1	RCT	IIA	1187	RR = 0,09 (95% CI: 0,01; 0,67) NNT = 58 (95% CI: 35; 173)	
Bezpieczeństwo		Niedokrwistość związana z leczeniem	1	RCT	IIA	277	RR = 0,35 (95% CI: 0,16; 0,75) NNT = 10 (95% CI: 6; 30)	
Bezpieczeństwo		Neutropenia związana z leczeniem	1	RCT	IIA	277	RR = 0,06 (95% CI: 0,01; 0,47) NNT = 10 (95% CI: 7; 21)	
Bezpieczeństwo		Neuropatia obwodowa związana z leczeniem	1	RCT	IIA	277	RR = 0,06 (95% CI: 0,01; 0,47) NNT = 10 (95% CI: 7; 21)	
Bezpieczeństwo	Poszczególne TRAEs	Łysienie związane z leczeniem	1	RCT	IIA	277	RR = 0,04 (95% CI: 0,01; 0,15) NNT = 3 (95% CI: 3; 4)	
Bezpieczeństwo		Nudności związane z leczeniem	1	RCT	IIA	277	RR = 0,44 (95% CI: 0,26; 0,74) NNT = 7 (95% CI: 5; 17)	
Bezpieczeństwo		Biegunka związana z leczeniem	1	RCT	IIA	277	RR = 0,32 (95% CI: 0,16; 0,62) NNT = 7 (95% CI: 5; 15)	
Bezpieczeństwo		Zaparcia związane z leczeniem	1	RCT	IIA	277	RR = 0,42 (95% CI: 0,18; 0,98) NNT = 15 (95% CI: 8; 244)	
Bezpieczeństwo		Zmęczenie związane z leczeniem	1	RCT	IIA	277	RR = 0,59 (95% CI: 0,39; 0,87) NNT = 7 (95% CI: 5; 26)	
Bezpieczeństwo			Gorączka neutropeniczna	2	Metaanaliza RCT	IA	1464	RR = 0,02 (95% CI: 0,00; 0,10) NNT = 10 (95% CI: 8; 13)
Bezpieczeństwo		Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia	2	Metaanaliza RCT	IA	1464	RR = 0,11 (95% CI: 0,06; 0,19) NNT = 8 (95% CI: 7; 10)
Bezpieczeństwo			Niedokrwistość	1	RCT	IIA	1187	RR = 0,49 (95% CI: 0,37; 0,64) NNT = 9 (95% CI: 7; 13)
Bezpieczeństwo		Zmniejszenie liczby neutrofilii	1	RCT	IIA	1187	RR = 0,10 (95% CI: 0,04; 0,23) NNT = 12 (95% CI: 9; 16)	

Kategoria korzyści/ryzyka	Punkt końcowy	Liczba badań	Wiarygodność danych			Wielkość efektu
			Metodyka	Podtyp AOTMIT	N	
Bezpieczeństwo	Neuropatia obwodowa	2	Metaanaliza RCT	IA	1464	RR = 0,30 (95% CI: 0,20; 0,47) NNT = 13 (95% CI: 10; 20)
Bezpieczeństwo	Zaburzenia układu nerwowego	2	Metaanaliza RCT	IA	1464	RR = 0,15 (95% CI: 0,07; 0,31) NNT = 17 (95% CI: 13; 24)
Bezpieczeństwo	Zaburzenia smaku	1	RCT	IIA	1187	RR = 0,29 (95% CI: 0,18; 0,49) NNT = 15 (95% CI: 11; 24)
Bezpieczeństwo	Zab. układu oddechowego	1	RCT	IIA	1187	RR = 0,14 (95% CI: 0,06; 0,33) NNT = 17 (95% CI: 13; 27)
Bezpieczeństwo	Nudności	2	Metaanaliza RCT	IA	1464	RR = 0,75 (95% CI: 0,62; 0,91) NNT = 17 (95% CI: 10; 51)
Bezpieczeństwo	Zaburzenia żołądka i jelit	2	Metaanaliza RCT	IA	1464	RR = 0,63 (95% CI: 0,51; 0,77) NNT = 11 (95% CI: 8; 19)
Bezpieczeństwo	Zapalenie jamy ustnej	1	RCT	IIA	1187	RR = 0,29 (95% CI: 0,17; 0,47) NNT = 13 (95% CI: 10; 21)
Bezpieczeństwo	Łysienie	2	Metaanaliza RCT	IA	1464	RR = 0,03 (95% CI: 0,01; 0,11) NNT = 3 (95% CI: 3; 4)
Bezpieczeństwo	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1	RCT	IIA	1187	RR = 0,63 (95% CI: 0,45; 0,86) NNT = 19 (95% CI: 12; 60)
Bezpieczeństwo	Zaburzenia paznokci	1	RCT	IIA	1187	RR = 0,02 (95% CI: 0,00; 0,26) NNT = 20 (95% CI: 15; 32)
Bezpieczeństwo	Zab. mięśn. -szkielet.	2	Metaanaliza RCT	IA	1464	RR = 0,41 (95% CI: 0,30; 0,57) NNT = 12 (95% CI: 9; 18)
Bezpieczeństwo	Zab. ogólne	1	RCT	IIA	1187	RR = 0,75 (95% CI: 0,64; 0,90) NNT = 12 (95% CI: 8; 29)
Bezpieczeństwo	Immuno zależna biegunka/zapalenie okrężnicy	1	RCT	IIA	1187	RR = 0,65 (0,52; 0,82) NNH = 12 (95% CI: 8; 26)
Bezpieczeństwo	Immuno zależna biegunka	1	RCT	IIA	1187	RR = 0,63 (0,50; 0,80) NNH = 12 (95% CI: 8; 23)
Ryzyko zdrowotne [Risk of bias: ryzyko niskie w większości domen]						
Bezpieczeństwo	Bóle mięśniowo-szkieletowe	2	Metaanaliza RCT	IA	1464	RR = 2,46 (95% CI: 1,66; 3,65) NNH = 16 (95% CI: 11; 26)
Bezpieczeństwo	Bóle pleców	1	RCT	IIA	1187	RR = 1,51 (95% CI: 1,05; 2,19) NNH = 27 (95% CI: 15; 213)

Kategoria korzyści/ryzyka	Punkt końcowy	Liczba badań	Wiarygodność danych		N	Wielkość efektu
			Metodyka	Podtyp AOTMIIT		
Bezpieczeństwo	Kaszel	1	RCT	IIA	1187	RR = 1,27 (95% CI: 1,02; 1,60) NNH = 21 (95% CI: 11; 255)
Bezpieczeństwo	Zapalenie płuc (<i>pneumonia</i>)	1	RCT	IIA	277	RR = 3,33 (95% CI: 1,12; 9,86) NNH = 15 (95% CI: 8; 82)
Bezpieczeństwo	Gorączka	2	Metaanaliza RCT	IA	1464	RR = 1,36 (95% CI: 1,07; 1,74) NNH = 22 (95% CI: 12; 100)
Bezpieczeństwo	Świąd	1	RCT	IIA	1187	RR = 2,79 (95% CI: 1,63; 4,78) NNH = 19 (95% CI: 13; 38)
Bezpieczeństwo	Immunozależne AEs wymagające stosowania GKS	1	RCT	IIA	1187	RR = 3,42 (95% CI: 1,71; 6,82) NNH = 24 (95% CI: 16; 50)
Bezpieczeństwo	Immunozależna niedoczynność tarczycy	1	RCT	IIA	1187	RR = 11,39 (95% CI: 2,70; 47,97) NNH = 28 (95% CI: 20; 51)
Bezpieczeństwo	Immunozależna nadczynność tarczycy	1	RCT	IIA	1187	RR = 16,13 (95% CI: 2,15; 120,85) NNH = 39 (95% CI: 26; 79)
Bezpieczeństwo	Immunozależne zapalenie wątroby	1	RCT	IIA	1187	RR = 3,01 (95% CI: 1,79; 5,04) NNH = 17 (95% CI: 12; 29)

11 Ograniczenia

Ograniczenia dostępnych danych:

- W analizowanych badaniach z randomizacją nie zastosowano zaślepienia, co mogło w niejasnym stopniu wyłynąć na wyniki oceny niektórych punktów końcowych (PFS, ORR, AEs i PROs), natomiast nie powinno istotnie zakłócać oceny wyniku pierwszorzędowego (OS).
- Dla części wyników typu PROs nie określono minimalnej różnicy istotnej klinicznie (MCID wykorzystano w ocenie czasu do pogorszenia objawowego w skalach EORTC-QLQ-LC13, ale nie określono dla wyników punktowych w poszczególnych podskalach tego kwestionariusza, ani kwestionariusza EORTC QLQ-C30).
- Analizy w subpopulacjach, w szczególności oparte na wynikach tylko jednego z badań (a nie na metaanalizie), mogły nie mieć mocy statystycznej wystarczającej do detekcji różnic pomiędzy atezolizumabem a docetakselem, w związku z czym brak statystycznej istotności różnicy nie oznacza braku skuteczności ocenianego leku w danej subpopulacji (w interpretacji wyników należy brać pod uwagę liczebność danej subpopulacji i obserwowany trend liczbowy).
- Nie odnaleziono wyników oceny PROs w badaniu *POPLAR* (pomimo, że w publikacji *Fehrenbacher 2016* PROs zostały wskazane wśród wyników ocenionych „dodatkowo”).
- Oba odnalezione badania z grupą kontrolną porównują atezolizumab do tej samej chemioterapii – docetakselu w monoterapii. Poza docetakselem mniejsze grupy pacjentów mogą w 2. lub kolejnych liniach leczenia zaawansowanego NDRP otrzymywać inne schematy chemioterapii (docetaksel w leczeniu skojarzonym, winorelbinę, pemetreksed), niemniej z aktualnego badania przeprowadzonego w polskich ośrodkach prowadzących leczenie chorych na raka płuca (*QuintilesIMS 2017*) wynika, że w populacji docelowej docetaksel stosowany jest zdecydowanie najczęściej; był to też komparator zaakceptowany przez AOTMiT dla innych immunoterapii (niwolumab, pembrolizumab) ocenianych w zbliżonych wskazaniach (*AWA Opdivo 2016, AWA Opdivo 2017, AWA Keytruda 2016*).
- Dowody naukowe najwyższej jakości dokumentujące skuteczność atezolizumabu (badania RCT) są dostępne dla populacji pacjentów, u których zastosowano uprzednio jedną lub dwie linie chemioterapii zaawansowanego NDRP, natomiast dane dotyczące skuteczności atezolizumabu u chorych, u których zastosowano więcej niż dwie wcześniejsze linie chemioterapii pochodzą z badania klinicznego bez grupy kontrolnej (*BIRCH*), stanowiącego źródło o niższej wiarygodności.

- Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego, leczenie atezolizumabem nie będzie stosowane u pacjentów, u których stwierdzono obecność mutacji kwalifikujących do terapii ukierunkowanych molekularnie – obecnie w Polsce są to: mutacja w genie *EGFR* lub rearanżacja w genie *ALK*. Pacjenci z wymienionymi mutacjami nie byli wykluczani z badań *OAK* i *POPLAR*, o ile otrzymali uprzednio właściwe leczenie ukierunkowane molekularnie. Populacja badań *OAK* i *POPLAR* obejmuje zatem subpopulację chorych wykluczonych z programu. Jednocześnie subpopulacja pacjentów z mutacją *EGFR* była jedyną, w której stwierdzono trend (nieistotny statystycznie) na niekorzyść atezolizumabu w ocenie OS. Zatem uwzględnienie w analizach skuteczności tej niewielkiej (ok. 10%) subpopulacji pacjentów wykluczonych z wnioskowanego programu ma konserwatywny wpływ na wyniki przeprowadzonych analiz (wykluczenie subpopulacji z mutacją *EGFR* z populacji ITT spowodowałoby zwiększenie przewagi ATEZO nad DOC). Rearanżację w genie *ALK* (translokacja *EML4-ALK*) stwierdzano u pojedynczych pacjentów ($n = 2$ w badaniu *OAK* i $n = 3$ w badaniu *POPLAR*), w związku z czym ich obecność nie powinna mieć istotnego wpływu na wyniki metaanaliz.
- Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność praktyczną wnioskowanej technologii medycznej.

Ograniczenia analizy:

- Stwierdzono niewielką heterogeniczność badań RCT włączonych do metaanalizy (*OAK* i *POPLAR*):
 - w zakresie proporcji pacjentów, u których stwierdzono/nie stwierdzono co najmniej niskiej ekspresji PD-L1 na komórkach TC lub IC (odsetek chorych sklasyfikowanych w podgrupie „TC 0 i IC 0” wyższy o 13 p.p. w próbie *OAK*) oraz proporcji pacjentów po przebyciu 1 lub 2 wcześniejszych chemioterapii (odsetek chorych po 2 liniach chemioterapii o 9 p.p. wyższy w próbie *POPLAR*); z uwagi na nieznaczną wielkość opisanych różnic (ok. 10 p.p.) i ich przeciwstawne działanie (wyższy udział chorych nie wykazujący nawet minimalnej ekspresji PD-L1 może zmniejszać efekt ATEZO w badaniu *OAK*, a wyższy odsetek pacjentów po 2 liniach CTH może zmniejszać efekt ATEZO w badaniu *POPLAR*) stwierdzono, że różnice te nie ograniczają możliwości przeprowadzenia wiarygodnej metaanalizy;
 - w zakresie okresów obserwacji dla analiz pierwotnych, których wyniki podano w pełnotekstowych publikacjach (minimalny czas od randomizacji: 19 vs 13 mies.; mediana czasu obserwacji: 21 vs 15 mies., odpowiednio w badaniu *OAK* i *POPLAR*); z tego względu w analizie podstawowej do metaanaliz włączano wyniki z najdłuższych do-

stępnym okresie obserwacji, które były bardzo zbliżone (min. 19 vs min. 20 mies.), a wyniki analiz pierwotnych uwzględniano w analizach wrażliwości; analizy wrażliwości w żadnym przypadku nie wykazały wpływu różnicy w okresie obserwacji na wnioski z oceny skuteczności;

- o brak istotnej heterogeniczności potwierdziły testy statystyczne.

Ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków: Przegląd badań wtórnych potwierdził kompletność wyszukiwania własnego. Zakres danych uwzględnionych w analizie własnej był szeroki i obejmował zarówno badania z randomizacją, jak i dane kliniczne niższej jakości. Do analizy włączano badania opublikowane, których opis uzupełniano danymi pozyskanymi z materiałów konferencyjnych. W związku z tym ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków w analizie własnej oceniono jako niskie.

12 Dyskusja

Prezentowaną analizę kliniczną przeprowadzono w celu dokonania porównawczej oceny skuteczności i bezpieczeństwa leczenia atezolizumabem, wymaganej jako merytoryczne uzasadnienie przedłożonego wniosku o refundację produktu leczniczego *Tecentriq 1200 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji*, w leczeniu drugiej i kolejnych linii chorych na zaawansowanego, niedrobnokomórkowego raka płuca (w stopniu miejscowego zaawansowania – jeżeli leczenie radykalne nie jest już możliwe, lub rozsiewu). Atezolizumab jest przedstawicielem nowej grupy leków, zwanych inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych (z ang. *checkpoints inhibitors*) i jest jednocześnie pierwszym dopuszczonym do obrotu przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko ligandowi receptorów programowanej śmierci komórki (PD-L1, z ang. *programmed death-ligand 1*). Szlak sygnałowy PD-1/PD-L1, związany z aktywnością limfocytów T, odgrywa kluczową rolę w modyfikacji odpowiedzi immunologicznej związanej z nowotworzeniem. W związku z tym jego blokowanie stanowi nową, obiecującą perspektywę leczenia onkologicznego. Produkt leczniczy Tecentriq został dopuszczony do obrotu przez Europejską Agencję Leków we wrześniu 2017 r., jednocześnie w leczeniu zaawansowanego NDRP oraz raka pęcherza moczowego. W USA atezolizumab jest stosowany w terapii zaawansowanego raka pęcherza moczowego już od maja 2016 r., a w leczeniu zaawansowanego NDRP – od kwietnia 2017 r.

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów złośliwych. Przeżycie 5-letnie chorych na nieoperacyjnego NDRP w Polsce jest bardzo niskie – wynosi ok. 3%. Mediana czasu przeżycia w stopniu IV nie przekracza roku, a przeżycie 2-letnie należy do rzadkości (*Jassem 2017*). Wnioskowane wskazanie dotyczy pacjentów z rozpoznaniem choroby zaawansowanej, u których doszło do progresji w trakcie lub po przebyciu pierwszej linii leczenia paliatywnego lub w krótkim czasie (do 6 mies.) po chemioterapii stanowiącej uzupełnienie leczenia radykalnego – tym samym wnioskowana terapia spełnia kryteria terapii ratunkowej (ang. *salvage therapy*) i może stanowić odpowiedź na istniejącą, niezaspokojoną potrzebę kliniczną.

Analizę kliniczną przeprowadzono w metodyce przeglądu systematycznego. Przegląd systematyczny poprzedzono analizą problemu decyzyjnego (APD), w której zdefiniowano kluczowe elementy przeglądu zgodnie ze schematem PICOS. Ocenianą interwencją zdefiniowano zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Tecentriq oraz wnioskowanym programem lekowym, jako monoterapię atezolizumabem, stosowaną jako druga lub kolejna linia leczenia paliatywnego, w dawce 1200 mg, dożylnie, co 3 tygodnie. Wyboru komparatora dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków oraz obowiązujące Wytyczne oceny technologii medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Jako komparator dla

oceniającej interwencji wybrano chemioterapię z zastosowaniem docetakselu, w dawce właściwej dla analizowanego wskazania (75 mg/m² pc.). Tak zdefiniowana interwencja stanowi aktualną praktykę kliniczną, finansowaną ze środków publicznych u chorych na NDRP (szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego). W badaniach włączonych do analizy klinicznej poszukiwano, zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, punktów końcowych „istotnych klinicznie”, tj. odnoszących się do śmiertelności i przebiegu choroby, jakości życia pacjentów i bezpieczeństwa terapii. Z uwagi na cel terapii i rokowanie, we wnioskowanym wskazaniu najważniejszym, istotnym klinicznie punktem końcowym jest przeżycie całkowite (OS). Zakres poszukiwanych dowodów naukowych obejmował, zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, najlepsze dostępne dowody naukowe efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*) i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Analizę bezpieczeństwa wnioskowanej terapii poszerzono o dane z monitoringu bezpieczeństwa prowadzonego po wprowadzeniu leku do obrotu oraz inne źródła informacji zalecane przez Wytyczne AOTMiT.

W wyniku selekcji, przeprowadzonej systematycznie w oparciu o predefiniowane kryteria, do analizy klinicznej włączono dwa pierwotne badania kliniczne z randomizacją (*OAK* i *POPLAR*) oraz jedno badanie kliniczne bez grupy kontrolnej (*BIRCH*). Badania *OAK* i *POPLAR* stanowiły poprawnie zaprojektowane, kontrolowane próby kliniczne z randomizacją (IIA w klasyfikacji AOTMiT), przeprowadzone w bardzo zbliżonej metodyce. Ocena jakości badań RCT za pomocą *Cochrane Risk of Bias Tool* wykazała niskie ryzyko błędów systematycznych – ze względu na poprawnie przeprowadzoną randomizację i jej utajenie, wysoce obiektywny pierwszorzędowy punkt końcowy (OS), niski i zrównoważony pomiędzy grupami stopień utraty pacjentów z obserwacji oraz brak dodatkowych czynników ryzyka błędu (w tym brak możliwości zmiany terapii na inną, niż przypisana w randomizacji – tj. *cross-over*). Potencjalnym źródłem błędu systematycznego, w przypadku oceny wyników mniej obiektywnych niż OS (np. jakość życia/PROs), jest natomiast brak podwójnego zaślepienia. Wynikiem kluczowym w ocenie skuteczności było jednak OS, wobec czego wiarygodność wewnętrzną wyników badań *OAK* i *POPLAR* oceniono jako wysoką. Z uwagi na brak istotnych źródeł heterogeniczności – wysoce zbliżony schemat badawczy, kryteria włączenia i charakterystykę badanych prób – wyniki badań *OAK* i *POPLAR* połączono w ramach metaanalizy, co pozwoliło na zwiększenie mocy statystycznej prowadzonej oceny. Ponadto, jako uzupełnienie danych klinicznych, do analizy włączono prospektywne badanie bez grupy kontrolnej *BIRCH* (IID w klasyfikacji AOTMiT), przeprowadzone w 3 kohortach pacjentów różniących się liczbą wcześniejszych linii leczenia paliatywnego (z czego 2 spełniły kryteria włączenia do analizy własnej). Najdłuższy dostępny okres obserwacji w badaniach włączonych do analizy klinicznej wynosił min. 19 mies. w badaniu *OAK*, min. 20 mies. w badaniu *POPLAR* i min. 12 miesięcy w badaniu *BIRCH*. Czas obserwacji w badaniach *OAK* i *POPLAR* nie był dobierany arbitralnie – data odcięcia danych do analiz pierwotnych była uzależniona od przekroczenia określonego protokołami

badania, odpowiednio wysokiego odsetka zgonów w badanej próbie, wystarczającego do przeprowadzenia miarodajnej analizy statystycznej pierwszorzędowego punktu końcowego (zgon ok. 70% pacjentów w badaniu *OAK* i ok. 60% w próbie *POPLAR*). Ponadto biorąc pod uwagę wspomnianą już, bardzo niską przeżywalność chorych na zaawansowanego NDRP (bardzo nieliczne przeżycia przekraczające 2 lata), czas trwania obserwacji w badaniach RCT należy uznać za w pełni wystarczający do dokonania wiarygodnej oceny efektywności klinicznej wnioskowanej terapii. Łączna populacja badań RCT włączonych do metaanalizy obejmowała 1137 pacjentów w ocenie skuteczności i 1512 pacjentów w ocenie bezpieczeństwa; dodatkowe 520 osób było leczonych w dwóch włączonych do analizy kohortach badania *BIRCH*.

Metaanaliza dwóch badań z randomizacją wykazała, że zastosowanie atezolizumabu w populacji pacjentów zgodnej z wnioskowaną (ITT) pozwala na uzyskanie istotnego statystycznie i klinicznie wydłużenia całkowitego przeżycia – o 28% w porównaniu do chorych leczonych docetakselem. Analiza subpopulacji wykazała, że istotny, korzystny wpływ atezolizumabu na OS występował niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1 (także w grupie TC0 i IC0, czyli pacjentów z ekspresją PD-L1 na < 1% ocenianych komórek), czy też podtypu histologicznego NDRP. W każdej z wymienionych grup poprawa OS względem standardowej chemioterapii przekraczała 20% (dochodząc do 58% w grupie o wysokiej ekspresji PD-L1), co w świetle bardzo złego rokowania w analizowanym wskazaniu należy uznać za wartość wysoce istotną klinicznie. Ponadto metaanaliza wykazała, że czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie (DoR) u pacjentów leczonych atezolizumabem jest istotnie dłuższy, aż o 64%, niż w grupie kontrolnej. Co istotne, terapii atezolizumabem nie towarzyszyło obniżenie jakości życia pacjentów. Przeciwnie, w ramach oceny wyników typu PROs w badaniu *OAK* (kwestionariusz *EORTC-QLQ-LC13*) wykazano, że przyjmowanie atezolizumabu związane było z istotnym wydłużeniem czasu do pogorszenia objawu choroby w postaci bólu w klatce piersiowej oraz istotnie mniejszym nasileniem innych dolegliwości: łysienia, neuropatii obwodowej i owrzodzenia jamy ustnej.

Wyniki metaanalizy wskazują, że atezolizumab nie wydłuża, w porównaniu do docetakselu, przeżycia bez progresji (PFS) ani nie zwiększa prawdopodobieństwa uzyskania obiektywnej odpowiedzi (ORR) w populacji ITT. W zakresie wymienionych punktów końcowych istotne korzyści z wnioskowanego leczenia uzyskiwali natomiast pacjenci wykazujący ekspresję PD-L1 na co najmniej 5% komórek TC lub IC (subpopulacje „TC2/3 lub IC2/3” oraz „TC3 lub IC3”). Dodatkowe analizy w populacji ITT przeprowadzone w ramach badania *POPLAR* wykazały jednak, że zastosowane w ocenie odpowiedzi i progresji standardowe kryteria RECIST (wersja 1.1) mogą nie być w pełni adekwatne do oceny odpowiedzi guza na immunoterapię (*Mazieres 2016a, Mazieres 2016b*). Standardowa ocena PFS i ORR wg RECIST nie uwzględnia dynamiki i złożoności odpowiedzi immunologicznej, w której odpowiedź może się

pojawić po długim okresie stabilizacji choroby lub progresji, ani charakterystycznego dla immunoterapii zjawiska tzw. pseudoprogresji (*pseudoprogression, tumor flare*), w którym zwiększenie rozmiarów guza jest przejściowe i nie stanowi wyrazu postępu procesu chorobowego (*Chiou 2015, Ettinger 2016, Wolchok 2009*). Z tych samych powodów mediana PFS nie jest właściwą miarą skuteczności leków z grupy inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych ze względu na znaczny wpływ wczesnych progresji (w tym – pseudoprogresji) i brak odzwierciedlenia charakterystycznych dla immunoterapii długotrwałych odpowiedzi obserwowanych u części pacjentów („długi ogon” krzywej PFS; *Ettinger 2016*). Ocena z zastosowaniem standardowej skali RECIST może zatem dawać niepełny obraz długoterminowych korzyści ze stosowania atezolizumabu. W badaniu *POPLAR* problem ten badano w dodatkowej analizie, w której w ramieniu atezolizumabu uwzględniono ocenę PFS i ORR z zastosowaniem skali imRECIST (*immune-modified RECIST*) – zmodyfikowanych kryteriów RECIST, uwzględniających możliwość wystąpienia w tej grupie odpowiedzi nietypowych dla standardowych terapii cytotoksycznych, wynikających z modyfikacji odpowiedzi immunologicznej (por. Załącznik 15.4.6; *Mazieres 2016b*). Wystąpienie ORR wg kryteriów imRECIST stwierdzono w przypadku 17% pacjentów w grupie ATEZO, co oznaczało niewielką przewagę nad grupą DOC (17% vs 15%). Natomiast mediany PFS ocenione wg kryteriów imRECIST były wyraźnie dłuższe od median PFS w grupie DOC, bez względu na stopień ekspresji PD-L1: 6,8 vs 3,0 mies.; 7,8 vs 2,8 mies.; 12,3 vs 3,9 mies., odpowiednio w grupach „TC1/2/3 lub IC1/2/3”, „TC2/3 lub IC2/3”, „TC3 lub IC3” i „TC0 i IC0”. Uwzględnienie specyfiki odpowiedzi guza na immunoterapię może zatem modyfikować wnioski z oceny wpływu ocenianego leczenia na PFS. Niezależnie od potencjalnej nieadekwatności standardowych kryteriów oceny odpowiedzi do oceny skuteczności immunoterapii należy podkreślić, że pomimo braku wydłużenia PFS i ORR (wg RECIST v1.1) u chorych o niższej (lub niewykrywalnej) ekspresji PD-L1, także chorzy w tych grupach uzyskali istotną statystycznie i klinicznie korzyść zdrowotną w postaci wydłużenia całkowitego przeżycia – najważniejszego wskaźnika skuteczności wnioskowanej terapii, czyli odnoszą oni korzyść zdrowotną z leczenia.

Opisanej wyżej istotnej korzyści zdrowotnej w postaci wydłużenia OS, DoR i poprawie niektórych parametrów jakości życia (PROs) towarzyszy również wysoce korzystny – na tle standardowej chemioterapii docetaksem – profil bezpieczeństwa wnioskowanej terapii. Metaanaliza badań RCT wykazała, że pacjenci leczeni atezolizumabem istotnie rzadziej doświadczali zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (w tym zdarzeń w 3.-4. stopniu nasilenia) oraz zdarzeń niepożądanych w 3.-4. st. nasilenia (bez względu na związek z leczeniem). Wśród leczonych atezolizumabem istotnie rzadziej również dochodziło także do całkowitego wycofania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. W odniesieniu do poszczególnych rodzajów zdarzeń uwagę zwraca istotnie rzadsze występowanie toksyczności hematologicznej, w postaci gorączki neutropenicznej, neutropenii i niedokrwistości – dla

każdego z wymienionych zdarzeń redukcja ryzyka względem docetakselu dotyczyła zdarzeń analizowanych ogółem (bez względu na stopień nasilenia), jak i zdarzeń poważnych (w 3. lub 4. stopniu nasilenia). Istotne zmniejszenie ryzyka odnotowano także w odniesieniu do innych zdarzeń niepożądanych w 3.-4. stopniu nasilenia – biegunki i zapalenia jamy ustnej. Wśród niepożądanych objawów, których ryzyko u leczonych atezolizumabem było większe (w porównaniu do docetakselu) obserwowano bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle pleców, kaszel, zapalenie płuc oraz świąd (w każdym przypadku – dla zdarzeń ocenianych ogółem, bez względu na nasilenie); widoczny był również nieistotny statystycznie trend w kierunku zwiększenia częstości niedoczynności tarczycy. Zdarzeniami niepożądanymi specjalnej uwagi, których występowania można się spodziewać ze względu na mechanizm działania leku, są w przypadku wnioskowanej terapii zdarzenia o podłożu immunologicznym (immunozależne). Zdarzenia tego typu zostały poddane szczegółowej ocenie w badaniu OAK. Istotnie częściej niż w grupie docetakselu obserwowano występowanie immunozależnych AEs wymagających leczenia glikokortykosteroidami, niedoczynność i nadczynność tarczycy. Ponadto u 5 pacjentów (<1%) doszło do rozwoju zapalenia opon mózgowych i mózgu. Pogłębiona analiza zdarzeń specjalnej uwagi wykazała, że immunozależne AEs obserwowane u chorych leczonych atezolizumabem były w większości zdarzeniami o łagodnym nasileniu, a podania kortykosteroidów wymagali nieliczni pacjenci. Co istotne, występowanie immunozależnych AEs nie wpływało w sposób negatywny na skuteczność leczenia atezolizumabem – przeciwnie, analiza czaso-zależna wykazała trend w kierunku lepszego OS w przypadku wystąpienia tego typu zdarzeń w grupie ATEZO (von Pawel 2017a, von Pawel 2017b).

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych zawartych w aktualnych wytycznych AOTMiT, metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT stanowi najbardziej wiarygodny dowód naukowy efektywności klinicznej terapii (poziom IA). W Wytycznych zaznaczono, że warunkiem uznania najwyższej wiarygodności metaanalizy jest właściwe odzwierciedlenie problemu klinicznego pod względem populacji docelowej, komparatora i badanego punktu końcowego, a także aktualność i zgodność z wytycznymi przeprowadzania badań tego typu (AOTMiT 2016, s. 23). Analiza wymienionych charakterystyk w odniesieniu do przeprowadzonej metaanalizy badań OAK i POPLAR wskazuje na wysoką wiarygodność zewnętrzną, a zatem właściwe odzwierciedlenie przedmiotowego problemu klinicznego. Populacja badań OAK i POPLAR w wysokim stopniu odpowiada charakterystyce pacjentów, którzy będą leczeni atezolizumabem w oparciu o kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego: kluczowe wymogi dotyczące stopnia zaawansowania klinicznego NDRP, progresji po wcześniejszych liniach leczenia, wieku i stanu sprawności (ECOG) pacjentów określone w projekcie programu odpowiadają kryteriom włączenia do badań RCT. Wśród najważniejszych różnic pomiędzy charakterystyką chorych w badaniach RCT a przyszłą populacją programu należy wskazać ograniczenie wcześniejszych linii leczenia zaawansowanego w badaniach do dwóch (brak ograniczenia w pro-

gramie) oraz włączanie do badań pacjentów, u których stwierdzono obecność mutacji kwalifikujących do terapii ukierunkowanych molekularnie (pacjenci wykluczeni z programu). Brak we wnioskowanym programie ograniczenia wcześniejszych linii chemioterapii jest zgodny ze wskazaniem zarejestrowanym leku Tecentriq (*ChPL Tecentriq*), co oznacza, że stosunek korzyści do ryzyka ze stosowania atezolizumabu uznano za korzystny również u chorych, którzy przebyli więcej niż 2 linie leczenia. Należy przy tym mieć na uwadze, że przy bardzo złym rokowaniu zaawansowanego NDRP i wymogach dotyczących stanu ogólnego pacjenta, obecnie do trzeciej i kolejnych linii leczenia paliatywnego kwalifikowani są nieliczni chorzy. Dane dotyczące skuteczności atezolizumabu u tych nielicznych pacjentów zostały uzyskane w badaniu *BIRCH*. Mediana OS w kohorcie chorych leczonych atezolizumabem w linii 3. i kolejnych (kohorta 3) była we wspomnianym badaniu zbliżona do wyniku w grupie pacjentów leczonych w linii 2. (kohorta 2) [13,2 vs 15,5 mies.], a obserwowany odsetek odpowiedzi na leczenie znacząco przekroczył wartość oczekiwaną na podstawie danych historycznych [18% vs 5%]. Można zatem stwierdzić, że przedstawiona analiza kliniczna dostarcza dowodów naukowych o najwyższej wiarygodności (IA) w odniesieniu do większości pacjentów stanowiących populację wnioskowanego programu oraz danych pochodzących z badań umiarkowanej jakości (IID) dla nielicznej subpopulacji chorych, którzy zostaną zakwalifikowani do leczenia atezolizumabem po przebyciu > 2 linii leczenia paliatywnego. Z kolei wykluczenie z programu lekowego chorych, u których stwierdzono obecność mutacji kwalifikujących do terapii ukierunkowanych molekularnie jest spójne z wynikami badania *OAK*, w którym chorzy z mutacją w genie *EGFR* stanowili jedyną subpopulację, w której stwierdzono trend (nieistotny statystycznie) na niekorzyść atezolizumabu w ocenie OS. Biorąc pod uwagę fakt, że podgrupa chorych z rozważanymi mutacjami (genu *EGFR* lub *ALK*) stanowiła niewielką część badanych prób (ok. 10%) oraz konserwatywny wpływ obecności tej subpopulacji na wyniki oceny skuteczności w populacjach ITT, uzasadnione wydaje się stwierdzenie, że opisywana rozbieżność pomiędzy populacją badań a populacją programu nie ogranicza w istotny sposób wiarygodności zewnętrznej przeprowadzonej metaanalizy. W badaniach *OAK* i *POPLAR* wymagano ponadto, aby chemioterapia wcześniejszych linii obejmowała pochodną platyny (w programie brak tego wymogu). Brak w programie ograniczenia dotyczącego konieczności przebycia leczenia z udziałem pochodnej platyny jest zgodny ze wskazaniem zarejestrowanym (*ChPL Tecentriq*) i dotyczy niewielkiej liczby pacjentów, z uwagi na fakt, że wszystkie zalecane obecnie schematy pierwszoliniowe zawierają cisplatinę, która w przypadku przeciwwskazań do jej stosowania może zostać zastąpiona karboplatiną. Zastosowanie innych chemioterapii może być rozważane jedynie w odniesieniu do chorych z bezwzględными przeciwwskazaniami do stosowania pochodnych platyny (*Krzakowski 2014*). Wybrany komparator (docetaksel w monoterapii) stanowi standardową, aktualną praktykę kliniczną w Polsce. Docetaksel jako aktualna praktyka w 2 i/lub kolejnych liniach leczenia chorych na zaawansowanego NDRP został zaakceptowany przez AOTMiT w ocenach przeprowadzonych dla innych im-

munoterapii – niwolumabu i pembrolizumabu (*AWA Opdivo 2016, AWA Opdivo 2017, AWA Keytruda 2016*), przy czym w ocenach dotyczących niwolumabu docetaksel był jedynym komparatorem (co w ramach analiz weryfikacyjnych uznano za zasadne). Przeprowadzone w 2017 roku badanie polskiej populacji chorych na raka płuca (*QuintilesIMS 2017*) potwierdziło, że w docelowym wskazaniu docetaksel stosowany jest zdecydowanie najczęściej (w monoterapii – u 37% pacjentów). Poza docetakselem mniejsze grupy pacjentów mogą w 2. lub kolejnych liniach leczenia zaawansowanego NDRP otrzymywać inne schematy chemioterapii, jednak częstość stosowania żadnego z nich nie przekracza 11% (winorelbina – 11%; radioterapia – 7,3%; cisplatyna+gemcytabina – 6,1%; pozostałe – 3% i poniżej). Badanie wykazało ponadto, że około 15% chorych we wnioskowanym wskazaniu otrzymuje nierefundowane leczenie inhibitorem PD-1, prawdopodobnie w ramach badań klinicznych – co dodatkowo wskazuje na obecność istotnej, niezaspokojonej potrzeby klinicznej. W przeprowadzonej metaanalizie oceniano punkty końcowe adekwatne do problemu decyzyjnego (OS, PFS, ORR, PROs i bezpieczeństwo), a wynikiem kluczowym dla wnioskowania o skuteczności jest wynik o największym znaczeniu klinicznym – tj. OS. Odnosząc się do ostatnich z wymienionych w Wytycznych kryteriów wiarygodności metaanalizy, tj. aktualności i zgodności z wytycznymi, przeprowadzone metaanalizy spełniają również te kryteria. Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna spełnia wymóg aktualności przedstawianych danych na dzień złożenia wniosku o refundację, a przyjęta metodyka przeglądu systematycznego i metaanaliz odpowiada zaleceniom zawartym w Wytycznych AOTMiT (w kwestiach nieuregulowanych tym dokumentem sięgano do innej literatury metodologicznej, w pierwszym rzędzie do podręcznika *Cochrane Collaboration; Higgins 2017*).

W opublikowanych przeglądach systematycznych nie zidentyfikowano żadnych badań spełniających kryteria włączenia, które nie zostałyby włączone do analizy własnej – co potwierdza czułość zastosowanej strategii i poprawność selekcji badań do prezentowanej analizy klinicznej. Spośród dwóch przeglądów systematycznych, które spełniły kryteria włączenia do przeglądu badań wtórnych – *Melosky 2016* i *Ellis 2017* – praca *Melosky 2016*, z uwagi na datę wyszukiwania (05-06.2015) nie uwzględnia ostatecznych wyników badania *POPLAR* ani jakichkolwiek wyników badania *OAK*; wniosków z tego przeglądu nie można zatem uznać za aktualne. Przegląd *Ellis 2017* uwzględnia rezultaty obu badań RCT (*OAK* i *POPLAR*), z wyjątkiem wyników wydłużonej do 20 mies. obserwacji z badania *POPLAR*. Opiera się zatem na wynikach analiz pierwotnych, podczas gdy w pracy własnej wykorzystano również dane z późniejszych prac konferencyjnych. Niemniej wnioski z przeglądu *Ellis 2017* są w pełni spójne z wnioskami z analizy własnej: wykazano istotną statystycznie poprawę przeżycia całkowitego u pacjentów otrzymujących atezolizumab w porównaniu z docetakselem, przy braku różnicy w przeżyciu bez progresji, przy rzadszym występowaniu zdarzeń niepożądanych w 3. lub 4. stopniu

nasilenia. W pozostałych przeglądach potwierdzono wyższą skuteczność atezolizumabu w orównaniu do docetakselu u chorych na NDRP.

13 Wnioski końcowe

Atezolizumab (produkt leczniczy Tecentriq) jest przedstawicielem nowej grupy leków, zwanych inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych (z ang. *checkpoints inhibitors*) i pierwszym dopuszczonym do obrotu przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko ligandowi receptorów programowanej śmierci komórki (PD-L1, z ang. *programmed death-ligand 1*).

Porównawcza ocena efektywności klinicznej, przeprowadzona metodą przeglądu systematycznego z metaanalizą badań RCT wykazała, że zastosowanie atezolizumabu w drugiej lub kolejnej linii leczenia zaawansowanego, niedrobnokomórkowego raka płuca pozwala na istotne statystycznie i klinicznie wydłużenie całkowitego przeżycia, uzyskanie dłużej utrzymującej się odpowiedzi na leczenie oraz poprawę parametrów jakości życia związanych z objawami choroby, w porównaniu do standardowej chemioterapii docetakselem. Korzyść w postaci wydłużenia przeżycia jest uzyskiwana niezależnie od podtypu NDRP (występuje zarówno u chorych na nowotwór o histologii płaskonabłonkowej, jak również innej niż płaskonabłonkowa) oraz ekspresji ligandu PD-L1 i dotyczy także pacjentów, u których ekspresja PD-L1 była bardzo niska lub niewykrywalna – ocena ekspresji PD-L1 w ramach kwalifikacji do terapii atezolizumabem nie jest zatem konieczna, a wnioskowanym leczeniem powinni zatem zostać objęci wszyscy pacjenci spełniający kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

Istotna korzyść zdrowotna w terapii atezolizumabem jest uzyskiwana przy wysoce korzystnym profilu zdarzeń niepożądanych w porównaniu z obecnie refundowaną chemioterapią. Wnioskowane leczenie związane jest między innymi z istotnie rzadszym występowaniem zdarzeń niepożądanych w 3.-4. st. nasilenia, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem – ogółem oraz w 3.-4. stopniu nasilenia oraz wycofywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. U leczonych atezolizumabem rzadziej dochodzi do powikłań hematologicznych – gorączki neutropenicznej, neutropenii i niedokrwistości, poważnych, jak i bez względu na stopień nasilenia. Wśród zdarzeń występujących częściej dominowały bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle pleców, kaszel, zapalenie płuc i świąd. Immunozależne zdarzenia niepożądane występowały rzadko, miały w większości łagodne nasilenie, zwykle nie wymagały podania kortykosteroidów i nie zmniejszały skuteczności leczenia.

Wnioskowany program lekowy dotyczy obszaru szczególnie nasilonych, niezaspokojonych potrzeb klinicznych – chorych na zaawansowany nowotwór o bardzo złym rokowaniu, u których doszło do progresji po leczeniu pierwszej linii. Objęcie tych pacjentów nowoczesnym leczeniem, umożliwiającym wydłużenie całkowitego przeżycia i poprawę jego jakości, dobrze tolerowanym i obciążonym

mniejszym ryzykiem działań niepożądanych będzie stanowić znaczący postęp w opiece nad pacjentami onkologicznymi w Polsce.

14 Piśmiennictwo

- Aestimo APD 2017** [redacted] Tecentriq® (atezolizumab) w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po przebytej chemioterapii. Kraków, 2017 r. Praca niepublikowana. Analiza stanowi załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab).
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/>
Data ostatniego dostępu: 13 grudnia 2016 r.
- Artal-Cortes 2017** Artal-Cortes A, Mazieres J, Fehrenbacher L, et. al. Evaluation of non-classical response by immune-modified RECIST and efficacy of atezolizumab beyond disease progression in advanced NSCLC: Results from the randomized Phase II study *POPLAR*. *Annals of Oncology*, Volume 28, Issue suppl 2, 1 April 2017. Abstract 96PD_PR.
- ATS 1999** American Thoracic Society Quality of Life Resource
Dostęp on-line pod adresem:
<http://qol.thoracic.org/>
data ostatniego dostępu : 15.09.2017
- AWA Keytruda 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34). Analiza weryfikacyjna nr OT.4351.38.2016. Data ukończenia: 30 grudnia 2016 r. Dostępne online:
<http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4783-207-2016-zlc>
Data ostatniego dostępu: 02.10.2017 r.
- AWA Opdivo 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Wniosek o objęcie refundacją leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: Leczenie miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych. Analiza weryfikacyjna nr OT.4351.16.2016. Data ukończenia: 1 lipca 2016 r. Dostępne online: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4573-107-2016-zlc>
Data ostatniego dostępu: 02.10.2017 r.
- AWA Opdivo 2017** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 - C 34)”. Analiza weryfikacyjna nr OT.4351.2.2017. Data ukończenia: 31 marca 2017 r. Dostępne online:
<http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4865-020-2017-zlc>
Data ostatniego dostępu: 02.10.2017 r.
- Barlesi 2016** Barlesi F, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, Gadgeel S, Hida T, Kowalski D, Dols MC, Cortinovis D, Leach J, Polikoff J, Gandara D, Barrios CH, et al. Primary analysis from OAK, a randomized phase III study comparing atezolizumab with docetaxel in 2L/3L NSCLC. *Ann Oncol.* 2016; 27:abstr LBA44_PR.
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med.* 2007;26(1):53-77.
- Chiou 2015** Chiou VL, Burotto M. Pseudoprogression and Immune-Related Response in Solid Tumors. *J Clin Oncol.* 2015 Nov 1;33(31):3541-3.
- ChPL Tecentriq 2017** Charakterystyka Produktu Leczniczego Tecentriq EMEA/H/C/4143 z dnia 29.09.2017
Dostęp on-line:

http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170921138659/anx_138659_pl.pdf

data ostatniego dostępu: 02.10.2017

- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997, 126, 5: 376-80.
- Cortinavis 2017a** Cortinavis D, Gadgeel SM, Rittmeyer A et. al. Results from *OAK* subgroup analyses: A randomized Phase III study of atezolizumab vs docetaxel in patients (pts) with advanced NSCLC. *Annals of Oncology*, Volume 28, Issue suppl 2, 1 April 2017. Abstract 89PD.
- Cortinavis 2017b** Cortinavis D, von Pawel J, Syrigos K. Immune-related adverse events (irAEs) in advanced NSCLC patients treated with atezolizumab: Safety population analyses from the Ph III study *OAK*. Abstract Book of the 42nd ESMO Congress (ESMO 2017) 8–12 September 2017, Madrid, Spain. *Annals of Oncology*, Volume 28, Issue suppl 5, September 2017. Abstract 1313P.
- Cortinavis 2017c** Cortinavis D, von Pawel J, Syrigos K. Immune-related adverse events (irAEs) in advanced NSCLC patients treated with atezolizumab: Safety population analyses from the Ph III study *OAK*. European Society for Medical Oncology 2017 (ESMO 2017); September 8-12; Madrid, Spain. Poster #1313P. Dostępny online: <http://poster-submission.com/esmo2017/visitors/carousel>
Dostęp w dniu: 20.09.2017 r.
- Créquit 2017** Créquit P, Chaimani A, Yavchitz A, Attiche N, Cadranel J, Trinquart L, Ravaud P. Comparative efficacy and safety of second-line treatments for advanced non-small cell lung cancer with wild-type or unknown status for epidermal growth factor receptor: A systematic review and network meta-analysis. *BMC Med* 2017; 15
- de Marinis 2017a** de Marinis F, Barlesi F, Rittmeyer A et. al. Survival and safety of atezolizumab by best overall response (BOR) in the phase III NSCLC *OAK* study. Abstract Book of the 42nd ESMO Congress (ESMO 2017) 8–12 September 2017, Madrid, Spain. *Annals of Oncology*, Volume 28, Issue suppl 5, September 2017. Abstract 1310P.
- de Marinis 2017b** de Marinis F, Barlesi F, Rittmeyer A et. al. Survival and safety of atezolizumab by best overall response (BOR) in the phase III NSCLC *OAK* study. European Society for Medical Oncology 2017 (ESMO 2017); September 8-12; Madrid, Spain. Poster #1310P. Dostępny online: <http://poster-submission.com/esmo2017/visitors/carousel>
Dostęp w dniu: 20.09.2017 r.
- Ellis 2017** Ellis PM, Vella ET, Ung YC, Immune Checkpoint Inhibitors for Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review, *Clinical Lung Cancer* (2017), doi: 10.1016/j.clc.2017.02.001
- EMA 2017** Decyzja wykonawcza komisji. Komisja Europejska.
Dostęp on-line pod adresem:
http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170921138659/dec_138659_pl.pdf
Data ostatniego dostępu: 15.09.2017
- Ettinger 2016** Ettinger DS, Wood DE, Akerley W, Bazhenova LA, Borghaei H, Camidge DR, et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2016. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016 Mar;14(3):255-64.
- EudraVigilance 2018** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków.
Dostęp on-line pod adresem:
<http://www.adrreports.eu/pl/>
Data ostatniego dostępu: 15.01.2018
- Faggion 2015** Faggion CM. Critical appraisal of AMSTAR: challenges, limitations, and potential solutions from the perspective of an assessor. *BMC Medical Research Methodology.* 2015:15:63.
- FDA 2017** Informacje dotyczące rejestracji produktu Tecentriq dostępne na stronie FDA:
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&Ap>

- pIno=761034
Data ostatniego dostępu: 14.09.2017
- Fehrenbacher 2016** Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanetz M, Vansteenkiste J, Mazieres J, Park K, Smith D, Artal-Cortes A, Lewanski C, Braiteh F, Waterkamp D, He P, Zou W, Chen DS, Yi J, Sandler A, Rittmeyer A; *POPLAR* Study Group. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (*POPLAR*): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Apr 30;387(10030):1837-46.
- Gadgeel 2017** Gadgeel S, Ciardiello F, Rittmeyer A et. al. *OAK*, a Randomized Ph III Study of Atezolizumab vs Docetaxel in Patients with Advanced NSCLC: Results from Subgroup Analyses. *Journal of Thoracic Oncology*, January 2017, Volume 12, Issue 1, Supplement, Pages S9–S10. Abstract PL04a.02.
- Gandara 2017** Gandara DR, von Pawel J, Sullivan RN, et. al. Impact of atezolizumab (atezo) treatment beyond disease progression (TBP) in advanced NSCLC: Results from the randomized phase III *OAK* study. *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr 9001).
- Higgins 2017** Higgins JPT, Green S (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wersja 5.2.0 [aktualizacja czerwiec 2017]. The Cochrane Collaboration, 2017.
- Horn 2015** Horn L, Spigel DR, Gettinger SN, et al: Clinical activity, safety and predictive biomarkers of the engineered antibody MPDL3280A (anti-PDL1) in nonsmall cell lung cancer (NSCLC): Update from a phase Ia study. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 8029)
- Hu 2017** Hu Y B, Zhang Q, Li H J, Michot J M, Liu H B, Zhan P, Lv T F, Song Y. Evaluation of rare but severe immune related adverse effects in PD-1 and PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Transl Lung Cancer Res* 2017; 6:S8-s20
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- Jassem 2017** Jassem J. Nowotwory płuca i opłucnej. W: Gajewski P (red.). *Interna Szczeklika Podręcznik chorób wewnętrznych 2017*. Medycyna Praktyczna. Kraków, 787-800.
- Jassem 2017** Jassem J. Nowotwory płuca i opłucnej. W: Gajewski P (red.). *Interna Szczeklika Podręcznik chorób wewnętrznych 2017*. Medycyna Praktyczna. Kraków, 787-800.
- Jean 2017** Jean F, Tomasini P, Barlesi F. Atezolizumab: feasible second-line therapy for patients with non-small cell lung cancer? A review of efficacy, safety and place in therapy. *Therapeutic Advances in Medical Oncology* 2017; 9:769-779
- Khan 2016** Khan I, Morris S, Pashayan N, et al. Comparing the mapping between EQ-5D-5L, EQ-5D-3L and the EORTC-QLQ-C30 in non-small cel lung carcinoma. *Health Qual Life Outcomes*. 2016; 14: 60.
- Krzakowski 2014** Krzakowski M, Jassem J, Dziadziuszko R i wsp. Nowotwory Płuca i opłucnej oraz śródpiersia. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013. Pod redakcją: Krzakowski M, Warzocha K. Tom I, Str 70-101. Aktualizacja na dzień 07.11.2014.
Dostęp on-line pod adresem:
http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_03_Nowotwory%20pluca%20i%20oplucej.pdf
Data ostatniego dostępu: 28.09.2017
- Mazieres 2016** Mazieres J, Fehrenbacher L, Rittmeyer A, et al. Non-classical Response Measured by Immune-Modified RECIST and Post-Progression Treatment Effects of Atezolizumab in 2L/3L NSCLC: Results From the Randomized Phase II Study *POPLAR*. *Postar*. 2016 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Meeting – June 3-7, 2016, Chicago, IL, USA.
- Mazieres 2016a** Mazieres J, Fehrenbacher L, Rittmeyer A, et. al. Non-classical response measured by immune-modified RECIST and post-progression treatment effects of atezolizumab in 2L/3L NSCLC: results from the randomized phase II study *POPLAR*. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 9032).

- Mazieres 2016b** Mazieres J, Fehrenbacher L, Rittmeyer A, et. al. Non-classical response measured by immune-modified RECIST and post-progression treatment effects of atezolizumab in 2L/3L NSCLC: results from the randomized phase II study *POPLAR*. 2016 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Meeting – June 3-7, 2016, Chicago, IL, USA. Poster #355. Poster pozyskany od Zleceniodawcy analizy.
- Melosky 2016** Melosky B, Chu Q, Juergens R, Leigh N, McLeod D, Hirsh V. Pointed Progress in Second-Line Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The Rapidly Evolving Field of Checkpoint Inhibition. *J Clin Oncol*. 2016;34(14):1676-1688. doi:10.1200/JCO.2015.63.8049.
- Moher 1999** Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of metaanalyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet*. 1999;354(9193):1896-900.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- NCT01903993** Badanie *POPLAR* - rekord w rejestrze ClinicalTrials.gov. A Randomized Phase 2 Study of Atezolizumab (an Engineered Anti-PDL1 Antibody) Compared With Docetaxel in Participants With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Failed Platinum Therapy - "*POPLAR*". Last updated: July 28, 2017. Dostępny online: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01903993>
Dostęp w dniu: 15.09.2017 r.
- NCT02008227** Badanie *OAK* – rekord w rejestrze ClinicalTrials.gov. A Study of Atezolizumab Compared With Docetaxel in Participants With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Failed Platinum-Containing Therapy (*OAK*). Last updated: June 27, 2017. Dostępny online: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02008227>
Dostęp w dniu: 15.09.2017 r.
- NICE 2012** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf. Data ostatniego dostępu: 19.11.2012 r.
- Osoba 1998** Osoba D, Rodrigues G, Myles J, et al. Interpreting the Significance of Changes in Health-Related Quality-of-Life Scores. *J Clin Oncol* 1998 16:139-144
- Passiglia 2017** Passiglia F, Galvano A, Rizzo S, Incorvaia L, Listì A, Bazan V, Russo A. Looking for the best immune-checkpoint inhibitor in pre-treated NSCLC patients: An indirect comparison between nivolumab, pembrolizumab and atezolizumab. *International Journal of Cancer* 2017
- Peters 2017** Peters S, Gettinger S, Johnson ML, Jänne PA, Garassino MC, Christoph D, Toh CK, Rizvi NA, Chaft JE, Carcereny Costa E, Patel JD, Chow LQM, Koczywas M, Ho C, Früh M, van den Heuvel M, Rothenstein J, Reck M, Paz-Ares L, Shepherd FA, Kurata T, Li Z, Qiu J, Kowanetz M, Mocchi S, Shankar G, Sandler A, Felip E. Phase II Trial of Atezolizumab As First-Line or Subsequent Therapy for Patients With Programmed Death-Ligand 1–Selected Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (BIRCH). *JCO*. 2017;35(24):2781-2789. doi:10.1200/JCO.2016.71.9476.
- Peters 2017** Peters S, Gettinger S, Johnson ML, Janne PA, Garassino MC, Christoph D, Toh CK, Rizvi NA, Chaft JE, Carcereny Costa E, Patel JD, Chow LQM, Koczywas M, Ho C, Fruh M, van den Heuvel M, Rothenstein J, Reck M, Paz-Ares L, Shepherd FA, Kurata T, Li Z, Qiu J, Kowanetz M, Mocchi S, Shankar G, Sandler A, Felip E. Phase II Trial of Atezolizumab As First-Line or Subsequent Therapy for Patients With Programmed Death-Ligand 1–Selected Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (BIRCH). *J Clin Oncol* 2017;JCO2016719476
- Plużańska 2014** Plużańska A. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1. *Nowotwory Journal of Oncology* 2014, volume 64, numer 4, 331-335.
- QuintilesIMS** QuintilesIMS. Badanie oceniające epidemiologię i aktualną praktykę kliniczną w polskiej

- 2017** populacji chorych na raka płuca. Warszawa, 2017. [Materiały niepublikowane, udostępnione przez Zleceniodawcę analizy].
- Ramos-Esquivel 2017** Ramos-Esquivel A, van der Laet A, Rojas-Vigott R, Juarez M, Corrales-Rodriguez L. Anti-PD-1/anti-PD-L1 immunotherapy versus docetaxel for previously treated advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *ESMO Open* 2017; 2:e000236
- Rittmeyer 2017** Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, Gadgeel SM, Hida T, Kowalski DM, Dols MC, Cortinovis DL, Leach J, Polikoff J, Barrios C, Kabbinavar F, Frontera OA, De Marinis F, Turna H, Lee JS, Ballinger M, Kowanetz M, He P, Chen DS, Sandler A, Gandara DR; OAK Study Group. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017 Jan 21;389(10066):255-265.
- Rittmeyer 2017a** Erratum: atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial (The Lancet (2017) 389(10066) (255-265)(S014067361632517X)(10.1016/S0140-6736(16)32517-X)). *Lancet* 2017; 389(10068):e2
- Rittmeyer 2017b** Erratum: atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial (The Lancet (2017) 389(10066) (255-265) (S014067361632517X) (10.1016/S0140-6736(16)32517-X)). *Lancet* 2017; 389(10077):e5
- Sharif 2013** Sharif M, Janjua Sharif FN, Hesham A, et al. Systematic Reviews Explained: AMSTAR – How to Tell the Good From the Bad and the Ugly. *Oral Health And Dental Management*. 2013;12(1):9-13.
- Shea 2007** Shea B, Grimshaw JM, Wells GA, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the metodological quality of systematic reviews. *BMC Medical Research Methodology*. 2007;7(10).
- Shea 2007a** Shea BJ, Bouter LM, Peterson J, et al. External Validation of a Measurement Tool to Assess Systematic Reviews (AMSTAR). *PLoS ONE*. 2007;2(12):e1350.
- Shea 2009** Shea BJ, Hamel C, Wells GA, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2009;62:1013-1020.
- Silva Michels 2013** Silva Michels FA, Rosario Dias de Oliveira Latore M, Socorro Maciel M. Validity, reliability and understanding of the EORTC-C30 and EORTC-BR23, quality of life questionnaires specific for breast cancer. *Rev. bras. epidemiol.* vol.16 no.2 São Paulo June 2013
- Smith 2016** Smith DA, Vansteenkiste JF, Fehrenbacher L, et. al. Updated survival and biomarker analyses of a randomized phase II study of atezolizumab vs docetaxel in 2L/3L NSCLC (POPLAR). *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 9028).
- Spigel 2015** Spigel DR, Chaft JE, Gettinger SN, et al: Clinical activity and safety from a phase II study (FIR) of MPDL3280A (anti-PDL1) in PD-L1–selected patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 8028)
- Spira 2015** Spira AI, Park K, Mazieres J, et al: Efficacy, safety and predictive biomarker results from a randomized phase II study comparing MPDL3280A vs docetaxel in 2L/3L NSCLC (POPLAR). *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 8010)
- Tan 2018** Tan P S, Aguiar P, Haaland B, Lopes G. Comparative effectiveness of immune-checkpoint inhibitors for previously treated advanced non-small cell lung cancer - A systematic review and network meta-analysis of 3024 participants. *Lung Cancer* 2018; 115:84-88
- von Pawel 2017a** von Pawel J, Syrigos K, Mazieres J, et. al. Association between immune-related adverse events (irAEs) and atezolizumab efficacy in advanced NSCLC: analyses from the phase III study OAK. Abstract Book of the 42nd ESMO Congress (ESMO 2017) 8–12 September 2017, Madrid, Spain. *Annals of Oncology*, Volume 28, Issue suppl 5, September 2017. Abstract 1314P.

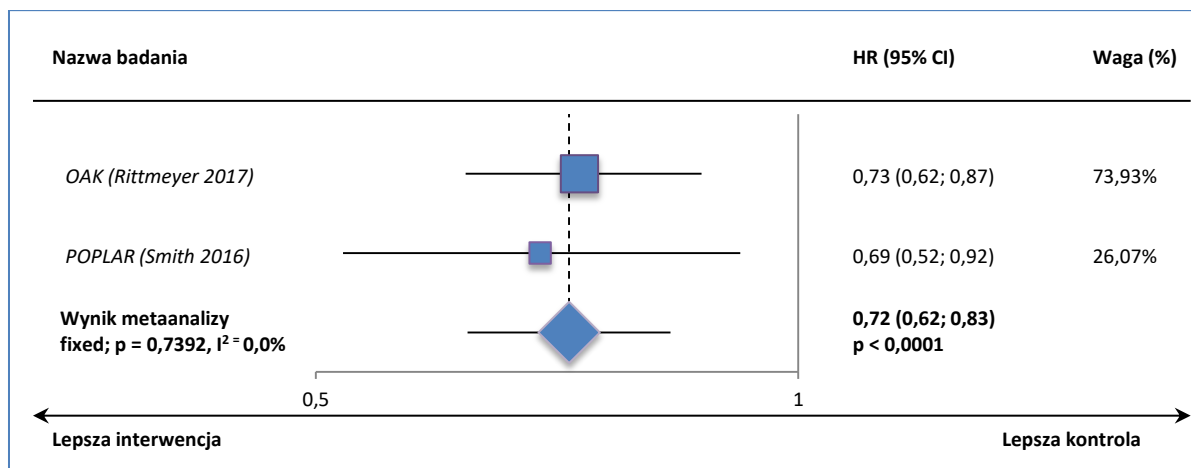
- von Pawel 2017b** von Pawel J, Syrigos K, Mazieres J, et. al. Association between immune-related adverse events (irAEs) and atezolizumab efficacy in advanced NSCLC: analyses from the phase III study OAK. European Society for Medical Oncology 2017 (ESMO 2017); September 8-12; Madrid, Spain. Poster #1314P. Dostępny online:
<http://poster-submission.com/esmo2017/visitors/carousel>
Dostęp w dniu: 20.09.2017 r.
- Wang 2017** Wang X, Bao Z, Zhang X, Li F, Lai T, Cao C, Chen Z, Li W, Shen H, Ying S. Effectiveness and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors in the treatment of solid tumors: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8:59901-59914
- Wang 2017a** Wang P F, Chen Y, Song S Y, Wang T J, Ji W J, Li S W, Liu N, Yan C X. Immune-related adverse events associated with anti-PD-1/PD-L1 treatment for malignancies: A meta-analysis. *Frontiers in Pharmacology* 2017; 8
- Wells 2012** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem:
http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
Data ostatniego dostępu: 19.11.2012 r.
- WHO-UMC 2017** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring.
Dostęp on-line:
<http://www.vigiaccess.org/>
Data ostatniego dostępu: 04.10.2017
- Wolchok 2009** Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbé C, Maio M, Binder M, Bohnsack O, Nichol G, Humphrey R, Hodi FS. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res.* 2009 Dec 1;15(23):7412-20.

15 Załączniki

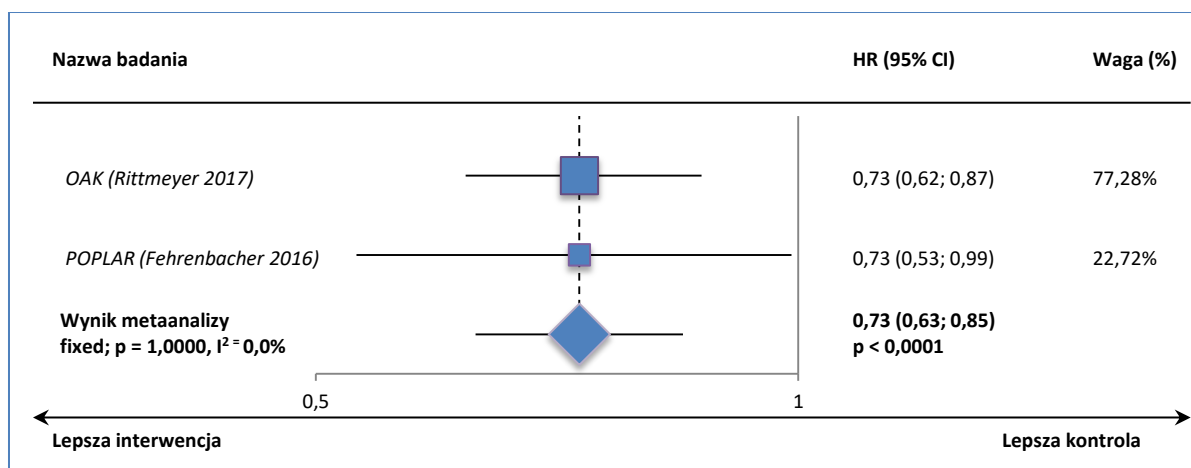
15.1 Atezolizumab vs docetaksel – metaanalizy

Skuteczność

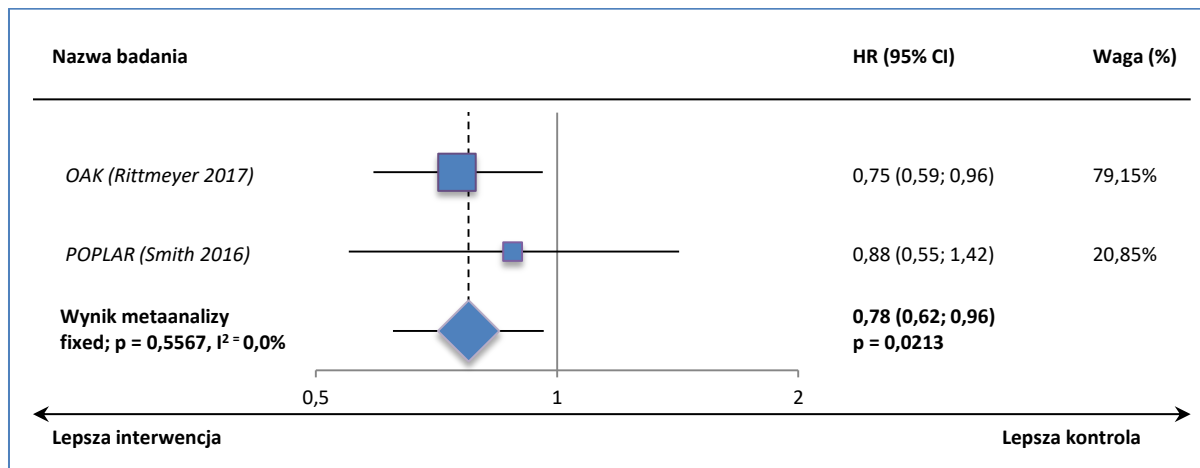
Wykres 19. Metaanaliza przeżycia całkowitego (OS) w populacji ITT w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji; ATEZO vs DOC (OAK, POPLAR).



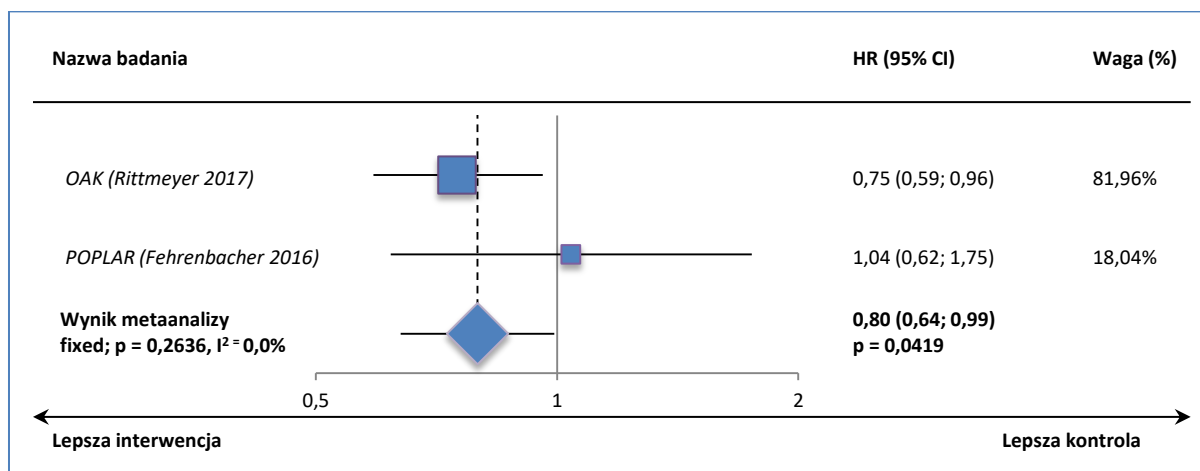
Wykres 20. Metaanaliza przeżycia całkowitego (OS) w populacji ITT, wyniki analiz pierwotnych; ATEZO vs DOC (OAK, POPLAR) [analiza wrażliwości].



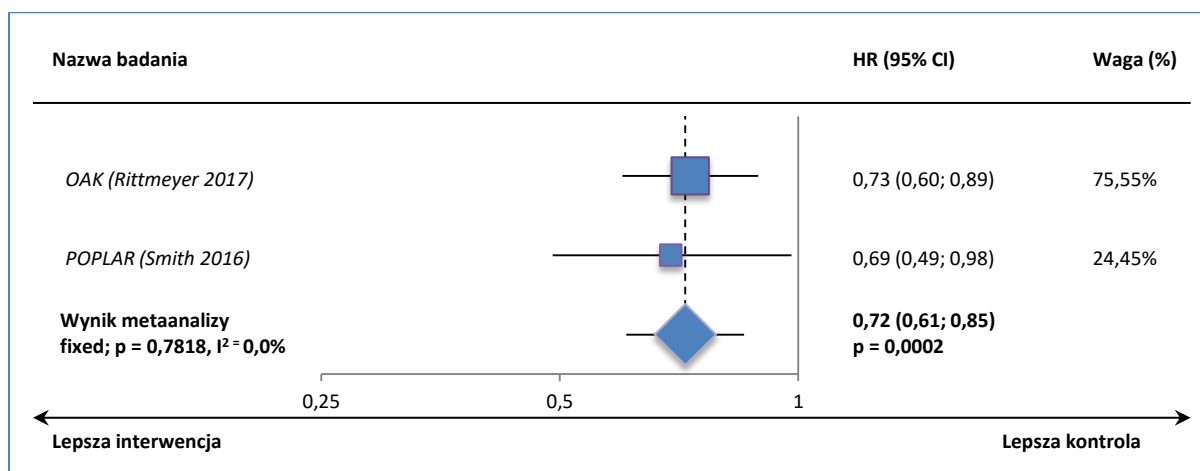
Wykres 27. Metaanaliza przeżycia całkowitego (OS) w subpopulacji „TC0 i IC0” w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji; ATEZO vs DOC (OAK, POPLAR).



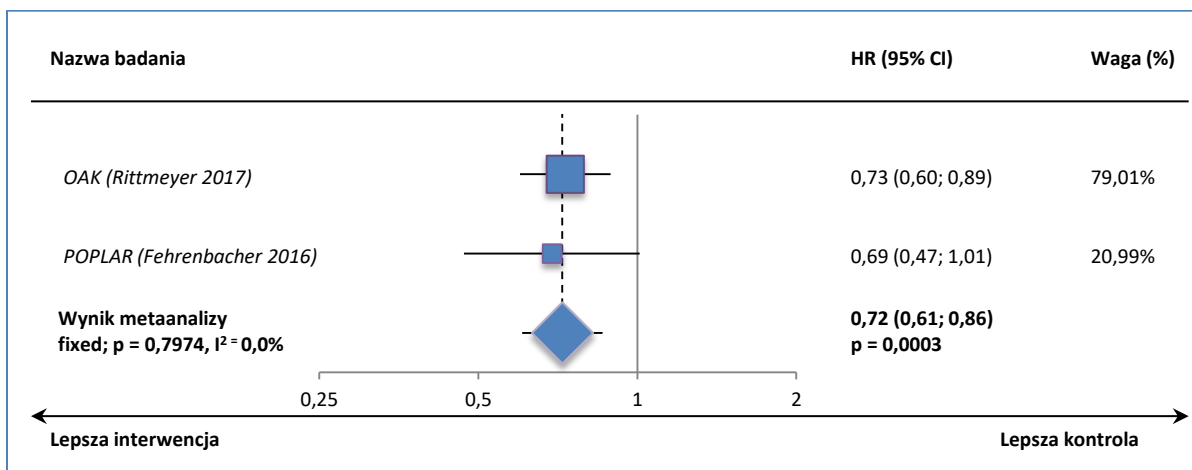
Wykres 28. Metaanaliza przeżycia całkowitego (OS) w subpopulacji „TC0 i IC0”, wyniki analiz pierwotnych; ATEZO vs DOC (OAK, POPLAR) [analiza wrażliwości].



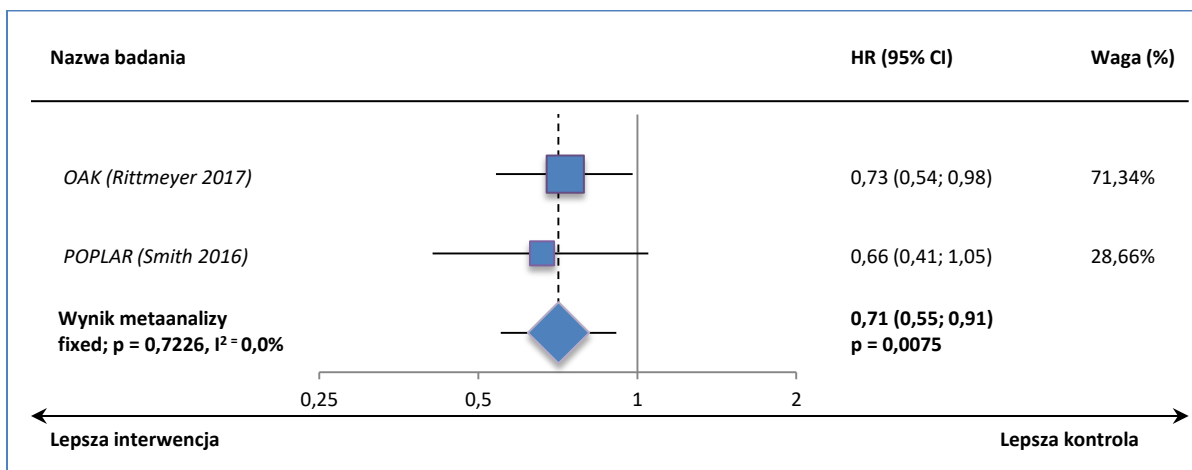
Wykres 29. Metaanaliza przeżycia całkowitego (OS) w subpopulacji chorych na raka niepłaskonabłonkowego w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji; ATEZO vs DOC (OAK, POPLAR).



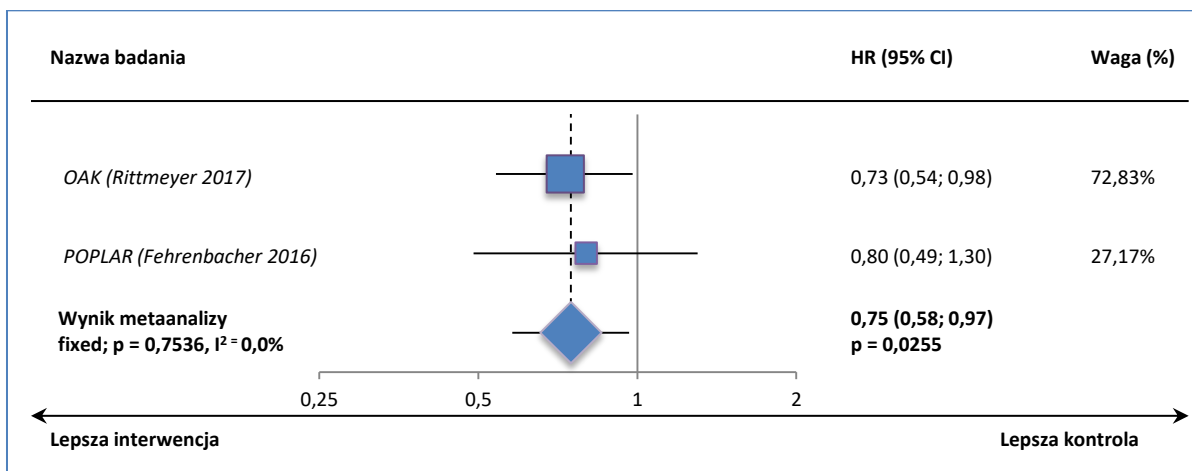
Wykres 30. Metaanaliza przeżycia całkowitego (OS) w subpopulacji chorych na raka niepłaskonabłonkowego, wyniki analiz pierwotnych; ATEZO vs DOC (OAK, POPLAR) [analiza wrażliwości].



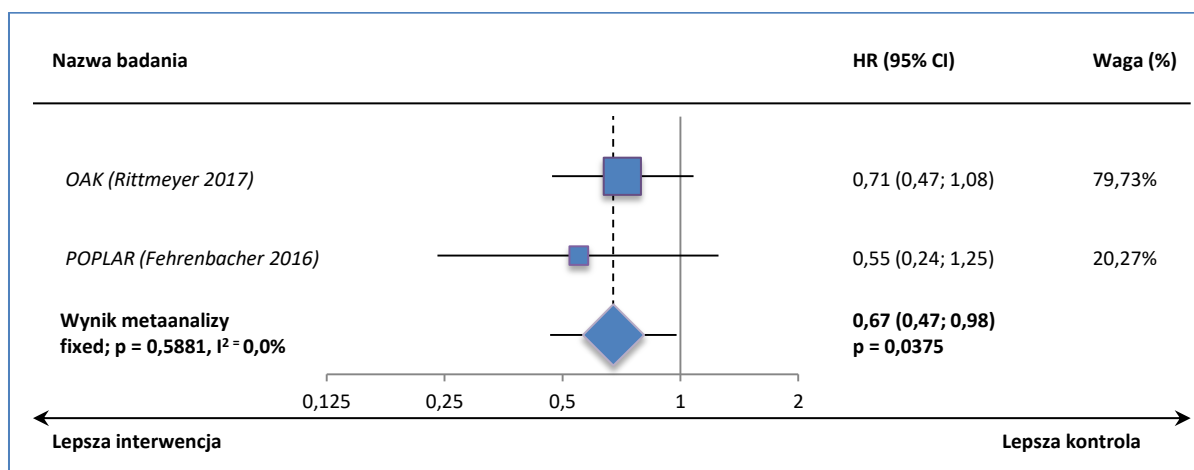
Wykres 31. Metaanaliza przeżycia całkowitego (OS) w subpopulacji chorych na raka płaskonabłonkowego w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji; ATEZO vs DOC (OAK, POPLAR).



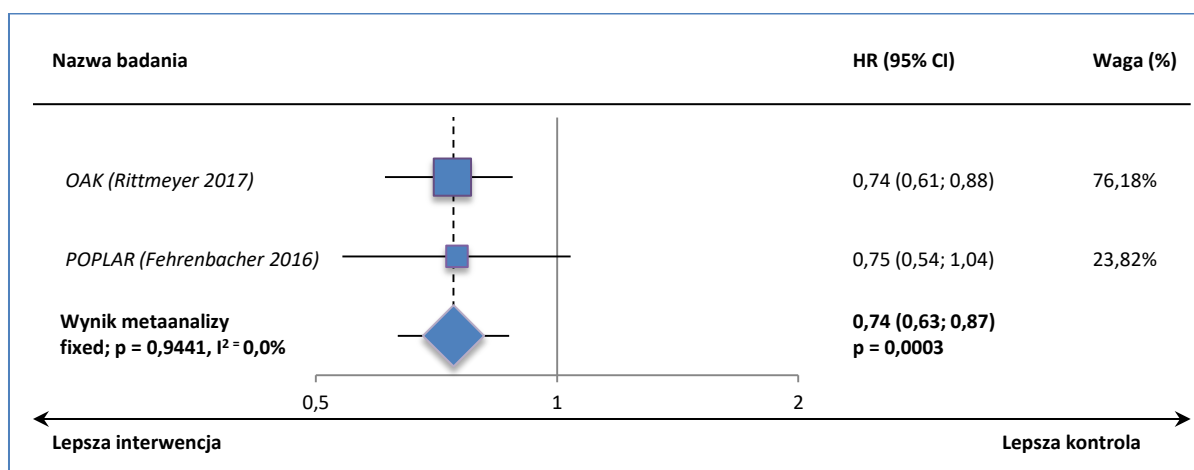
Wykres 32. Metaanaliza przeżycia całkowitego (OS) w subpopulacji chorych na raka płaskonabłonkowego, wyniki analiz pierwotnych; ATEZO vs DOC (OAK, POPLAR) [analiza wrażliwości].



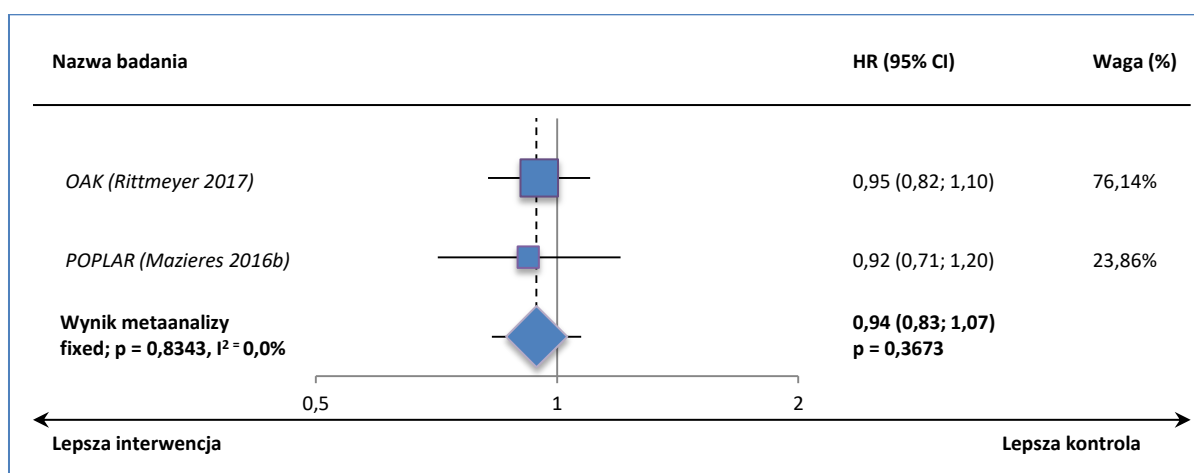
Wykres 33. Metaanaliza przeżycia całkowitego (OS) w subpopulacji pacjentów niepalących, wyniki analiz pierwotnych (najdłuższy dostępny okres obserwacji); ATEZO vs DOC (OAK, POPLAR).



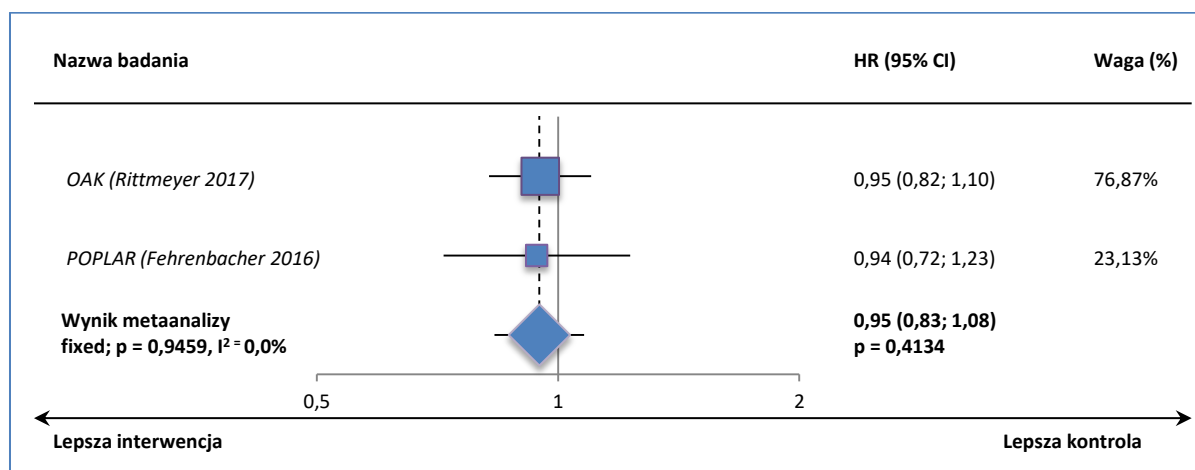
Wykres 34. Metaanaliza przeżycia całkowitego (OS) w subpopulacji pacjentów palących, wyniki analiz pierwotnych (najdłuższy dostępny okres obserwacji); ATEZO vs DOC (OAK, POPLAR).



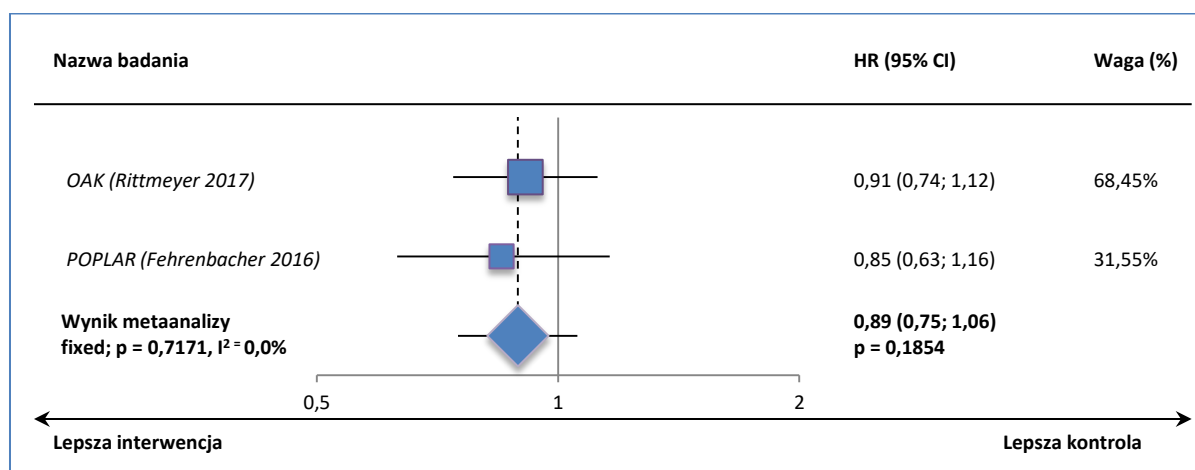
Wykres 35. Metaanaliza przeżycia bez progresji (PFS) w populacji ITT w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji; ATEZO vs DOC (OAK, POPLAR).



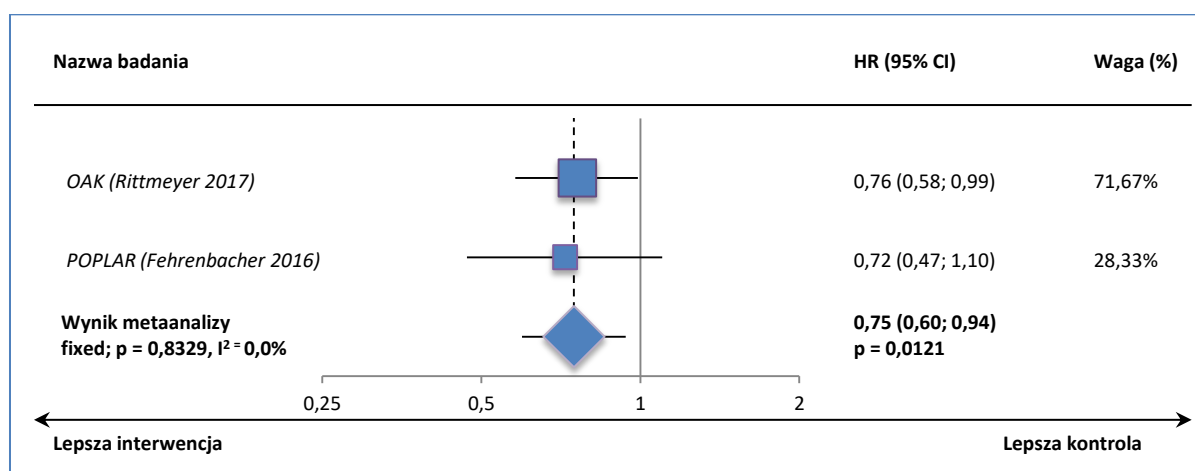
Wykres 36. Metaanaliza przeżycia bez progresji (PFS) w populacji ITT, wyniki analiz pierwotnych; ATEZO vs DOC (OAK, POPLAR) [analiza wrażliwości].



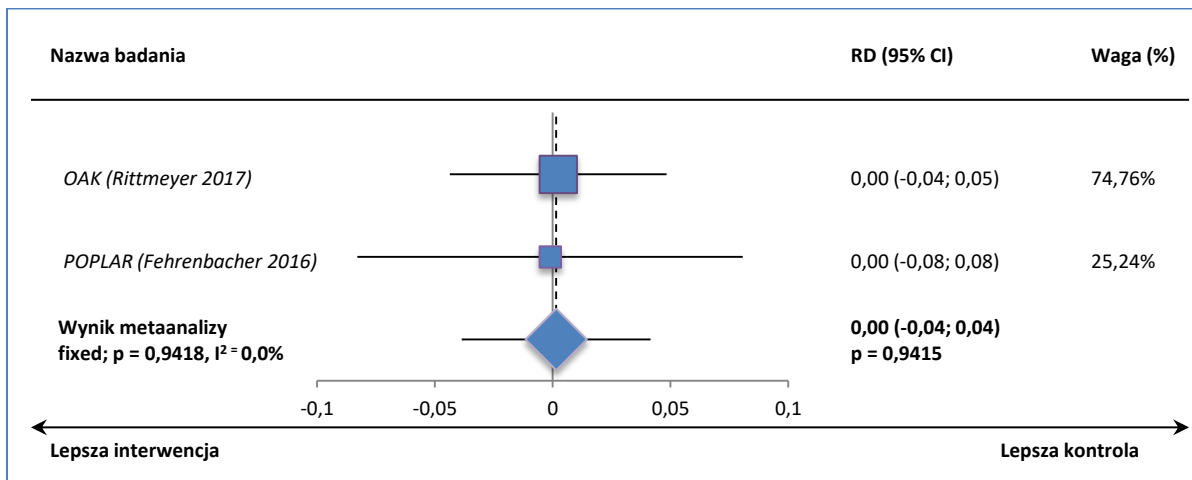
Wykres 37. Metaanaliza przeżycia bez progresji (PFS) w subpopulacji „TC1/2/3 lub IC1/2/3”, wyniki analiz pierwotnych (najdłuższy dostępny okres obserwacji); ATEZO vs DOC (OAK, POPLAR).



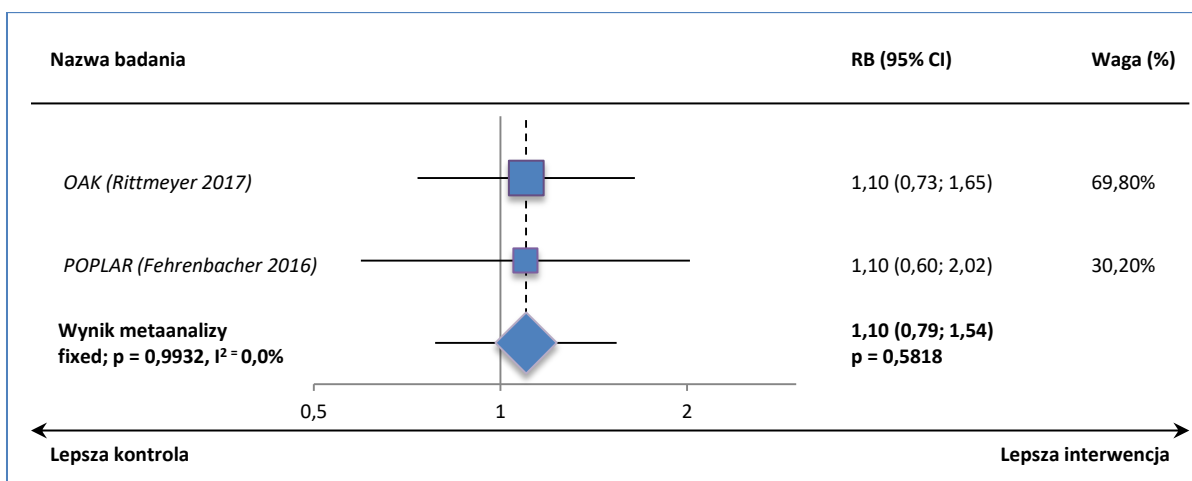
Wykres 38. Metaanaliza przeżycia bez progresji (PFS) w subpopulacji „TC2/3 lub IC2/3”, wyniki analiz pierwotnych (najdłuższy dostępny okres obserwacji); ATEZO vs DOC (OAK, POPLAR).



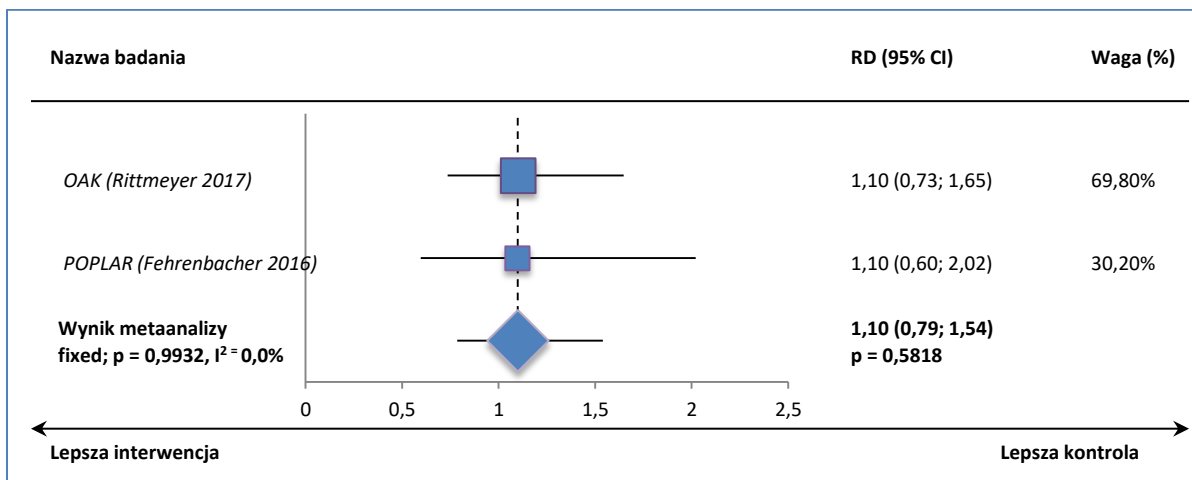
Wykres 42. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia obiektywnej odpowiedzi (ORR) w populacji ITT, wyniki analiz pierwotnych (najdłuższy dostępny okres obserwacji); ATEZO vs DOC (OAK, POPLAR) – parametr RD.



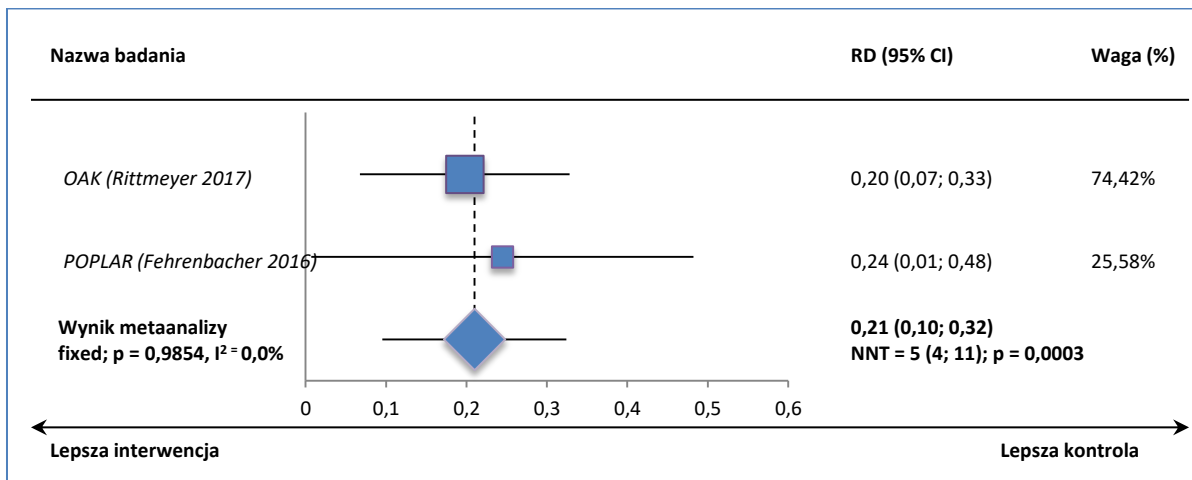
Wykres 43. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia obiektywnej odpowiedzi (ORR) w subpopulacji „TC1/2/3 lub IC1/2/3”, wyniki analiz pierwotnych (najdłuższy dostępny okres obserwacji); ATEZO vs DOC (OAK, POPLAR) – parametr RB.



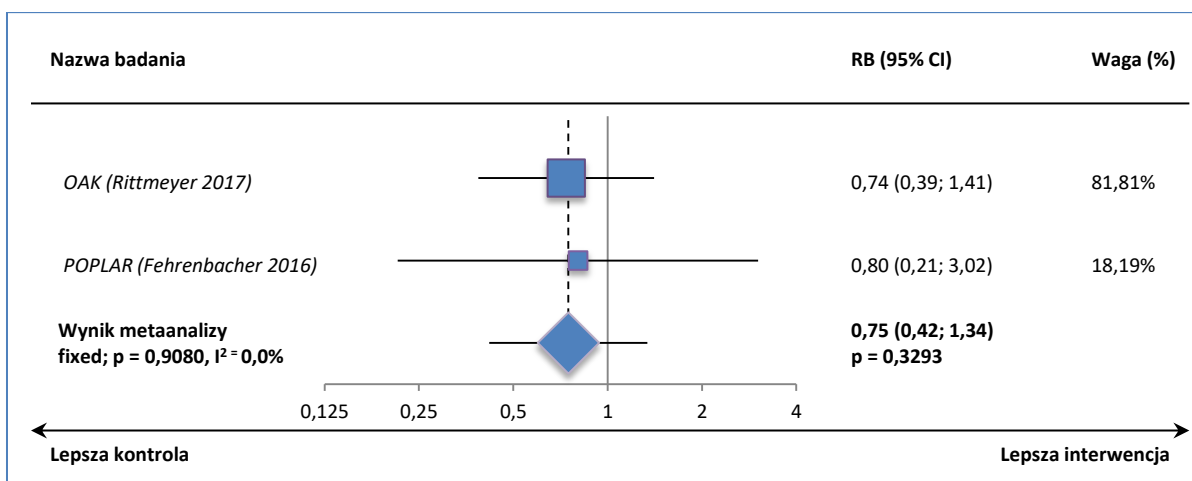
Wykres 44. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia obiektywnej odpowiedzi (ORR) w subpopulacji „TC1/2/3 lub IC1/2/3”, wyniki analiz pierwotnych (najdłuższy dostępny okres obserwacji); ATEZO vs DOC (OAK, POPLAR) – parametr RD.



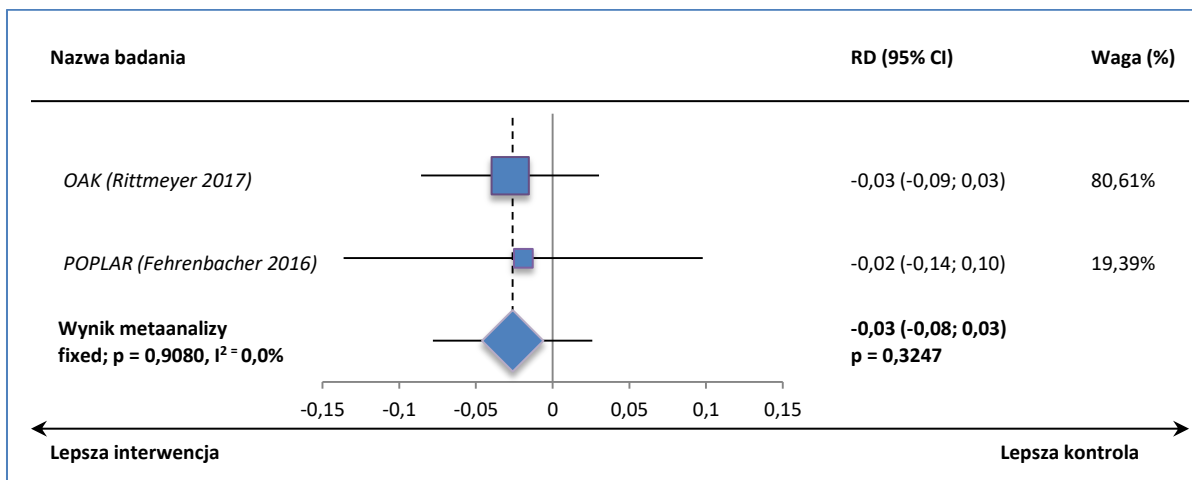
Wykres 48. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia obiektywnej odpowiedzi (ORR) w subpopulacji „TC3 lub IC3”, wyniki analiz pierwotnych (najdłuższy dostępny okres obserwacji); ATEZO vs DOC (OAK, POPLAR) – parametr RD.



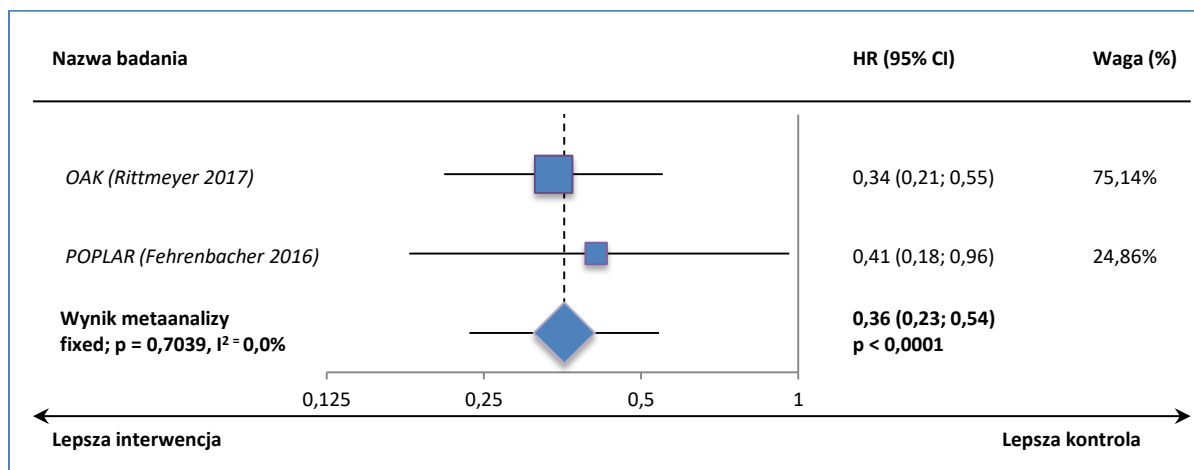
Wykres 49. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia obiektywnej odpowiedzi (ORR) w subpopulacji „TC0 i IC0”, wyniki analiz pierwotnych (najdłuższy dostępny okres obserwacji); ATEZO vs DOC (OAK, POPLAR) - parametr RB.



Wykres 50. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia obiektywnej odpowiedzi (ORR) w subpopulacji „TC0 i IC0”, wyniki analiz pierwotnych (najdłuższy dostępny okres obserwacji); ATEZO vs DOC (OAK, POPLAR) - parametr RD.

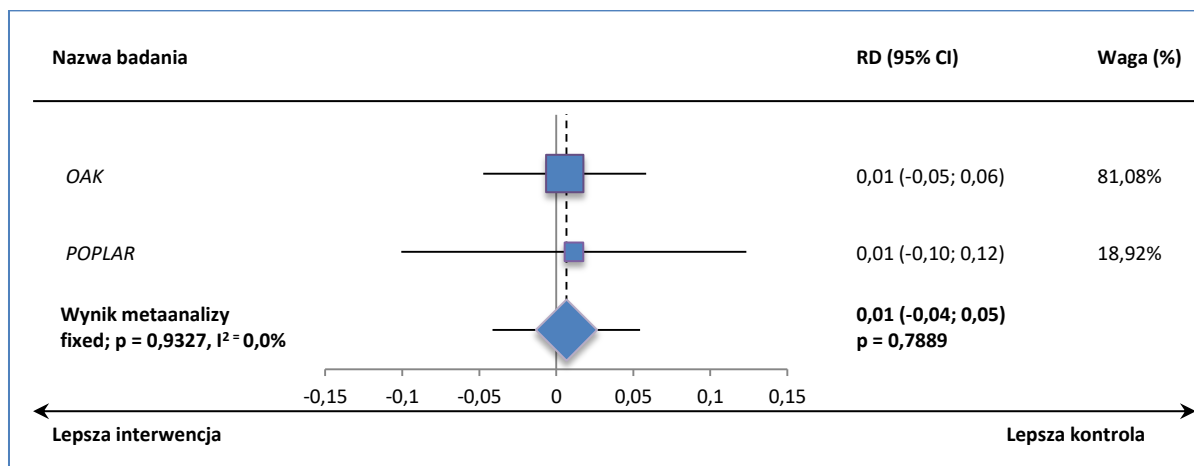


Wykres 51. Metaanaliza czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) w populacji ITT, wyniki analiz pierwotnych (najdłuższy dostępny okres obserwacji); ATEZO vs DOC (OAK, POPLAR).

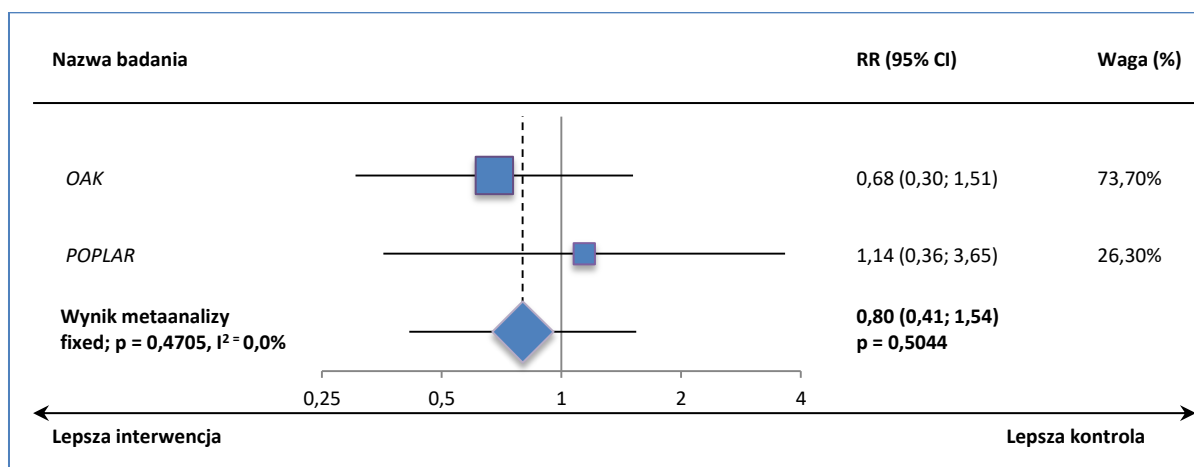


Bezpieczeństwo

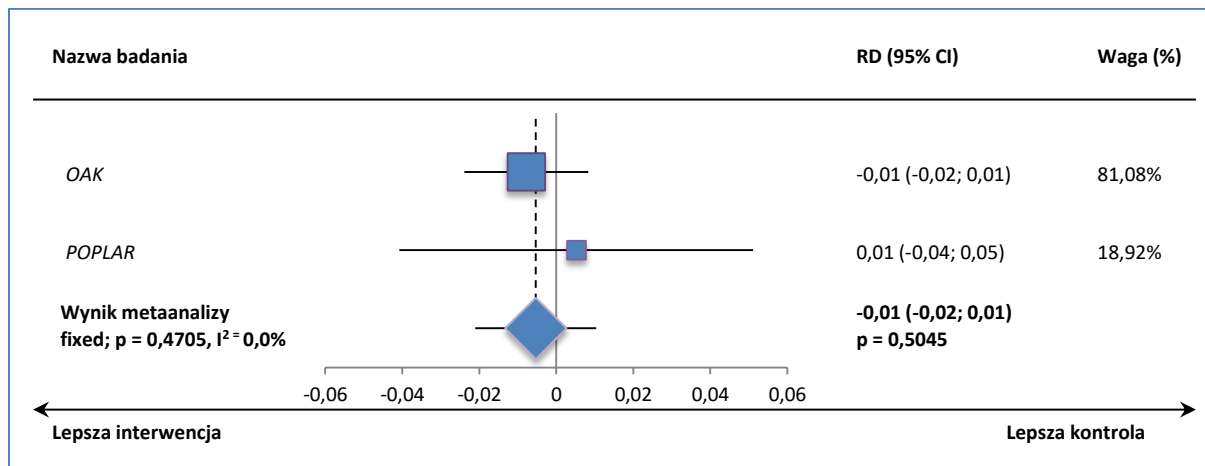
Wykres 52. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia SAEs; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.



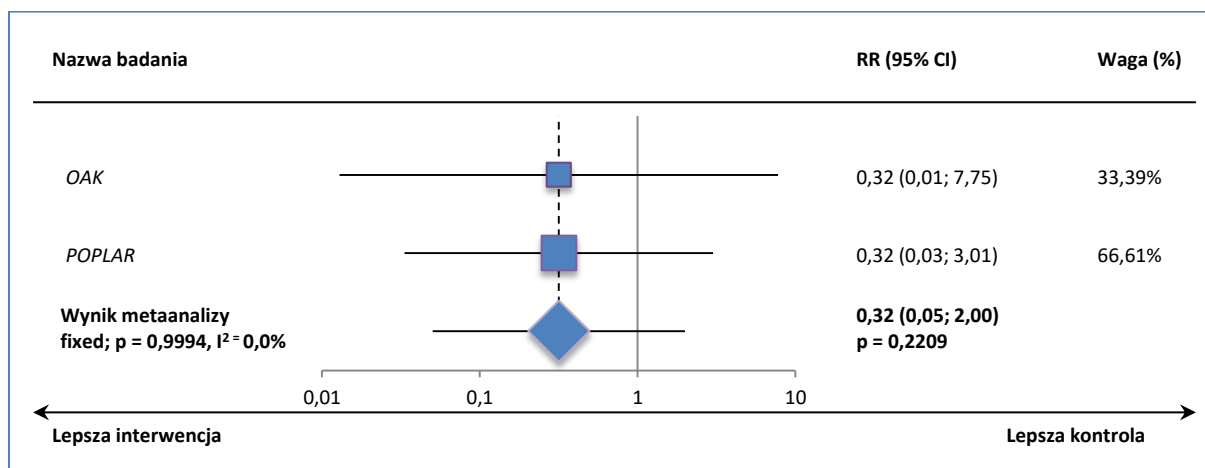
Wykres 53. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zgonów; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.



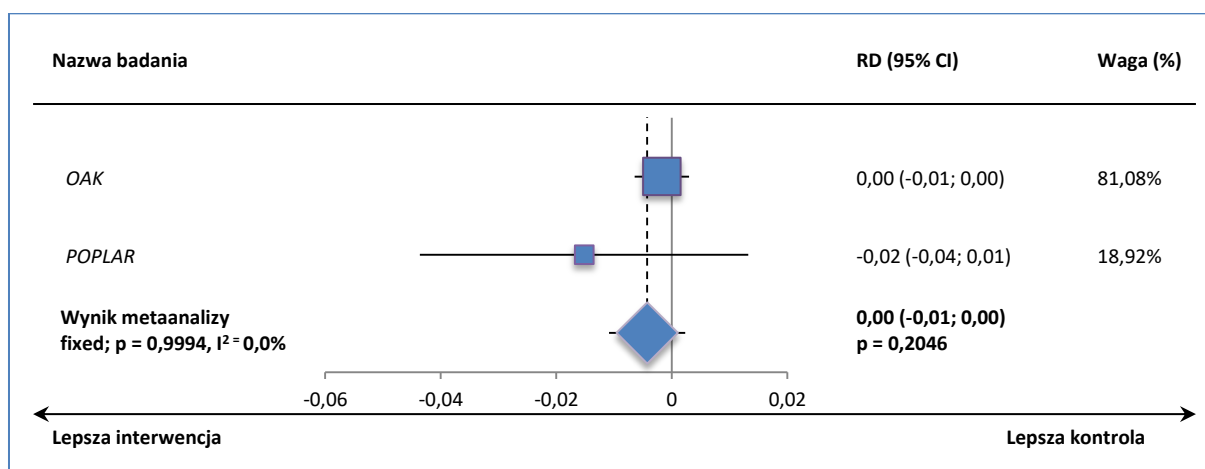
Wykres 54. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zgonów; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.



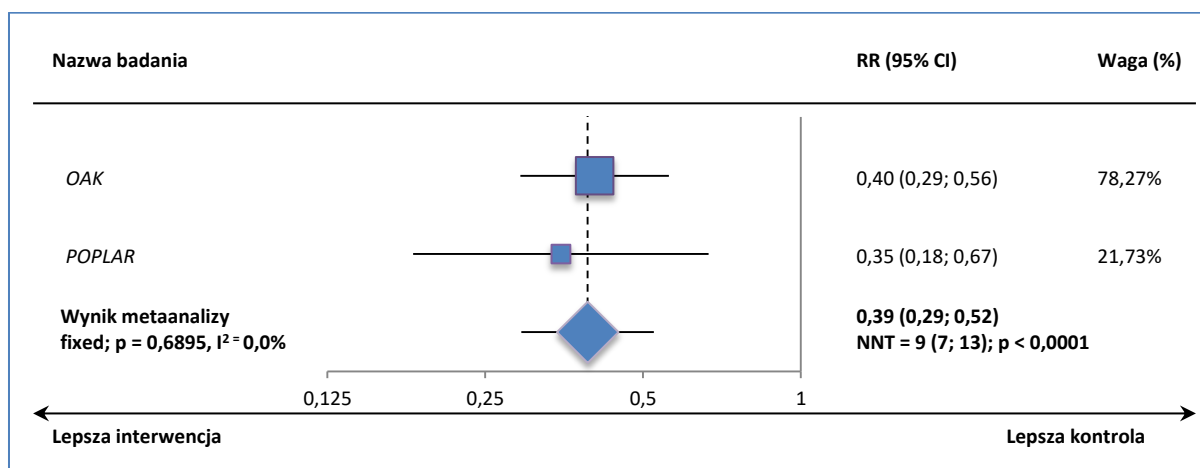
Wykres 55. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zgonów związanych z leczeniem; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.



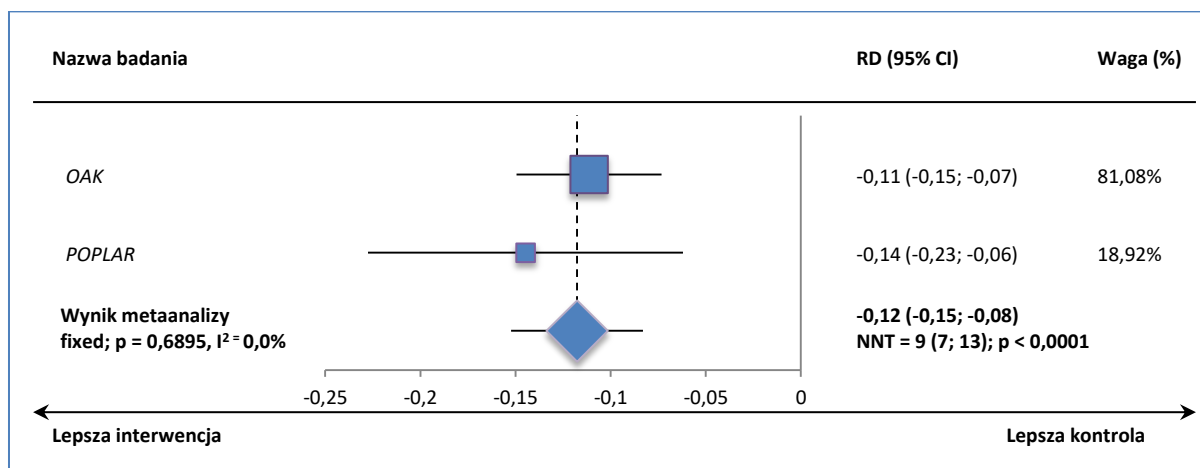
Wykres 56. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zgonów związanych z leczeniem; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.



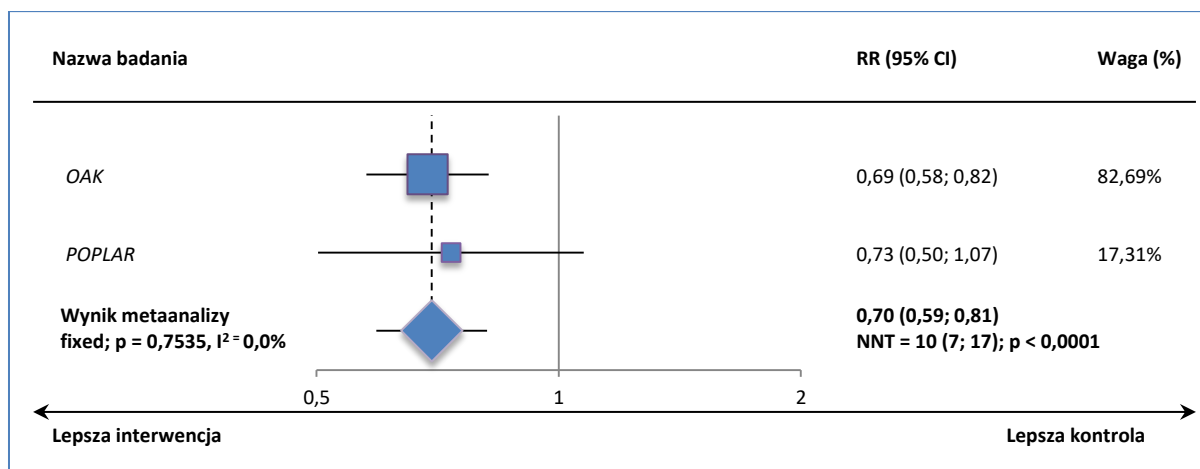
Wykres 57. Metaanaliza ryzyka zakończenia leczenia z powodu AEs; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.



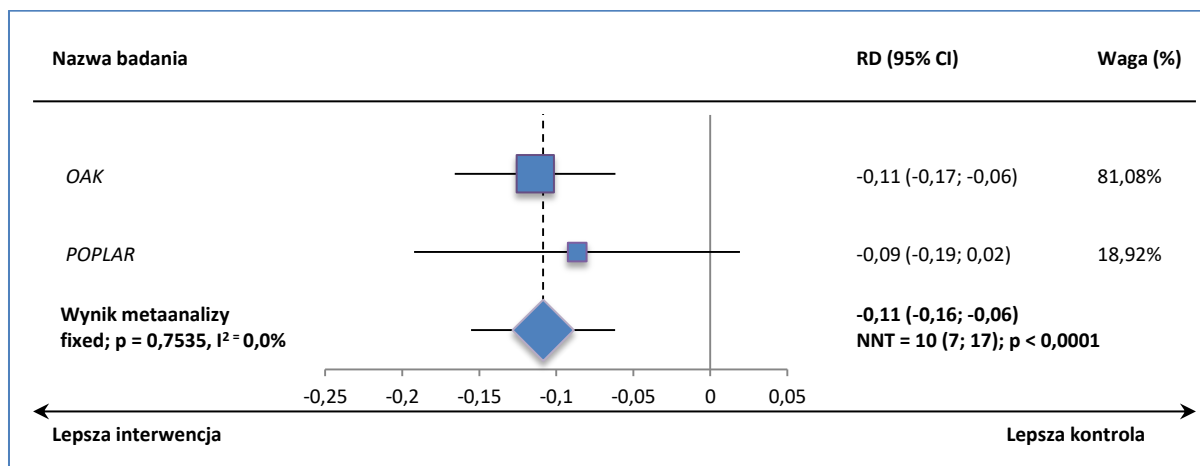
Wykres 58. Metaanaliza różnicy ryzyka zakończenia leczenia z powodu AEs; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.



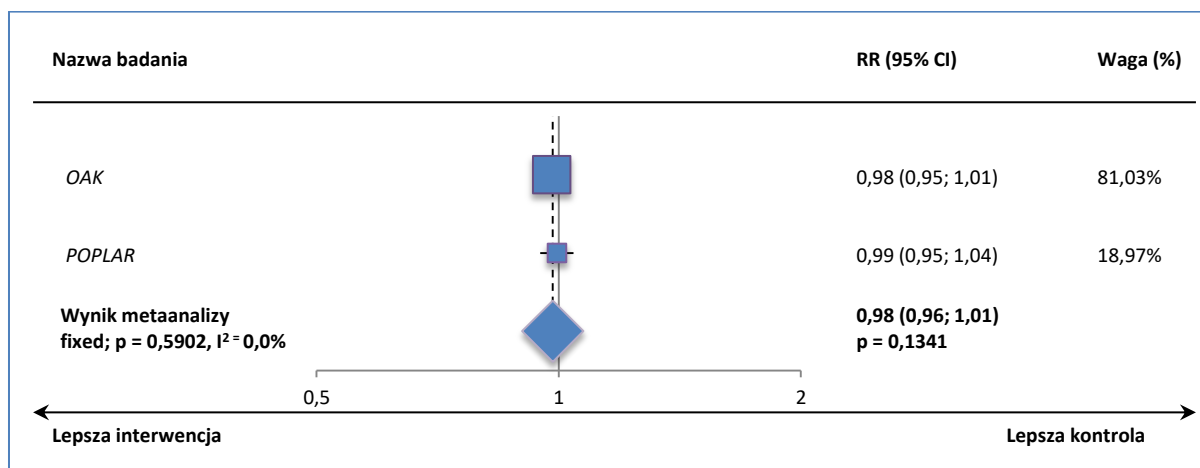
Wykres 59. Metaanaliza ryzyka konieczności modyfikacji dawkowania, opóźnienia podania lub czasowego wstrzymania z powodu AEs; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.



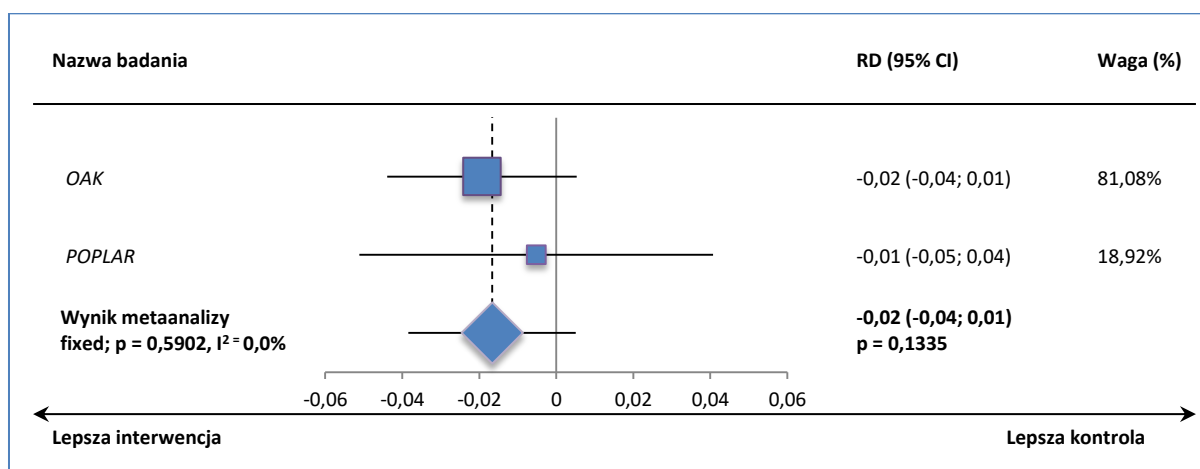
Wykres 60. Metaanaliza różnicy ryzyka konieczności modyfikacji dawki, opóźnienia podania lub czasowego wstrzymania z powodu AEs; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.



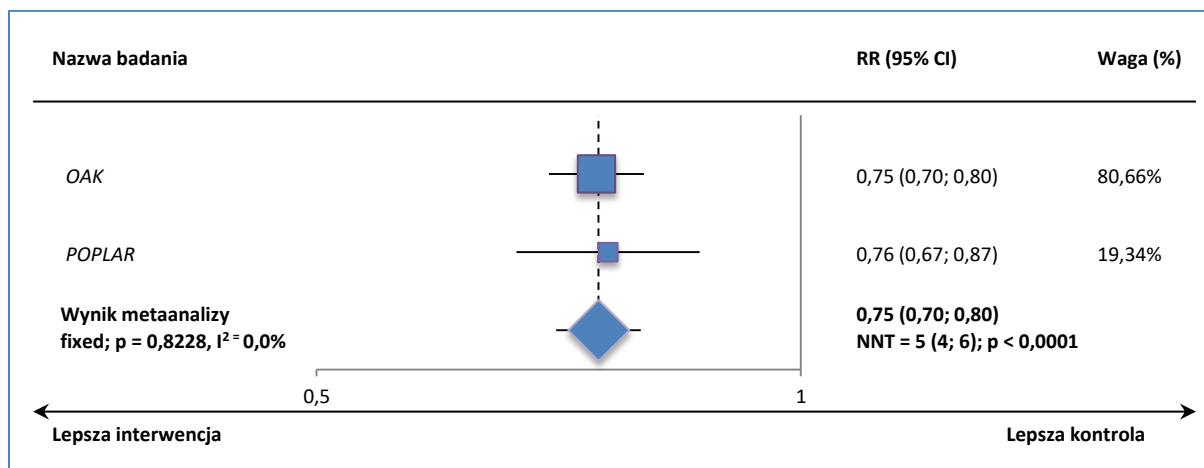
Wykres 61. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AEs ogółem; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.



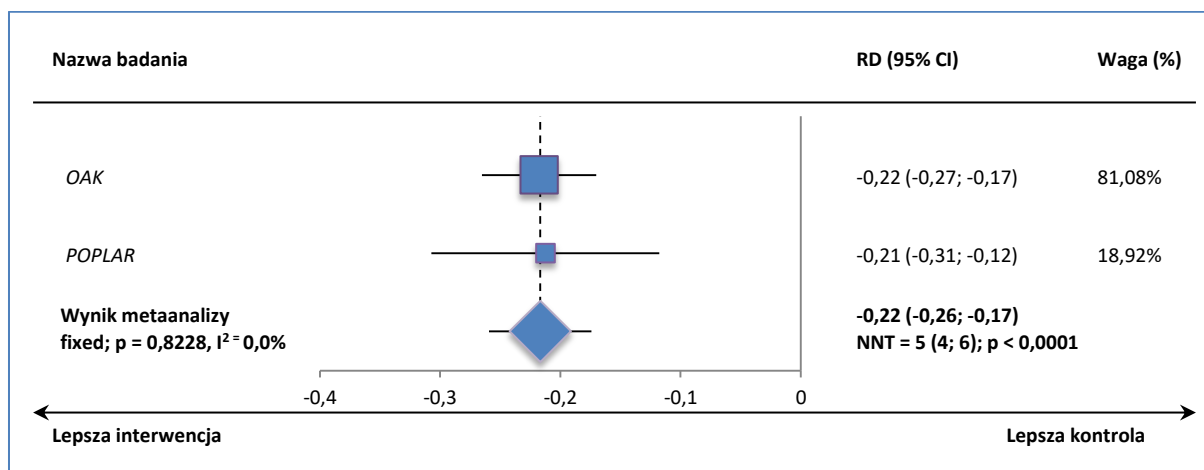
Wykres 62. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia AEs ogółem; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.



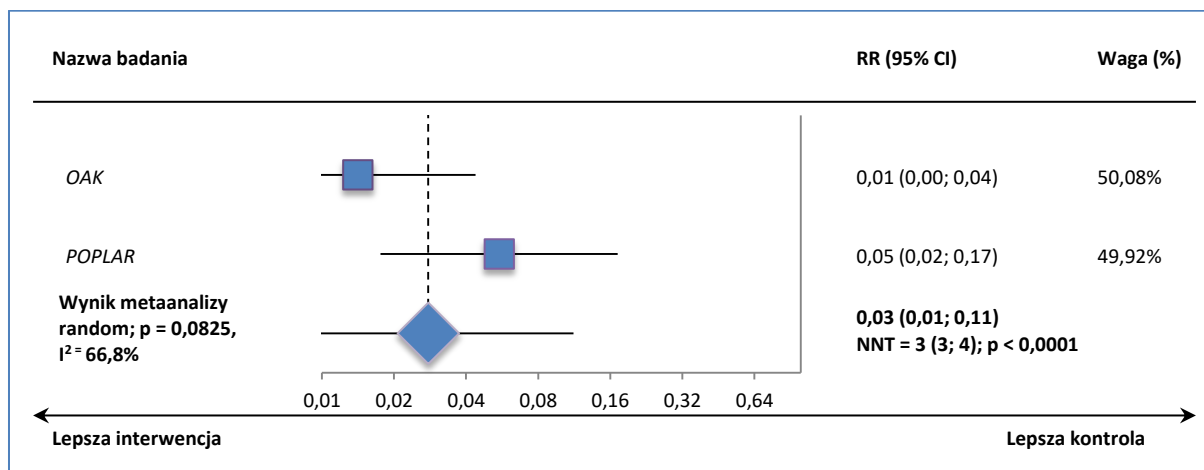
Wykres 63. Metaanaliza ryzyka wystąpienia TRAEs; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.



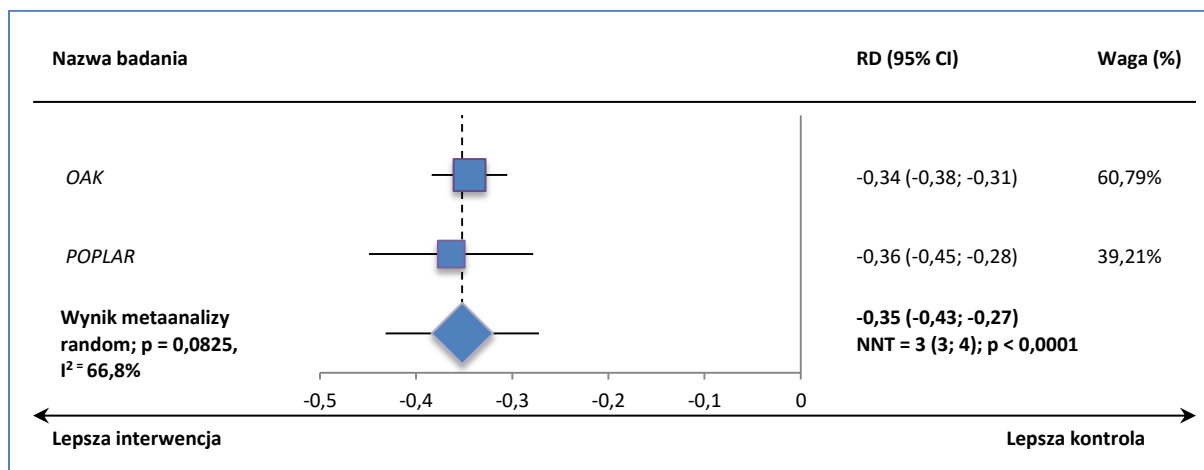
Wykres 64. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia TRAEs; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.



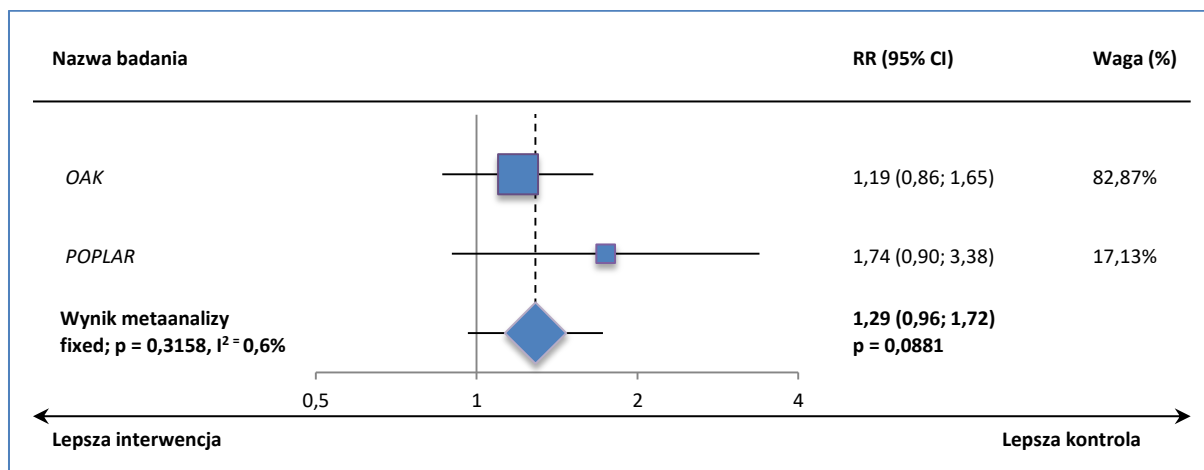
Wykres 65. Metaanaliza ryzyka wystąpienia łysienia; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.



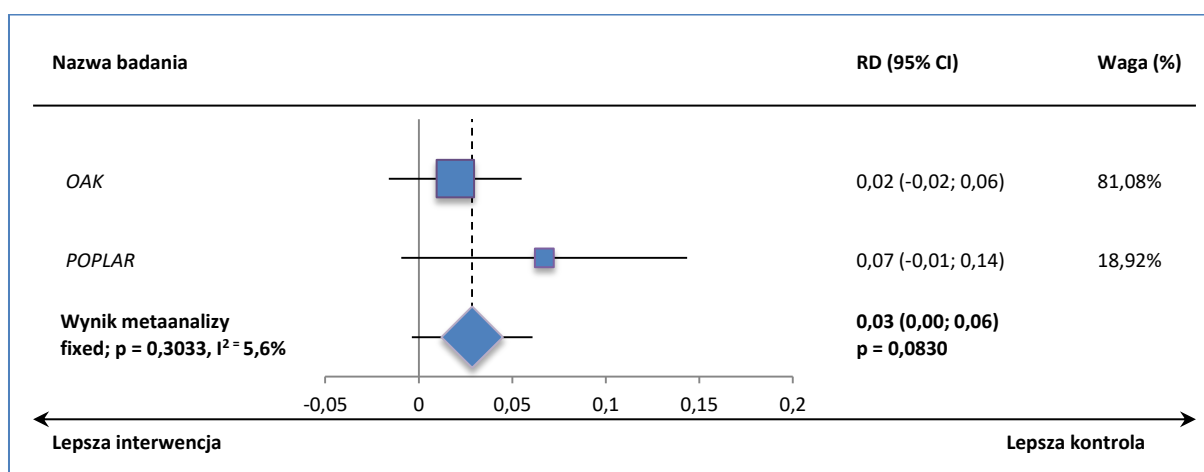
Wykres 66. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia tysienia; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.



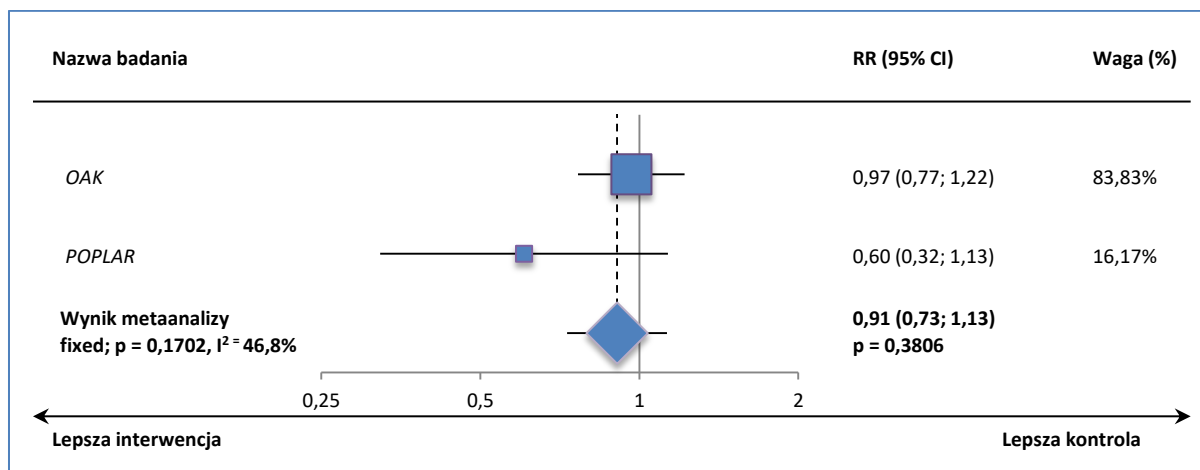
Wykres 67. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu stawów; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.



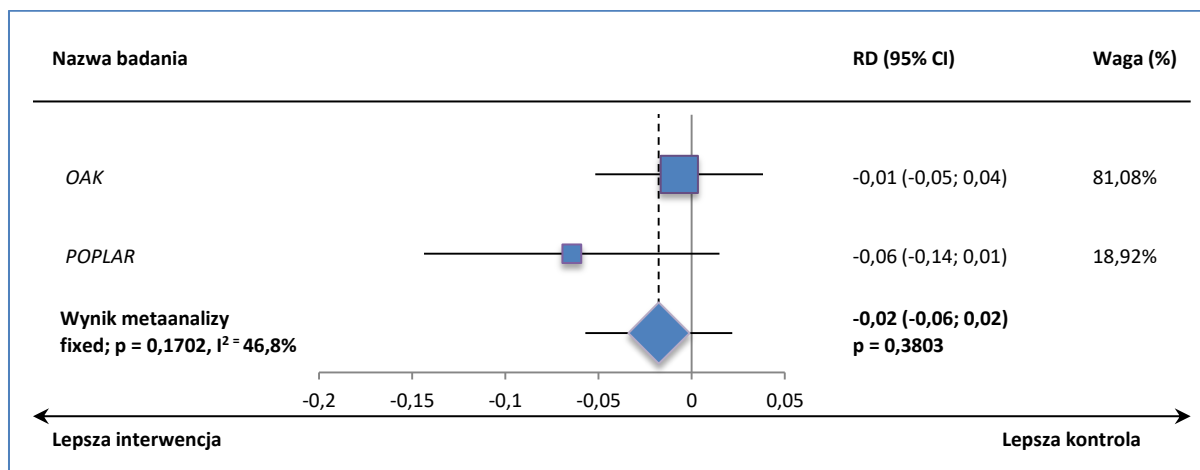
Wykres 68. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia bólu stawów; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.



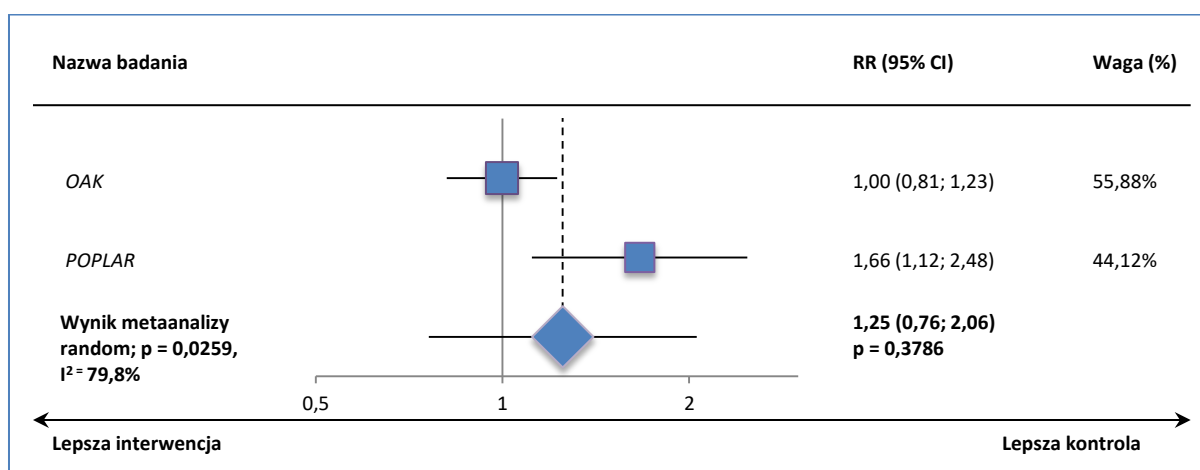
Wykres 69. Metaanaliza ryzyka wystąpienia astenii; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.



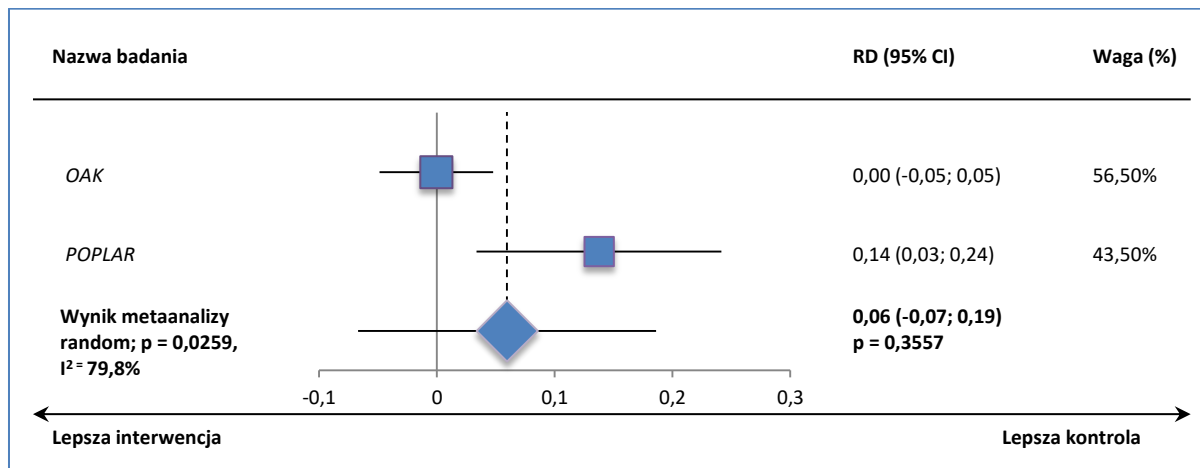
Wykres 70. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia astenii; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.



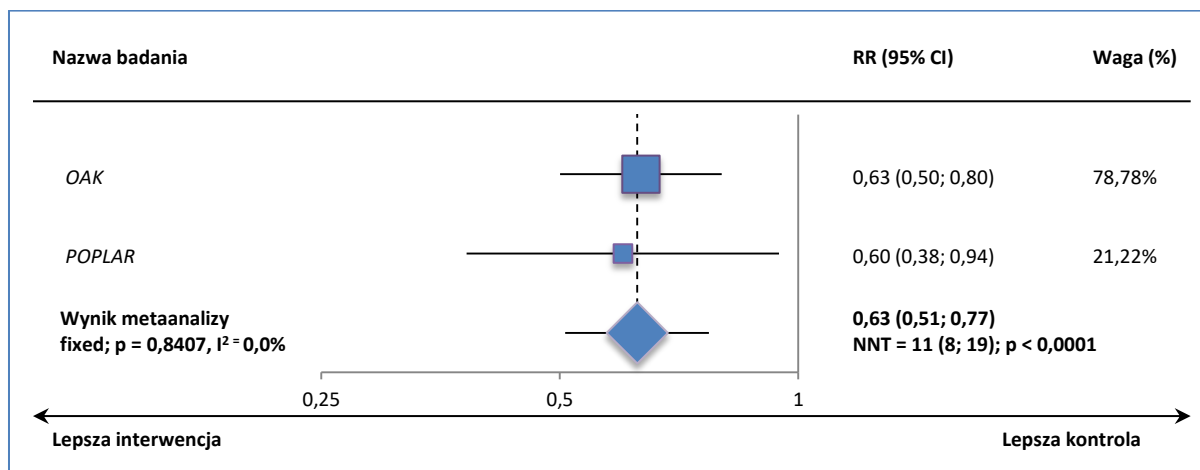
Wykres 71. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zmniejszonego apetytu; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.



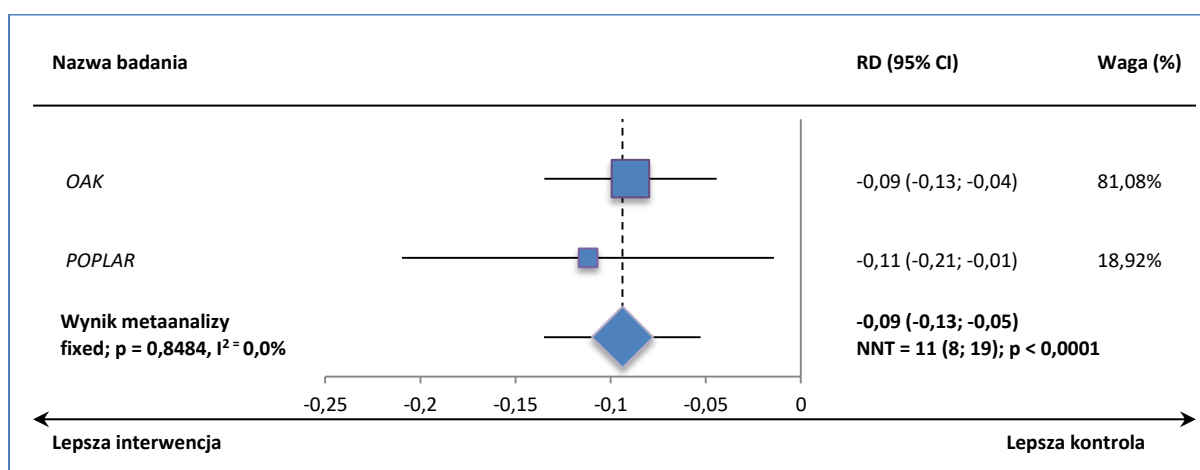
Wykres 72. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zmniejszonego apetytu; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.



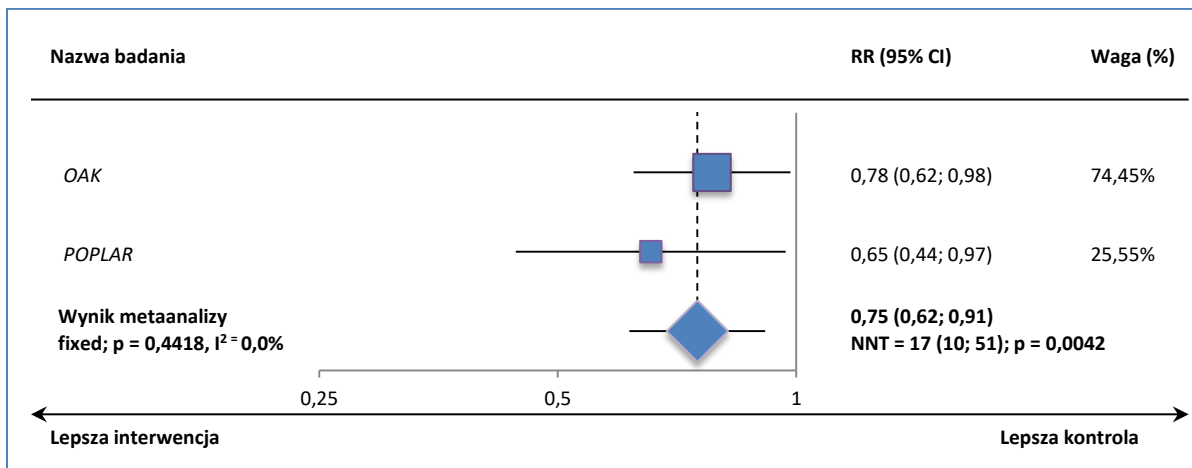
Wykres 73. Metaanaliza ryzyka wystąpienia biegunki; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.



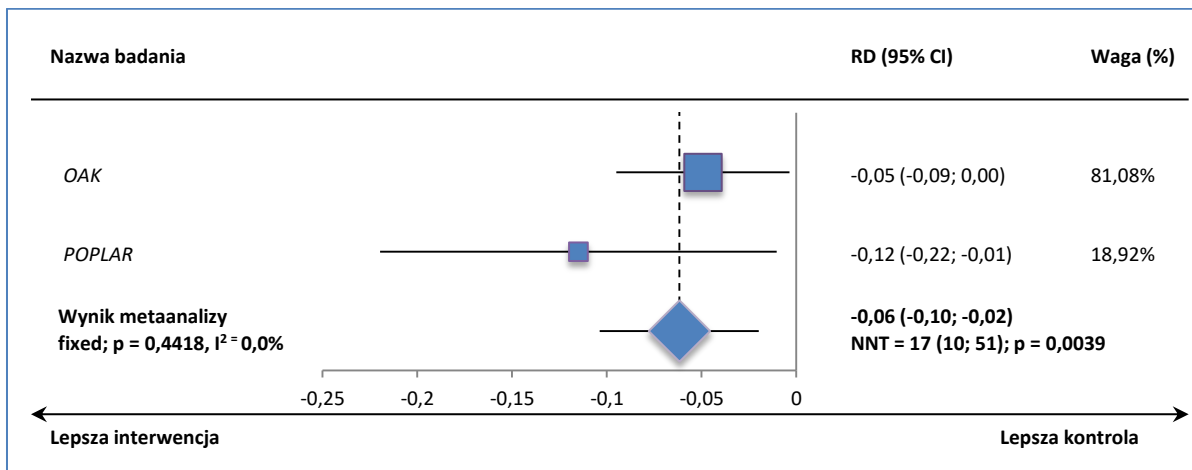
Wykres 74. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia biegunki; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.



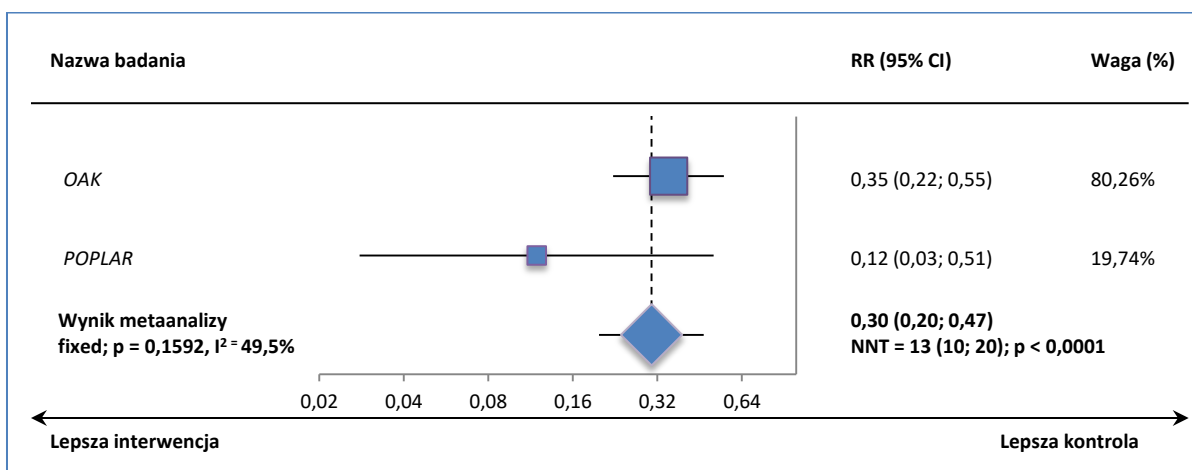
Wykres 81. Metaanaliza ryzyka wystąpienia nudności; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.



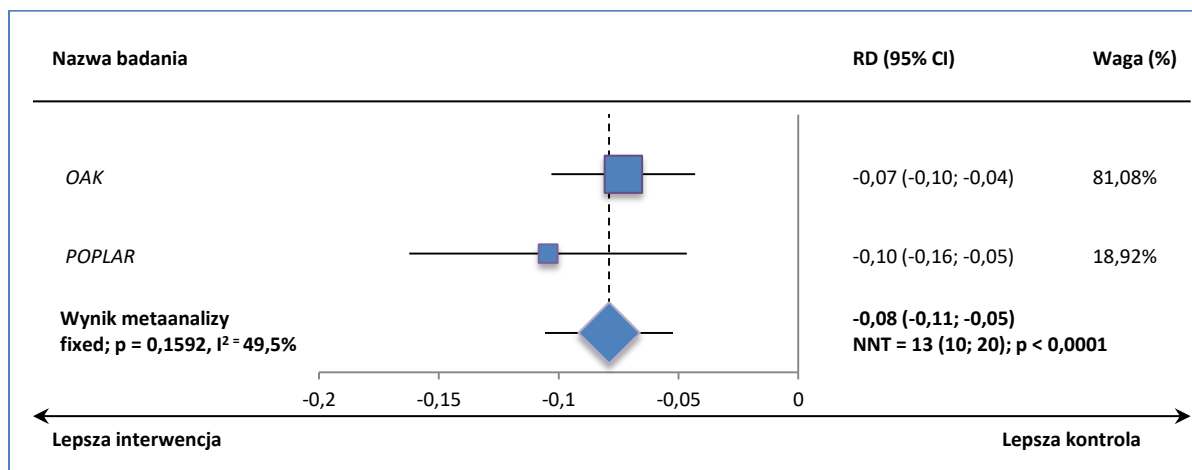
Wykres 82. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia nudności; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.



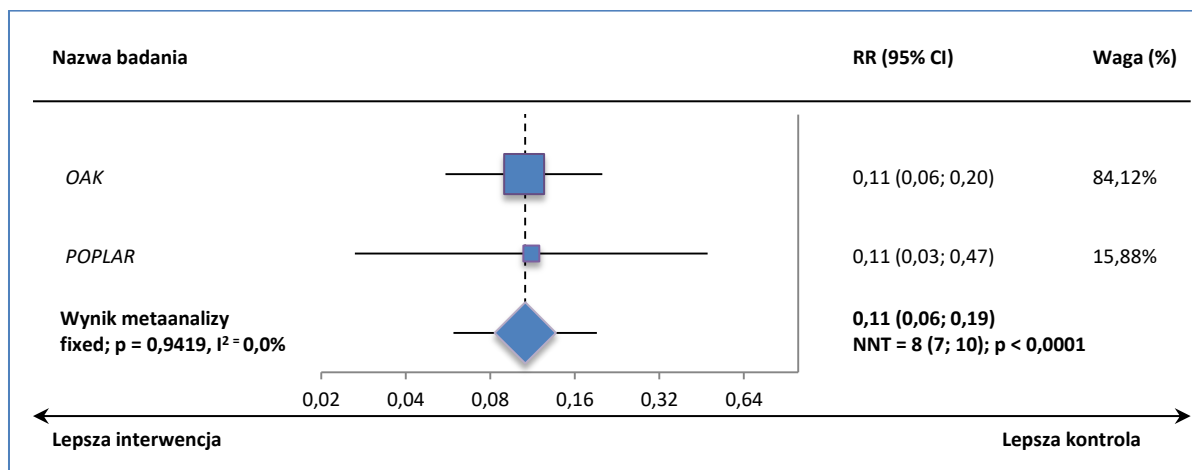
Wykres 83. Metaanaliza ryzyka wystąpienia neuropatii obwodowej; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.



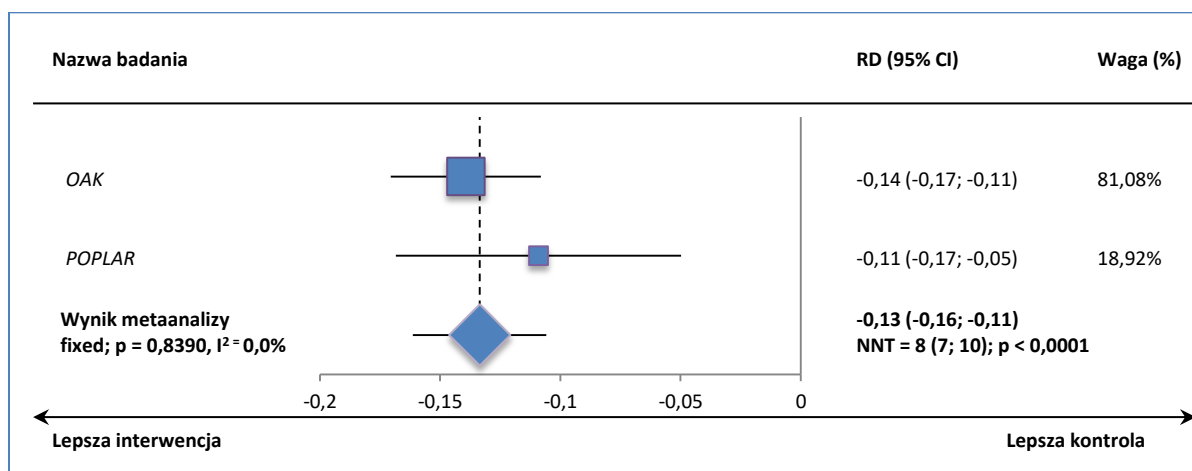
Wykres 84. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia neuropatii obwodowej; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.



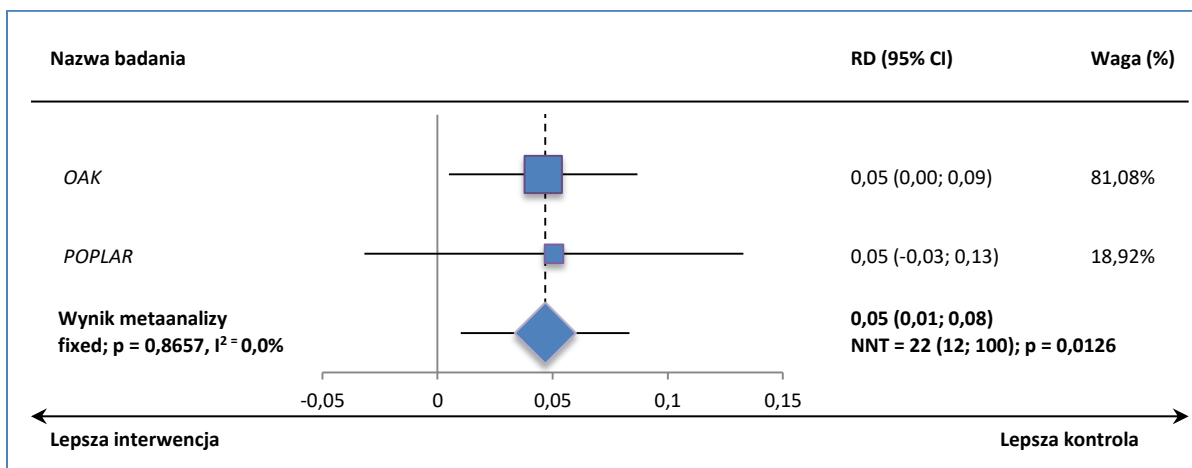
Wykres 85. Metaanaliza ryzyka wystąpienia neutropenii; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.



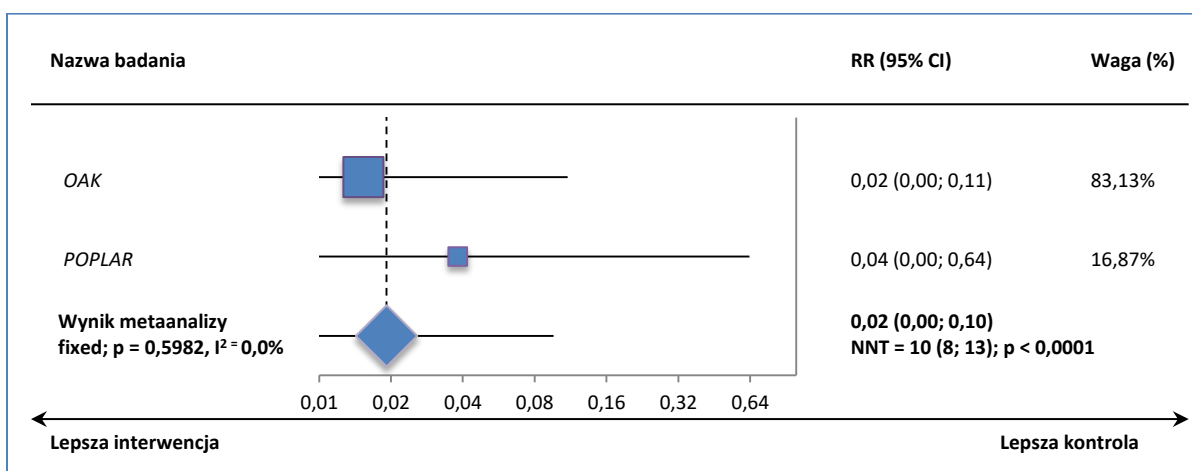
Wykres 86. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia neutropenii; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.



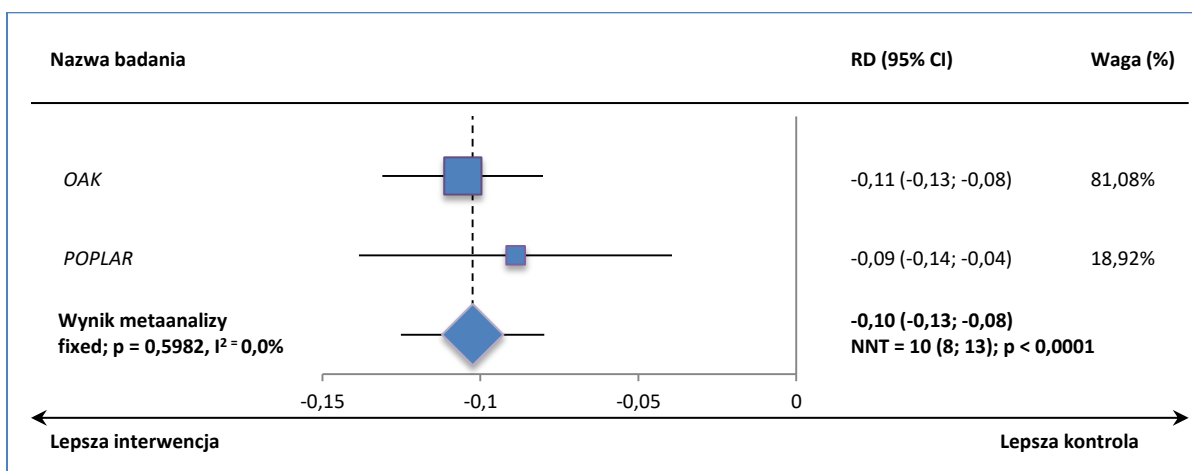
Wykres 90. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia gorączki; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.



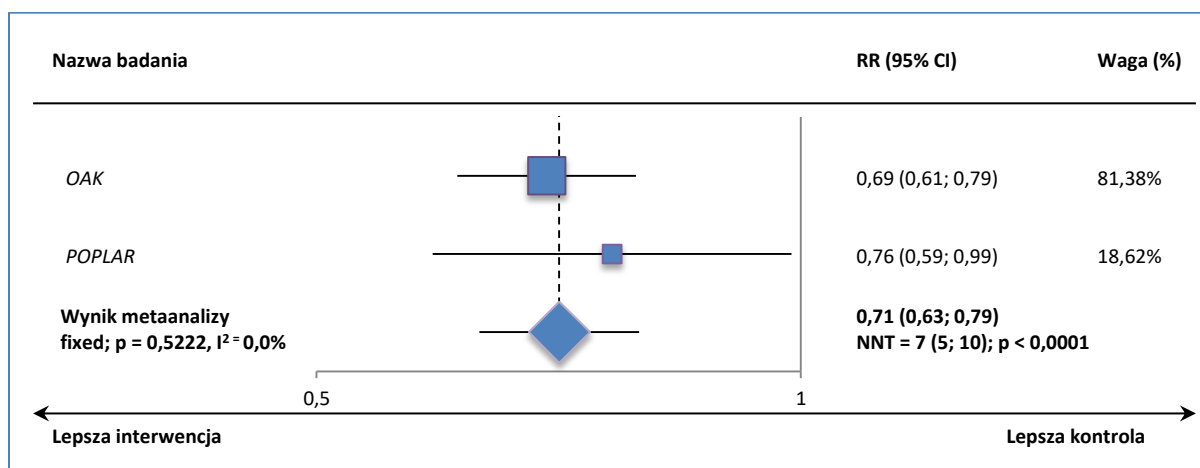
Wykres 91. Metaanaliza ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.



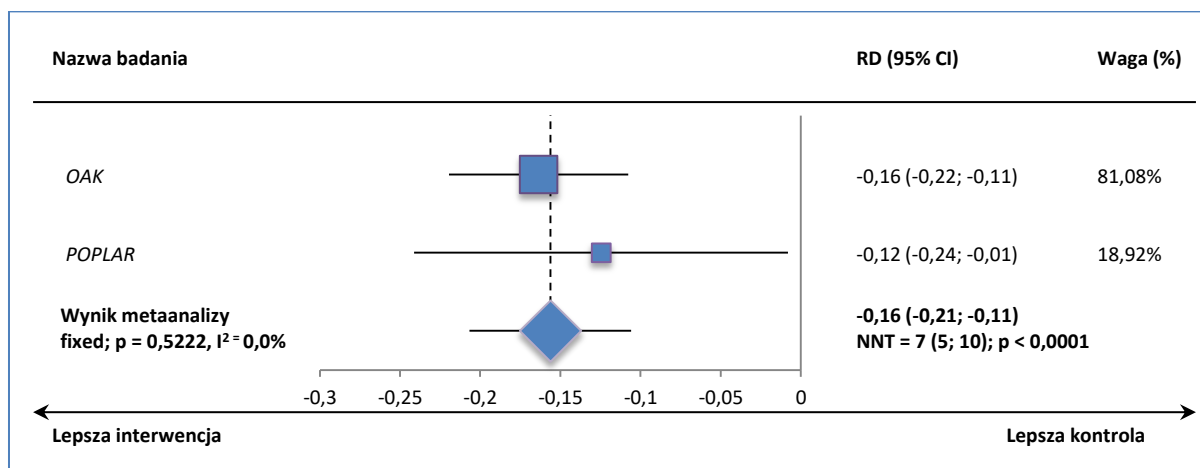
Wykres 92. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej; ATEZO vs DOC; badanie OAK i POPLAR.



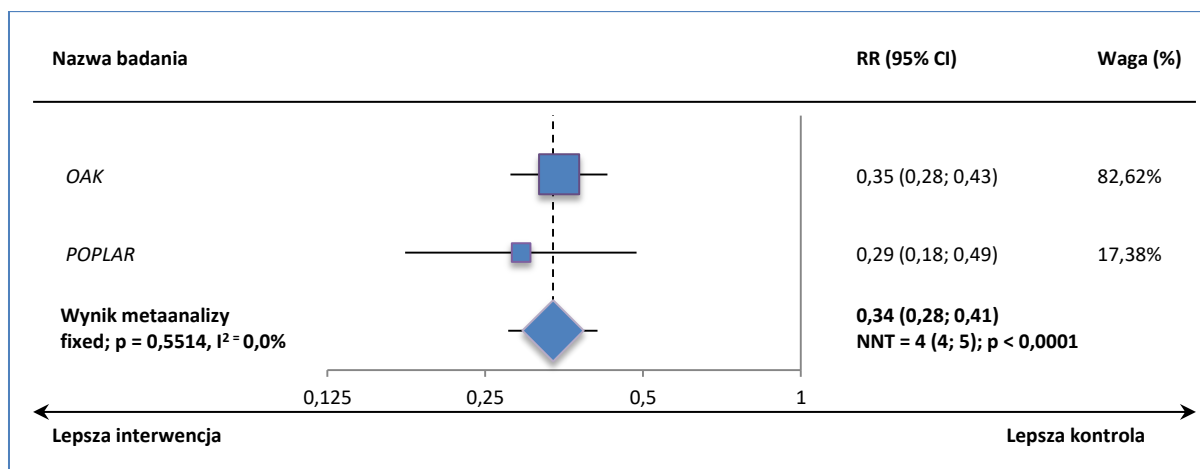
Wykres 93. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AEs o nasileniu 3-4 stopnia ogółem; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.



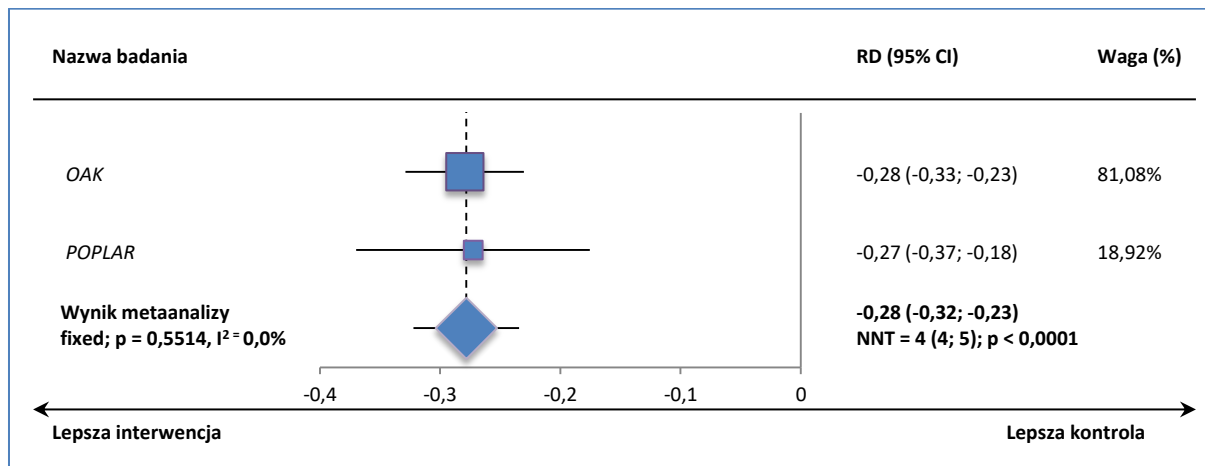
Wykres 94. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia AEs o nasileniu 3-4 stopnia ogółem; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.



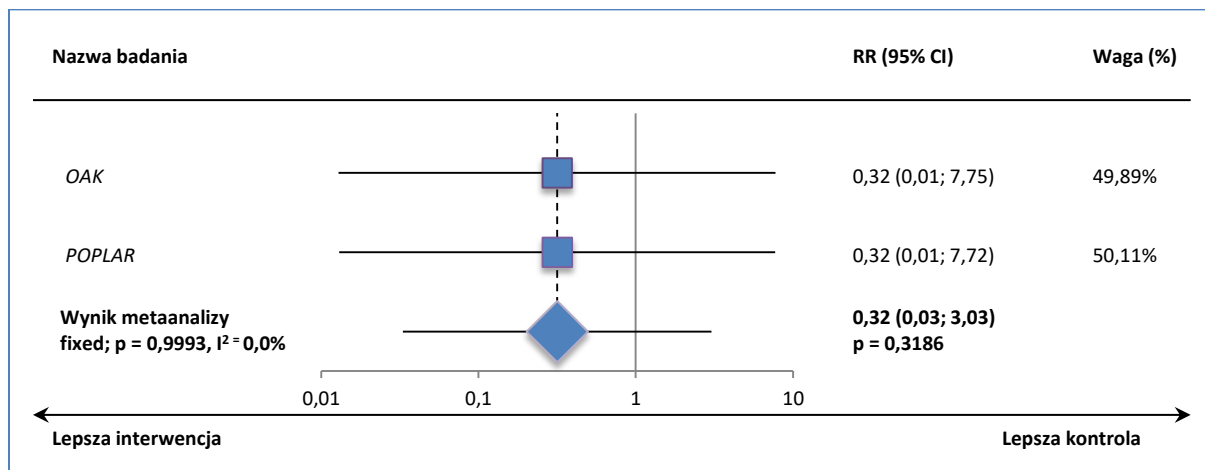
Wykres 95. Metaanaliza ryzyka wystąpienia TRAEs o nasileniu 3-4 stopnia; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.



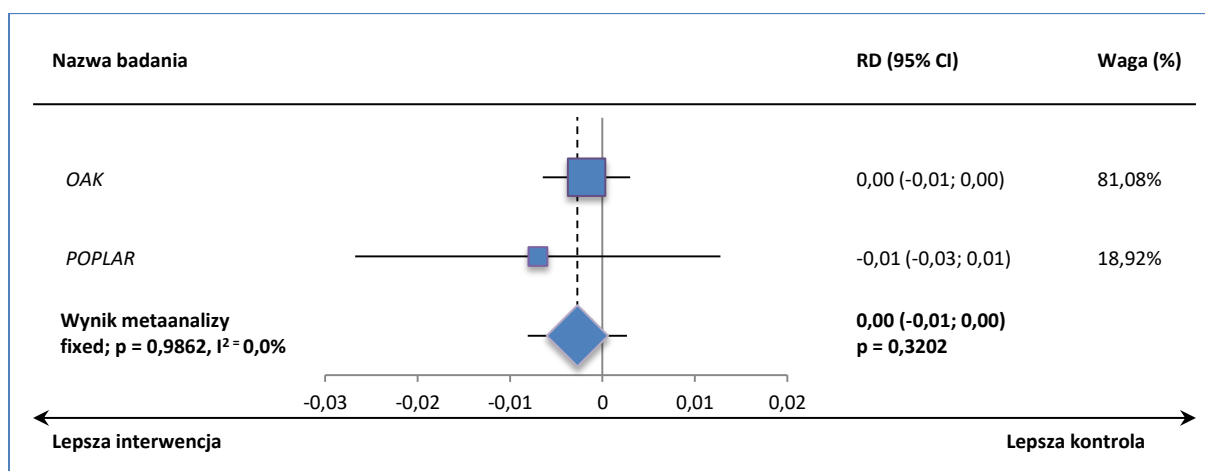
Wykres 96. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia TRAEs o nasileniu 3-4 stopnia; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.



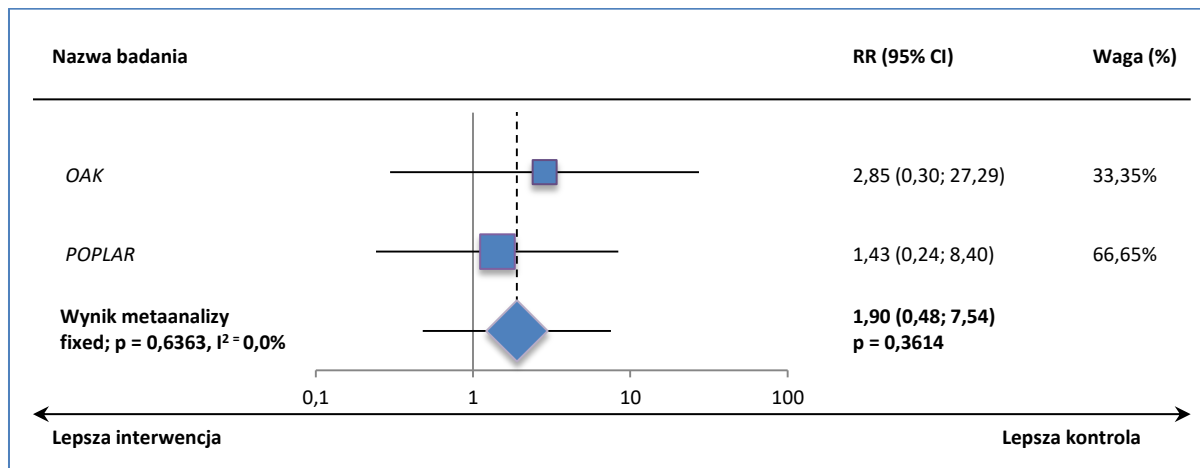
Wykres 97. Metaanaliza ryzyka wystąpienia łysienia 3-4 stopnia; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.



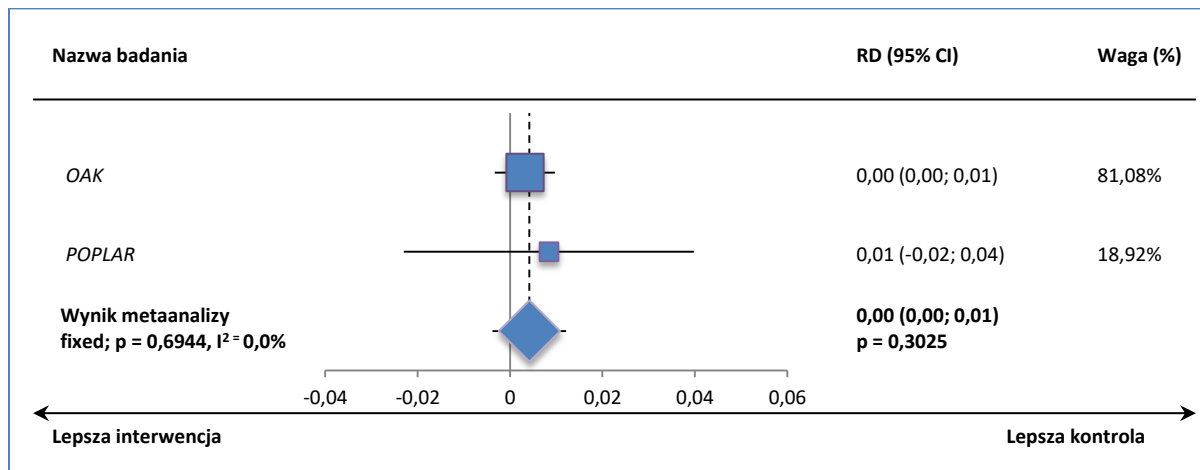
Wykres 98. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia łysienia 3-4 stopnia; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.



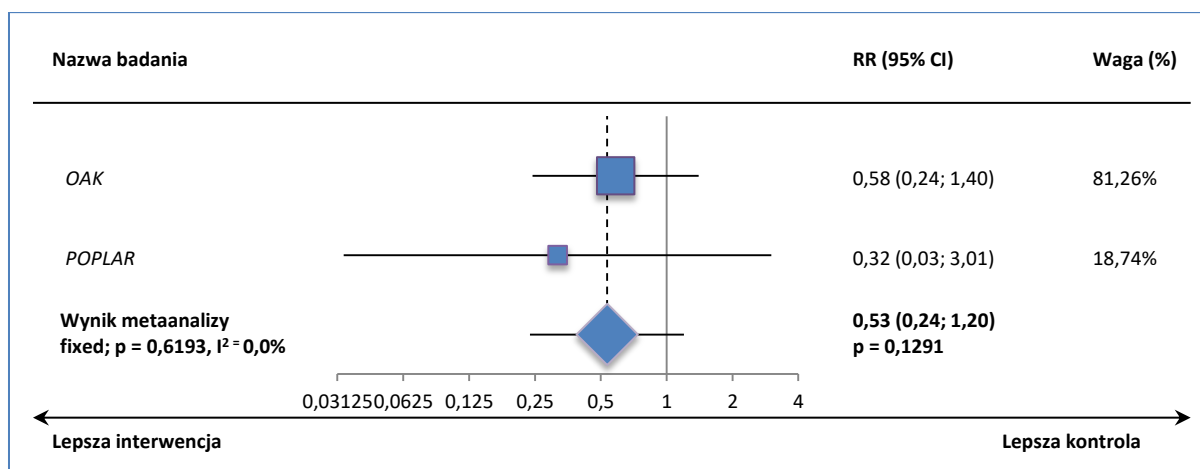
Wykres 99. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu stawów 3-4 stopnia; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.



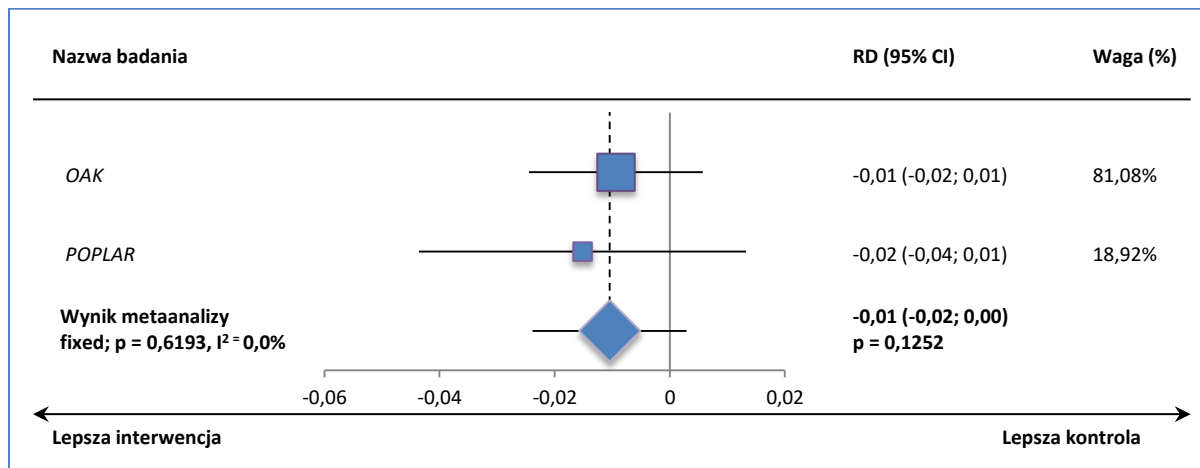
Wykres 100. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia bólu stawów 3-4 stopnia; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.



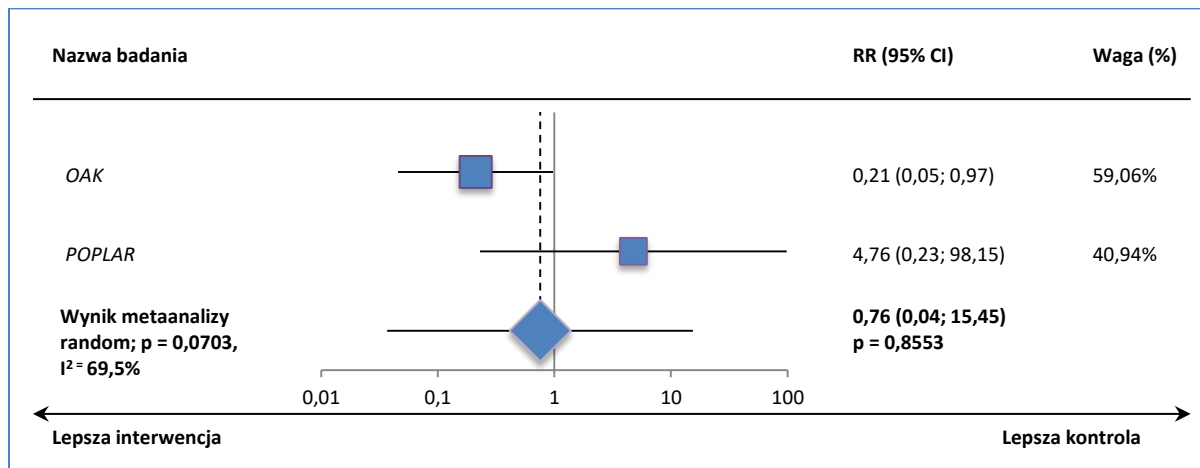
Wykres 101. Metaanaliza ryzyka wystąpienia astenii 3-4 stopnia; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.



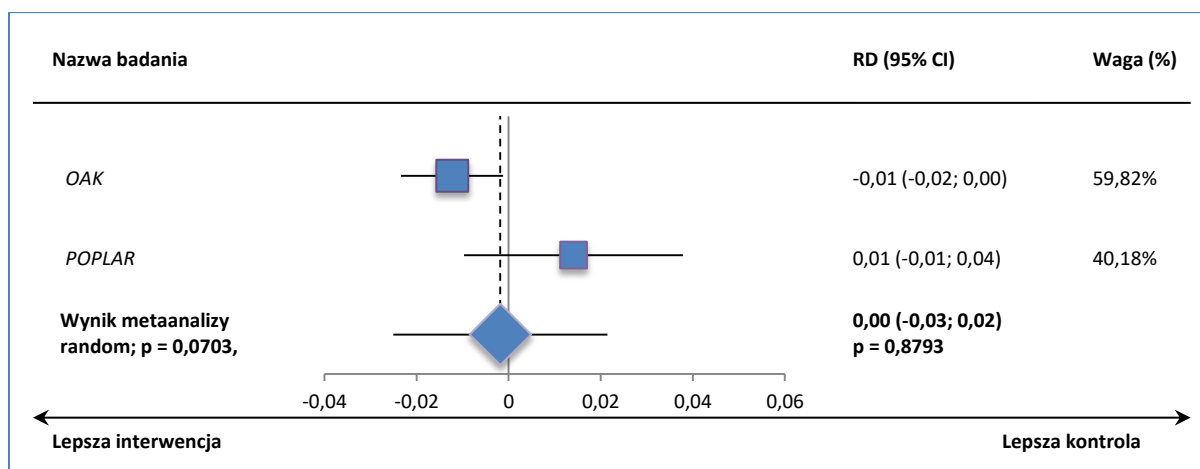
Wykres 102. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia astenii 3-4 stopnia; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.



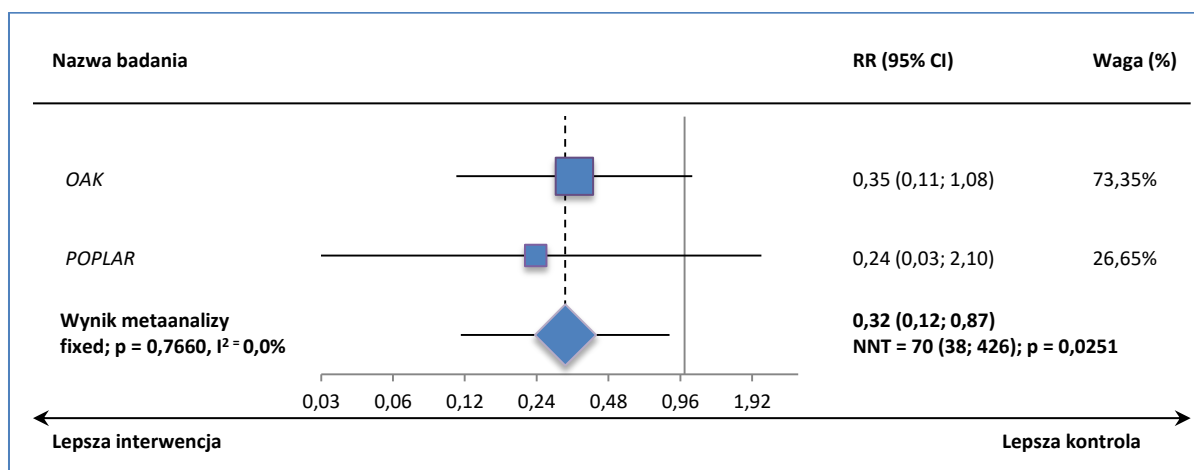
Wykres 103. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zmniejszonego apetytu 3-4 stopnia; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.



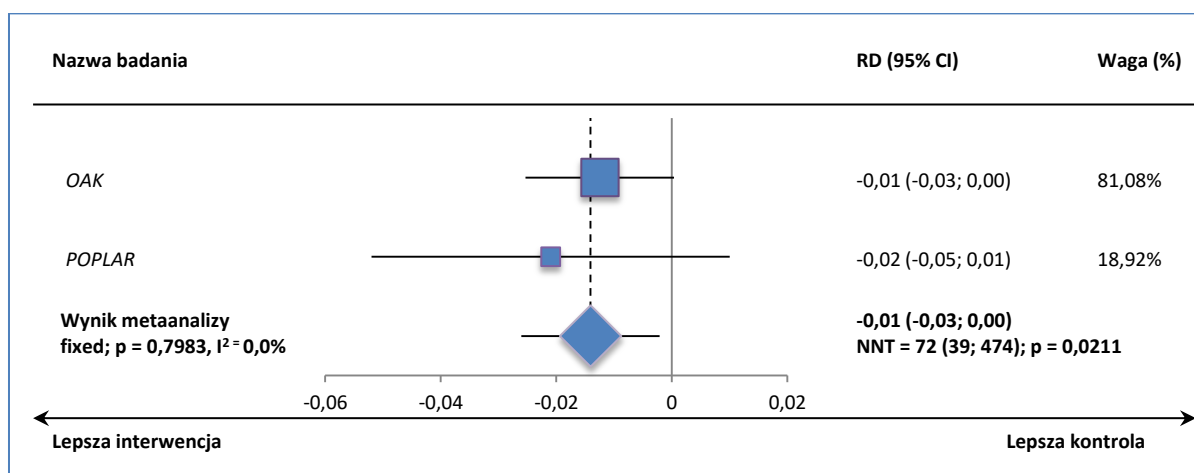
Wykres 104. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zmniejszonego apetytu 3-4 stopnia; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.



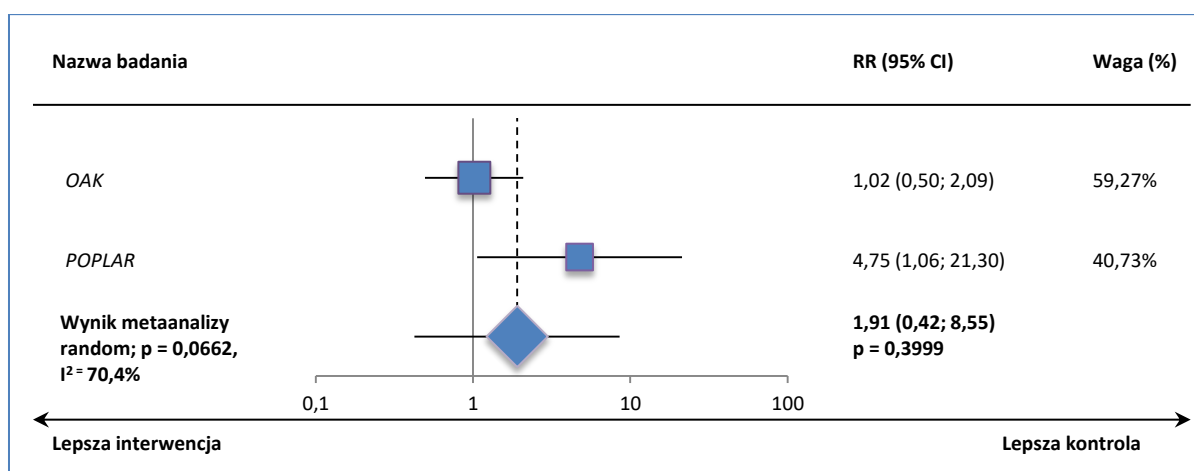
Wykres 105. Metaanaliza ryzyka wystąpienia biegunki 3-4 stopnia; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.



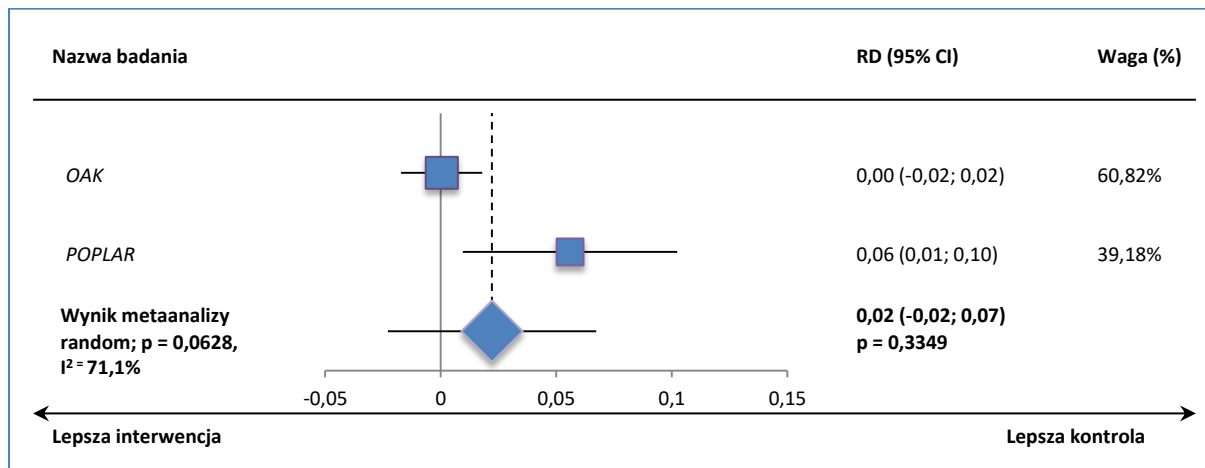
Wykres 106. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia biegunki 3-4 stopnia; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.



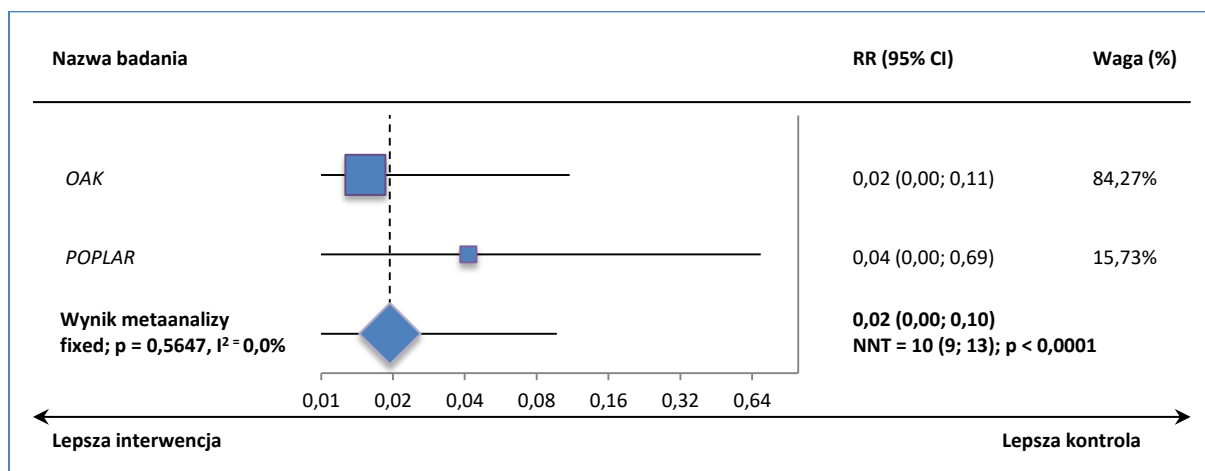
Wykres 107. Metaanaliza ryzyka wystąpienia duszności 3-4 stopnia; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.



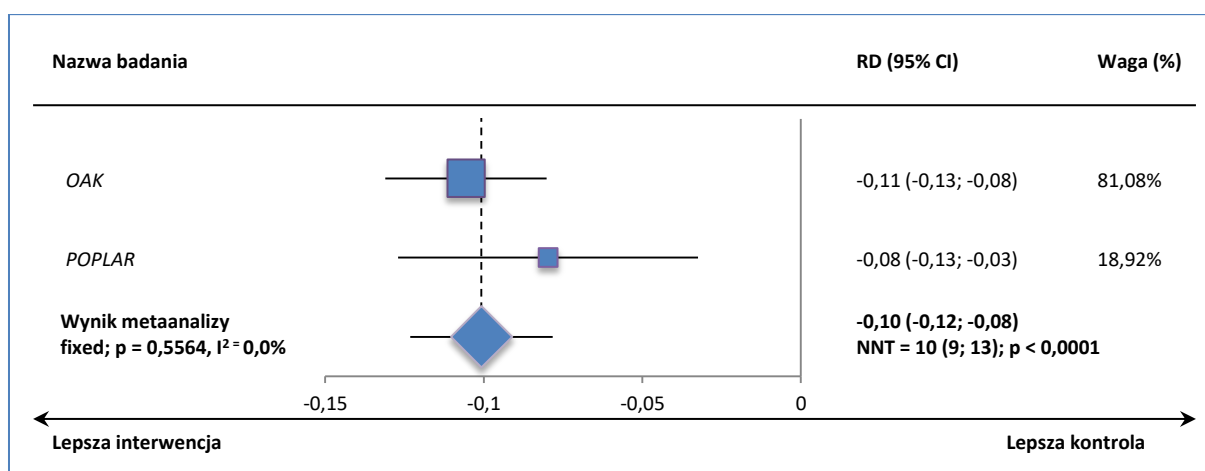
Wykres 108. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia duszności 3-4 stopnia; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.



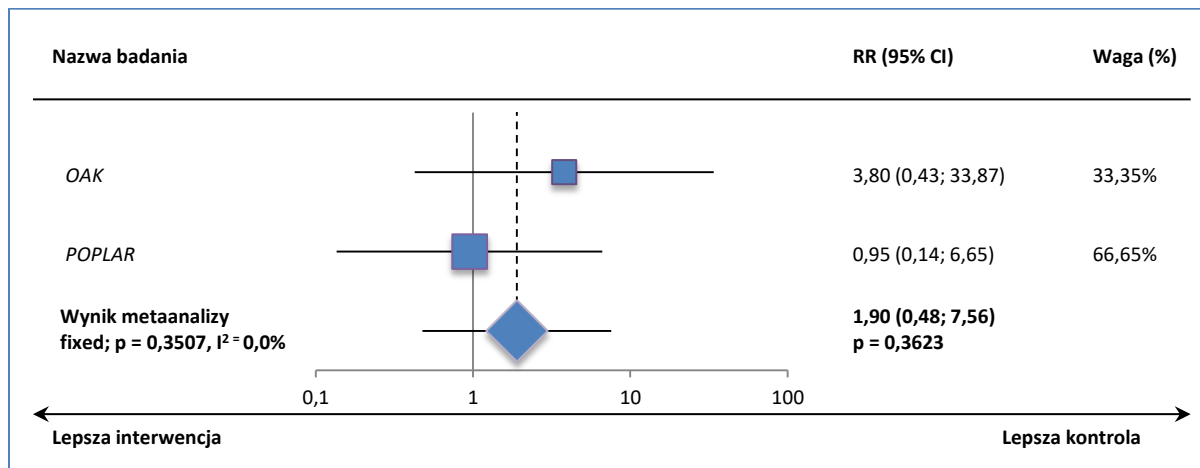
Wykres 109. Metaanaliza ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej 3-4 stopnia; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.



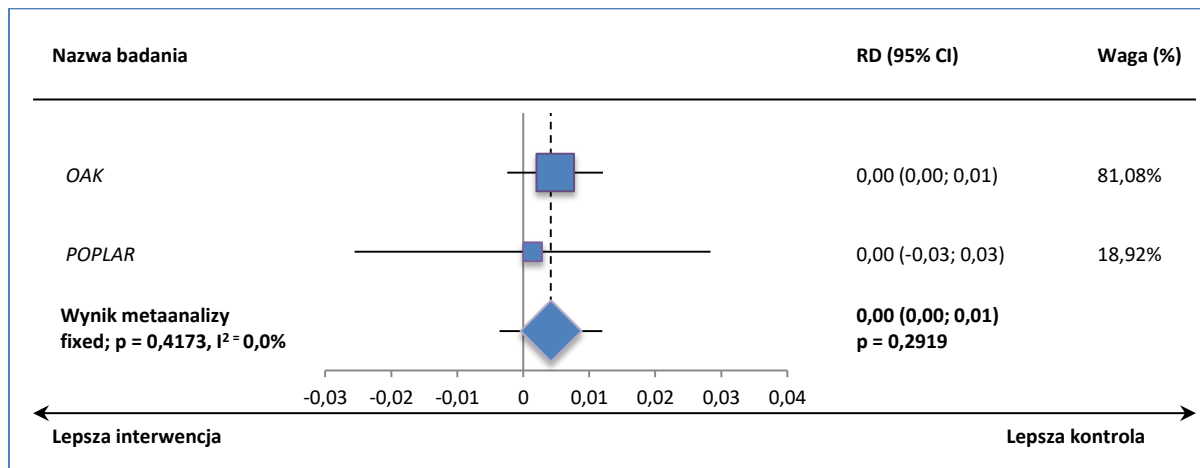
Wykres 110. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej 3-4 stopnia; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.



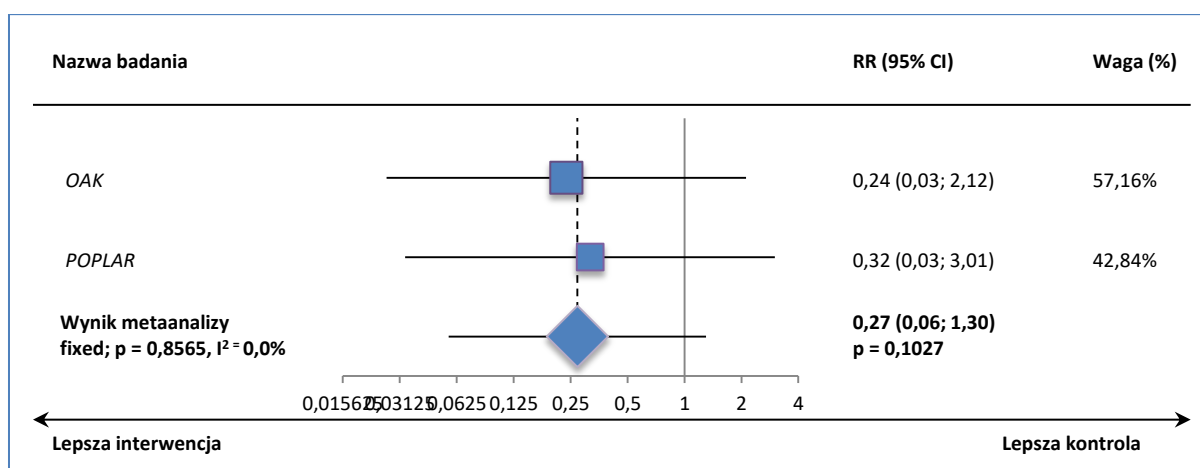
Wykres 111. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu mięśniowo-szkieletowego 3-4 stopnia; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.



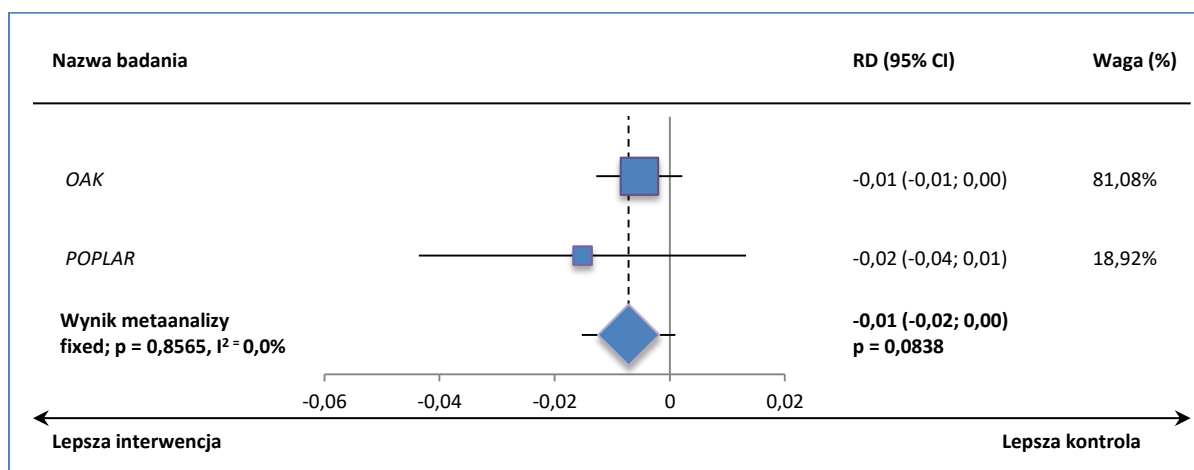
Wykres 112. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia bólu mięśniowo-szkieletowego 3-4 stopnia; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.



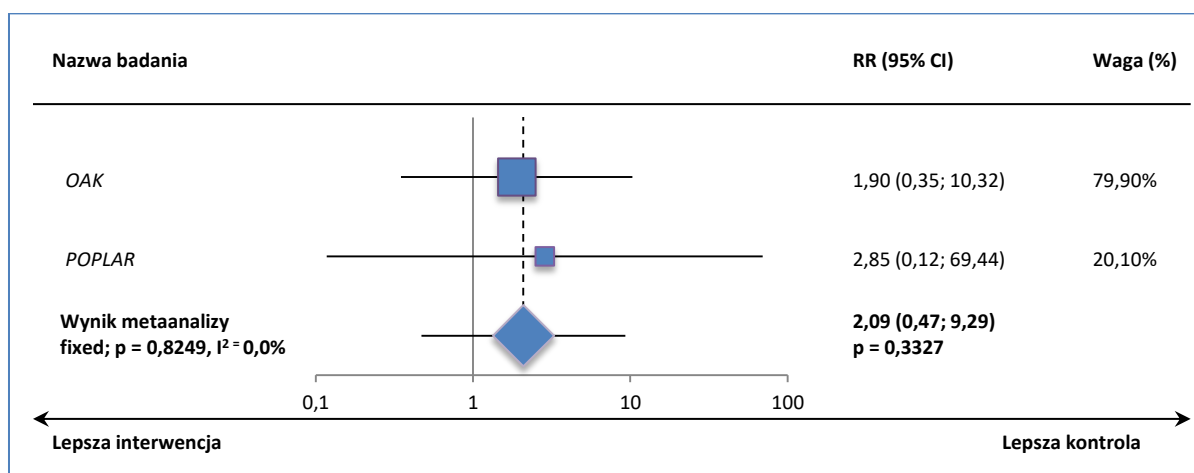
Wykres 113. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu mięśni 3-4 stopnia; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.



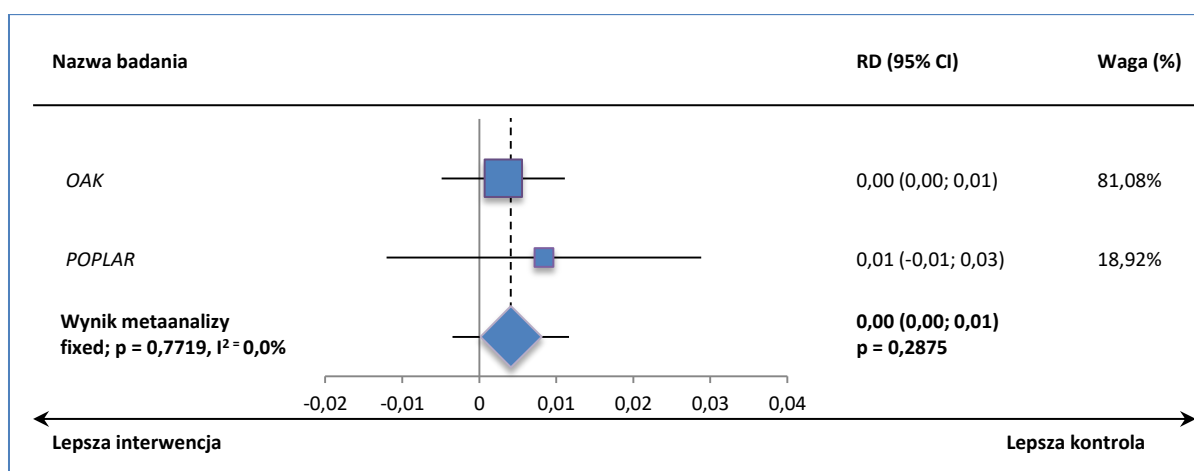
Wykres 114. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia bólu mięśni 3-4 stopnia; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.



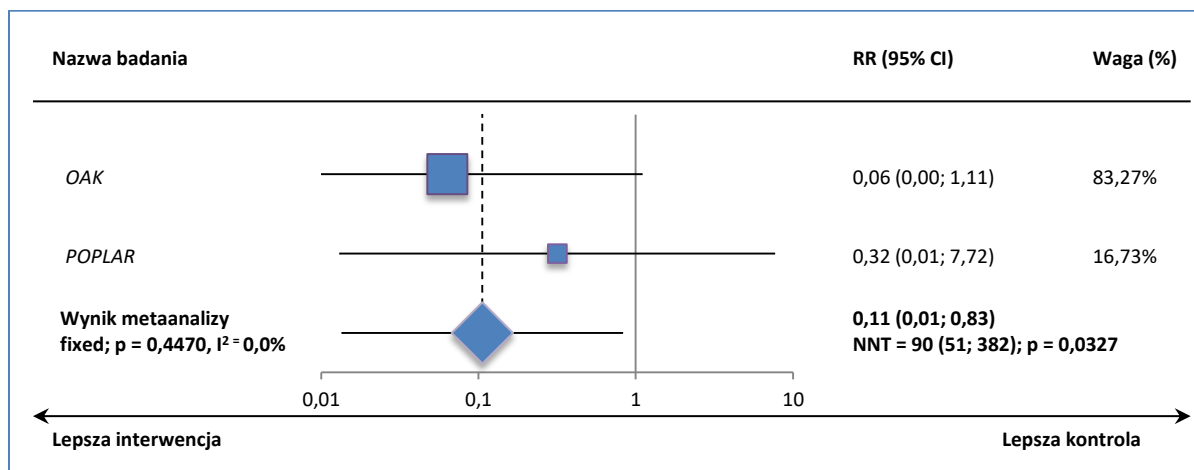
Wykres 115. Metaanaliza ryzyka wystąpienia nudności 3-4 stopnia; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.



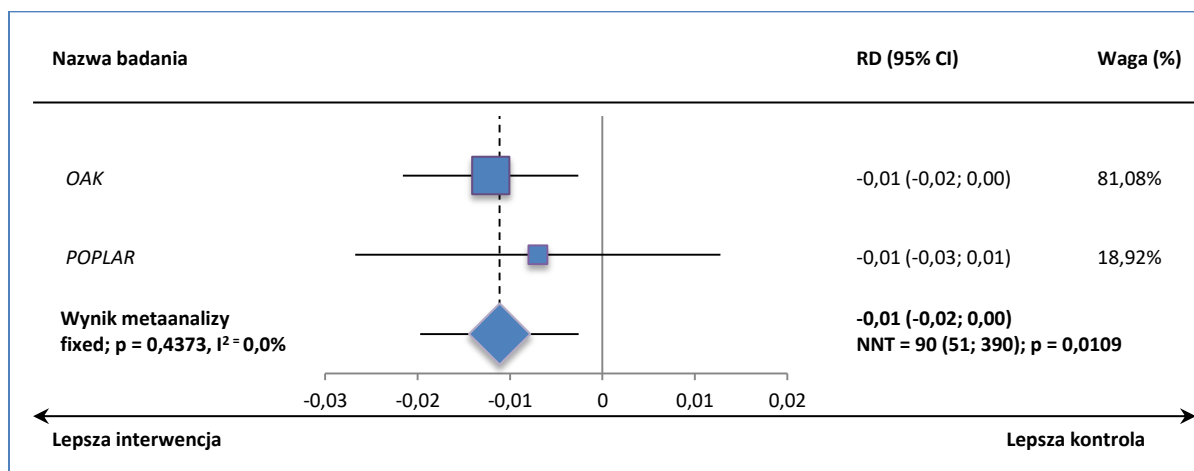
Wykres 116. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia nudności 3-4 stopnia; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.



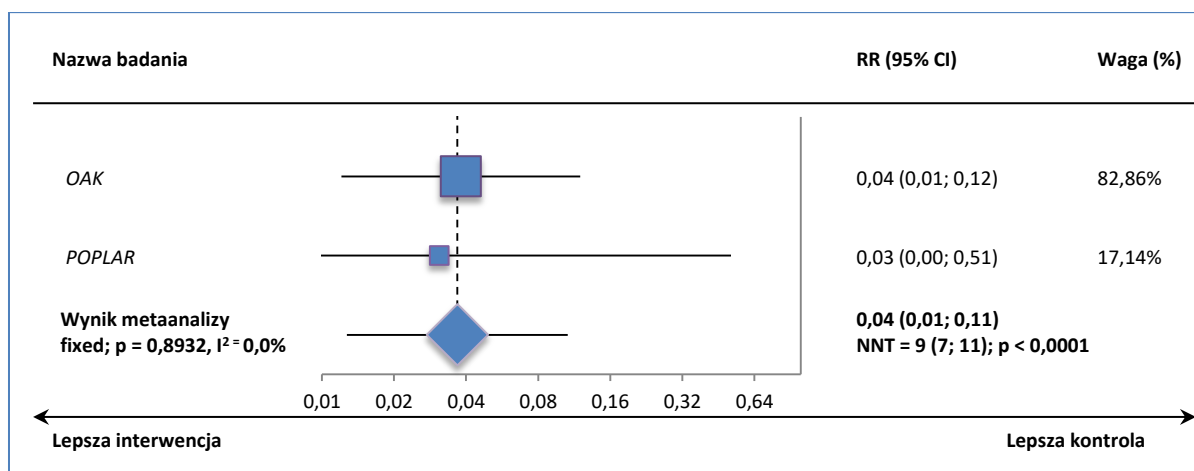
Wykres 117. Metaanaliza ryzyka wystąpienia neuropatii obwodowej 3-4 stopnia; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.



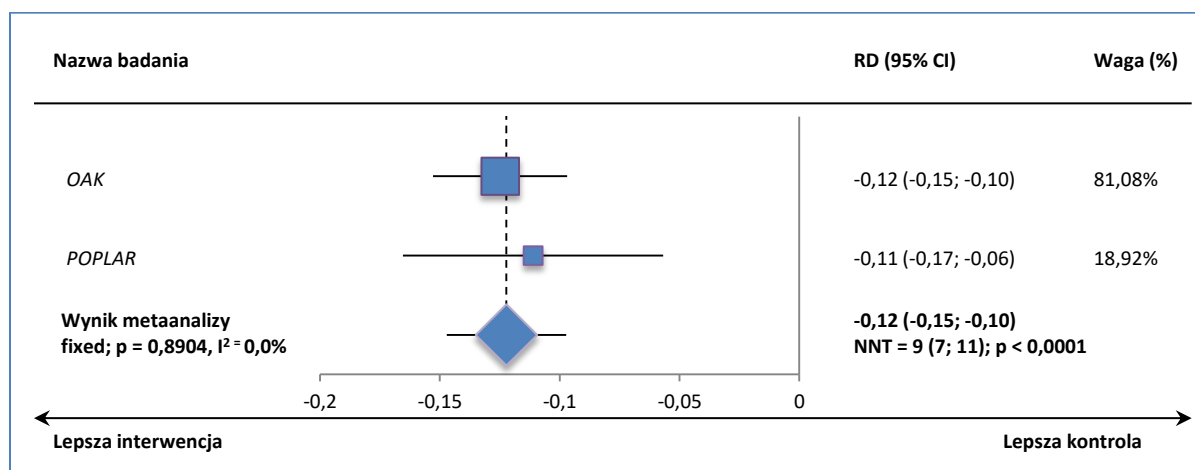
Wykres 118. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia neuropatii obwodowej 3-4 stopnia; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.



Wykres 119. Metaanaliza ryzyka wystąpienia neutropenii 3-4 stopnia; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.



Wykres 120. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia neutropenii 3-4 stopnia; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.



15.2 Atezolizumab vs docetaksel – dodatkowe dane z doniesień konferencyjnych

Tabela 53. Dodatkowe dane z doniesień konferencyjnych; ATEZO vs DOC; badanie OAK.

Źródło	Cel / przedmiot oceny	Najważniejsze wyniki	Wnioski																																																																															
Cortinovis 2017a, Gadgeel 2017	Analiza wyników badania OAK w dodatkowych subpopulacjach.	<u>Data odcięcia danych: 07.07.2016 (analiza pierwotna – min. okres obserwacji 19 mies.)</u> Analiza OS w podziale wg podtypu histologicznego NDRP i stopnia ekspresji PD-L1:	W badaniu OAK wykazano poprawę istotną klinicznie w populacji ITT, z uwzględnieniem podgrup wyodrębnionych względem podtypu histologicznego, niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1.																																																																															
		<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Populacja</th> <th colspan="2">ATEZO</th> <th colspan="2">DOC</th> <th rowspan="2">HR (95% CI)</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>Mediana [mies.]</th> <th>N</th> <th>Mediana [mies.]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6"><u>Subpopulacja non-sq</u></td> </tr> <tr> <td>TC3 or IC3</td> <td>49</td> <td>22,5</td> <td>47</td> <td>8,7</td> <td>0,35 (0,21; 0,61)</td> </tr> <tr> <td>TC2/3 or IC2/3</td> <td>89</td> <td>18,7</td> <td>99</td> <td>11,3</td> <td>0,61 (0,42; 0,88)</td> </tr> <tr> <td>TC1/2/3 or IC1/2/3</td> <td>171</td> <td>17,6</td> <td>162</td> <td>11,3</td> <td>0,72 (0,55; 0,95)</td> </tr> <tr> <td>TC0 and IC0</td> <td>140</td> <td>14,0</td> <td>150</td> <td>11,2</td> <td>0,75 (0,57; 1,00)</td> </tr> <tr> <td>non-sq ogółem</td> <td>313</td> <td>15,6</td> <td>315</td> <td>11,2</td> <td>0,73 (0,60; 0,89)</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><u>Subpopulacja sq</u></td> </tr> <tr> <td>TC3 or IC3</td> <td>23</td> <td>17,5</td> <td>18</td> <td>11,6</td> <td>0,57 (0,27; 1,20)</td> </tr> <tr> <td>TC2/3 or IC2/3</td> <td>40</td> <td>10,4</td> <td>37</td> <td>9,7</td> <td>0,76 (0,45; 1,29)</td> </tr> <tr> <td>TC1/2/3 or IC1/2/3</td> <td>70</td> <td>9,9</td> <td>60</td> <td>8,7</td> <td>0,71 (0,48; 1,06)</td> </tr> <tr> <td>TC0 and IC0</td> <td>40</td> <td>7,6</td> <td>49</td> <td>7,1</td> <td>0,82 (0,51; 1,32)</td> </tr> <tr> <td>sq ogółem</td> <td>112</td> <td>8,9</td> <td>110</td> <td>7,7</td> <td>0,73 (0,54; 0,98)</td> </tr> </tbody> </table>		Populacja	ATEZO		DOC		HR (95% CI)	N	Mediana [mies.]	N	Mediana [mies.]	<u>Subpopulacja non-sq</u>						TC3 or IC3	49	22,5	47	8,7	0,35 (0,21; 0,61)	TC2/3 or IC2/3	89	18,7	99	11,3	0,61 (0,42; 0,88)	TC1/2/3 or IC1/2/3	171	17,6	162	11,3	0,72 (0,55; 0,95)	TC0 and IC0	140	14,0	150	11,2	0,75 (0,57; 1,00)	non-sq ogółem	313	15,6	315	11,2	0,73 (0,60; 0,89)	<u>Subpopulacja sq</u>						TC3 or IC3	23	17,5	18	11,6	0,57 (0,27; 1,20)	TC2/3 or IC2/3	40	10,4	37	9,7	0,76 (0,45; 1,29)	TC1/2/3 or IC1/2/3	70	9,9	60	8,7	0,71 (0,48; 1,06)	TC0 and IC0	40	7,6	49	7,1	0,82 (0,51; 1,32)	sq ogółem	112	8,9
Populacja	ATEZO		DOC		HR (95% CI)																																																																													
	N	Mediana [mies.]	N	Mediana [mies.]																																																																														
<u>Subpopulacja non-sq</u>																																																																																		
TC3 or IC3	49	22,5	47	8,7	0,35 (0,21; 0,61)																																																																													
TC2/3 or IC2/3	89	18,7	99	11,3	0,61 (0,42; 0,88)																																																																													
TC1/2/3 or IC1/2/3	171	17,6	162	11,3	0,72 (0,55; 0,95)																																																																													
TC0 and IC0	140	14,0	150	11,2	0,75 (0,57; 1,00)																																																																													
non-sq ogółem	313	15,6	315	11,2	0,73 (0,60; 0,89)																																																																													
<u>Subpopulacja sq</u>																																																																																		
TC3 or IC3	23	17,5	18	11,6	0,57 (0,27; 1,20)																																																																													
TC2/3 or IC2/3	40	10,4	37	9,7	0,76 (0,45; 1,29)																																																																													
TC1/2/3 or IC1/2/3	70	9,9	60	8,7	0,71 (0,48; 1,06)																																																																													
TC0 and IC0	40	7,6	49	7,1	0,82 (0,51; 1,32)																																																																													
sq ogółem	112	8,9	110	7,7	0,73 (0,54; 0,98)																																																																													
Gandara 2017	Ocena korzyści klinicznej z kontynuacji leczenia ATEZO po progresji choroby.	<u>Data odcięcia danych: 07.07.2016 (analiza pierwotna – min. okres obserwacji 19 mies.)</u> <ul style="list-style-type: none"> Na 332 chorych w grupie ATEZO, u których doszło do progresji choroby (PD) 168 (51%) kontynuowało leczenie ATEZO. U 7% z nich (12/168) obserwowano następnie odpowiedź ze strony zmian docelowych (tj. $\geq 30\%$ redukcję od momentu wystąpienia PD); 49% (83/168) uzyskało SD (największa zmiana pomiędzy +20% a -30%). Czas OS mierzony od pierwszego wystąpienia PD wg RECIST (wersja 1.1): 	Kontynuacja leczenia ATEZO po progresji związana była wysoką częstością uzyskiwania stabilizacji lub redukcji docelowych zmian nowotworowych, mediana OS po PD przekraczała rok czasu, a profil bezpieczeństwa był stabilny – wszystko to świadczy o korzyści z kontynuacji leczenia, spójnej z wydłużeniem przeżycia po progresji.																																																																															
		<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">ATEZO</th> <th colspan="2">DOC</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>Mediana (95% CI) [mies.]</th> <th>N</th> <th>Mediana (95% CI) [mies.]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pacjenci z PD wg RECIST</td> <td>332</td> <td>8,6 (7,0; 9,9)</td> <td>290</td> <td>6,4 (5,3; 7,6)</td> </tr> <tr> <td colspan="5"><u>Wyniki leczenia po PD, w zależności od przyjętego postępowania:</u></td> </tr> <tr> <td>ATEZO (kontynuacja)</td> <td>168</td> <td>12,7 (9,3; 14,9)</td> <td>0</td> <td>–</td> </tr> <tr> <td>Inne leczenie przeciwnowotworowe</td> <td>94</td> <td>8,8 (6,0; 12,1)</td> <td>167</td> <td>9,6 (7,9; 11,8)</td> </tr> <tr> <td>Inne leczenie niebędące immunoterapią</td> <td>87</td> <td>8,7 (6,0; 11,8)</td> <td>102</td> <td>7,5 (6,0; 8,2)</td> </tr> <tr> <td>Immunoterapia</td> <td>7</td> <td>NE (4,7; NE)</td> <td>65</td> <td>17,3 (13,9; 19,6)</td> </tr> <tr> <td>Brak leczenia przeciwnowotworowego</td> <td>70</td> <td>2,2 (1,9; 3,4)</td> <td>123</td> <td>3,7 (2,7; 4,0)</td> </tr> </tbody> </table>			ATEZO		DOC		N	Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	Pacjenci z PD wg RECIST	332	8,6 (7,0; 9,9)	290	6,4 (5,3; 7,6)	<u>Wyniki leczenia po PD, w zależności od przyjętego postępowania:</u>					ATEZO (kontynuacja)	168	12,7 (9,3; 14,9)	0	–	Inne leczenie przeciwnowotworowe	94	8,8 (6,0; 12,1)	167	9,6 (7,9; 11,8)	Inne leczenie niebędące immunoterapią	87	8,7 (6,0; 11,8)	102	7,5 (6,0; 8,2)	Immunoterapia	7	NE (4,7; NE)	65	17,3 (13,9; 19,6)	Brak leczenia przeciwnowotworowego	70	2,2 (1,9; 3,4)	123	3,7 (2,7; 4,0)																																			
	ATEZO		DOC																																																																															
	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]																																																																														
Pacjenci z PD wg RECIST	332	8,6 (7,0; 9,9)	290	6,4 (5,3; 7,6)																																																																														
<u>Wyniki leczenia po PD, w zależności od przyjętego postępowania:</u>																																																																																		
ATEZO (kontynuacja)	168	12,7 (9,3; 14,9)	0	–																																																																														
Inne leczenie przeciwnowotworowe	94	8,8 (6,0; 12,1)	167	9,6 (7,9; 11,8)																																																																														
Inne leczenie niebędące immunoterapią	87	8,7 (6,0; 11,8)	102	7,5 (6,0; 8,2)																																																																														
Immunoterapia	7	NE (4,7; NE)	65	17,3 (13,9; 19,6)																																																																														
Brak leczenia przeciwnowotworowego	70	2,2 (1,9; 3,4)	123	3,7 (2,7; 4,0)																																																																														

Źródło	Cel / przedmiot oceny	Najważniejsze wyniki	Wnioski
--------	-----------------------	----------------------	---------

de Marinis 2017a, de Marinis 2017b

- Weryfikacja hipotezy, że poprawa przeżycia u leczonych ATEZO nie jest ograniczona do pacjentów uzyskujących ORR wg RECIST (wersja 1.1).
- Prezentacja wyników skuteczności i bezpieczeństwa w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na najlepszą uzyskaną odpowiedź na leczenie (BOR) wg RECIST (wersja 1.1).

Data odciążenia danych: 07.07.2016 (analiza pierwotna – min. okres obserwacji 19 mies.)

- Analiza OS w podziale na subpopulacje względem najlepszej uzyskanej odpowiedzi (BOR) wg RECIST (wersja 1.1):

Populacja	ATEZO			DOC			HR (95% CI)
	N	K-M OS w 18 mies.	Mediana (95% CI) [mies.]	N	K-M OS w 18 mies.	Mediana (95% CI) [mies.]	
ITT	425	40%	13,8 (11,8; 15,7)	425	27%	9,6 (8,6; 11,2)	0,73 (0,62; 0,87)
Subpopulacje wg BOR*:							
CR/PR	58	82%	NE (NE; NE)	57	54%	20,0 (15,9; NE)	0,32 (0,16; 0,63)
StD	150	50%	17,6 (15,7; 20,2)	177	35%	13,0 (11,5; 14,7)	0,70 (0,53; 0,92)
PD	187	23%	7,3 (6,7; 9,4)	117	12%	6,4 (5,6; 7,3)	0,72 (0,56; 0,93)
Subpopulacje wg BOR i podtypu histologicznego*:							
non-sq CR/PR	bd.	bd.	NR	bd.	bd.	20,0	0,23 (bd.)†
non-sq StD	bd.	bd.	18,7	bd.	bd.	14,0	0,71 (bd.)†
non-sq PD	bd.	bd.	8,9	bd.	bd.	6,4	0,69 (bd.) †
non-sq ogółem	bd.	bd.	15,6	bd.	bd.	11,2	0,73 (bd.) †
sq CR/PR	bd.	bd.	23,3	bd.	bd.	NR	0,64 (bd.) †
sq StD	bd.	bd.	12,8	bd.	bd.	10,3	0,66 (bd.) †
sq PD	bd.	bd.	6,7	bd.	bd.	6,3	0,88 (bd.) †
sq ogółem	bd.	bd.	8,9	bd.	bd.	7,7	0,73 (bd.) †

* z analizy subpopulacji wykluczono pacjentów, u których BOR nie była możliwa do oceny lub bez wyniku oceny (N = 104);

† przedziały ufności przedstawiono na wykresie.

- Ocena czasu do odpowiedzi (TTR) i czasu trwania odpowiedzi (DoR):

Wynik w podgrupie CR/PR	ATEZO N = 58	DOC N = 57
Mediana TTR (95% CI) [mies.]	2,8 (2,7; 2,8)	2,8 (1,6; 3,1)
Odpowiedź w okresie 6 mies., n (%)	53 (91%)	48 (84%)
Odpowiedź w okresie 9 mies., n (%)	54 (93%)	55 (96%)
Mediana DoR (95% CI) [mies.]	16,3 (10,0; NE)	6,2 (4,9; 7,6)

- Profil bezpieczeństwa atezolizumabu w podziale na subpopulacje BOR:

Oceniane AE, n (%)	CR/PR N = 58	SD N = 150	PD N = 187
AEs wszystkich stopni nasilenia			
Bez względu na przyczynę	58 (100%)	145 (97%)	172 (92%)
Związane z leczeniem	49 (84%)	103 (69%)	107 (57%)
AEs 3-4 stopnia			
Bez względu na przyczynę	31 (53%)	60 (40%)	56 (30%)
Związane z leczeniem	17 (29%)	29 (19%)	20 (11%)
AEs 5 stopnia	0	3 (2%)	0
AEs 5 stopnia związane z leczeniem	0	0	0
AEs prowadzące do wycofania leczenia	8 (14%)	14 (9%)	7 (4%)
AEs prowadzące do wstrzymania leczenia	32 (55%)	49 (33%)	30 (16%)

- Poprawa OS u leczonych ATEZO była obserwowana niezależnie od uzyskania odpowiedzi wg RECIST (v1.1).
- Pacjenci z CR/PR leczenia ATEZO uzyskiwali największą poprawę OS oraz redukcję ryzyka zgonu o >2/3 w porównaniu z chorymi z CR/PR leczonymi DOC.
- W subpopulacjach chorych, u których doszło tylko do stabilizacji choroby (SD) lub progresji (PD) również doszło do poprawy OS w grupie ATEZO vs DOC, co wskazuje, że korzyść kliniczną z ATEZO uzyskują również chorzy, u których nie stwierdzono obiektywnej odpowiedzi.
- Czas do wystąpienia odpowiedzi był zbliżony w grupach ATEZO i DOC. Mediana DOR była dłuższa w grupie ATEZO.
- ATEZO był dobrze tolerowany, niezależnie od uzyskanej BOR. Większa częstość AEs w podgrupie CR/PR jest spójna z wyższą ekspozycją na ATEZO (większa liczba dawek) w tej subpopulacji.

Źródło	Cel / przedmiot oceny	Najważniejsze wyniki	Wnioski																																																																																
von Pawel 2017a, von Pawel 2017b	<ul style="list-style-type: none"> Ocena korzyści ze stosowania ATEZO u pacjentów, u których wystąpiły bądź nie wystąpiły immunologiczne AEs (irAEs). Ocena wpływu systemowych kortykosteroidów, stosowanych w leczeniu irAEs na skuteczność ATEZO. 	<p>Data odcięcia danych: 07.07.2016 (analiza pierwotna – min. okres obserwacji 19 mies.)</p> <ul style="list-style-type: none"> Analiza OS w zależności od występowania irAEs: <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Interwencja</th> <th>Pacjenci z irAEs</th> <th>Pacjenci bez irAEs</th> <th rowspan="2">HR (95% CI)</th> <th rowspan="2">HR t-d Cox* (95% CI)</th> </tr> <tr> <th>Mediana (95% CI) [mies.]</th> <th>Mediana (95% CI) [mies.]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">Analiza dla szerokiej definicji irAE:</td> </tr> <tr> <td>ATEZO</td> <td>20,7 (15,9; 23,5)</td> <td>10,6 (9,4; 13,5)</td> <td>0,56 (0,42; 0,73)</td> <td>0,80 (0,60; 1,05)</td> </tr> <tr> <td>DOC</td> <td>11,6 (9,7; 14,0)</td> <td>8,8 (8,1; 10,9)</td> <td>0,67 (0,51; 0,87)</td> <td>0,76 (0,59; 0,99)</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Analiza dla wąskiej definicji irAE†:</td> </tr> <tr> <td>ATEZO</td> <td>20,9 (15,9; NE)</td> <td>12,3 (10,0; 14,1)</td> <td>0,56 (0,39; 0,82)</td> <td>0,80 (0,55; 1,12)</td> </tr> <tr> <td>DOC</td> <td>9,4 (6,4; 12,8)</td> <td>9,7 (8,7; 11,5)</td> <td>1,28 (0,75; 2,19)</td> <td>1,49 (0,87; 2,55)</td> </tr> </tbody> </table> <p>* wynik analizy czaso-zależnej Cox'a, korygującej tzw. <i>survivor bias</i> (chorzy przeżywający dłużej mogą być bardziej narażeni na wystąpienie irAE); † wykluczono irAEs takie jak biegunka, zapalenie żółtaczki i hiperglikemia, które mogą występować także na tle innym niż immunologiczne.</p> Analiza PFS w zależności od występowania irAEs: <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Interwencja</th> <th>Pacjenci z irAEs</th> <th>Pacjenci bez irAEs</th> <th rowspan="2">HR (95% CI)</th> <th rowspan="2">HR t-d Cox* (95% CI)</th> </tr> <tr> <th>Mediana (95% CI) [mies.]</th> <th>Mediana (95% CI) [mies.]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">Analiza dla szerokiej definicji irAE:</td> </tr> <tr> <td>ATEZO</td> <td>5,4 (4,2; 8,8)</td> <td>2,3 (1,6; 2,8)</td> <td>0,56 (0,45; 0,71)</td> <td>0,98 (0,76; 1,26)</td> </tr> <tr> <td>DOC</td> <td>4,8 (4,0; 5,6)</td> <td>3,6 (2,9; 4,2)</td> <td>0,71 (0,57; 0,89)</td> <td>0,95 (0,75; 1,19)</td> </tr> </tbody> </table> <p>* wynik analizy czaso-zależnej Cox'a, korygującej tzw. <i>survivor bias</i> (chorzy przeżywający dłużej mogą być bardziej narażeni na wystąpienie irAE).</p> Odpowiedź na ATEZO (ORR) w zależności od występowania irAEs, n (%): <table border="1"> <thead> <tr> <th>BOR</th> <th>Pacjenci z irAEs N = 130</th> <th>Pacjenci bez irAEs N = 292</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ORR</td> <td>29 (22,3%)</td> <td>29 (9,9%)</td> </tr> <tr> <td>CR</td> <td>2 (1,5%)</td> <td>4 (1,4%)</td> </tr> <tr> <td>PR</td> <td>27 (20,8%)</td> <td>25 (8,6%)</td> </tr> <tr> <td>StD</td> <td>56 (43,1%)</td> <td>94 (32,2%)</td> </tr> <tr> <td>PD</td> <td>43 (33,1%)</td> <td>144 (49,3%)</td> </tr> <tr> <td>Inne*</td> <td>2 (1,5%)</td> <td>25 (8,6%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>* odpowiedź niemożliwa do oceny lub bd.</p> 	Interwencja	Pacjenci z irAEs	Pacjenci bez irAEs	HR (95% CI)	HR t-d Cox* (95% CI)	Mediana (95% CI) [mies.]	Mediana (95% CI) [mies.]	Analiza dla szerokiej definicji irAE:					ATEZO	20,7 (15,9; 23,5)	10,6 (9,4; 13,5)	0,56 (0,42; 0,73)	0,80 (0,60; 1,05)	DOC	11,6 (9,7; 14,0)	8,8 (8,1; 10,9)	0,67 (0,51; 0,87)	0,76 (0,59; 0,99)	Analiza dla wąskiej definicji irAE†:					ATEZO	20,9 (15,9; NE)	12,3 (10,0; 14,1)	0,56 (0,39; 0,82)	0,80 (0,55; 1,12)	DOC	9,4 (6,4; 12,8)	9,7 (8,7; 11,5)	1,28 (0,75; 2,19)	1,49 (0,87; 2,55)	Interwencja	Pacjenci z irAEs	Pacjenci bez irAEs	HR (95% CI)	HR t-d Cox* (95% CI)	Mediana (95% CI) [mies.]	Mediana (95% CI) [mies.]	Analiza dla szerokiej definicji irAE:					ATEZO	5,4 (4,2; 8,8)	2,3 (1,6; 2,8)	0,56 (0,45; 0,71)	0,98 (0,76; 1,26)	DOC	4,8 (4,0; 5,6)	3,6 (2,9; 4,2)	0,71 (0,57; 0,89)	0,95 (0,75; 1,19)	BOR	Pacjenci z irAEs N = 130	Pacjenci bez irAEs N = 292	ORR	29 (22,3%)	29 (9,9%)	CR	2 (1,5%)	4 (1,4%)	PR	27 (20,8%)	25 (8,6%)	StD	56 (43,1%)	94 (32,2%)	PD	43 (33,1%)	144 (49,3%)	Inne*	2 (1,5%)	25 (8,6%)	<ul style="list-style-type: none"> irAEs u chorych leczonych ATEZO były w większości zdarzeniami o łagodnym nasileniu; tylko nieliczni pacjenci wymagali podania kortykosteroidów. Występowanie irAEs nie miało ujemnego wpływu na skuteczność ATEZO: analiza czaso-zależna wykazała trend w kierunku lepszego OS u chorych z irAEs vs bez irAEs leczonych ATEZO, a PSF nie był związany z występowaniem irAEs w żadnej z grup badania. Wyniki oceny wpływu stosowania kortykosteroidów na skuteczność ATEZO u chorych z irAEs, z uwagi na małą próbkę i czynniki zakłócające, są trudne do interpretacji.
Interwencja	Pacjenci z irAEs	Pacjenci bez irAEs		HR (95% CI)	HR t-d Cox* (95% CI)																																																																														
	Mediana (95% CI) [mies.]	Mediana (95% CI) [mies.]																																																																																	
Analiza dla szerokiej definicji irAE:																																																																																			
ATEZO	20,7 (15,9; 23,5)	10,6 (9,4; 13,5)	0,56 (0,42; 0,73)	0,80 (0,60; 1,05)																																																																															
DOC	11,6 (9,7; 14,0)	8,8 (8,1; 10,9)	0,67 (0,51; 0,87)	0,76 (0,59; 0,99)																																																																															
Analiza dla wąskiej definicji irAE†:																																																																																			
ATEZO	20,9 (15,9; NE)	12,3 (10,0; 14,1)	0,56 (0,39; 0,82)	0,80 (0,55; 1,12)																																																																															
DOC	9,4 (6,4; 12,8)	9,7 (8,7; 11,5)	1,28 (0,75; 2,19)	1,49 (0,87; 2,55)																																																																															
Interwencja	Pacjenci z irAEs	Pacjenci bez irAEs	HR (95% CI)	HR t-d Cox* (95% CI)																																																																															
	Mediana (95% CI) [mies.]	Mediana (95% CI) [mies.]																																																																																	
Analiza dla szerokiej definicji irAE:																																																																																			
ATEZO	5,4 (4,2; 8,8)	2,3 (1,6; 2,8)	0,56 (0,45; 0,71)	0,98 (0,76; 1,26)																																																																															
DOC	4,8 (4,0; 5,6)	3,6 (2,9; 4,2)	0,71 (0,57; 0,89)	0,95 (0,75; 1,19)																																																																															
BOR	Pacjenci z irAEs N = 130	Pacjenci bez irAEs N = 292																																																																																	
ORR	29 (22,3%)	29 (9,9%)																																																																																	
CR	2 (1,5%)	4 (1,4%)																																																																																	
PR	27 (20,8%)	25 (8,6%)																																																																																	
StD	56 (43,1%)	94 (32,2%)																																																																																	
PD	43 (33,1%)	144 (49,3%)																																																																																	
Inne*	2 (1,5%)	25 (8,6%)																																																																																	
	<ul style="list-style-type: none"> Kortykosteroidy w celu leczenia irAEs otrzymało 24 (5,7%) pacjentów w grupie ATEZO; OS było nieznacznie lepsze u pacjentów, którzy nie otrzymali w porównaniu do pacjentów, którzy otrzymali leczenie kortykosteroidami; PFS i ORR były zbliżone w tych grupach chorych. 																																																																																		

Tabela 54. Dodatkowe dane z doniesień konferencyjnych; ATEZO vs DOC; badanie POPLAR.

Źródło	Cel / przedmiot oceny	Najważniejsze wyniki	Wnioski																																																																	
Artal-Cortes 2017	Ocena nieklasycznych wzorców odpowiedzi na ATEZO (ocena wg immune-modified RECIST) oraz skuteczności kontynuacji leczenia ATEZO po wystąpieniu progresji (PD wg RECIST v1.1).	<p><u>Data odcięcia danych: 01.12.2015 (analiza zaktualizowana – min. okres obserwacji 20 mies.)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Na 144 pacjentów w grupie ATEZO: <ul style="list-style-type: none"> ORR wg imRECIST uzyskało 17% z nich, a wg RECIST – 15%; kontrolę choroby (CR+PR+PD) wg imRECIST uzyskało 65% z nich, a wg RECIST – 52%; mediana PFS wynosiła 4,3 mies. wg imRECIST i 2,7 mies. wg RECIST. W grupie ATEZO 61 pacjentów kontynuowało leczenie ATEZO po progresji; wśród nich: <ul style="list-style-type: none"> 8% uzyskało następnie ≥ 30% redukcją zmian docelowych od momentu wystąpienia PD; u 74% największa zmiana wielkości zmian nowotworowych pozostawała w zakresie +20% do -30%. Wyniki oceny OS po progresji, w obu ramionach badania: <table border="1"> <thead> <tr> <th>Pacjenci leczeni po PD wg RECIST v1.1</th> <th>N</th> <th>Mediana OS mierzonego od pierwszej PD wg RECIST v1.1</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pacjenci z grupy ATEZO kontynuujący ATEZO</td> <td>61</td> <td>11,8 mies.</td> </tr> <tr> <td>Pacjenci z grupy ATEZO otrzymujący po PD inną terapię przeciwnowotworową (poza protokołem badania)</td> <td>30</td> <td>9,2 mies.</td> </tr> <tr> <td>Pacjenci z grupy DOC otrzymujący po PD inną terapię przeciwnowotworową (poza protokołem badania)</td> <td>46</td> <td>9,7 mies.</td> </tr> </tbody> </table>	Pacjenci leczeni po PD wg RECIST v1.1	N	Mediana OS mierzonego od pierwszej PD wg RECIST v1.1	Pacjenci z grupy ATEZO kontynuujący ATEZO	61	11,8 mies.	Pacjenci z grupy ATEZO otrzymujący po PD inną terapię przeciwnowotworową (poza protokołem badania)	30	9,2 mies.	Pacjenci z grupy DOC otrzymujący po PD inną terapię przeciwnowotworową (poza protokołem badania)	46	9,7 mies.	<ul style="list-style-type: none"> Zwiększone odsetki ORR i PFS w ocenie wg imRECIST w porównaniu do wyników oceny wg RECIST u pacjentów leczonych ATEZO wskazuje na użyteczność stosowania kryteriów imRECIST w ocenie skuteczności ATEZO oraz innych immunoterapii przeciwnowotworowych. 82% pacjentów kontynuujących ATEZO po PD uzyskało stabilizację choroby (≤ 20% zmiana) lub redukcją wielkości docelowych zmian nowotworowych. Blisko roczna mediana OS u pacjentów kontynuujących ATEZO w porównaniu do pacjentów otrzymujących po progresji inne rodzaje leczenia wskazuje, że korzyść ze stosowania ATEZO utrzymuje się pomimo wystąpienia progresji choroby. 																																																					
Pacjenci leczeni po PD wg RECIST v1.1	N	Mediana OS mierzonego od pierwszej PD wg RECIST v1.1																																																																		
Pacjenci z grupy ATEZO kontynuujący ATEZO	61	11,8 mies.																																																																		
Pacjenci z grupy ATEZO otrzymujący po PD inną terapię przeciwnowotworową (poza protokołem badania)	30	9,2 mies.																																																																		
Pacjenci z grupy DOC otrzymujący po PD inną terapię przeciwnowotworową (poza protokołem badania)	46	9,7 mies.																																																																		
Mazieres 2017a, Mazieres 2017b	<ul style="list-style-type: none"> Analiza wyników badania POPLAR przy użyciu kryteriów imRECIST, jako alternatywnych kryteriów oceny wyników radiograficznych i skuteczności immunoterapii przeciwnowotworowych. Porównanie wzorców progresji i terapii otrzymywanych po progresji u chorych leczonych ATEZO vs DOC. Ocena stosunku korzyści do ryzyka kontynuacji leczenia ATEZO po progresji w wydłużonym okresie obserwacji (min. 20 mies.). 	<p><u>Data odcięcia danych: 08.05.2015 (analiza pierwotna – min. okres obserwacji 13 mies.)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ocena najlepszej uzyskanej odpowiedzi (BOR) w grupie ATEZO (N = 144) wg RECIST v1.1 vs imRECIST: <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">BOR*</th> <th colspan="2">Ocena wg RECIST v1.1</th> <th colspan="2">Ocena wg imRECIST</th> </tr> <tr> <th>n</th> <th>%</th> <th>n</th> <th>%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ORR (95% CI)</td> <td>22</td> <td>15% (9,8%; 22,2%)</td> <td>25</td> <td>17% (11,6%; 24,6%)</td> </tr> <tr> <td>CR</td> <td>1</td> <td>< 1%</td> <td>1</td> <td>< 1%</td> </tr> <tr> <td>PR</td> <td>21</td> <td>15%</td> <td>24</td> <td>17%</td> </tr> <tr> <td>StD</td> <td>53</td> <td>37%</td> <td>69</td> <td>48%</td> </tr> <tr> <td>CR + PR + StD</td> <td>75</td> <td>52%</td> <td>94</td> <td>65%</td> </tr> <tr> <td>PD</td> <td>59</td> <td>41%</td> <td>36</td> <td>25%</td> </tr> </tbody> </table> <p>* nie uwzględniono odpowiedzi niemożliwych do oceny lub brakujących (7% wg RECIST v1.1 i 10% wg imRECIST).</p> <ul style="list-style-type: none"> Ocena najlepszej uzyskanej odpowiedzi (BOR) w grupie ATEZO wg RECIST v1.1 vs imRECIST: <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Populacja</th> <th rowspan="2">N</th> <th colspan="2">Mediana PFS (95% CI)</th> </tr> <tr> <th>Ocena wg RECIST v1.1</th> <th>Ocena wg imRECIST</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ITT</td> <td>144</td> <td>2,7 (2,0; 4,1)</td> <td>4,3 (3,9; 7,0)</td> </tr> <tr> <td>TC3 or IC3</td> <td>24</td> <td>7,8 (2,7; 12,3)</td> <td>12,3 (7,8; 17,1)</td> </tr> <tr> <td>TC2/3 or IC2/3</td> <td>50</td> <td>3,4 (1,4; 6,9)</td> <td>7,8 (4,2; 12,0)</td> </tr> <tr> <td>TC1/2/3 or IC1/2/3</td> <td>93</td> <td>2,8 (2,6; 5,5)</td> <td>6,8 (4,1; 8,5)</td> </tr> <tr> <td>TC0 and IC0</td> <td>51</td> <td>1,7 (1,4; 4,2)</td> <td>4,1 (1,6; 4,4)</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> Wzorce progresji choroby, tj. progresja nowotworu w dotychczasowym lub nowym umiejscowieniu (lub w obu wymienionych lokalizacjach) były zbliżone w grupach ATEZO i DOC. Podobnie zasadniczo zbliżone 	BOR*	Ocena wg RECIST v1.1		Ocena wg imRECIST		n	%	n	%	ORR (95% CI)	22	15% (9,8%; 22,2%)	25	17% (11,6%; 24,6%)	CR	1	< 1%	1	< 1%	PR	21	15%	24	17%	StD	53	37%	69	48%	CR + PR + StD	75	52%	94	65%	PD	59	41%	36	25%	Populacja	N	Mediana PFS (95% CI)		Ocena wg RECIST v1.1	Ocena wg imRECIST	ITT	144	2,7 (2,0; 4,1)	4,3 (3,9; 7,0)	TC3 or IC3	24	7,8 (2,7; 12,3)	12,3 (7,8; 17,1)	TC2/3 or IC2/3	50	3,4 (1,4; 6,9)	7,8 (4,2; 12,0)	TC1/2/3 or IC1/2/3	93	2,8 (2,6; 5,5)	6,8 (4,1; 8,5)	TC0 and IC0	51	1,7 (1,4; 4,2)	4,1 (1,6; 4,4)	<ul style="list-style-type: none"> Mediana PFS i częstość uzyskiwania co najmniej choroby stabilnej w grupie ATEZO były wyższe przy zastosowaniu kryteriów imRECIST vs RECIST v1.1, co wskazuje na użyteczność stosowania kryteriów imRECIST w ocenie skuteczności immunoterapii przeciwnowotworowych i może lepiej odpowiadać korzyści z OS obserwowanej u leczonych ATEZO vs DOC w populacji ITT. Wzorce PD były ogółem zbliżone w grupach ATEZO i DOC. Wynik oceny skuteczności i bezpieczeństwa po PD wskazuje, że kontynuacja ATEZO po progresji charakteryzuje się dodatnim profilem korzyści do ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> u 45,9% chorych kontynuujących ATEZO po progresji nastąpiło zmniejszenie rozległości zmian docelowych w porównaniu do stanu w momencie wystąpienia PD; u chorych kontynuujących ATEZO po progresji mediana OS od momentu progresji wynosiła 11,8 mies., a przebieg krzywych przeżycia wskazuje, że
BOR*	Ocena wg RECIST v1.1			Ocena wg imRECIST																																																																
	n	%	n	%																																																																
ORR (95% CI)	22	15% (9,8%; 22,2%)	25	17% (11,6%; 24,6%)																																																																
CR	1	< 1%	1	< 1%																																																																
PR	21	15%	24	17%																																																																
StD	53	37%	69	48%																																																																
CR + PR + StD	75	52%	94	65%																																																																
PD	59	41%	36	25%																																																																
Populacja	N	Mediana PFS (95% CI)																																																																		
		Ocena wg RECIST v1.1	Ocena wg imRECIST																																																																	
ITT	144	2,7 (2,0; 4,1)	4,3 (3,9; 7,0)																																																																	
TC3 or IC3	24	7,8 (2,7; 12,3)	12,3 (7,8; 17,1)																																																																	
TC2/3 or IC2/3	50	3,4 (1,4; 6,9)	7,8 (4,2; 12,0)																																																																	
TC1/2/3 or IC1/2/3	93	2,8 (2,6; 5,5)	6,8 (4,1; 8,5)																																																																	
TC0 and IC0	51	1,7 (1,4; 4,2)	4,1 (1,6; 4,4)																																																																	

Źródło	Cel / przedmiot oceny	Najważniejsze wyniki	Wnioski																																																																																	
		<p>między ATEZO i DOC były wzorce progresji rozpatrywane w odniesieniu do poszczególnych narządów. W grupie DOC częściej obserwowano nowe zmiany w mózgu (13% vs 5% w grupie ATEZO), a w grupie ATEZO – nowe zmiany w płucach (28% vs 17% w grupie DOC).</p> <p>Data odciążenia danych: 01.12.2015 (analiza zaktualizowana – min. okres obserwacji 20 mies.)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Czas leczenia ATEZO kontynuowanego po progresji (N = 61): <table border="1"> <thead> <tr> <th>Czas trwania leczenia po pierwszej PD [mies.]</th> <th>n</th> <th>%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0 do < 3</td> <td>38</td> <td>62%</td> </tr> <tr> <td>≥ 3 do < 6</td> <td>11</td> <td>18%</td> </tr> <tr> <td>≥ 6 do < 12</td> <td>10</td> <td>16%</td> </tr> <tr> <td>≥ 12</td> <td>2</td> <td>3%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Mediana czasu trwania leczenia po PD: 1,8 mies. (zakres: 0-19 mies.).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Na 61 pacjentów w grupie ATEZO kontynuujących leczenie po PD: <ul style="list-style-type: none"> o u 13,1% uzyskano następnie redukcję wielkości zmian docelowych o ≥ 30% względem pierwotnego stanu wyjściowego, a u 34,5% największa zmiana pozostawała w zakresie od +20% do -30%; o u 8,2% uzyskano następnie redukcję wielkości zmian docelowych o ≥ 30% względem stanu w momencie wystąpienia PD, a u 73,8% największa zmiana pozostawała w zakresie od +20% do -30%. • Ocena OS od momentu wystąpienia progresji choroby: <table border="1"> <thead> <tr> <th>Populacja</th> <th>N</th> <th>Mediana OS (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ATEZO, pacjenci z PD wg RECIST v1.1</td> <td>113</td> <td>8,3 (5,7; 11,8)</td> </tr> <tr> <td>ATEZO, pacjenci kontynuujący ATEZO po PD</td> <td>61</td> <td>11,8 (8,4; 13,6)</td> </tr> <tr> <td>ATEZO, pacjenci otrzymujący inne leczenie p/nowotworowe po PD</td> <td>30</td> <td>9,2 (5,1; 18,0)</td> </tr> <tr> <td>ATEZO, pacjenci nie otrzymujący leczenia p/nowotworowego po PD</td> <td>22</td> <td>1,8 (1,2; 4,0)</td> </tr> <tr> <td>DOC, pacjenci z PD wg RECIST v1.1</td> <td>95</td> <td>6,4 (4,7; 8,7)</td> </tr> <tr> <td>DOC, pacjenci otrzymujący inne leczenie p/nowotworowe po PD (poza protokołem badania)</td> <td>46</td> <td>9,7 (8,3; 12,4)</td> </tr> <tr> <td>DOC, pacjenci nie otrzymujący leczenia p/nowotworowego po PD</td> <td>49</td> <td>3,9 (2,8; 4,6)</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> • Bezpieczeństwo ATEZO w okresie leczenia oraz po progresji choroby: <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">AE</th> <th rowspan="2">Nie kontynuowane po PD, N = 81</th> <th colspan="2">Leczenie ATEZO</th> </tr> <tr> <th colspan="2">Kontynuowane po PD N = 61</th> </tr> <tr> <th></th> <th></th> <th>Przed PD</th> <th>Po PD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mediana czasu leczenia [mies.]</td> <td>3,4</td> <td>1,6</td> <td>1,8</td> </tr> <tr> <td>Wszystkie AEs, z dowolnej przyczyny</td> <td>91%</td> <td>97%</td> <td>77%</td> </tr> <tr> <td>TRAEs</td> <td>63%</td> <td>66%</td> <td>38%</td> </tr> <tr> <td>AEs 3-4 stopnia, z dowolnej przyczyny</td> <td>41%</td> <td>26%</td> <td>30%</td> </tr> <tr> <td>TRAEs 3-4 stopnia</td> <td>11%</td> <td>10%</td> <td>7%</td> </tr> <tr> <td>AEs 5 stopnia, z dowolnej przyczyny</td> <td>9%</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>TRAEs 5 stopnia</td> <td>1%</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Wycofanie leczenia z powodu AEs</td> <td>10%</td> <td colspan="2">7%</td> </tr> </tbody> </table>	Czas trwania leczenia po pierwszej PD [mies.]	n	%	0 do < 3	38	62%	≥ 3 do < 6	11	18%	≥ 6 do < 12	10	16%	≥ 12	2	3%	Populacja	N	Mediana OS (95% CI)	ATEZO, pacjenci z PD wg RECIST v1.1	113	8,3 (5,7; 11,8)	ATEZO, pacjenci kontynuujący ATEZO po PD	61	11,8 (8,4; 13,6)	ATEZO, pacjenci otrzymujący inne leczenie p/nowotworowe po PD	30	9,2 (5,1; 18,0)	ATEZO, pacjenci nie otrzymujący leczenia p/nowotworowego po PD	22	1,8 (1,2; 4,0)	DOC, pacjenci z PD wg RECIST v1.1	95	6,4 (4,7; 8,7)	DOC, pacjenci otrzymujący inne leczenie p/nowotworowe po PD (poza protokołem badania)	46	9,7 (8,3; 12,4)	DOC, pacjenci nie otrzymujący leczenia p/nowotworowego po PD	49	3,9 (2,8; 4,6)	AE	Nie kontynuowane po PD, N = 81	Leczenie ATEZO		Kontynuowane po PD N = 61				Przed PD	Po PD	Mediana czasu leczenia [mies.]	3,4	1,6	1,8	Wszystkie AEs, z dowolnej przyczyny	91%	97%	77%	TRAEs	63%	66%	38%	AEs 3-4 stopnia, z dowolnej przyczyny	41%	26%	30%	TRAEs 3-4 stopnia	11%	10%	7%	AEs 5 stopnia, z dowolnej przyczyny	9%	0	0	TRAEs 5 stopnia	1%	0	0	Wycofanie leczenia z powodu AEs	10%	7%		<p>część pacjentów uzyskała długotrwałą poprawę OS;</p> <ul style="list-style-type: none"> o ATEZO był lekiem dobrze tolerowanym, zarówno przed jak i po progresji choroby. <ul style="list-style-type: none"> • Uzyskane wyniki wskazują, że stosowanie ATEZO może być związane z uzyskiwaniem przez pacjentów korzyści klinicznej po progresji, co jest spójne z obserwacją, że ocena ORR i PFS wg RECIST v1.1 prowadzi do niedoszacowania aktywności leku u chorych na NDRP.
Czas trwania leczenia po pierwszej PD [mies.]	n	%																																																																																		
0 do < 3	38	62%																																																																																		
≥ 3 do < 6	11	18%																																																																																		
≥ 6 do < 12	10	16%																																																																																		
≥ 12	2	3%																																																																																		
Populacja	N	Mediana OS (95% CI)																																																																																		
ATEZO, pacjenci z PD wg RECIST v1.1	113	8,3 (5,7; 11,8)																																																																																		
ATEZO, pacjenci kontynuujący ATEZO po PD	61	11,8 (8,4; 13,6)																																																																																		
ATEZO, pacjenci otrzymujący inne leczenie p/nowotworowe po PD	30	9,2 (5,1; 18,0)																																																																																		
ATEZO, pacjenci nie otrzymujący leczenia p/nowotworowego po PD	22	1,8 (1,2; 4,0)																																																																																		
DOC, pacjenci z PD wg RECIST v1.1	95	6,4 (4,7; 8,7)																																																																																		
DOC, pacjenci otrzymujący inne leczenie p/nowotworowe po PD (poza protokołem badania)	46	9,7 (8,3; 12,4)																																																																																		
DOC, pacjenci nie otrzymujący leczenia p/nowotworowego po PD	49	3,9 (2,8; 4,6)																																																																																		
AE	Nie kontynuowane po PD, N = 81	Leczenie ATEZO																																																																																		
		Kontynuowane po PD N = 61																																																																																		
		Przed PD	Po PD																																																																																	
Mediana czasu leczenia [mies.]	3,4	1,6	1,8																																																																																	
Wszystkie AEs, z dowolnej przyczyny	91%	97%	77%																																																																																	
TRAEs	63%	66%	38%																																																																																	
AEs 3-4 stopnia, z dowolnej przyczyny	41%	26%	30%																																																																																	
TRAEs 3-4 stopnia	11%	10%	7%																																																																																	
AEs 5 stopnia, z dowolnej przyczyny	9%	0	0																																																																																	
TRAEs 5 stopnia	1%	0	0																																																																																	
Wycofanie leczenia z powodu AEs	10%	7%																																																																																		

15.3 Atezolizumab vs docetaksel – dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa wykorzystane w analizie ekonomicznej

Tabela 55. Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa wykorzystane w analizie ekonomicznej – populacja pierwszych randomizowanych pacjentów (primary population), którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku; ATEZO vs DOC; badanie OAK (dane nieopublikowane dostarczone przez Zleceniodawcę).

Badanie OAK	ATEZO		DOC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)*	N	n (%)*		
Zapalenie otrzewnej wywołane bakteriami	422	0 (0,0%)	401	1 (0,2%)	0,32 (0,01; 7,75) p = 0,4811	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4723
Wzrost aktywności ALT	422	2 (0,5%)	401	0 (0,0%)	4,75 (0,23; 98,67) p = 0,3139	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2501
Łysienie	422	0 (0,0%)	401	1 (0,2%)	0,32 (0,01; 7,75) p = 0,4811	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4723
Niedokrwistość	422	2 (0,5%)	401	16 (4,0%)	0,12 (0,03; 0,51) p = 0,0043	-0,04 (-0,06; -0,01) NNT = 29 (19; 68) p = 0,0007
Ból stawów	422	1 (0,2%)	401	0 (0,0%)	2,85 (0,12; 69,78) p = 0,5208	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4836
Wzrost aktywności AST	422	3 (0,7%)	401	0 (0,0%)	6,65 (0,34; 128,38) p = 0,2096	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1339
Astenia	422	2 (0,5%)	401	7 (1,7%)	0,27 (0,06; 1,30) p = 0,1026	-0,01 (-0,03; 0,00) p = 0,0834
Migotanie przedsionków	422	0 (0,0%)	401	1 (0,2%)	0,32 (0,01; 7,75) p = 0,4811	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4723
Ból pleców	422	2 (0,5%)	401	0 (0,0%)	4,75 (0,23; 98,67) p = 0,3139	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2501
Nagłe zatrzymanie krążenia	422	0 (0,0%)	401	1 (0,2%)	0,32 (0,01; 7,75) p = 0,4811	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4723
Zastoinowa niewydolność serca	422	1 (0,2%)	401	0 (0,0%)	2,85 (0,12; 69,78) p = 0,5208	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4836
Uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej	422	1 (0,2%)	401	0 (0,0%)	2,85 (0,12; 69,78) p = 0,5208	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4836
Zaburzenia poznawcze	422	1 (0,2%)	401	0 (0,0%)	2,85 (0,12; 69,78) p = 0,5208	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4836
Zapalenie okrężnicy	422	0 (0,0%)	401	1 (0,2%)	0,32 (0,01; 7,75) p = 0,4811	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4723
Zespół splątaniowy	422	1 (0,2%)	401	0 (0,0%)	2,85 (0,12; 69,78) p = 0,5208	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4836
Zmniejszony apetyt	422	0 (0,0%)	401	6 (1,5%)	0,07 (0,00; 1,29) p = 0,0744	-0,01 (-0,03; 0,00) p = 0,0215
Odwodnienie	422	0 (0,0%)	401	5 (1,2%)	0,09 (0,00; 1,56) p = 0,0970	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,0387
Utrata świadomości	422	1 (0,2%)	401	0 (0,0%)	2,85 (0,12; 69,78) p = 0,5208	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4836
Pęcherzowe zapalenie skóry	422	1 (0,2%)	401	0 (0,0%)	2,85 (0,12; 69,78) p = 0,5208	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4836

Badanie OAK	ATEZO		DOC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
Biegunka	422	2 (0,5%)	401	6 (1,5%)	0,32 (0,06; 1,56) p = 0,1576	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,1398
Zawroty głowy (<i>dizziness</i>)	422	1 (0,2%)	401	0 (0,0%)	2,85 (0,12; 69,78) p = 0,5208	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4836
Wykwity polekowe	422	1 (0,2%)	401	0 (0,0%)	2,85 (0,12; 69,78) p = 0,5208	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4836
Nadwrażliwość na lek	422	0 (0,0%)	401	1 (0,2%)	0,32 (0,01; 7,75) p = 0,4811	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4723
Suchość skóry	422	0 (0,0%)	401	1 (0,2%)	0,32 (0,01; 7,75) p = 0,4811	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4723
Zaburzenia połykania	422	0 (0,0%)	401	1 (0,2%)	0,32 (0,01; 7,75) p = 0,4811	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4723
Duszności	422	2 (0,5%)	401	1 (0,2%)	1,90 (0,17; 20,88) p = 0,5995	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5901
Duszność wysiłkowa	422	1 (0,2%)	401	0 (0,0%)	2,85 (0,12; 69,78) p = 0,5208	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4836
Wyprysk asteatyczny	422	1 (0,2%)	401	0 (0,0%)	2,85 (0,12; 69,78) p = 0,5208	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4836
Zapalenie jelita grubego	422	1 (0,2%)	401	1 (0,2%)	0,95 (0,06; 15,14) p = 0,9712	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9712
Zmęczenie	422	7 (1,7%)	401	15 (3,7%)	0,44 (0,18; 1,08) p = 0,0723	-0,02 (-0,04; 0,00) p = 0,0662
Gorączka neutropeniczna	422	0 (0,0%)	401	40 (10,0%)	0,01 (0,00; 0,19) p = 0,0018	-0,10 (-0,13; -0,07) NNT = 11 (8; 15) p < 0,0001
Zaczerwienienie twarzy	422	1 (0,2%)	401	0 (0,0%)	2,85 (0,12; 69,78) p = 0,5208	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4836
Zwiększona aktywność GGT	422	2 (0,5%)	401	0 (0,0%)	4,75 (0,23; 98,67) p = 0,3139	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2501
Zakażenie grzybicze żołądkowo-jelitowe	422	0 (0,0%)	401	1 (0,2%)	0,32 (0,01; 7,75) p = 0,4811	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4723
Ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego	422	0 (0,0%)	401	1 (0,2%)	0,32 (0,01; 7,75) p = 0,4811	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4723
Uogólniony obrzęk	422	0 (0,0%)	401	1 (0,2%)	0,32 (0,01; 7,75) p = 0,4811	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4723
Zespół Guillain-Barre'a	422	2 (0,5%)	401	0 (0,0%)	4,75 (0,23; 98,67) p = 0,3139	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2501
Ból głowy	422	2 (0,5%)	401	0 (0,0%)	4,75 (0,23; 98,67) p = 0,3139	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2501
Zapalenie naczyń nerek związane z IgA (choroba Schönleina-Henocha, plamica alergiczna)	422	1 (0,2%)	401	0 (0,0%)	2,85 (0,12; 69,78) p = 0,5208	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4836
Zapalenie wątroby	422	1 (0,2%)	401	0 (0,0%)	2,85 (0,12; 69,78) p = 0,5208	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4836
Ostre zapalenie wątroby	422	1 (0,2%)	401	0 (0,0%)	2,85 (0,12; 69,78) p = 0,5208	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4836
Hiperglikemia	422	2 (0,5%)	401	1 (0,2%)	1,90 (0,17; 20,88) p = 0,5995	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5901

Badanie OAK	ATEZO		DOC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
Hipoalbuminemia	422	0 (0,0%)	401	1 (0,2%)	0,32 (0,01; 7,75) p = 0,4811	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4723
Hipokaliemia	422	1 (0,2%)	401	2 (0,5%)	0,48 (0,04; 5,22) p = 0,5428	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5370
Hiponatremia	422	5 (1,2%)	401	1 (0,2%)	4,75 (0,56; 40,49) p = 0,1540	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1084
Hipofosfatemia	422	0 (0,0%)	401	1 (0,2%)	0,32 (0,01; 7,75) p = 0,4811	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4723
Niedotlenienie	422	1 (0,2%)	401	0 (0,0%)	2,85 (0,12; 69,78) p = 0,5208	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4836
Niedrożność jelit	422	0 (0,0%)	401	2 (0,5%)	0,19 (0,01; 3,95) p = 0,2833	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,2419
Reakcje związane z wlewem	422	1 (0,2%)	401	0 (0,0%)	2,85 (0,12; 69,78) p = 0,5208	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4836
Leukopenia	422	0 (0,0%)	401	14 (3,5%)	0,03 (0,00; 0,55) p = 0,0173	-0,03 (-0,05; -0,02) NNT = 29 (19; 62) p = 0,0002
Obrzęk miejscowy	422	1 (0,2%)	401	0 (0,0%)	2,85 (0,12; 69,78) p = 0,5208	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4836
Zakażenie dolnych dróg oddechowych	422	0 (0,0%)	401	1 (0,2%)	0,32 (0,01; 7,75) p = 0,4811	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4723
Zakażenie płuc (<i>lung infection</i>)	422	0 (0,0%)	401	2 (0,5%)	0,19 (0,01; 3,95) p = 0,2833	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,2419
Naciek na płucach	422	1 (0,2%)	401	0 (0,0%)	2,85 (0,12; 69,78) p = 0,5208	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4836
Zmniejszenie liczby limfocytów	422	2 (0,5%)	401	0 (0,0%)	4,75 (0,23; 98,67) p = 0,3139	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2501
Limfopenia	422	1 (0,2%)	401	2 (0,5%)	0,48 (0,04; 5,22) p = 0,5428	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5370
Zapalenie opon mózgowych	422	2 (0,5%)	401	0 (0,0%)	4,75 (0,23; 98,67) p = 0,3139	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2501
Zapalenie błony śluzowej	422	0 (0,0%)	401	2 (0,5%)	0,19 (0,01; 3,95) p = 0,2833	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,2419
Ból mięśniowo-szkieletowy	422	1 (0,2%)	401	1 (0,2%)	0,95 (0,06; 15,14) p = 0,9712	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9712
Ból mięśni	422	1 (0,2%)	401	3 (0,7%)	0,32 (0,03; 3,03) p = 0,3185	-0,01 (-0,01; 0,00) p = 0,2980
Zaburzenia paznokci	422	0 (0,0%)	401	1 (0,2%)	0,32 (0,01; 7,75) p = 0,4811	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4723
Nudności	422	2 (0,5%)	401	2 (0,5%)	0,95 (0,13; 6,71) p = 0,9592	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9592
Neuropatia obwodowa	422	0 (0,0%)	401	5 (1,2%)	0,09 (0,00; 1,56) p = 0,0970	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,0387
Neutropenia	422	2 (0,5%)	401	62 (15,5%)	0,03 (0,01; 0,12) p < 0,0001	-0,15 (-0,19; -0,11) NNT = 7 (6; 9) p < 0,0001
Sepsa neutropeniczna	422	0 (0,0%)	401	2 (0,5%)	0,19 (0,01; 3,95) p = 0,2833	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,2419

Badanie OAK	ATEZO		DOC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
Zmniejszenie liczby neutrofilii	422	0 (0,0%)	401	47 (11,7%)	0,01 (0,00; 0,16) p = 0,0012	-0,12 (-0,15; -0,09) NNT = 9 (7; 12) p < 0,0001
Obrzęk obwodowy	422	0 (0,0%)	401	3 (0,7%)	0,14 (0,01; 2,62) p = 0,1861	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,1288
Zapalenie nerwu wzrokowego	422	1 (0,2%)	401	0 (0,0%)	2,85 (0,12; 69,78) p = 0,5208	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4836
Organizujące się zapalenie płuc (<i>organizing pneumonia</i>)	422	1 (0,2%)	401	0 (0,0%)	2,85 (0,12; 69,78) p = 0,5208	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4836
Ból	422	1 (0,2%)	401	0 (0,0%)	2,85 (0,12; 69,78) p = 0,5208	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4836
Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej	422	0 (0,0%)	401	1 (0,2%)	0,32 (0,01; 7,75) p = 0,4811	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4723
Pancytopenia	422	0 (0,0%)	401	2 (0,5%)	0,19 (0,01; 3,95) p = 0,2833	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,2419
Parestezje	422	0 (0,0%)	401	2 (0,5%)	0,19 (0,01; 3,95) p = 0,2833	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,2419
Zanokcica	422	0 (0,0%)	401	1 (0,2%)	0,32 (0,01; 7,75) p = 0,4811	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4723
Pemfigoid	422	1 (0,2%)	401	0 (0,0%)	2,85 (0,12; 69,78) p = 0,5208	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4836
Obwodowa neuropatia czuciowa	422	0 (0,0%)	401	3 (0,7%)	0,14 (0,01; 2,62) p = 0,1861	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,1288
Wysięk opłucnowy	422	1 (0,2%)	401	1 (0,2%)	0,95 (0,06; 15,14) p = 0,9712	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9712
Przetoka opłucnowa	422	1 (0,2%)	401	0 (0,0%)	2,85 (0,12; 69,78) p = 0,5208	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4836
Zapalenie płuc wywołane przez grzyba <i>Pneumocystis jiroveci</i>	422	1 (0,2%)	401	0 (0,0%)	2,85 (0,12; 69,78) p = 0,5208	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4836
Zapalenie płuc (<i>pneumonia</i>)	422	2 (0,5%)	401	9 (2,2%)	0,21 (0,05; 0,97) p = 0,0458	-0,02 (-0,03; 0,00) NNT = 57 (30; 558) p = 0,0292
Zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>)	422	1 (0,2%)	401	2 (0,5%)	0,48 (0,04; 5,22) p = 0,5428	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5370
Odma opłucnowa	422	1 (0,2%)	401	0 (0,0%)	2,85 (0,12; 69,78) p = 0,5208	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4836
Świąd	422	1 (0,2%)	401	0 (0,0%)	2,85 (0,12; 69,78) p = 0,5208	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4836
Świąd uogólniony	422	1 (0,2%)	401	0 (0,0%)	2,85 (0,12; 69,78) p = 0,5208	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4836
Zatorowość płucna	422	0 (0,0%)	401	1 (0,2%)	0,32 (0,01; 7,75) p = 0,4811	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4723
Obrzęk płuc	422	0 (0,0%)	401	1 (0,2%)	0,32 (0,01; 7,75) p = 0,4811	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4723
Gorączka neutropeniczna	422	0 (0,0%)	401	1 (0,2%)	0,32 (0,01; 7,75) p = 0,4811	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4723
Wysypka	422	1 (0,2%)	401	0 (0,0%)	2,85 (0,12; 69,78) p = 0,5208	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4836

Badanie OAK	ATEZO		DOC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
Wysypka maculopapularna	422	1 (0,2%)	401	0 (0,0%)	2,85 (0,12; 69,78) p = 0,5208	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4836
Niewydolność nerek	422	0 (0,0%)	401	1 (0,2%)	0,32 (0,01; 7,75) p = 0,4811	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4723
Zaburzenia kanalików nerkowych	422	0 (0,0%)	401	1 (0,2%)	0,32 (0,01; 7,75) p = 0,4811	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4723
Niewydolność oddechowa	422	0 (0,0%)	401	1 (0,2%)	0,32 (0,01; 7,75) p = 0,4811	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4723
Zakażenie dróg oddechowych	422	1 (0,2%)	401	2 (0,5%)	0,48 (0,04; 5,22) p = 0,5428	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5370
Retinopatia	422	1 (0,2%)	401	0 (0,0%)	2,85 (0,12; 69,78) p = 0,5208	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4836
Rabdomioliza	422	1 (0,2%)	401	0 (0,0%)	2,85 (0,12; 69,78) p = 0,5208	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4836
Sepsa	422	1 (0,2%)	401	0 (0,0%)	2,85 (0,12; 69,78) p = 0,5208	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4836
Szok septyczny	422	0 (0,0%)	401	1 (0,2%)	0,32 (0,01; 7,75) p = 0,4811	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4723
Zakażenie skóry	422	0 (0,0%)	401	1 (0,2%)	0,32 (0,01; 7,75) p = 0,4811	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4723
Zapalenie jamy ustnej	422	0 (0,0%)	401	8 (2,0%)	0,06 (0,00; 0,97) p = 0,0472	-0,02 (-0,03; -0,01) NNT = 51 (30; 182) p = 0,0068
Zespół żyły głównej górnej	422	1 (0,2%)	401	0 (0,0%)	2,85 (0,12; 69,78) p = 0,5208	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4836
Omdlenie	422	0 (0,0%)	401	2 (0,5%)	0,19 (0,01; 3,95) p = 0,2833	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,2419
Zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej	422	1 (0,2%)	401	0 (0,0%)	2,85 (0,12; 69,78) p = 0,5208	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4836
Tachykardia	422	1 (0,2%)	401	0 (0,0%)	2,85 (0,12; 69,78) p = 0,5208	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4836
Przyspieszony oddech	422	1 (0,2%)	401	0 (0,0%)	2,85 (0,12; 69,78) p = 0,5208	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4836
Małopłytkowość	422	1 (0,2%)	401	0 (0,0%)	2,85 (0,12; 69,78) p = 0,5208	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4836
Zwiększenie aktywności transaminaz	422	2 (0,5%)	401	0 (0,0%)	4,75 (0,23; 98,67) p = 0,3139	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2501
Cukrzyca typu 2	422	1 (0,2%)	401	0 (0,0%)	2,85 (0,12; 69,78) p = 0,5208	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4836
Krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego	422	0 (0,0%)	401	1 (0,2%)	0,32 (0,01; 7,75) p = 0,4811	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4723
Zakażenie bakteryjne górnych dróg oddechowych	422	1 (0,2%)	401	0 (0,0%)	2,85 (0,12; 69,78) p = 0,5208	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4836
Zakażenie dróg moczowych	422	0 (0,0%)	401	2 (0,5%)	0,19 (0,01; 3,95) p = 0,2833	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,2419
Wymioty	422	0 (0,0%)	401	3 (0,7%)	0,14 (0,01; 2,62) p = 0,1861	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,1288

Badanie OAK	ATEZO		DOC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
Zmniejszenie liczby białych krwinek	422	0 (0,0%)	401	16 (4,0%)	0,03 (0,00; 0,48) p = 0,0134	-0,04 (-0,06; -0,02) NNT = 26 (17; 50) p < 0,0001
Rogowacenie naskórka	422	1 (0,2%)	401	0 (0,0%)	2,85 (0,12; 69,78) p = 0,5208	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4836

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

15.4 Opis skal wykorzystanych w raporcie

15.4.1 Narzędzie „risk of bias”

Narzędzie „risk of bias” Cochrane Collaboration służy do oceny błędu systematycznego (*bias*) związanego z uchybieniami protokołu badania klinicznego z randomizacją i jest wykonywana według 7 pytań odnoszących się do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego związanego z: doбором próby (*selection bias*) (2 pytania), znajomością stosowanej interwencji (*performance bias*) (1 pytanie), oceną punktów końcowych (*detection bias*) (1 pytanie), utratą pacjentów (*attrition bias*) (1 pytanie), selektywnym raportowaniem wyników (*reporting bias*) (1 pytanie) i innymi czynnikami (*other bias*) (1 pytanie). Każdemu z pytań przyporządkowana zostaje kategoria niskiego (*low risk*) lub wysokiego ryzyka (*high risk*), lub braku możliwości oceny ryzyka błędu systematycznego (*unclear risk*), wraz z uzasadnieniem oceny (*Higgins 2011*).

Tabela 56. Ocena badań eksperymentalnych według narzędzia Risk of Bias Cochrane Collaboration.

Pytanie	TAK (Low risk)	NIE (High risk)	NIEJASNE (Unclear risk)	Uzasadnienie
Błąd systematyczny doboru próby (selection bias)				
Czy zastosowano odpowiednią metodę randomizacji?				
Czy metoda randomizacji została odpowiednio ukryta?				
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (performance bias)				
Czy zastosowano odpowiednią metodą zaślepienia pacjentów i personelu medycznego? [^]				
Błąd systematyczny oceny punktów końcowych (detection bias)				
Czy zastosowano odpowiednią metodą zaślepienia osób zbierających i oceniających dane? [^]				
Błąd systematyczny z utraty (attrition bias)				
Czy stwierdzono brak wpływu utraty chorych na szacowany efekt interwencji? [^]				
Błąd systematyczny selektywnego raportowania (reporting bias)				
Czy opis wyników był zgodny z założeniami protokołu badania?				
Błąd systematyczny związany z innymi czynnikami (other bias)				
Czy stwierdzono brak innych źródeł błędu systematycznego?				

[^] ocenę należy wykonać dla każdego głównego punktu końcowego lub grupy punktów końcowych.

15.4.2 Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (*Jadad 1996*). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 57. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)

1. Czy badanie opisano jako randomizowane?
2. Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?
3. Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?^

Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:

- W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy.
- W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.

Punkty można odjąć gdy:

- Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy.
- Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.

^ aby przyznać punkt za odpowiedź „tak”, w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

15.4.3 Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (*Quality assessment for case series*). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (*NICE 2012*).

Tabela 58. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)

1. Czy badanie było wielośrodkowe?
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?
5. Czy badanie było prospektywne?
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

15.4.4 Skala AMSTAR

Skala AMSTAR jest narzędziem służącym do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych badań RCT. Ocena dokonywana jest za pomocą odpowiedzi na 11 pytań, które można wybierać spośród : tak, nie, nie można ocenić, nie ma zastosowania. Odpowiedź twierdząca (tak) uprawnia do

przyznania 1 punktu, w pozostałych przypadkach punktu nie przyznaje się – łączny, całkowity wynik może wynieść 11 punktów (*Faggion 2015, Sharif 2013, Shea 2007, Shea 2009*). Walidacja narzędzia została przeprowadzona przez kanadyjską agencję HTA CADTH (*Shea 2007a*).

Wynik całkowity w skali AMSTAR pozwala na przypisanie ocenianego przeglądu systematycznego do jednej z kategorii:

- 11-9 punktów – przegląd systematyczny wysokiej jakości,
- 8-4 punktów – przegląd systematyczny umiarkowanej jakości,
- ≤ 3 punktów – przegląd systematyczny niskiej jakości (*Sharif 2013*).

Tabela 59. Ocena przeglądu systematycznego wg skali AMSTAR.

1	<p>Czy przegląd systematyczny przeprowadzono według określonego protokołu?</p> <ul style="list-style-type: none"> o określono a priori pytanie badawcze i kryteria selekcji publikacji 	<input type="checkbox"/> TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/> NIE MOŻNA OCENIĆ <input type="checkbox"/> NIE MA ZASTOSOWANIA
2	<p>Czy selekcja publikacji i ekstrakcja danych przebiegały w prawidłowy sposób?</p> <ul style="list-style-type: none"> o selekcja publikacji i ekstrakcja danych zostały przeprowadzone przez co najmniej dwie niezależnie pracujące osoby; niezgodności rozwiązywano na drodze konsensusu, z udziałem trzeciej osoby 	<input type="checkbox"/> TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/> NIE MOŻNA OCENIĆ <input type="checkbox"/> NIE MA ZASTOSOWANIA
3	<p>Czy proces wyszukiwania obejmował wszystkie właściwe źródła danych?</p> <ul style="list-style-type: none"> o przeszukano co najmniej 2 bazy danych (np. Central, EMBASE, MEDLINE) o przedstawiono zakres czasowy wyszukiwania, zastosowane słowa kluczowe/hasła MESH, oraz całą strategię wyszukiwania (jeżeli możliwe) o przegląd systematyczny powinien być uzupełniony o: wyszukiwanie referencji odnalezionych publikacji, dodatkowe dane pozyskane od ekspertów klinicznych, dane odnalezione w innych opracowaniach wtórnych (<i>reviews</i>) lub pozycjach książkowych (<i>textbooks</i>), oraz przegląd „szarej literatury” i doniesień konferencyjnych 	<input type="checkbox"/> TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/> NIE MOŻNA OCENIĆ <input type="checkbox"/> NIE MA ZASTOSOWANIA
4	<p>Czy w kryteriach włączenia uwzględniono status publikacji (np. „szara literatura”)?</p> <ul style="list-style-type: none"> o przegląd <i>powinien</i> uwzględniać wszystkie prace spełniające kryteria włączenia, niezależnie od statusu ich publikacji (dane opublikowane, szara literatura) o autorzy przeglądu <i>powinni</i> zaznaczyć, że włączali lub wykluczali prace na podstawie statusu ich publikacji lub na podstawie języka publikacji 	<input type="checkbox"/> TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/> NIE MOŻNA OCENIĆ <input type="checkbox"/> NIE MA ZASTOSOWANIA
5	<p>Czy przedstawiono listę badań włączonych i wykluczonych?</p> <ul style="list-style-type: none"> o przedstawiono informacje na temat liczby badań włączonych i wykluczonych (np. lista, tabela, wykres), z podaniem przyczyn wykluczeń 	<input type="checkbox"/> TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/> NIE MOŻNA OCENIĆ <input type="checkbox"/> NIE MA ZASTOSOWANIA
6	<p>Czy przedstawiono charakterystykę włączonych badań?</p> <ul style="list-style-type: none"> o przedstawiono wyjściową charakterystykę chorych, opis interwencji i ocenę punktów końcowych we włączonych badaniach klinicznych o przedstawiono zakresy danych dla wyjściowych charakterystyk chorych łącznie dla wszystkich włączonych badań 	<input type="checkbox"/> TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/> NIE MOŻNA OCENIĆ <input type="checkbox"/> NIE MA ZASTOSOWANIA

7

Czy przeprowadzono ocenę jakości włączonych badań?

- o jakość włączonych badań klinicznych oceniono za pomocą określonych wcześniej narzędzi, z uwzględnieniem punktów metodologicznych istotnych dla poszczególnych rodzajów badań (np. ocena utajenia alokacji w badaniach RCT)

- TAK
- NIE
- NIE MOŻNA OCENIĆ
- NIE MA ZASTOSOWANIA

8

Czy ocena jakości wyników badań została uwzględniona we wnioskach przeglądu?

- o dokonano krytycznej oceny wpływu jakości metodologicznej i naukowej włączonych badań na uzyskane wyniki i formułowane wnioski
- o przedstawiono klarowną ocenę jakości włączonych badań w kontekście formułowanych zaleceń

- TAK
- NIE
- NIE MOŻNA OCENIĆ
- NIE MA ZASTOSOWANIA

9

Czy zastosowano odpowiednią metodę agregacji danych włączonych badań?

- o metaanalizę danych poprzedzono oceną homogeniczności danych z włączonych badań klinicznych (np. za pomocą testu chi-kwadrat)
- o w przypadku stwierdzenia heterogeniczności w metaanalizie zastosowano model efektów losowych, przeprowadzono dyskusję na temat możliwości/zasadności agregacji danych

- TAK
- NIE
- NIE MOŻNA OCENIĆ
- NIE MA ZASTOSOWANIA

10

Czy dokonano oceny ryzyka wystąpienia błędu publikacji?

- o przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu publikacji za pomocą odpowiednich metod statystycznych (np. wykres lejkowy [funnel plot], regresja Eggera)
- o błąd publikacji (*publication bias*) – publikacja badania uzależniona od uzyskanych w nim wyników (większe prawdopodobieństwo publikacji badań wykazujących istotny statystycznie, korzystny efekt ocenianej interwencji, niż badań z negatywnymi wynikami lub niewykazujących istotnego efektu)

- TAK
- NIE
- NIE MOŻNA OCENIĆ
- NIE MA ZASTOSOWANIA

** należy przydzielić odpowiedź TAK jeżeli w przeglądzie zaznaczono informację o braku możliwości oceny ryzyka błędu publikacji z powodu liczby włączonych badań (< 10)*

11

Czy oceniono możliwość wystąpienia konfliktu interesów?

- o przedstawiono informacje na temat konfliktu interesów
- o podano informacje o źródłach finansowania przeglądu systematycznego, jak również źródła finansowania włączonych badań klinicznych

- TAK
- NIE
- NIE MOŻNA OCENIĆ
- NIE MA ZASTOSOWANIA

15.4.5 RECIST wersja 1.1

Aktualne kryteria RECIST oceniają odpowiedź na leczenie na podstawie wykonanego badania obrazowego, analizując dwa rodzaje zmian: zmiany mierzalne (tzw. zmiany docelowe, ang. *target lesions*) oraz zmiany niemierzalne (tzw. zmiany nie docelowe, ang. *non-target lesions*) (Płużańska 2014).

Zmiany mierzalne

Aby uznać zmianę za mierzalną, najdłuższy jej wymiar oceniony na podstawie tomografii komputerowej musi przekraczać 10 mm. Węzły chłonne mierzone są w osi krótkiej i ich wymiar musi przekraczać 15 mm. W celu monitorowania, do dalszej oceny sumuje się łącznie wymiary maksymalnie 5 najbardziej odpowiednich do dalszej oceny zmian mierzalnych (w tym do 2 w jednym narządzie). Na podstawie zmiany sumy przyjętych wymiarów mierzalnych klasyfikuje się odpowiedź na leczenie jako: całkowitą odpowiedź (CR, z ang. *complete response*), częściową (PR, z ang. *partial response*), stabilizację choroby (StD, z ang. *stable disease*) lub progresję choroby (PD, z ang. *progressive disease*) (Płużańska 2014).

Tabela 60. Kategorie odpowiedzi zmian mierzalnych (Płużańska 2014).

Kategoria odpowiedzi	Ocena sumy wymiarów zmian mierzalnych
CR	Ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych < 10 mm
PR	Zmniejszenie sumy wymiarów o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym
SD	Zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów PR lub PD
PD	Zwiększenie sumy wymiarów o przynajmniej 20% i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub wystąpienie nowej zmiany

Zmiany niemierzalne

Ogniska choroby poniżej 10 mm lub niespełniające kryteriów minimalnego wymiaru dla zmian mierzalnych przy innych metodach pomiaru, a także powiększone węzły chłonne, mierzące w osi krótkiej między 10 a 15 mm stanowią zmiany niemierzalne. W przypadku zmian niemierzalnych nie stosuje się dokładnych wymiarów ogniska, a jej status określa się w kolejnych badaniach jako zmiana „obecna”, „nieobecna” lub „ulegająca jednoznacznej progresji”. Odpowiedź zmian niemierzalnych podaje się jako: całkowitą odpowiedź, progresję choroby lub odpowiedź niekwalifikującą się do wymienionych kategorii określaną jako „nie-PD i nie-CR” (Płużańska 2014).

Tabela 61. Kategorie odpowiedzi zmian niemierzalnych (Płużańska 2014).

Kategoria odpowiedzi	Ocena zmian niemierzalnych
CR	ustąpienie wszystkich zmian niemierzalnych; wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych < 10 mm; normalizacja markerów nowotworowych [^]
nie-CR i nie-PD	obecność zmian niemierzalnych i/lub utrzymywanie się podwyższonych stężeń markerów nowotworowych [^]
PD	wystąpienie nowej zmiany lub jednoznaczne zwiększenie zmian niemierzalnych

[^] gdy w ocenie uwzględnia się stężenia markerów.

Ogólna ocena odpowiedzi

W celu oceny ogólnej odpowiedzi na leczenie (OR, z ang. *overall response*) można dokonać analizy przyjętych zmian mierzalnych i niemierzalnych oraz pojawienia się nowych ognisk (Płużańska 2014).

Tabela 62. Ogólna odpowiedź na leczenie (Płużańska 2014).

Zmiany mierzalne	Zmiany niemierzalne	Nowa zmiana	Odpowiedź ogólna
CR	CR	nie	CR
CR lub PR	nie-CR i nie-PD	nie	PR
PR	nie-PD	nie	PR
SD	nie-PD	nie	SD
PD	każda odpowiedź	tak lub nie	PD
każda odpowiedź	PD	tak lub nie	PD
każda odpowiedź	każda odpowiedź	tak	PD

15.4.6 imRECIST

Kryteria imRECIST (ang. *immune-modified RECIST*) to zmodyfikowana skala RECIST v.1.1 stworzona na potrzeby badania *POPLAR*. Skala lepiej pozwala ocenić korzyści płynące ze stosowania immunoterapii, które mogą potencjalnie być pominięte przez pseudoprogresję. Dzięki skali imRECIST mediana czasu wolnego od progresji (PFS, z ang. *Progression Free Survival*) i wskaźniki CR, PR i StD dokładniej przedstawiały skuteczność immunoterapii i lepiej korelowały z całkowitym przeżyciem pacjentów po stosowaniu atezolizumabu (Mazieres 2016b).

Tabela 63. Skala imRECIST (Mazieres 2016b).

Kryterium	Opis
	Zgodnie z RECIST v1.1:
Granice guza	<ul style="list-style-type: none"> • nierównomierne; • do 5 zmian docelowych/ do 2 w jednym narządzie.
Nowe zmiany	<ul style="list-style-type: none"> • nowe zmiany niewskazujące kategorię na progresję choroby; • nowe, mierzalne zmiany zawarte w całkowitej granicy guza.
Zmiany niedocelowe	Mogą mieć wpływ na definiowanie całkowitej odpowiedzi na leczenie (wymagane całkowite ustąpienie zmian)
Progresja choroby	<ul style="list-style-type: none"> • $\geq 20\%$ wzrost w sumie najdłuższych średnic (SLD, z ang. <i>Sum of Longest Diameters</i>) od wartości wyjściowej; • najlepsza odpowiedź może pojawić się po dowolnej liczbie ocen progresji choroby; • oceniana jedynie na podstawie mierzalnej choroby; • wykluczona, gdy w kolejnej ocenie brak progresji choroby ≥ 4 tygodni od daty pierwszej dokumentacji (brak potwierdzenia)

15.4.7 Ocena sprawności – skala ECOG/WHO/Zuborda

W celu dokładnego określenia rokowań, a także podjęcia decyzji co do sposobu dalszego leczenia, konieczne jest określenie stopnia sprawności pacjenta z chorobą nowotworową. Jednym z najczęściej stosowanych narzędzi służących ocenie stanu sprawności jest skala ECOG/WHO/Zubrod (zwanej też skalą ECOG, Zubroda-WHO lub skalą WHO), której poszczególne stopnie wraz z opisem przedstawiono w tabeli poniżej (Jassem 2017).

Tabela 64. Ocena stanu sprawności według skali ECOG/WHO/Zubrod (Jassem 2017).

Stopień	Opis
0	prawidłowa sprawność, zdolność wykonywania normalnych czynności bez ograniczeń
1	obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i zdolność wykonywania lekkiej pracy
2	zdolność wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność spędzania w łóżku $< 50\%$ dnia
3	ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku $> 50\%$ dnia
4	konieczność spędzania w łóżku całego dnia, konieczność stałej opieki z powodu choroby
5	zgon

Skala ta składa się z sześciu stopni, od 0 do 5, gdzie 0 określa stan pełnej aktywności, bez objawów choroby, natomiast stopień 5. to śmierć (Jassem 2017).

15.4.8 EORTC-QLQ-LC13

Skala EORTC-QLQ-LC13 składa się z 13 elementów dotyczących objawów raka płuca (duszność, ból, krwioplucie i kaszel) oraz zdarzeń niepożądanych związanych z chemioterapią i radioterapią (łysienie, neuropatia, ból w jamie ustnej i dysfagia). Każdy z elementów oceniany jest w skali od 1 do 4, gdzie 1 oznacza brak objawów, a 4 – znaczne nasilenie dolegliwości. W sumie liczba punktów możliwych do uzyskania w tym kwestionariuszu wynosi do 13 do 52. Nie określono minimalnych istotnych różnic (ATS 1999).

15.4.9 EORTC QLQ-C30

Skala EORTC-QLQ-C30 (wersja 3.0) jest narzędziem do oceny jakości życia wynikającej ze zdrowia. Kwestionariusz zawiera 15 domen, a jego punktacja przedstawiona jest w skali od 0 do 100. Wśród nich wyróżnia się pięć elementów oceniających funkcjonowanie fizyczne, pełnienie ról społecznych, funkcjonowanie emocjonalne, poznawcze i socjalne. Oceniane są objawy, takie jak: zmęczenie, nudności i wymioty oraz ból. W zakresie kwestionariusza EORTC QLQ-C30 zawartych jest także sześć osobnych pozycji, oceniających: duszność, bezsenność, utratę apetytu, zaparcia, biegunkę i problemy finansowe. W skali brana jest również pod uwagę ocena zdrowia ogólnego (Khan 2016). Każdy z elementów ankiety punktowany jest od 1 do 4, jedynie informacja na temat zdrowia ogólnego punktowana jest w zakresie od 1 do 7 (Silva Michels 2013). Dla oceny zdrowia ogólnego i funkcjonowania wyższe wyniki wskazują lepszą jakość życia. Dla oceny objawów niskie wyniki oznaczają lepszą jakość życia (Khan 2016). Na podstawie badania przeprowadzonego w 1998 roku na populacji chorych na raka piersi i drobnokomórkowego raka płuca oszacowano przedziały punktowe wskazujące na zmiany w jakości życia. Dla pacjentów zgłaszających niewielkie (ang. „*a little*”) zmiany zarówno poprawy jak i pogorszenia jakości życia oszacowano średnią zmianę w punktacji kwestionariusza QLQ-LC30 wynoszącą od 5 do 10 punktów. Dla pacjentów zgłaszających umiarkowane zmiany (ang. „*moderate*”) zmiana wynosiła od 10 do 20 punktów, a dla zmian znacznych (ang. „*very much*”) zmiana punktacji wynosiła ≥ 20 punktów. Na tej podstawie oszacowano, że minimalne istotne różnice wynoszą 5 – 10 punktów (Osoba 1998).

15.5 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

- Artal-Cortes 2017 (POPLAR)** Artal-Cortes A, Mazieres J, Fehrenbacher L, et. al. Evaluation of non-classical response by immune-modified RECIST and efficacy of atezolizumab beyond disease progression in advanced NSCLC: Results from the randomized Phase II study *POPLAR*. *Annals of Oncology*, Volume 28, Issue suppl 2, 1 April 2017. Abstract 96PD_PR.
- Cortinavis 2017a (OAK)** Cortinavis D, Gadgeel SM, Rittmeyer A et. al. Results from *OAK* subgroup analyses: A randomized Phase III study of atezolizumab vs docetaxel in patients (pts) with advanced NSCLC. *Annals of Oncology*, Volume 28, Issue suppl 2, 1 April 2017. Abstract 89PD.
- Cortinavis 2017b (OAK)** Cortinavis D, von Pawel J, Syrigos K. Immune-related adverse events (irAEs) in advanced NSCLC patients treated with atezolizumab: Safety population analyses from the Ph III study *OAK*. Abstract Book of the 42nd ESMO Congress (ESMO 2017) 8–12 September 2017, Madrid, Spain. *Annals of Oncology*, Volume 28, Issue suppl 5, September 2017. Abstract 1313P.
- Cortinavis 2017c (OAK)** Cortinavis D, von Pawel J, Syrigos K. Immune-related adverse events (irAEs) in advanced NSCLC patients treated with atezolizumab: Safety population analyses from the Ph III study *OAK*. *European Society for Medical Oncology 2017 (ESMO 2017)*; September 8-12; Madrid, Spain. Poster #1313P. Dostępny online: <http://poster-submission.com/esmo2017/visitors/carousel>
Dostęp w dniu: 20.09.2017 r.
- de Marinis 2017a (OAK)** de Marinis F, Barlesi F, Rittmeyer A et. al. Survival and safety of atezolizumab by best overall response (BOR) in the phase III NSCLC *OAK* study. Abstract Book of the 42nd ESMO Congress (ESMO 2017) 8–12 September 2017, Madrid, Spain. *Annals of Oncology*, Volume 28, Issue suppl 5, September 2017. Abstract 1310P.
- de Marinis 2017b (OAK)** de Marinis F, Barlesi F, Rittmeyer A et. al. Survival and safety of atezolizumab by best overall response (BOR) in the phase III NSCLC *OAK* study. *European Society for Medical Oncology 2017 (ESMO 2017)*; September 8-12; Madrid, Spain. Poster #1310P. Dostępny online: <http://poster-submission.com/esmo2017/visitors/carousel>
Dostęp w dniu: 20.09.2017 r.
- Fehrenbacher 2016 (POPLAR)** Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanetz M, Vansteenkiste J, Mazieres J, Park K, Smith D, Artal-Cortes A, Lewanski C, Braiteh F, Waterkamp D, He P, Zou W, Chen DS, Yi J, Sandler A, Rittmeyer A; *POPLAR* Study Group. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (*POPLAR*): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Apr 30;387(10030):1837-46.
- Gadgeel 2017 (OAK)** Gadgeel S, Ciardiello F, Rittmeyer A et. al. *OAK*, a Randomized Ph III Study of Atezolizumab vs Docetaxel in Patients with Advanced NSCLC: Results from Subgroup Analyses. *Journal of Thoracic Oncology*, January 2017, Volume 12, Issue 1, Supplement, Pages S9–S10. Abstract PL04a.02.
- Gandara 2017 (OAK)** Gandara DR, von Pawel J, Sullivan RN, et. al. Impact of atezolizumab (atezo) treatment beyond disease progression (TBP) in advanced NSCLC: Results from the randomized phase III *OAK* study. *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr 9001).
- Mazieres 2016a (POPLAR)** Mazieres J, Fehrenbacher L, Rittmeyer A, et. al. Non-classical response measured by immune-modified RECIST and post-progression treatment effects of atezolizumab in 2L/3L NSCLC: results from the randomized phase II study *POPLAR*. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 9032).
- Mazieres 2016b (POPLAR)** Mazieres J, Fehrenbacher L, Rittmeyer A, et. al. Non-classical response measured by immune-modified RECIST and post-progression treatment effects of atezolizumab in 2L/3L NSCLC: results from the randomized phase II study *POPLAR*. 2016 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Meeting – June 3-7, 2016, Chicago, IL, USA. Poster #355. Poster pozyskany od Zleceniodawcy analizy.

- NCT01903993 (POPLAR)** Badanie *POPLAR* - rekord w rejestrze ClinicalTrials.gov. A Randomized Phase 2 Study of Atezolizumab (an Engineered Anti-PDL1 Antibody) Compared With Docetaxel in Participants With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Failed Platinum Therapy - "*POPLAR*". Last updated: July 28, 2017. Dostępny online: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01903993>
Dostęp w dniu: 15.09.2017 r.
- NCT02008227 (OAK)** Badanie *OAK* – rekord w rejestrze ClinicalTrials.gov. A Study of Atezolizumab Compared With Docetaxel in Participants With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Failed Platinum-Containing Therapy (*OAK*). Last updated: June 27, 2017. Dostępny online: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02008227>
Dostęp w dniu: 15.09.2017 r.
- Peters 2017 (BIRCH)** Peters S, Gettinger S, Johnson ML, Jänne PA, Garassino MC, Christoph D, Toh CK, Rizvi NA, Chafft JE, Carcereny Costa E, Patel JD, Chow LQM, Koczywas M, Ho C, Früh M, van den Heuvel M, Rothenstein J, Reck M, Paz-Ares L, Shepherd FA, Kurata T, Li Z, Qiu J, Kowanetz M, Mocchi S, Shankar G, Sandler A, Felip E. Phase II Trial of Atezolizumab As First-Line or Subsequent Therapy for Patients With Programmed Death-Ligand 1–Selected Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (*BIRCH*). *JCO*. 2017;35(24):2781-2789. doi:10.1200/JCO.2016.71.9476.
- Rittmeyer 2017 (OAK)** Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, Gadgeel SM, Hida T, Kowalski DM, Dols MC, Cortinovis DL, Leach J, Polikoff J, Barrios C, Kabbinar F, Frontera OA, De Marinis F, Turna H, Lee JS, Ballinger M, Kowanetz M, He P, Chen DS, Sandler A, Gandara DR; *OAK* Study Group. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (*OAK*): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017 Jan 21;389(10066):255-265.
- Smith 2016 (POPLAR)** Smith DA, Vansteenkiste JF, Fehrenbacher L, et. al. Updated survival and biomarker analyses of a randomized phase II study of atezolizumab vs docetaxel in 2L/3L NSCLC (*POPLAR*). *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 9028).
- von Pawel 2017a (OAK)** von Pawel J, Syrigos K, Mazieres J, et. al. Association between immune-related adverse events (irAEs) and atezolizumab efficacy in advanced NSCLC: analyses from the phase III study *OAK*. Abstract Book of the 42nd ESMO Congress (ESMO 2017) 8–12 September 2017, Madrid, Spain. *Annals of Oncology*, Volume 28, Issue suppl 5, September 2017. Abstract 1314P.
- von Pawel 2017b (OAK)** von Pawel J, Syrigos K, Mazieres J, et. al. Association between immune-related adverse events (irAEs) and atezolizumab efficacy in advanced NSCLC: analyses from the phase III study *OAK*. *European Society for Medical Oncology 2017 (ESMO 2017)*; September 8-12; Madrid, Spain. Poster #1314P. Dostępny online: <http://poster-submission.com/esmo2017/visitors/carousel>
Dostęp w dniu: 20.09.2017 r.
- Rittmeyer 2017a (errata do badania OAK)** Erratum: atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (*OAK*): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial (The *Lancet* (2017) 389(10066) (255-265) (S014067361632517X) (10.1016/S0140-6736(16)32517-X))
- Rittmeyer 2017b (errata do badania OAK)** Erratum: atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (*OAK*): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial (The *Lancet* (2017) 389(10066) (255-265)(S014067361632517X)(10.1016/S0140-6736(16)32517-X))

15.6 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Gainor JF, Shaw AT, Sequist LV, Fu X, Azzoli CG, Piotrowska Z, Huynh TG, Zhao L, Fulton L, Schultz KR, Howe E, Farago AF, Sullivan RJ, Stone JR, Digumarthy S, Nieodpowiednia populacja – mieszana,

<p>Moran T, Hata AN, Yagi Y, Yeap BY, Engelman JA, Mino-Kenudson M. EGFR mutations and ALK rearrangements are associated with low response rates to PD-1 pathway blockade in non-small cell lung cancer: A retrospective analysis. <i>Clin Cancer Res</i> 2016; 22(18):4585-4593</p>	<p>leczeni i nieleczeni</p>
<p>Kim HK, Heo MH, Lee HS, Sun JM, Lee SH, Ahn JS, Park K, Ahn MJ. Comparison of RECIST to immune-related response criteria in patients with non-small cell lung cancer treated with immune-checkpoint inhibitors. <i>Cancer Chemother Pharmacol</i> 2017</p>	<p>Nieodpowiednia interwencja – atezolizumab analizowany łącznie z innymi immunoterapiami</p>
<p>Mizugaki H, Yamamoto N, Murakami H, Kenmotsu H, Fujiwara Y, Ishida Y, Kawakami T, Takahashi T. Phase I dose-finding study of monotherapy with atezolizumab, an engineered immunoglobulin monoclonal antibody targeting PD-L1, in Japanese patients with advanced solid tumors. <i>Invest New Drugs</i> 2016; 34(5):596-603</p>	<p>Nieodpowiednia interwencja – dawkozowanie atezolizumabu niezgodne z zalecanym</p>
<p>Shi VJ, Rodic N, Gettinger S, Leventhal JS, Neckman JP, Girardi M, Bosenberg M, Choi JN. Clinical and histologic features of lichenoid mucocutaneous eruptions due to anti-programmed cell death 1 and anti-programmed cell death ligand 1 immunotherapy. <i>JAMA Dermatol</i> 2016; 152(10):1128-1136</p>	<p>Nieodpowiednia populacja – analiza retrospektywna, w której uwzględniono 2 pacjentów leczonych atezolizumabem, ale z innymi rozpoznaniem niż NDRP)</p>
<p>Takada K, Toyokawa G, Okamoto T, Shimokawa M, Kozuma Y, Matsubara T, Haratake N, Akamine T, Takamori S, Katsura M, Shoji F, Oda Y, Maehara Y. A Comprehensive Analysis of Programmed Cell Death Ligand-1 Expression With the Clone SP142 Antibody in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients. <i>Clin Lung Cancer</i> 2017</p>	<p>Nieodpowiednia populacja – wczesny NSLC</p>

15.7 Doniesienia konferencyjne wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Badanie OAK

<p>Barlesi F, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, Gadgeel S, Hida T, Kowalski D, Dols MC, Cortinovis D, Leach J, Polikoff J, Gandara D, Barrios CH, Chen DS, He P, Kowanetz M, Ballinger M, Waterkamp D, Sandler A, Rittmeyer A. Primary analysis from OAK, a randomized phase III study comparing atezolizumab with docetaxel in 2L/3L NSCLC. <i>Ann Oncol</i>. 2016;27(suppl_6).</p>	<p>Praca nie zawiera nowych danych (wyniki analizy pierwotnej, później opublikowanej w artykule pełnotekstowym <i>Rittmeyer 2017</i>).</p>
<p>Gadgeel S, Kowanetz M, Zou W, Hirsch FR, Kerr KM, Gandara DR, Barlesi F, Park K, McClelland M, Koeppen H, Ballinger M, Sandler A, Hegde PS, Rittmeyer A. Clinical efficacy of atezolizumab (Atezo) in PD-L1 subgroups defined by SP142 and 22C3 IHC assays in 2L+ NSCLC: Results from the randomized OAK study. <i>Ann Oncol</i>. 2017;28(suppl_5).</p>	<p>Analiza skuteczności ATEZO w subpopulacji “TCO i ICO” – porównanie wyników, w zależności od sposobu wyodrębnienia tej subpopulacji (ocena wg różnych testów diagnostycznych). Wyniki eksploracyjne, nie predefiniowane wg PICOS w analizie własnej.</p>
<p>Gadgeel S, Kowanetz M, Zou W, Hirsch FR, Kerr KM, Gandara DR, Barlesi F, Park K, McClelland M, Koeppen H, Ballinger M, Sandler A, Hegde PS, Rittmeyer A. 1296O Clinical efficacy of atezolizumab (Atezo) in PD-L1 subgroups defined by SP142 and 22C3 IHC assays in 2L+ NSCLC: Results from the randomized OAK study (additional material – presentation). [Materiał udostępniony przez Zleceniodawcę]</p>	<p>Analiza skuteczności ATEZO w subpopulacji “TCO i ICO” – porównanie wyników, w zależności od sposobu wyodrębnienia tej subpopulacji (ocena wg różnych testów diagnostycznych). Wyniki eksploracyjne, nie predefiniowane wg PICOS w analizie własnej.</p>
<p>Park K, Barlesi F, Ciardiello F, Von Pawel J, Gadgeel S, Hida T, Kowalski D, Cobo Dols M, Cortinovis D, Leach J, Polikoff J, Gandara D R, Barrios C, Chen D S, He P, Kowanetz M, Ballinger M, Waterkamp D, Sandler A, Rittmeyer A. Primary analysis from OAK, a randomized phase III study comparing atezolizumab with docetaxel in 2L/3L NSCLC. <i>Annals of Oncology</i> 2016; 27:ix139-ix140.</p>	<p>Wyniki badania OAK – główna analiza; wyniki te zostały następnie opublikowane w postaci pełnotekstowej i nie wnoszą dodatkowych informacji do analizy.</p>
<p>Schütte W, Gadgeel S M, Ciardiello F, Rittmeyer A, Barlesi F, Cortinovis D, Barrios C, Hida T, Park K, Kowalski D, Dols M C, Leach J, Polikoff J, Matheny C, He P, Kowanetz M, Chen D S, Waterkamp D, Ballinger M, Sandler A, Gandara D R, Von Pawel J M D. OAK, a randomized Ph III study of atezolizumab vs docetaxel in patients with advanced NSCLC: Results from subgroup analyses. <i>Oncology Research and Treatment</i></p>	<p>Wyniki badania OAK – analiza w wybranych podgrupach; wyniki te zostały następnie opublikowane w postaci pełnotekstowej i nie wnoszą dodatkowych informacji do analizy.</p>

2017; 40:249.

Badanie POPLAR

Kowanetz M, Zou W, Shames DS, Cummings C, Rizvi N, Spira AI, Frampton GM, Leveque V, Flynn S, Mocci S, Shankar G, Funke R, Ballinger M, Waterkamp D, Sandler A, Hampton G, Amler L, Hegde PS, Hellmann M. Tumor mutation load assessed by FoundationOne (FM1) is associated with improved efficacy of atezolizumab (atezo) in patients with advanced NSCLC. *Ann Oncol.* 2016;27(suppl_6).

Kowanetz M, Koeppen H, Zou W, Mariathasan S, Hellmann M, Kockx M, Chappey C, Kadel E, Smith D, Miley N, Leveque V, Funke R, Sandler A, McCaffery I, Amler L, Chen D, Hegde P. Abstract A017: PD-L1 as a predictive biomarker for atezolizumab (MPDL3280A; anti-PDL1) in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Cancer Immunol Res.* 2016;4(1 Supplement):A017-A017.

Kowanetz M, Zou W, Shames D, Cummings C, Rizvi N, Spira A, Frampton G, Leveque V, Flynn S, Mocci S, Shankar G, Funke R, Ballinger M, Waterkamp D, Chen D, Sandler A, Hampton G, Amler L, Hegde P, Hellmann M. OA20.01 Tumor Mutation Burden (TMB) is Associated with Improved Efficacy of Atezolizumab in 1L and 2L+ NSCLC Patients. *Journal of Thoracic Oncology.* 2017;12(1):S321-S322.

Schmid P, Hegde PS, Zou W, Kowanetz M, Mariathasan S, Molinero L, Gadgeel SM, Powles T, Van Der Heijden MS, Fasso M, O'Hear C, Ballinger M, Fine GD, Sandler A, Chen DS, Hodi FS. Association of PD-L2 expression in human tumors with atezolizumab activity. *JCO.* 2016;34(15_suppl):11506-11506.

Schulz C, Spira A, Park K, Mazieres J, Vansteenkiste J, Ballinger M, Waterkamp D, Fehrenbacher L. Efficacy, safety and predictive biomarker results from a randomized phase II study comparing atezolizumab vs. docetaxel in patients with advanced NSCLC (POPLAR). *Oncol Res Treat* 2016;39(suppl 3):1-104, abstract nr. V344.

Spira AI, Park K, Mazières J, Vansteenkiste JF, Rittmeyer A, Ballinger M, Waterkamp D, Kowanetz M, Mokatrin A, Fehrenbacher L. Efficacy, safety and predictive biomarker results from a randomized phase II study comparing MPDL3280A vs docetaxel in 2L/3L NSCLC (POPLAR). *JCO.* 2015;33(15_suppl):8010-8010.

Vansteenkiste J, Fehrenbacher L, Spira AI, Mazieres J, Park K, Smith D, Artal-Cortes A, Lewanski C, Braith F, Yi J, He P, Kowanetz M, Waterkamp D, Ballinger M, Chen DS, Sandler A, Rittmeyer A. 14LBA Atezolizumab monotherapy vs docetaxel in 2L/3L non-small cell lung cancer: Primary analyses for efficacy, safety and predictive biomarkers from a randomized phase II study (POPLAR). *European Journal of Cancer.* 2015;51:S716-S717.

Wyniki analizy w subpopulacjach wyodrębnionych wg liczby mutacji w rejonie kodującym genomu guza (bTMB) – subpopulacje nie były predefiniowane wg PICOS w analizie własnej.

Dodatkowa analiza wartości predykcyjnej PD-L1. Brak wyników do ekstrakcji predefiniowanych w PICOS.

Wyniki analizy w subpopulacjach wyodrębnionych wg liczby mutacji w rejonie kodującym genomu guza (bTMB) – subpopulacje nie były predefiniowane wg PICOS w analizie własnej.

Dodatkowa analiza związku skuteczności ATEZO z ekspresją PD-L2. Brak wyników do ekstrakcji predefiniowanych w PICOS.

Praca zapowiada przedstawienie wyników badania POPLAR, ale brak w abstrakcie wyników do ekstrakcji.

Wyniki analizy śródkresowej (*interim*), data odciecia danych do analizy: 30.01.2015, mediana okresu obserwacji: 12 mies. W okresie opracowywania analizy własnej dostępne były już wyniki ostateczne badania POPLAR (analiza pierwotna i analiza w wydłużonym okresie obserwacji), wobec czego wyników śródkresowych nie uwzględniano.

Praca nie zawiera nowych danych (wyniki analizy pierwotnej, później opublikowanej w artykule pełnotekstowym *Fehrenbacher 2016*).

Badania OAK i POPLAR

Gandara D, Kowanetz M, Mok T, Rittmeyer A, Fehrenbacher L, Fabrizio D, Otto G, Malboeuf C, Lieber D, Paul S, Amler L, Riehl T, Schleifman E, Cummings C, Hegde P, Zou W, Sandler A, Ballinger M, Shames D. Blood-based biomarkers for cancer immunotherapy: Tumor mutational burden in blood (bTMB) is associated with improved atezolizumab (atezo) efficacy in 2L+ NSCLC (POPLAR and OAK). *Ann Oncol.* 2017;28(suppl_5).

Gandara D, Kowanetz M, Mok T, Rittmeyer A, Fehrenbacher L, Fabrizio D, Otto G, Malboeuf C, Lieber D, Paul S, Amler L, Riehl T, Schleifman E, Cummings C, Hegde P, Zou W, Sandler A, Ballinger M, Shames D. Blood-

Wyniki analizy w subpopulacjach wyodrębnionych wg liczby mutacji w rejonie kodującym genomu guza (bTMB) – subpopulacje nie były predefiniowane wg PICOS w analizie własnej.

Wyniki analizy w subpopulacjach wyodrębnionych wg liczby mutacji w rejonie kodującym genomu guza (bTMB) – subpopulacje nie były

based biomarkers for cancer immunotherapy: Tumor mutational burden in blood (bTMB) is associated with improved atezolizumab (atezo) efficacy in 2L+ NSCLC (POPLAR and OAK) (additional material – presentation). [Materiał udostępniony przez Zleceniodawcę] predefiniowane wg PICOS w analizie własnej.

15.8 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

- Ellis 2017** Ellis PM, Vella ET, Ung YC. Immune Checkpoint Inhibitors for Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review, *Clinical Lung Cancer* (2017), doi: 10.1016/j.clcc.2017.02.001
- Melosky 2016** Melosky B, Chu Q, Juergens R, Leigh N, McLeod D, Hirsh V. Pointed Progress in Second-Line Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The Rapidly Evolving Field of Checkpoint Inhibition. *J Clin Oncol*. 2016;34(14):1676-1688. doi:10.1200/JCO.2015.63.8049.
- Kim 2017** Kim B J, Kim J H, Kim H S. Survival benefit of immune checkpoint inhibitors according to the histology in non-small-cell lung cancer: A meta-analysis and review. *Oncotarget* 2017; 8:51779-51785
- Su 2017** Su Q, Sun Z, Zhang C, Hou Y, Cao B. PD-1/PD-L1 antibodies efficacy and safety versus docetaxel monotherapy in advanced NSCLC patients after first-line treatment option: Systems assessment. *Oncotarget* 2017; 8:59677-59689
- Wang 2017** Wang X, Bao Z, Zhang X, Li F, Lai T, Cao C, Chen Z, Li W, Shen H, Ying S. Effectiveness and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors in the treatment of solid tumors: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8:59901-59914
- Créquit 2017** Créquit P, Chaimani A, Yavchitz A, Attiche N, Cadranel J, Trinquart L, Ravaud P. Comparative efficacy and safety of second-line treatments for advanced non-small cell lung cancer with wild-type or unknown status for epidermal growth factor receptor: A systematic review and network meta-analysis. *BMC Med* 2017; 15
- Hu 2017** Hu Y B, Zhang Q, Li H J, Michot J M, Liu H B, Zhan P, Lv T F, Song Y. Evaluation of rare but severe immune related adverse effects in PD-1 and PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Transl Lung Cancer Res* 2017; 6:S8-s20
- Jean 2017** Jean F, Tomasini P, Barlesi F. Atezolizumab: feasible second-line therapy for patients with non-small cell lung cancer? A review of efficacy, safety and place in therapy. *Therapeutic Advances in Medical Oncology* 2017; 9:769-779
- Passiglia 2017** Passiglia F, Galvano A, Rizzo S, Incorvaia L, Listì A, Bazan V, Russo A. Looking for the best immune-checkpoint inhibitor in pre-treated NSCLC patients: An indirect comparison between nivolumab, pembrolizumab and atezolizumab. *International Journal of Cancer* 2017
- Ramos-Esquivel 2017** Ramos-Esquivel A, van der Laat A, Rojas-Vigott R, Juarez M, Corrales-Rodriguez L. Anti-PD-1/anti-PD-L1 immunotherapy versus docetaxel for previously treated advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *ESMO Open* 2017; 2:e000236
- Tan 2018** Tan P S, Aguiar P, Haaland B, Lopes G. Comparative effectiveness of immune-checkpoint inhibitors for previously treated advanced non-small cell lung cancer - A systematic review and network meta-analysis of 3024 participants. *Lung Cancer* 2018; 115:84-88
- Wang 2017a** Wang P F, Chen Y, Song S Y, Wang T J, Ji W J, Li S W, Liu N, Yan C X. Immune-related adverse events associated with anti-PD-1/PD-L1 treatment for malignancies: A meta-analysis. *Frontiers in Pharmacology* 2017; 8
- Wu 2017** Wu D, Duan C, Wu F, Chen L, Chen S. Which treatment is preferred for advanced non-small-cell lung cancer with wild-type epidermal growth factor receptor in second-line therapy? A meta-analysis comparing immune checkpoint inhibitor, tyrosine kinase inhibitor and chemotherapy. *Oncotarget* 2017; 8:66491-66503

15.9 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów

- Abdel-Rahman O, Elhalawani H, Fouad M. Risk of gastrointestinal complications in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: A meta-analysis. *Immunotherapy* 2015; 7(11):1213-1227
- Abdel-Rahman O. Correlation between PD-L1 expression
- Nieodpowiednia populacja – nie wyodrębniono wyników dla atezolizumabu w NSCLC linii 2+
- Nieodpowiednia populacja – brak wyników dla atezolizuma-

and outcome of NSCLC patients treated with anti-PD-1/PD-L1 agents: A meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 101:75-85

Aguiar PN, Santoro IL, Tadokoro H, De Lima Lopes G, Filardi BA, Oliveira P, Mountzios G, De Mello RA. The role of PD-L1 expression as a predictive biomarker in advanced non-small-cell lung cancer: A network meta-analysis. *Immunother* 2016; 8(4):479-488

Brody R, Zhang Y, Ballas M, Siddiqui M K, Gupta P, Barker C, Midha A, Walker J. PD-L1 expression in advanced NSCLC: Insights into risk stratification and treatment selection from a systematic literature review. *Lung Cancer* 2017; 112:200-215

Bylicki O, Paleiron N, Margery J, Guisier F, Vergnenegre A, Robinet G, Auliac J-B, Gervais R, Chouaid C. Targeting the PD-1/PD-L1 Immune Checkpoint in EGFR-Mutated or ALK-Translocated Non-Small-Cell Lung Cancer. *Targeted Oncol* 2017:1-7

Carbognin L, Pilotto S, Milella M, Vaccaro V, Brunelli M, Caliò A, Cuppone F, Sperduti I, Giannarelli D, Chilosì M, Bronte V, Scarpa A, Bria E, Tortora G. Differential activity of nivolumab, pembrolizumab and MPDL3280A according to the tumor expression of programmed death-ligand-1 (PD-L1): Sensitivity analysis of trials in melanoma, lung and genitourinary cancers. *PLoS ONE* 2015; 10(6)

Cha E, Wallin J, Kowanetz M. PD-L1 Inhibition With MPDL3280A for Solid Tumors. *Semin Oncol* 2015; 42(3):484-487

Chen Y M. Immune checkpoint inhibitors for nonsmall cell lung cancer treatment. *J Chin Med Assoc* 2017; 80:7-14

Cousin S, Italiano A. Molecular pathways: Immune checkpoint antibodies and their toxicities. *Clin Cancer Res* 2016; 22(18):4550-4555

Dolan DE, Gupta S. PD-1 pathway inhibitors: Changing the landscape of cancer immunotherapy. *Cancer Control* 2014; 21(3):231-237

Elias R, Morales J, Presley C. Checkpoint Inhibitors for Non-Small Cell Lung Cancer Among Older Adults. *Current Oncology Reports* 2017; 19

Feld E, Horn L. Emerging role of nivolumab in the management of patients with non-small-cell lung cancer: Current data and future perspectives. *OncoTargets and Therapy* 2017; 10:3697-3708

Ferrara R, Mezquita L, Auclin E, Chaput N, Besse B. Immunosenescence and immunecheckpoint inhibitors in non-small cell lung cancer patients: Does age really matter?. *Cancer Treatment Reviews* 2017; 60:60-68

bu w NSCLC linii 2+

Nieodpowiednia populacja – brak odrębnych wyników dla NSCLC linii 2+, a także nie wyodrębniono wyników dla atezolizumabu

Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd systematyczny mający na celu ocenę związku pomiędzy ekspresją PD-L1, parametrami klinicznymi, prognostycznymi i/lub odpowiedzią na leki anty-PD-1/PD-L1; brak wyróżnionych wyników oceny skuteczności atezolizumabu

Nieodpowiednia populacja – brak odrębnych wyników dla ATEZO w NSCLC linii 2+ - metaanaliza wyników badań dla różnych nowotworów łącznie lub inhibitorów PD-1/PD-L1 łącznie

Nieodpowiednia metodyka – niespełnione kryteria przeglądu systematycznego (*horizon scanning*); praca nie jest również oceną bezpieczeństwa atezolizumabu

Nieodpowiednia metodyka – niespełnione kryteria przeglądu systematycznego – wyszukiwano jedynie najnowsze publikacje – od 2015 r i nie podano kryteriów włączenia; praca nie jest również oceną bezpieczeństwa atezolizumabu

Nieodpowiednia metodyka – niespełnione kryteria przeglądu systematycznego – brak informacji o tym, że wykonano systematyczne wyszukiwanie, brak informacji o przeszukiwanych źródłach, dacie wyszukiwania i kryteriów włączenia; praca nie jest również oceną bezpieczeństwa atezolizumabu

Nieodpowiednia metodyka – niespełnione kryteria przeglądu systematycznego – brak informacji dotyczących metody wyszukiwania badań; praca nie jest również oceną bezpieczeństwa atezolizumabu

Nieodpowiednia metodyka – niespełnione kryteria przeglądu systematycznego - brak informacji dotyczących metody wyszukiwania badań; praca nie jest również oceną bezpieczeństwa atezolizumabu

Nieodpowiednia metodyka – niespełnione kryteria przeglądu systematycznego – brak informacji o tym, że wykonano systematyczne wyszukiwanie, brak informacji o przeszukiwanych źródłach, dacie wyszukiwania i kryteriów włączenia; praca nie jest również oceną bezpieczeństwa atezolizumabu

Nieodpowiednia metodyka – niespełnione kryteria przeglądu systematycznego – brak informacji o tym, że wykonano systematyczne wyszukiwanie, brak informacji o przeszukiwanych źródłach, dacie wyszukiwania i kryteriów włączenia; praca dotyczy oceny niwolumabu

Nieodpowiednia metodyka – niespełnione kryteria przeglądu systematycznego – brak informacji o tym, że wykonano systematyczne wyszukiwanie, brak informacji o przeszukiwanych źródłach, dacie wyszukiwania i kryteriów włączenia; praca nie jest również oceną bezpieczeństwa atezolizumabu

Forde PM, Reiss KA, Zeidan AM, Brahmer JR. What lies within: Novel strategies in immunotherapy for non-small cell lung cancer. *Oncologist* 2013; 18(11):1203-1213

Gandini S, Massi D, Mandalà M. PD-L1 expression in cancer patients receiving anti PD-1/PD-L1 antibodies: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 100:88-98

Helissey C, Champiat S, Soria J-C. Immune checkpoint inhibitors in advanced nonsmall cell lung cancer. *Curr Opin Oncol* 2015; 27(2):108-117

Helissey C, Vicier C, Champiat S. The development of immunotherapy in older adults: New treatments, new toxicities?. *J Geriatr Oncol* 2016; 7(5):325-333

Iafolla MAJ, Juergens RA. Update on programmed death-1 and programmed death-ligand 1 inhibition in the treatment of advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Front Oncol* 2017; 7(APR)

Jia M, Feng W, Kang S, Zhang Y, Shen J, He J, Jiang L, Wang W, Guo Z, Peng G, Chen G, He J, Liang W. Evaluation of the efficacy and safety of anti-PD-1 and anti-PD-L1 antibody in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC): A meta-analysis. *J Thorac Dis* 2015; 7(3):455-461

Khunger M, Rakshit S, Pasupuleti V, Hernandez AV, Mazzone P, Stevenson J, Pennell NA, Velcheti V. Incidence of pneumonitis with use of PD-1 and PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of trials. *Chest* 2017

Kumar V, Chaudhary N, Garg M, Floudas CS, Soni P, Chandra AB. Current diagnosis and management of immune related adverse events (irAEs) induced by immune checkpoint inhibitor therapy. *Front Pharmacol* 2017; 8(FEB)

Lee CK, Man J, Lord S, Links M, Gebbski V, Mok T, Yang JC. Checkpoint Inhibitors in Metastatic EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer-A Meta-Analysis. *J Thorac Oncol* 2017; 12(2):403-407

Leventakos K, Mansfield AS. Advances in the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer: Focus on Nivolumab, Pembrolizumab, and Atezolizumab. *BioDrugs* 2016; 30(5):397-405

Moraes Fabio Y, Perry Luke A, Penny-Dimri Jahan C, Ramson Dhruvesh, de Castria Tiago B, Bowman Rayleen V, Santos Fobio N, Riera Rachel. Immune checkpoint inhibitors (anti PD-1 or anti PD-L1) versus chemotherapy for second- or third-line treatment of metastatic non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017 (4)

Naidoo J, Page DB, Li BT, Connell LC, Schindler K, Lacouture ME, Postow MA, Wolchok JD. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol* 2015; 26(12):2375-2391

NIHR HSRIC. Atezolizumab for locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer ? second line (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database* 2015 (4)

Nieodpowiednia metodyka – niespełnione kryteria przeglądu systematycznego – brak informacji dotyczących metody wyszukiwania badań; praca nie jest również oceną bezpieczeństwa atezolizumabu

Nieodpowiednia metodyka – niespełnione kryteria przeglądu systematycznego – brak informacji dotyczących metody wyszukiwania badań; praca nie jest również oceną bezpieczeństwa atezolizumabu

Nieodpowiednia metodyka – niespełnione kryteria przeglądu systematycznego – brak daty wyszukiwania i kryteriów włączenia; praca opisuje działania niepożądane immunoterapii, nie wyodrębniając profilu bezpieczeństwa atezolizumabu

Nieodpowiednia metodyka – niespełnione kryteria przeglądu systematycznego – brak daty wyszukiwania i kryteriów włączenia; praca nie jest również oceną bezpieczeństwa atezolizumabu

Nieodpowiednia metodyka – niespełnione kryteria przeglądu systematycznego – brak daty wyszukiwania i kryteriów włączenia; praca nie jest również oceną bezpieczeństwa atezolizumabu

Nieodpowiednia metodyka – artykuł poglądowy na temat bezpieczeństwa immunoterapii, m.in. uwzględniający dane nt. występowania rzadkich działań niepożądanych u chorych leczonych poszczególnymi terapiami; nie uwzględniono jednak żadnych wyników dotyczących atezolizumabu

Nieodpowiednia metodyka – artykuł poglądowy na temat atezolizumabu, nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego; nie stanowi również analizy bezpieczeństwa atezolizumabu

Nieodpowiednia interwencja – nie odnaleziono badań dla ATEZO

Nieodpowiednia interwencja – inhibitory PD1-/PD-L1 analizowane łącznie, brak odrębnych metaanaliz dla ATEZO

Nieodpowiednia interwencja – inhibitory PD1-/PD-L1 analizowane łącznie, brak odrębnych metaanaliz dla ATEZO

Nieodpowiednia interwencja – brak odrębnych wyników dla atezolizumabu; praca obejmuje PS i pierwotne badanie retrospektywne – w obydwu przypadkach inhibitory PD-1/PD-L1 analizowano łącznie, ponadto nie wyodrębniono chorych leczonych w linii 2+

Nieodpowiednia interwencja – brak odrębnych wyników dla atezolizumabu, inhibitory PD-L1 analizowane łącznie

Nieodpowiednia interwencja – brak odrębnych wyników dla atezolizumabu w NSCLC linii 2+

Nishijima TF, Shachar SS, Nyrop KA, Muss HB. Safety and Tolerability of PD-1/PD-L1 Inhibitors Compared with Chemotherapy in Patients with Advanced Cancer: A Meta-Analysis. *Oncologist* 2017; 22(4):470-479

Ogunleye F, Blankenship L, Millisor V, Anderson J, Jaiyesimi I. Programmed cell death-1/Programmed cell death ligand-1(PD-1/PD-L1) inhibitors, heralding a new era of immunotherapy in the management of advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Cancer Treatment and Research Communications* 2017; 12:6-13

Passiglia F, Bronte G, Bazan V, Natoli C, Rizzo S, Galvano A, Listì A, Cicero G, Rolfo C, Santini D, Russo A. PD-L1 expression as predictive biomarker in patients with NSCLC: A pooled analysis. *Oncotarget* 2016; 7(15):19738-19747

Pillai R N, Behera M, Owonikoko T K, Kamphorst A O, Pakkala S, Belani C P, Khuri F R, Ahmed R, Ramalingam S S. Comparison of the toxicity profile of PD-1 versus PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: A systematic analysis of the literature. *Cancer* 2017

Santini F C, Rudin C M. Atezolizumab for the treatment of non-small cell lung cancer. *Expert Review of Clinical Pharmacology* 2017; 10:935-945

Seetharamu N, Preeshagul I R, Sullivan K M. New PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer – Impact of atezolizumab. *Lung Cancer: Targets and Therapy* 2017; 8:67-78

Sheng Z, Zhu X, Sun Y, Zhang Y. The efficacy of anti-PD-1/PD-L1 therapy and its comparison with EGFR-TKIs for advanced non-small-cell lung cancer. *Oncotarget* 2017

Shukuya T, Mori K, Amann JM, Bertino EM, Otterson GA, Shields PG, Morita S, Carbone DP. Relationship between overall survival and response or progression-free survival in advanced non-small cell lung cancer patients treated with anti-PD-1/PD-L1 antibodies. *J Thorac Oncol* 2016; 11(11):1927-1939

Wang C, Yu X, Wang W. A meta-analysis of efficacy and safety of antibodies targeting PD-1/PD-L1 in treatment of advanced nonsmall cell lung cancer. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(52):e5539

Wang G X, Guo L Q, Gainor J F, Fintelmann F J. Immune checkpoint inhibitors in lung cancer: Imaging considerations. *American Journal of Roentgenology* 2017; 209:567-575

Yang Y, Pang Z, Ding N, Dong W, Ma W, Li Y, Du J, Liu Q. The efficacy and potential predictive factors of PD-1/PD-L1 blockades in epithelial carcinoma patients: A systematic review and meta analysis. *Oncotarget* 2016; 7(45):74350-

Nieodpowiednia interwencja – brak odrębnych wyników dla atezolizumabu – inhibitory PD-L1 analizowano łącznie

Nieodpowiednia metodyka – niespełnione kryteria przeglądu systematycznego – brak informacji o tym, że wykonano systematyczne wyszukiwanie, brak informacji o przeszukanych źródłach, dacie wyszukiwania i kryteriów włączenia; praca nie jest również oceną bezpieczeństwa atezolizumabu

Nieodpowiednia interwencja – brak odrębnych wyników dla atezolizumabu – inhibitory PD-1/PD-L1 analizowano łącznie

Nieodpowiednia interwencja – przegląd systematyczny mający na celu porównanie profilu bezpieczeństwa pomiędzy inhibitorami PD-1 (niwolumab, pembrolizumab) a inhibitorami PD-L1 (atezolizumab, durwalumab, awelumab) stosowanymi w monoterapii u chorych na NDRP; poza informacją o ogólnej częstości AEs (65%) nie przedstawiono wyników oddzielnie dla atezolizumabu, tylko dla całej grupy inhibitorów PD-L1

Nieodpowiednia metodyka – niespełnione kryteria przeglądu systematycznego – brak informacji o tym, że wykonano systematyczne wyszukiwanie, brak informacji o przeszukanych źródłach, dacie wyszukiwania i kryteriów włączenia; praca prezentuje opis inhibitorów PD-L1 i PD-L2 i potencjalnych różnic między nimi, ponadto przedstawiono dostępne dane przedkliniczne i kliniczne dotyczące stosowania atezolizumabu w terapii NDRP

Nieodpowiednia metodyka – niespełnione kryteria przeglądu systematycznego – brak informacji o tym, że wykonano systematyczne wyszukiwanie, brak informacji o przeszukanych źródłach, dacie wyszukiwania i kryteriów włączenia; praca nie jest również oceną bezpieczeństwa atezolizumabu

Nieodpowiednia interwencja – brak odrębnych wyników dla atezolizumabu – inhibitory PD-1/PD-L1 analizowano łącznie

Nieodpowiednia interwencja – brak odrębnych wyników dla atezolizumabu – inhibitory PD-1/PD-L1 analizowano łącznie

Nieodpowiednia interwencja – brak odrębnych wyników dla atezolizumabu – inhibitory PD-1/PD-L1 analizowano łącznie

Nieodpowiednia metodyka – niespełnione kryteria przeglądu systematycznego – brak informacji o tym, że wykonano systematyczne wyszukiwanie, brak informacji o przeszukanych źródłach, dacie wyszukiwania i kryteriów włączenia; praca nie jest również oceną bezpieczeństwa atezolizumabu

Nieodpowiednia interwencja – brak odrębnych wyników dla atezolizumabu – inhibitory PD-1/PD-L1 analizowano łącznie

74361

Yu D-P, Cheng X, Liu Z-D, Xu S-F. Comparative beneficiary effects of immunotherapy against chemotherapy in patients with advanced NSCLC: Meta-analysis and systematic review. *Oncol Lett* 2017; 14(2):1568-1580

Nieodpowiednia interwencja – brak odrębnych wyników dla atezolizumabu – inhibitory PD-1/PD-L1 analizowano łącznie

Zhang T, Xie J, Arai S, Wang L, Shi X, Shi N, Ma F, Chen S, Huang L, Yang L, Ma W, Zhang B, Han W, Xia J, Chen H, Zhang Y. The efficacy and safety of anti-PD-1/PD-L1 antibodies for treatment of advanced or refractory cancers: a meta-analysis. *Oncotarget* 2016; 7(45):73068-73079

Nieodpowiednia interwencja – brak odrębnych wyników dla atezolizumabu – inhibitory PD-1/PD-L1 analizowano łącznie

Zhou G-W, Xiong Y, Chen S, Xia F, Li Q, Hu J. Anti-PD-1/PD-L1 antibody therapy for pretreated advanced nonsmall-cell lung cancer A meta-analysis of randomized clinical trials. *Medicine* 2016; 95(35)

Nieodpowiednia interwencja – brak odrębnych wyników dla atezolizumabu – inhibitory PD-1/PD-L1 analizowano łącznie

Zhu L, Jing S, Wang B, Wu K, Shenglin MA, Zhang S. Anti-PD-1/PD-L1 Therapy as a Promising Option for Non-Small Cell Lung Cancer: a Single arm Meta-Analysis. *Pathol Oncol Res* 2016; 22(2):331-339

Nieodpowiednia interwencja – brak odrębnych wyników dla atezolizumabu – immunoterapie analizowano łącznie

Zhuansun Y, Huang F, Du Y, Lin L, Chen R, Li J. Anti-PD-1/PD-L1 antibody versus conventional chemotherapy for previously-treated, advanced non-small-cell lung cancer: A metaanalysis of randomized controlled trials. *J Thorac Dis* 2017; 9(3):655-665

Nieodpowiednia metodyka – protokół PS; brak wyników

15.10 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem – do 10 stycznia 2018 r.

Tabela 65. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	atezolizumab[all]	281
2	("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[mh] OR "Non-Small Cell Lung Cancer")	56344
3	(#1 AND #2)	93

Tabela 66. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	atezolizumab AND [embase]/lim	1561
2	'non small cell lung cancer'/exp AND [embase]/lim	110118
3	#1 AND #2	689

Tabela 67. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	atezolizumab in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	119
2	[mh "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"] or "non-small cell lung cancer" in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	6926
3	#1 and #2	50

15.11 Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do analizy

Tabela 1. Charakterystyka badania (critical appraisal) z randomizacją OAK.

OAK (NCT02008227; publikacja Rittmeyer 2017)	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją, dwuramiennie, w układzie równoległym, III fazy
Zaślepienie	brak
Skala Jadad	3/5 (R2; B0; W1)
Liczba ośrodków	194 (31 krajów, w tym Polska)
Okres obserwacji	<p>Klasyfikacja AOTMiT IIA</p> <p>Sponsor F. Hoffmann-La Roche</p> <ul style="list-style-type: none"> Mediana obserwacji w analizie pierwotnej: 21 miesięcy, analiza pierwotna, data odcięcia: 7.07.2016 Mediana czasu trwania leczenia wynosiła dla atezolizumabu 3,4 miesiąca (zakres: 0-26), a dla docetakselu 2,1 miesiąca (zakres: 0-23) Ocena odpowiedzi: co 6 tygodni przez pierwsze 36 tygodni, następnie co 9 tygodni, aż do progresji. W populacji pacjentów przyjmujących atezolizumab, u których doszło do progresji choroby, ocena guza była kontynuowana do momentu przerwania leczenia
Oszacowanie wielkości próby	<p>Początkowo zaplanowano rekrutację 850 pacjentów, wymaganych do uzyskania 95,3% mocy statystycznej dla populacji ITT i 98,6% mocy dla subpopulacji „TC1/2/3 lub IC1/2/3”. Następnie zdecydowano o powiększeniu liczby rekrutowanych chorych do maksymalnie 1300, w celu zwiększenia mocy dla porównania przeżycia całkowitego (OS) w subpopulacji pacjentów z dużą ekspresją PD-L1 (TC3 lub IC3). Ostatecznie do badania zakwalifikowano 1225 pacjentów, ale po uzyskaniu wyników z badania II fazy <i>POPLAR</i>, wskazujących na korzyść z leczenia także u chorych o niskiej ekspresji PD-L1 i względnie długi czas do separacji krzywych przeżycia, protokół badania zmieniono, wyznaczając jako pierwszorzędowe punkty końcowe OS w populacji ITT i subpopulacji „TC1/2/3 lub IC1/2/3”. Dla tak zdefiniowanych wyników próba n = 850 była wystarczająca do osiągnięcia odpowiedniej mocy statystycznej. W związku z tym pierwotną analizę skuteczności przeprowadzono w populacji pierwszych 850 pacjentów podanych randomizacji.</p>
Analiza statystyczna	<ul style="list-style-type: none"> Weryfikowano hipotezę wyższości (<i>superiority</i>) atezolizumabu nad docetakselem we wpływie na przeżycie całkowite (OS) Do oszacowania mediany OS użyto metody Kaplana-Meier’a HR (z ang. <i>Hazard ratio</i>) uzyskano przy użyciu modelu regresji Cox’a Porównanie stratyfikowane pod względem tych samych czynników, które brano pod uwagę przy randomizacji Analizę statystyczną drugorzędowych punktów końcowych przeprowadzono w oparciu o te same metody co w przypadku całkowitego przeżycia Skuteczność analizowano w populacji ITT oraz subpopulacji „TC1/2/3 lub IC1/2/3” Do analizy bezpieczeństwa włączono wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku <p>Główne (pierwszorzędowe):</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Przeżycie całkowite (OS – overall survival)</u> – zdefiniowane jako różnica czasu od chwili randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny <p>Dodatkowe (drugorzędowe):</p>
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <u>Przeżycie bez progresji (PFS – progression-free survival)</u> – czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub śmierci, cokolwiek wystąpi jako pierwsze <u>Obiektywna odpowiedź kliniczna (ORR – objective response rate)</u> – odsetek pacjentów, u których uzyskano obiektywną odpowiedź kliniczną definiowaną jako odpowiedź cał-

OAK (NCT02008227; publikacja Rittmeyer 2017)

kowita (CR – *complete response*), częściowa (PR – *partial response*), stabilizację choroby (StD – *stable disease*), progresję (PD – *progressive disease*)

- Czas trwania odpowiedzi klinicznej (DoR – *duration of response*) – okres od pierwszej, obiektywnej odpowiedzi CR lub PR do PD lub zgonu, cokolwiek wystąpi jako pierwsze; analizowany w grupie pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie
- PROs: Czas do pogorszenia objawowego (TTD – z ang. *time to deterioration*) – ocena przy użyciu kwestionariuszy EORTC (z ang. *European Organization for Search and Treatment of Cancer*), QLQ-C30 (z ang. *Quality-of-Life*), LC13 (z ang. *Lung Cancer Supplemental Module 13*) – wyniki z bazy *clinicaltrials.gov*
- Bezpieczeństwo

Interwencja i komparatory

- **Atezolizumab [ATEZO]**: schemat podawania: atezolizumab i.v. w stałej dawce 1200 mg, co 3 tygodnie; kontynuacja terapii: leczenie było prowadzone do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub progresji choroby, ale mogło być kontynuowane także po progresji – dopóki w ocenie badacza pacjent odnosił korzyść z terapii
- **Docetaksel [DOC]**: schemat podawania: docetaksel i.v., w dawce 75 mg/m², co 3 tygodnie; kontynuacja terapii: do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności; opcja cross-over: nie

Populacja

Kryteria włączenia

- wiek ≥ 18 lat
- histologicznie lub cytologicznie udokumentowane rozpoznanie NDRP w stadium zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym (tj. chorzy na raka w stadium IIIB niekwalifikujący się do radykalnej radiochemioterapii, w stadium IV lub z nawrotem choroby)
- przebyte leczenie z wykorzystaniem 1 lub 2 wcześniejszych linii chemioterapii (≥1 terapia skojarzona, z udziałem pochodnej platyny):
 - progresja choroby w trakcie lub po chemioterapii z udziałem pochodnej platyny, prowadzonej w stadium miejscowo zaawansowanym, nieresekcyjnym/nieoperacyjnym lub przerzutowym NDRP
 - lub
 - nawrót choroby w okresie do 6 miesięcy od leczenia neoadiuwantowego lub adiuwantowego z udziałem pochodnej platyny lub metod skojarzonych (np. radiochemioterapią) z założeniem radykalnym
 - w przypadku pacjentów, u których stwierdzono mutację w genie *EGFR* lub fuzję w genie *ALK* – wymagana także progresja w trakcie lub po leczeniu, odpowiednio, inhibitorem kinazy tyrozynowej *EGFR* lub inhibitorem *ALK*

Kryteria wykluczenia

- choroba mierzalna wg kryteriów RECIST, wersja 1.1
- stan sprawności ECOG: 0 lub 1
- oczekiwane przeżycie ≥ 12 tyg.
- prawidłowe wyniki badań hematologicznych i czynność narządów krytycznych (Hb ≥ 9,0 g/dl, PLT ≥ 100 000/μl, bilirubina ≤ 1,0 × GGN, AST i ALT ≤ 2,5 × GGN, klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min)
- dostępność reprezentatywnej próbki guza do oznaczenia ekspresji PD-L1
- aktywne lub nieleczone przerzuty do OUN potwierdzone badaniami obrazowymi (z wyjątkiem pacjentów z leczonymi w przeszłości, bezobjawowymi przerzutami nadnamiotowymi)
- dodatni wywiad w zakresie chorób autoimmunologicznych (z wyjątkiem pacjentów ze stabilną, leczoną niedoczynnością tarczycy na tle autoimmunologicznym i kontrolowaną cukrzycą typu I)
- zwłóknienie płuc w wywiadzie
- aktywne zapalenie wątroby typu B lub C lub gruźlica
- istotna medycznie choroba sercowo-naczyniowa

OAK (NCT02008227; publikacja Rittmeyer 2017)

Charakterystyka populacji	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Rasa biała, n (%)	ECOG (%)	Palenie papierosów † (%)	Mutacja EGFR [‡] (%)	Mutacja EML4-ALK [‡] (%)	Podgrupy PD-L1				Histologia (%)	Liczba wcześniejszych terapii ^x (%)
								TC3 lub IC3 (%)	TC2/3 lub IC2/3 (%)	TC1/2 /3 lub IC1/2/3 (%)	TC0 i IC0 (%)		
ATEZO (N = 425)	63 (33-82)	261 (61)	302 (71)	0:	84 (20)	42 (10)	2 (<1)	72 (17)	129 (30)	241 (57)	180 (42)	sq:	1:
				1:	59 (14)	318 (75)	223 (52)					313 (74)	320 (75)
DOC (N = 425)	64 (34-85)	259 (61)	296 (70)	0:	72 (17)	43 (10)	0	65 (15)	136 (32)	222 (52)	199 (47)	sq:	1:
				1:	67 (16)	310 (73)	201 (47)					315 (74)	320 (75)
					270 (64)	65 (15)	200 (47)					non-sq:	2:
					265 (62)	72 (17)	224 (53)					110 (26)	105 (25)

† odpowiednio: pacjenci nie palący, palący obecnie, palący w przeszłości;

‡ odpowiednio: obecna, brak, nieokreślona;

x w leczeniu raka miejscowo-zaawansowanego lub przerzutowego.

Wyjściowe różnice między grupami	Według autorów badania grupy pacjentów były dobrze zbalansowane pod względem wyjściowych cech klinicznych i demograficznych. Nie zarejestrowano różnic istotnych statystycznie.			
Liczba chorych (%)*:	Randomizacja	Rozpoczęcie leczenia	Pacjenci włączeni do pierwotnej analizy skuteczności	Pacjenci włączeni do analizy bezpieczeństwa
ATEZO	613	609 (99,3%)	425 (69,3%)	609 (99,3%)
DOC	612	578 (94,4%)	425 (69,3%)	578 (94,4%)
łącznie	1225	1187 (96,9%)	850 (69,4%)	1187 (96,9%)

Wyniki

Skuteczność kliniczna, ATEZO vs DOC:

Przeżycie całkowite (OS), mediana (95% CI) [mies.]:

- Populacja ITT: 13,8 (11,8; 15,7) vs 9,6 (8,6; 11,2); HR = 0,73 (0,62; 0,87); p = 0,0003
- Subpopulacja TC1/2/3 lub IC1/2/3: 15,7 (12,6; 18,0) vs 10,3 (8,8; 12,0); HR = 0,74 (0,58; 0,93); p = 0,0102
- Subpopulacja TC2/3 lub IC2/3: 16,3 (13,3; 20,1) vs 10,8 (8,8; 12,7); HR = 0,67 (95% CI 0,49; 0,90); p = 0,008
- Subpopulacja TC3 lub IC3: 20,5 (17,5; nie określono) vs 8,9 (5,6; 11,6); HR = 0,41 (0,27; 0,64); p ≤ 0,0001
- Subpopulacja TC0 i IC0: 12,6 (9,6; 15,2) vs 8,9 (7,7; 11,5); HR = 0,75 (0,59; 0,96); p = 0,0215
- Subpopulacja non-sq NDRP: 15,6 (13,3; 17,6) vs 11,2 (9,3; 12,6); HR = 0,73 (0,6; 0,89); p = 0,0015
- Subpopulacja sq NDRP: 8,9 (7,4; 12,8) vs 7,7 (6,3; 8,9); HR = 0,73 (0,54; 0,98); p = 0,0383

Przeżycie bez progresji (PFS), mediana (95% CI) [mies.]:

- Populacja ITT: 2,8 (2,6; 3,0) vs 4,0 (3,3; 4,2); HR = 0,95 (0,82; 1,10); p = 0,4928
- Subpopulacja TC1/2/3 lub IC1/2/3: 2,8 (2,6; 4,0) vs 4,1 (2,9; 4,3); HR = 0,91 (0,74; 1,12); p = 0,3806
- Subpopulacja TC2/3 lub IC2/3: 4,1 (2,8; 5,3) vs 3,6 (2,8; 4,2); HR = 0,76 (0,58; 0,99); p = 0,0389
- Subpopulacja TC3 lub IC3: 4,2 (2,9; 7,0) vs 3,3 (2,7; 4,2); HR = 0,63 (0,43; 0,91); p = 0,0123
- Subpopulacja TC0 i IC0: 2,6 (1,7; 2,9) vs 4,0 (3,1; 4,2); HR = 1,00 (0,80; 1,25); p = 0,9924

Obiektywna odpowiedź kliniczna (ORR), n (%):

- Populacja ITT: 58 (14%) vs 57 (13%)

OAK (NCT02008227; publikacja Rittmeyer 2017)

- Subpopulacja TC1/2/3 lub IC1/2/3: 43 (18%) vs 36 (16%)
- Subpopulacja TC2/3 lub IC2/3: 29 (22,5%) vs 17 (12,5%)
- Subpopulacja TC3 lub IC3: 22 (30,6%) vs 7 (10,8%)
- Subpopulacja TC0 i IC0: 14 (7,8%) vs 21 (10,6%)

Czas trwania odpowiedzi (DoR) mediana (95% CI) [mies.]:

- Populacja ITT: 16,3 (10,0; nieokreślony) vs 6,2 (4,9; 7,6); HR = 0,34 (0,21; 0,55); p < 0,0001
- Subpopulacja TC1/2/3 lub IC1/2/3: 16 (10; nie określono) vs 6,2 (4,9; 9,2), HR = 0,38 (0,22; 0,65); p = 0,0003
- Subpopulacja TC2/3 lub IC2/3: 14,7 vs 9,2; HR = 0,48 (0,23; 1,00); p = 0,0452
- Subpopulacja TC3 lub IC3: 12,5 vs 6,3; HR = 0,62 (0,23; 1,64); p = 0,3296
- Subpopulacja TC0 i IC0: nie określony vs 6,2; HR = 0,2 (0,07; 0,63); p = 0,0026

Bezpieczeństwo, grupa ATEZO vs DOC

- AEs ogółem: 573 (94%) vs 555 (96%)
- TRAEs: 390 (64%) vs 496 (86%)
- AEs (st. 3. lub 4.): 227 (37%) vs 310 (54%)
- TRAEs (st. 3. lub 4.): 90 (15%) vs 247 (43%)
- Zgony ogółem: 10 (2%) vs 14 (2%)
- Zgony związane z leczeniem: 0 vs 1 (<1%) [zgon w wyniku zakażenia dróg oddechowych]
- Ciężkie AEs: 194 (32%) vs 181 (31%)
- AEs prowadzące do zaprzestania leczenia: 46 (8%) vs 108 (36%)

Uwagi

- Analizę skuteczności wykonano na próbie liczącej 850 pacjentów, co było wystarczające do osiągnięcia požądanej mocy statystycznej; analiza bezpieczeństwa objęto 1225 pacjentów
- Randomizacja blokowa (bloki 8-elementowe), w stosunku 1:1, czynniki stratyfikacji: ekspresja PD-L1, liczba wcześniejszych chemioterapii i typ histologiczny guza; randomizację przeprowadzono przy pomocy systemu IVRS
- Zaślepienie: brak (*open label*)
- Zmiana interwencji pomiędzy grupami (*cross-over*): niedozwolona
- Ramy czasowe badania: data rozpoczęcia: 11 marzec 2014, data zakończenia rekrutacji do analizy pierwotnej: 28 listopad 2014, data pierwotnej analizy: 7 lipiec 2016, data zakończenia kwalifikacji do końcowej analizy: 29 kwiecień 2015
- dodatkowo uwzględniono wyniki zaprezentowane w doniesieniach konferencyjnych: *Cortinavis 2017a, Cortinavis 2017b, Cortinavis 2017c, de Marinis 2017a, de Marinis 2017b, Gadgeel 2017, Gandara 2017, von Pawel 2017a, von Pawel 2017b*

Tabela 2. Charakterystyka badania (critical appraisal) z randomizacją POPLAR.

POPLAR (NCT01903993; publikacja Fehrenbacher 2016)

Metodyka

Rodzaj badania	Prospektywne badanie z randomizacją, dwuramiennie, w układzie równoległym, II fazy		
Zaślepienie	Brak		
Skala Jadad	3/5 (R2; B0; W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	61 (13 krajów)	Sponsor	F. Hoffmann-La Roche
Okres obserwacji	<ul style="list-style-type: none"> • Mediana obserwacji dla ATEZO: 14,8 miesięcy (zakres: 0,2+ do 19,6) vs DOC 15,7 miesięcy (zakres: 0,1 - 18,7) – analiza pierwotna, data odcięcia: 8.05.2015 • Minimalny okres obserwacji to 13 miesięcy • Mediana czasu trwania leczenia dla ATEZO: 3,7 miesiąca (zakres: 0-19) vs DOC: 2,1 		

POPLAR (NCT01903993; publikacja Fehrenbacher 2016)

<p>Oszacowanie wielkości próby</p>	<p>miesiąca (zakres: 0-17)</p> <ul style="list-style-type: none"> Ocena radiologiczna guza przez pierwsze 36 miesięcy co 6 tygodni, następnie co 9 tygodni (zakres: 8-10) <p>Oszacowano, że potrzeba 180 zgonów w populacji ITT, aby moc testu wynosiła 82,3%, co odpowiada HR = 0,65, przy założeniu dwustronnego poziomu istotności $\alpha = 5\%$. Mediana całkowitego przeżycia w grupie kontrolnej wyniesie 8 miesięcy. Poza potrzebną liczbą zgonów, w publikacji nie podano informacji dotyczącej liczebności planowanej próby</p> <p>Założono następujące poziomy HR dla osiągnięcia mocy 80%: subpopulacja TC3 lub IC3 – HR = 0,35; TC2/3 lub IC2/3 – HR = 0,5; TC1/2/3 lub IC1/2/3 – HR = 0,6</p> <p>Wykonano ostateczną analizę całkowitego przeżycia chorych, kiedy odnotowano 173 zgony w grupie ITT, przy założeniu dwustronnego poziomu istotności $\alpha = 4,88\%$</p>
<p>Analiza statystyczna</p>	<ul style="list-style-type: none"> Weryfikowano hipotezę wyższości (<i>superiority</i>) atezolizumabu nad docetaksem w wpływie na przeżycie całkowite (OS – z ang. <i>overall survival</i>). Wykonano trzy analizy śródkresowe (<i>interim</i>) w celu monitorowania efektywności i bezpieczeństwa atezolizumabu, używając odpowiednio α na poziomie 0,0001, 0,0001 i 0,001 dla przeżycia całkowitego Porównania stratyfikowane pod względem: histologii (rak niepłaskonabłonkowy vs płaskonabłonkowy), liczby wcześniejszych chemioterapii (1 vs 2), ekspresji PD-L1 na komórkach immunologicznych Mediana przeżycia całkowitego oraz czas do progresji zostały oszacowane metodą Kaplan-Meier’a HR (z ang. <i>hazard ratio</i>) i CI (z ang. <i>confidence interval</i>) w grupie ITT uzyskano przy użyciu modelu regresji Cox’a Odpowiedź kliniczna dla podgrupy PD-L1 oraz populacji ogólnej była szacowana przy użyciu metod Clopper-Pearson’a Czas odpowiedzi klinicznej dla pacjentów z CR (z ang. <i>complete response</i>) lub PR (z ang. <i>partial response</i>) szacowano używając testu Kaplan-Meier’a Skuteczność oceniano w populacji ITT i podgrupach PD-L1 Bezpieczeństwo oceniano w całej grupie pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku <p>Główne (pierwszorzędowe):</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Przeżycie całkowite</u> (OS – z ang. <i>overall survival</i>) – czas od randomizacji do zgonu <p>Dodatkowe (drugorzędowe):</p>
<p>Punkty końcowe</p>	<ul style="list-style-type: none"> <u>Obiektywna odpowiedź kliniczna</u> (ORR – z ang. <i>objective response rate</i>) – zdefiniowana jako procent pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią na leczenie (CR lub PR) określaną wg kryteriów RECIST v1.1. <u>Czas trwania odpowiedzi klinicznej</u> (DoR – z ang. <i>duration of response</i>) – czas od pojawienia się odpowiedzi klinicznej do momentu progresji choroby zdefiniowanej wg kryteriów RECIST lub zgonu. Analizowany w grupie pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie <u>Czas do progresji</u> (PFS – z ang. <i>progression-free survival</i>) – czas od randomizacji do pojawienia się objawów progresji zdefiniowanych przez RECIST v1.1 lub zgonu <u>Bezpieczeństwo</u>

Interwencja i komparatory

- Atezolizumab [ATEZO]:** schemat podawania: atezolizumab i.v. w stałej dawce 1200 mg, co 3 tygodnie, w 1. dniu każdego 3-tyg. cyklu;
kontynuacja terapii: leczenie było prowadzone tak długo, jak długo w ocenie badacza pacjent odnosił korzyść z terapii (brak nieakceptowanej toksyczności lub pogorszenia objawowego związanego z progresją choroby, stwierdzone w wyniku zintegrowanej oceny danych radiograficznych, biopsyjnych – jeśli dostępne – i klinicznych) i zgadzał się na jej kontynuację
- Docetaksel [DOC]:** schemat podawania: docetaksel i.v., w dawce 75 mg/m², co 3 tygodnie, w 1. dniu każ-

POPLAR (NCT01903993; publikacja Fehrenbacher 2016)

dego 3-tyg. cyklu;
kontynuacja terapii: do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności;
 opcja *cross-over*: nie

Populacja	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat rozpoznanie NDRP, zaawansowanego miejscowo lub przerzutowego (stadium IIIB, IV lub nawrót)[†] przebyta chemioterapia: <ul style="list-style-type: none"> – progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu chemioterapią zawierającą związki platyny zaawansowanego miejscowo, nieresekcyjnego/nieoperacyjnego lub przerzutowego NDRP <u>lub</u> – nawrót choroby w okresie do 6 miesięcy od leczenia chemioterapią adiuwantową lub neoadiuwantową z udziałem pochodnej platyny[†]
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> choroba mierzalna wg kryteriów RECIST, wersja 1.1 stan sprawności ECOG: 0 lub 1 prawidłowe wyniki badań hematologicznych i czynność narządów krytycznych dostępność próbek guza do oznaczenia ekspresji PD-L1 aktywne lub nieleczone przerzuty do OUN potwierdzone badaniami obrazowymi[†] w wywiadzie: choroby autoimmunologiczne, przewlekłe choroby wirusowe, zapalenie płuc aktywne zapalenie wątroby typu B lub C nowotwór złośliwy w okresie do 5 lat przed randomizacją, z wyjątkiem chorób nowotworowych o zaniedbywalnym ryzyku przerzutów odległych lub zgonu, leczonych radykalnie[†] wcześniejsze leczenie docetakselem, agonistą CD137, anty-CTLA4 lub lekiem ukierunkowanym na szlak sygnałowy PD-L1/PD-1

[†] informacje uzupełnione na podstawie rekordu w rejestrze ClinicalTrials.gov (NCT01903993).

Charakterystyka populacji	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	ECOG (%)	Palenie papierosów [†] (%)	Mutacja		Podgrupy PD-L1			Histologia (%)	Linia leczenia (%)	
					EGFR [£] (%)	EML4-ALK [£] (%)	TC0 IC0 (%)	TC1 IC1 (%)	TC2 IC2 (%)			TC3 IC3 (%)
ATEZO (N = 144)	62 (42-82)	93 (65)	0: 46 (32)	27 (19)	10 (12)	0	62 (43)	53 (37)	19 (13)	10 (7)	sq: 49 (34)	1: 93 (65)
			1: 96 (68)	25 (17)	72 (87)	61 (100)	96 (67)	19 (13)	14 (10)	15 (10)	non-sq: 95 (66)	2: 51 (35)
DOC (N = 143)	62 (36-84)	76 (53)	0: 45 (32)	29 (20)	8 (10)	3 (5)	63 (44)	54 (38)	18 (13)	8 (6)	sq: 95 (66)	1: 96 (67)
			1: 97 (68)	21 (15)	75 (90)	55 (95)	82 (57)	21 (15)	25 (18)	15 (11)	non-sq: 48 (34)	2: 47 (33)

[†] odpowiednio: pacjenci nie palący, palący obecnie, palący w przeszłości

[£] odpowiednio: obecna, brak

Wyjściowe różnice między grupami Według autorów badania grupy pacjentów były dobrze zbalansowane pod względem wyjściowych cech klinicznych i demograficznych.

Liczba chorych (%)*:	Randomizacja	Rozpoczęcie leczenia	Pacjenci poddani analizie skuteczności	Pacjenci włączeni do analizy bezpieczeństwa
ATEZO	144	142 (98,6%)	144 (100%)	142 (98,6%)
DOC	143	135 (94,4%)	143 (100%)	135 (94,4%)

POPLAR (NCT01903993; publikacja Fehrenbacher 2016)

Łącznie	287	277 (96,5%)	287 (100%)	277 (96,5%)
----------------	-----	-------------	------------	-------------

Wyniki

Skuteczność kliniczna, ATEZO vs DOC:

Przeżycie całkowite (OS) < mediana (95% CI) [mies.]:

- Populacja ITT: 12,6 (9,7; 16,4) vs 9,7 (8,6; 12,0); HR = 0,73 (0,53; 0,99); p = 0,04
- Subpopulacja TC1/2/3 lub IC1/2/3: 15,5 (11,0; nie określono) vs 9,2 (7,3; 12,8); HR = 0,59 (0,4; 0,85); p = 0,005
- Subpopulacja TC2/3 lub IC2/3: 15,1 (8,4; nie określono) vs 7,4 (6,0; 12,5); HR = 0,54 (0,33; 0,89); p = 0,014
- Subpopulacja TC3 lub IC3: 15,5 (9,8; nie określono) vs 11,1 (6,7; 14,4); HR = 0,49 (0,22; 1,07); p = 0,068
- Subpopulacja TC0 i IC0: 9,7 (8,6; 12,0) vs 9,7 (6,7; 12,0); HR = 1,04 (0,62; 1,75); p = 0,871
- Subpopulacja non-sq NDRP: 15,5 vs 10,9; HR = 0,69 (0,47; 1,01)
- Subpopulacja sq NDRP: 10,1 vs 8,6; HR = 0,80 (0,49; 1,30)

Przeżycie bez progresji (PFS), mediana (95% CI) [mies.]:

- Populacja ITT: 2,7 (2,0; 4,1) vs 3,0 (2,8; 4,1); HR = 0,94 (0,72; 1,23); p = 0,645
- Subpopulacja TC1/2/3 lub IC1/2/3: 2,8 (2,6; 5,5) vs 3,0 (2,8; 4,1); HR = 0,85 (0,63; 1,16); p = 0,309
- Subpopulacja TC2/3 lub IC2/3: 3,4 (1,4; 6,9) vs 2,8 (1,9; 3,9); HR = 0,72 (0,47; 1,10); p = 0,124
- Subpopulacja TC3 lub IC3: 7,8 (2,7; 12,3) vs 3,9 (1,9; 5,7); HR = 0,6 (0,31; 1,16); p = 0,127
- Subpopulacja TC0 i IC0: 1,7 (1,4; 4,2) vs 4,1 (2,7; 5,6); HR = 1,12 (0,72; 1,77); p = 0,611

Obiektywna odpowiedź kliniczna (ORR), n (%):

- Populacja ITT: 21 (15%) vs 21 (15%)
- Subpopulacja TC1/2/3 lub IC1/2/3: 17 (18%) vs 17 (17%)
- Subpopulacja TC2/3 lub IC2/3: 11 (22%) vs 8 (14,5%)
- Subpopulacja TC3 lub IC3: 9 (37,5%) vs 3 (13%)
- Subpopulacja TC0 i IC0: 4 (8%) vs 4 (9%)

Czas trwania odpowiedzi (DoR), mediana (95% CI) [mies.]:

- Populacja ITT: 14,3 (11,6; nie określono) vs 7,2 (5,6; 12,5); HR = 0,41 (0,18; 0,96); p = 0,034

Bezpieczeństwo, grupa ATEZO vs DOC:

- AEs ogółem: 136 (96%) vs 130 (96%)
- TRAEs: 95 (67%) vs 119 (88%)
- AEs (st. 3. lub 4.): 57 (40%) vs 71 (53%)
- TRAEs (st. 3. lub 4.): 16 (11%) vs 52 (39%)
- Zgony (AEs st. 5.): 6 (4%) vs 5 (4%)
- Zgony (TRAEs st. 5.): 1 (1%) vs 3 (2%)
- Ciężkie AEs: 50 (35%) vs 46 (34%)
- AEs prowadzące do zaprzestania leczenia: 11 (8%) vs 30 (22%)

Uwagi

- Randomizacja blokowa (bloki 4-elementowe) w stosunku 1:1, czynniki stratyfikacji: ekspresja PD-L1, liczba wcześniejszych chemioterapii (1 lub 2) i typ histologiczny guza (płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy); randomizację przeprowadzono przy użyciu systemu IVRS
- Zaślepienie: brak (*open label*)
- Zmiana interwencji pomiędzy grupami (*cross over*): niedozwolona
- Ramy czasowe: data rozpoczęcia badania: 5 sierpień 2013, data zakończenia: 24 kwiecień 2017, pierwotna analiza: 8 marca 2015
- Dodatkowo uwzględniono wyniki zaprezentowane w doniesieniach konferencyjnych: *Artal-Cortes 2017, Mazieres 2016a, Mazieres 2016b, Smith 2016*

Tabela 6. Charakterystyka badania (critical appraisal) BIRCH.

BIRCH (NCT02031458; publikacja Peters 2017)	
Metodyka	
Rodzaj badania	Prospektywne badanie jednoramienne, II fazy
Zaślepienie	Brak
Skala NICE	6/8
Liczba ośrodków	111 ośrodków
Okres obserwacji	<ul style="list-style-type: none"> Minimalny okres obserwacji ≥ 6 miesięcy dla analizy pierwotnej Minimalny okres obserwacji ≥ 12 miesięcy dla analizy skuteczności Ocena radiologiczna guza przeprowadzana co 6 tygodni przez 12 miesięcy, a następnie co 9 tygodni
Oszacowanie wielkości próby	nie
Analiza statystyczna	<ul style="list-style-type: none"> Badanie BIRCH zostało zaprojektowane w celu oceny skuteczności atezolizumabu w monoterapii u pacjentów z ekspresją PD-L1 w zaawansowanym NDRP Populacja pacjentów została podzielona na trzy kohorty zróżnicowane ze względu na wcześniejsze leczenie choroby zaawansowanej Szacowano odpowiedź kliniczną u pacjentów z 95% CI uzyskanym metodą Clopper-Pearson'a Wskaźniki DoR, PFS i OS obliczone używając nieparametrycznego testu Brookmeyer i Crowley'a Główna analiza skuteczności porównywała ocenę ORR w ocenie niezależnej komisji (IRF – z ang. <i>independent review facility-assessed</i>) we wcześniej zdefiniowanych podgrupach (wyróżnionych ze względu na liczbę wcześniejszych linii leczenia) z wynikami ORR dla historycznej kontroli przy użyciu modelu hierarchicznego. Historyczną grupę kontrolną stanowili chorzy na przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca uczestniczący w 3 badaniach klinicznych opublikowanych w 2013 roku, oceniających inne schematy terapii W analizie skuteczności i bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich pacjentów włączonych do badania z chorobą mierzalną wg kryteriów RECIST <p>Główne (pierwszorzędowe):</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Obiektywna odpowiedź kliniczna (ORR – objective response)</u> – odsetek pacjentów, którzy uzyskali najlepszą odpowiedź w postaci CR lub PR określoną wg kryteriów RECIST v.1.1. <p>Dodatkowe (drugorzędowe):</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Odpowiedź całkowita (CR – complete response)</u> – ustąpienie wszystkich zmian docelowych i niedocelowych. Każdy patologiczny węzeł chłonny (docelowy lub niedocelowy) musi zmniejszyć swoją oś krótką do < 10 mm <u>Odpowiedź częściowa (PR – partial response)</u> – zmniejszenie sumy średnic zmian docelowych o ≥ 30% <u>Progresja choroby (PD – disease progression)</u> – wzrost sumy średnic zmian docelowych o ≥ 20%, pojawienie się nowej zmiany i/lub jednoznaczna progresja zmian niedocelowych <u>Czas odpowiedzi klinicznej (DoR – duration of response)</u> – czas od stwierdzenia odpowiedzi klinicznej do momentu PD zdefiniowanej wg kryteriów RECIST lub zgonu <u>Czas do progresji (PFS – progression-free survival)</u> – czas od pierwszej dawki atezolizumabu do potwierdzonych objawów progresji zdefiniowanych przez RECIST v1.1 lub zgonu <u>Przeżycie całkowite (OS)</u> – czas od pierwszej dawki atezolizumabu do zgonu
Punkty końcowe	<p>Klasyfikacja AOTMiT IID</p> <p>Sponsor F. Hoffmann-La Roche</p>

BIRCH (NCT02031458; publikacja Peters 2017)

Interwencja i komparatory

- **Kohorta 1: atezolizumab** – pacjenci musieli przerwać leczenie gdy stwierdzono progresję choroby wg kryteriów RECIST v.1.1.
- **Kohorta 2: atezolizumab** – pacjenci kontynuowali leczenie tak długo jak czerpali z tego kliniczne korzyści (brak nieakceptowalnych toksyczności i objawów progresji choroby)
- **Kohorta 3: atezolizumab** – pacjenci kontynuowali leczenie tak długo jak czerpali z tego kliniczne korzyści (brak nieakceptowalnych toksyczności i objawów progresji choroby)

Atezolizumab w każdej kohorcie podawany był w dawce 1200 mg i.v. co 3 tygodnie

Populacja

Kryteria włączenia

- Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony miejscowo zaawansowany lub przerzutowy NSCLC w stadium IIIB/IV lub nawrót choroby
- ≥ 18 r.ż.
- Ekspresja PD-L1
- ECOG 0 lub 1
- Choroba mierzalna wg kryteriów RECIST v.1.1
- Zapewnienie próbek guza do badania IHC
- Prawidłowe wyniki badań hematologicznych i funkcjonowania narządów końcowych.

Kohorta 1:

- NDRP nie leczony wcześniej chemioterapią

Kohorta 2:

- Progresja NDRP podczas lub po jednym schemacie chemioterapii zawierającej związku platyny

Kohorta 3:

- Progresja NDRP podczas lub po przynajmniej dwóch schematach chemioterapii
- Przerzuty w OUN
- Zapalenie płuc w wywiadzie
- Choroby autoimmunologiczne
- Przewlekłe choroby wirusowe
- Wcześniejsze leczenie: agonistami CD137, inhibitorami immunologicznych punktów końcowych

Kryteria wykluczenia

Charakterystyka populacji	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	ECOG 1 (%)	Palenie papierosów + (%)	Rasa biała n(%)	Mutacja		Histologia (non-sq NDRP)	Liczba linii terapeutycznych
						EGFR	ALK		
Kohorta 2 N (268)	63 (28-83)	163 (61)	169 (63)	220 (82)	228 (85)	18/219 (8)	2/151 (1)	185 (69)	Jedna
Kohorta 3 N (252)	64 (38-84)	154 (61)	171 (68)	209 (83)	199 (79)	14/207 (7)	54/188 (29)	181 (72)	Minimum dwie

† pacjenci palący obecnie lub w przeszłości

Liczba chorych (%)*:	Zakwalifikowanie do badania	Rozpoczęcie leczenia	Analiza skuteczności	Analiza bezpieczeństwa
Kohorta 2	271	268 (98,9%)	268 (98,9%)	268 (98,9%)
Kohorta 3	254	252 (99,2%)	252 (99,2%)	252 (99,2%)
łącznie	525	520 (99%)	520 (99%)	520 (99%)

BIRCH (NCT02031458; publikacja Peters 2017)

Wyniki

Skuteczność kliniczna, kohorta 2:

Przeżycie całkowite: (mediana)

- 15,5 miesięcy (95% CI: 12,3; nie określono)[‡]
- 15,5 miesięcy (95% CI: 12,3; 19,3)[™]
- Subpopulacja TC3 lub IC3: 15,1 miesięcy (95% CI: 12,0; nie określono)[‡]
- Subpopulacja TC3 lub IC3: 16,6 miesięcy (95% CI: 12,0; nie określono)[™]

Czas do progresji: (mediana)

- 2,8 miesięcy (95% CI: 1,5; 3,9)
- 4,0 (95% CI: 1,5; 5,5)

Odpowiedź kliniczna:

- 52 (19%) (95% CI: 15; 25)
- Populacja TC3 lub IC3: 32 (26%) (95% CI: 19; 35)
- Mediana: nie określono (95% CI: 8,3; nie określono)
- Mediana: nie określono (95% CI: 8,3; nie określono)

Skuteczność kliniczna, kohorta 3:

Przeżycie całkowite: (mediana)

- 13,2 miesięcy (95% CI: 10,3; 17,5)[‡]
- 17,5 miesięcy (95% CI: 11,1; nie określono)[‡]
- 13,2 miesięcy (95% CI: 10,3; 17,5)[™]
- 17,5 miesięcy (95% CI: 11,1; 21,4)[™]

Czas do progresji: (mediana)

- 2,8 miesięcy (95% CI: 2,7; 3,0)
- Populacja TC3 lub IC3 4,1 (95% CI: 2,8; 5,6)

Odpowiedź kliniczna:

- 45 (18%) (95% CI: 13; 23)
- Populacja TC3 lub IC3: 31 (27%) (95% CI: 19; 36)
- Mediana: 11,8 (95% CI: 6,9; nie określono)
- Mediana TC3 lub IC3 7,2 miesięcy (95% CI: 5,6; nie określono)

[‡] data odcięcia danych: 1 grudnia 2016

[™] aktualizacja danych, data odcięcia: 1 sierpień 2016

Bezpieczeństwo, kohorta 2:

- AEs: 247 (92%)
- AEs st. 3. lub 4.: 108 (40%)
- AEs st. 5.: 10 (4%)
- TRAEs: 173 (65%)
- TRAEs st. 3. lub 4.: 35 (13%)
- TRAEs st. 5.: 0
- AEs prowadzące do przerwania leczenia: 20 (8%)

Bezpieczeństwo, kohorta 3:

- AEs: 244 (97%)
- AEs st. 3. lub 4.: 111 (44%)
- AEs s. 5.: 9 (4%)
- TRAEs: 175 (69%)
- TRAEs st. 3. lub 4.: 33 (13%)
- TRAEs st. 5.: 1 (0,4%)
- AEs prowadzące do przerwania leczenia: 15 (6%)

BIRCH (NCT02031458; publikacja Peters 2017)**Uwagi**

- Badanie bez randomizacji, jednoramienne, prowadzone w trzech kohortach różniących się liniami wcześniejszego leczenia, a zatem także zaawansowaniem choroby.
- Ze względu na brak wcześniejszego leczenia systemowego w kohorcie 1, nie została ona uwzględniona w powyższej analizie wyników.
- Badanie bez zaślepienia (*open label*).
- Ramy czasowe: data rozpoczęcia badania: styczeń 2014, data pierwszego odcięcia danych: 28 maj 2015, pierwotna analiza: listopad 2016, data drugiego odcięcia danych: 1 grudzień 2015, zaktualizowane wyniki skuteczności odnośnie przeżycia ogólnego pochodzą z 1 sierpnia 2016.

15.12 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

15.13 Spis tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	19
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier.	19
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Cochrane.	19
Tabela 4. Schemat PICOS dla przeglądu badań pierwotnych i wtórnych.....	19
Tabela 5. Charakterystyka przeglądów systematycznych oceniających inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych w leczeniu NDRP.....	29
<i>Tabela 6. Charakterystyka metodyki badań RCT włączonych do analizy; ATEZO vs DOC.</i>	<i>40</i>
Tabela 7. Przepływ pacjentów w badaniach RCT włączonych do analizy; ATEZO vs DOC.	41
Tabela 8. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach z RCT włączonych do analizy, przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration; ATEZO vs DOC.	43
Tabela 9. Kryteria selekcji chorych do badań RCT włączonych do analizy; ATEZO vs DOC.....	46
Tabela 10. Kryteria oceny ekspresji PD-L1 stosowane w badaniach RCT włączonych do analizy; ATEZO vs DOC.	47
Tabela 11. Kryteria wyodrębnienia subpopulacji wg ekspresji PD-L1 stosowane w badaniach RCT włączonych do analizy; ATEZO vs DOC.....	48
<i>Tabela 12. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach RCT włączonych do analizy; ATEZO vs DOC.</i>	<i>49</i>
Tabela 13. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniach RCT włączonych do analizy – schemat dawkowania i zasady kontynuacji terapii; ATEZO vs DOC.	51
Tabela 14. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniach RCT włączonych do analizy – czas trwania leczenia; ATEZO vs DOC.	52
<i>Tabela 15. Kolejne linie leczenia stosowane w okresie follow-up w badaniach RCT włączonych do analizy; ATEZO vs DOC.....</i>	<i>52</i>
<i>Tabela 16. Zestawienie definicji i sposobu oceny punktów końcowych skuteczności ocenianych w badaniach RCT włączonych do analizy; ATEZO vs DOC.</i>	<i>57</i>
<i>Tabela 17. Przeżycie całkowite (OS) w populacji ITT; ATEZO vs DOC.</i>	<i>59</i>
<i>Tabela 18. Przeżycie całkowite (OS) w subpopulacjach względem stopnia ekspresji PD-L1; ATEZO vs DOC.</i>	<i>61</i>
Tabela 19. Przeżycie całkowite (OS) w subpopulacjach względem podtypu histologicznego NDRP; ATEZO vs DOC.....	66
Tabela 20. Przeżycie całkowite (OS) w subpopulacjach względem podtypu histologicznego NDRP; ATEZO vs DOC.....	69
<i>Tabela 21. Przeżycie bez progresji (PFS) w populacji ITT; ATEZO vs DOC.</i>	<i>72</i>

Tabela 22. Przeżycie bez progresji (PFS) w subpopulacjach względem stopnia ekspresji PD-L1; ATEZO vs DOC.	74
Tabela 23. Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) w populacji ITT; ATEZO vs DOC.....	78
Tabela 24. Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) w subpopulacjach względem stopnia ekspresji PD-L1; ATEZO vs DOC.	79
Tabela 25. Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) w subpopulacjach względem podtypu histologicznego NDRP; ATEZO vs DOC.....	83
Tabela 26. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) w populacji ITT; ATEZO vs DOC.	83
Tabela 27. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) w subpopulacjach względem stopnia ekspresji PD-L1; ATEZO vs DOC.....	85
Tabela 28. Czas do pogorszenia objawów raka płuca wg EORTC-QLQ-LC13 (TTD); ATEZO vs DOC; badanie OAK (NCT02008227).	86
Tabela 29. Nasilenie objawów w skalach EORTC-QLQ-LC13; ATEZO vs DOC; badanie OAK (NCT02008227).....	86
Tabela 30. Ogólny stan zdrowia i jakość życia w skalach EORTC QLQ-30; ATEZO vs DOC; badanie OAK (NCT02008227).....	88
Tabela 31. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi AEs; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR. ...	89
Tabela 32. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi TRAEs; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.	96
Tabela 33. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi AEs 3. lub 4. stopnia; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.	98
Tabela 34. Liczba i odsetek chorych z SAEs; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.....	104
Tabela 35. Liczba i odsetek zgonów; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.....	105
Tabela 36. Liczba i odsetek chorych, u których z powodu AEs konieczne było zakończenie leczenia, jego czasowe wstrzymanie lub modyfikacja dawki; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.	106
Tabela 37. Liczba i odsetek chorych z immunozależnymi zdarzeniami niepożądanymi (irAEs); ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.	109
Tabela 38. Mediana czasu do wystąpienia i ustąpienia poszczególnych irAEs; dane dla grupy ATEZO; badanie OAK (plakat konferencyjny Cortinavis 2017c).....	112
Tabela 39. Ocena bezpieczeństwa u chorych po PD; brak kontynuacji lub kontynuacja ATEZO; badanie POPLAR (plakat konferencyjny Mazieres 2016b).	113
Tabela 40. Charakterystyka metodyki badania BIRCH bez randomizacji oceniającego terapię atezolizumabem.	114
Tabela 41. Ocena badania BIRCH wg skali NICE.	115
Tabela 42. Przepływ chorych w badaniu BIRCH oceniającym atezolizumab.....	115
Tabela 43. Kryteria selekcji przyjęte w badaniu bez randomizacji oceniającym atezolizumab.	116

Tabela 44. Wyjściowa charakterystyka populacji włączonej do badania BIRCH.....	117
Tabela 45. Opis interwencji stosowanej w badaniu bez randomizacji BIRCH.....	117
Tabela 46. Ocena skuteczności; ATEZO; badanie bez randomizacji BIRCH.....	119
Tabela 47. Częstość obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) w podgrupach badania BIRCH i historycznej grupie kontrolnej.	121
Tabela 48. Wyniki oceny bezpieczeństwa stosowania ATEZO w badaniu bez randomizacji BIRCH. ..	121
Tabela 49. Wyniki oceny bezpieczeństwa stosowania ATEZO w badaniu bez randomizacji BIRCH; poszczególne AEs i AEs specjalnego znaczenia.	123
Tabela 50. Podsumowanie zdarzeń niepożądanych odnotowanych podczas terapii atezolizumabem wg ChPL Tecentriq 2017.	124
Tabela 51. Badania w toku dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania atezolizumabu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca po niepowodzeniu 1. linii leczenia.....	131
<i>Tabela 52. Zestawienie wyników analizy klinicznej kluczowych dla wnioskowania (summary of findings table); ATEZO vs DOC.....</i>	<i>144</i>
Tabela 53. Dodatkowe dane z doniesień konferencyjnych; ATEZO vs DOC; badanie OAK.....	203
Tabela 54. Dodatkowe dane z doniesień konferencyjnych; ATEZO vs DOC; badanie POPLAR.....	206
Tabela 55. Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa wykorzystane w analizie ekonomicznej – populacja pierwszych randomizowanych pacjentów (primary population), którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku; ATEZO vs DOC; badanie OAK (dane nieopublikowane dostarczone przez Zleceniodawcę).....	208
<i>Tabela 56. Ocena badań eksperymentalnych według narzędzia Risk of Bias Cochrane Collaboration.</i>	<i>214</i>
Tabela 57. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	215
Tabela 58. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.	215
Tabela 59. Ocena przeglądu systematycznego wg skali AMSTAR.....	217
Tabela 60. Kategorie odpowiedzi zmian mierzalnych (Płużańska 2014).....	219
Tabela 61. Kategorie odpowiedzi zmian niemierzalnych (Płużańska 2014).....	220
Tabela 62. Ogólna odpowiedź na leczenie (Płużańska 2014).....	220
Tabela 63. Skala imRECIST (Mazieres 2016b).....	221
Tabela 64. Ocena stanu sprawności według skali ECOG/WHO/Zubrod (Jassem 2017).....	221
Tabela 65. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	232
Tabela 66. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier.	232
Tabela 67. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Cochrane. ..	232

15.14 Spis wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	38
Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT włączonych do analizy; ATEZO vs DOC.....	45
Wykres 3. Metaanaliza przeżycia całkowitego (OS) w populacji ITT; ATEZO vs DOC (OAK, POPLAR)...	60
Wykres 4. Metaanaliza przeżycia całkowitego (OS) w subpopulacjach względem stopnia ekspresji PD-L1; ATEZO vs DOC (OAK, POPLAR).....	64
Wykres 5. Metaanaliza przeżycia całkowitego (OS) w subpopulacjach względem podtypu histologicznego NDRP; ATEZO vs DOC (OAK, POPLAR).	67
Wykres 6. Metaanaliza przeżycia całkowitego (OS) w innych predefiniowanych subpopulacjach – palenie tytoniu; ATEZO vs DOC (OAK, POPLAR).	71
Wykres 7. Metaanaliza przeżycia bez progresji (PFS) w populacji ITT; ATEZO vs DOC (OAK, POPLAR).73	
Wykres 8. Metaanaliza przeżycia bez progresji (PFS) w subpopulacjach względem stopnia ekspresji PD-L1; ATEZO vs DOC (OAK, POPLAR).	76
Wykres 9. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia obiektywnej odpowiedzi (ORR) w populacji ITT; ATEZO vs DOC (OAK, POPLAR).....	78
Wykres 10. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia obiektywnej odpowiedzi (ORR) w subpopulacjach względem stopnia ekspresji PD-L1; ATEZO vs DOC (OAK, POPLAR).....	81
Wykres 11. Metaanaliza hazardu względnego utraty odpowiedzi na leczenie (HR dla DoR) w populacji ITT; ATEZO vs DOC (OAK, POPLAR).....	84
Wykres 12. Metaanalizy ryzyka wystąpienia AEs– ogółem oraz związanych z leczeniem; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.	93
Wykres 13. Metaanalizy ryzyka wystąpienia poszczególnych AEs; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.	95
Wykres 14. Metaanalizy ryzyka wystąpienia AEs o nasileniu 3-4 stopnia – ogółem oraz związanych z leczeniem; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.....	101
Wykres 15. Metaanalizy ryzyka wystąpienia poszczególnych AEs o nasileniu 3-4 stopnia; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.	103
Wykres 16. Metaanaliza ryzyka wystąpienia SAEs; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.....	104
Wykres 17. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zgonów oraz zgonów związanych z leczeniem; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.	106
Wykres 18. Metaanaliza ryzyka zakończenia, czasowe wstrzymanie lub modyfikacja leczenia z powodu AEs; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.	108
Wykres 19. Metaanaliza przeżycia całkowitego (OS) w populacji ITT w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji; ATEZO vs DOC (OAK, POPLAR).	168

Wykres 20. Metaanaliza przeżycia całkowitego (OS) w populacji ITT, wyniki analiz pierwotnych; ATEZO vs DOC (OAK, POPLAR) [analiza wrażliwości].....	168
Wykres 21. Metaanaliza przeżycia całkowitego (OS) w subpopulacji „TC1/2/3 lub IC1/2/3” w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji; ATEZO vs DOC (OAK, POPLAR).	169
Wykres 22. Metaanaliza przeżycia całkowitego (OS) w subpopulacji „TC1/2/3 lub IC1/2/3”, wyniki analiz pierwotnych; ATEZO vs DOC (OAK, POPLAR) [analiza wrażliwości].	169
Wykres 23. Metaanaliza przeżycia całkowitego (OS) w subpopulacji „TC2/3 lub IC2/3” w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji; ATEZO vs DOC (OAK, POPLAR).	169
Wykres 24. Metaanaliza przeżycia całkowitego (OS) w subpopulacji „TC2/3 lub IC2/3”, wyniki analiz pierwotnych; ATEZO vs DOC (OAK, POPLAR) [analiza wrażliwości].	170
Wykres 25. Metaanaliza przeżycia całkowitego (OS) w subpopulacji „TC3 lub IC3” w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji; ATEZO vs DOC (OAK, POPLAR).	170
Wykres 26. Metaanaliza przeżycia całkowitego (OS) w subpopulacji „TC3 lub IC3”, wyniki analiz pierwotnych; ATEZO vs DOC (OAK, POPLAR) [analiza wrażliwości].	170
Wykres 27. Metaanaliza przeżycia całkowitego (OS) w subpopulacji „TC0 i IC0” w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji; ATEZO vs DOC (OAK, POPLAR).	171
Wykres 28. Metaanaliza przeżycia całkowitego (OS) w subpopulacji „TC0 i IC0”, wyniki analiz pierwotnych; ATEZO vs DOC (OAK, POPLAR) [analiza wrażliwości].	171
Wykres 29. Metaanaliza przeżycia całkowitego (OS) w subpopulacji chorych na raka niepłaskonabłonkowego w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji; ATEZO vs DOC (OAK, POPLAR).....	171
Wykres 30. Metaanaliza przeżycia całkowitego (OS) w subpopulacji chorych na raka niepłaskonabłonkowego, wyniki analiz pierwotnych; ATEZO vs DOC (OAK, POPLAR) [analiza wrażliwości].	172
Wykres 31. Metaanaliza przeżycia całkowitego (OS) w subpopulacji chorych na raka płaskonabłonkowego w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji; ATEZO vs DOC (OAK, POPLAR).	172
Wykres 32. Metaanaliza przeżycia całkowitego (OS) w subpopulacji chorych na raka płaskonabłonkowego, wyniki analiz pierwotnych; ATEZO vs DOC (OAK, POPLAR) [analiza wrażliwości].	172
Wykres 33. Metaanaliza przeżycia całkowitego (OS) w subpopulacji pacjentów niepalących, wyniki analiz pierwotnych (najdłuższy dostępny okres obserwacji); ATEZO vs DOC (OAK, POPLAR).	173
Wykres 34. Metaanaliza przeżycia całkowitego (OS) w subpopulacji pacjentów palących, wyniki analiz pierwotnych (najdłuższy dostępny okres obserwacji); ATEZO vs DOC (OAK, POPLAR).	173
Wykres 35. Metaanaliza przeżycia bez progresji (PFS) w populacji ITT w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji; ATEZO vs DOC (OAK, POPLAR).....	173
Wykres 36. Metaanaliza przeżycia bez progresji (PFS) w populacji ITT, wyniki analiz pierwotnych; ATEZO vs DOC (OAK, POPLAR) [analiza wrażliwości].....	174

Wykres 37. Metaanaliza przeżycia bez progresji (PFS) w subpopulacji „TC1/2/3 lub IC1/2/3”, wyniki analiz pierwotnych (najdłuższy dostępny okres obserwacji); ATEZO vs DOC (OAK, POPLAR).	174
Wykres 38. Metaanaliza przeżycia bez progresji (PFS) w subpopulacji „TC2/3 lub IC2/3”, wyniki analiz pierwotnych (najdłuższy dostępny okres obserwacji); ATEZO vs DOC (OAK, POPLAR).	174
Wykres 39. Metaanaliza przeżycia bez progresji (PFS) w subpopulacji „TC3 lub IC3”, wyniki analiz pierwotnych (najdłuższy dostępny okres obserwacji); ATEZO vs DOC (OAK, POPLAR).	175
Wykres 40. Metaanaliza przeżycia bez progresji (PFS) w subpopulacji „TC0 i IC0”, wyniki analiz pierwotnych (najdłuższy dostępny okres obserwacji); ATEZO vs DOC (OAK, POPLAR).	175
Wykres 41. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia obiektywnej odpowiedzi (ORR) w populacji ITT, wyniki analiz pierwotnych (najdłuższy dostępny okres obserwacji); ATEZO vs DOC (OAK, POPLAR) – parametr RB.	175
Wykres 42. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia obiektywnej odpowiedzi (ORR) w populacji ITT, wyniki analiz pierwotnych (najdłuższy dostępny okres obserwacji); ATEZO vs DOC (OAK, POPLAR) – parametr RD.	176
Wykres 43. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia obiektywnej odpowiedzi (ORR) w subpopulacji „TC1/2/3 lub IC1/2/3”, wyniki analiz pierwotnych (najdłuższy dostępny okres obserwacji); ATEZO vs DOC (OAK, POPLAR) – parametr RB.	176
Wykres 44. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia obiektywnej odpowiedzi (ORR) w subpopulacji „TC1/2/3 lub IC1/2/3”, wyniki analiz pierwotnych (najdłuższy dostępny okres obserwacji); ATEZO vs DOC (OAK, POPLAR) – parametr RD.	176
Wykres 45. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia obiektywnej odpowiedzi (ORR) w subpopulacji „TC2/3 lub IC2/3”, wyniki analiz pierwotnych (najdłuższy dostępny okres obserwacji); ATEZO vs DOC (OAK, POPLAR) – parametr RB.	177
Wykres 46. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia obiektywnej odpowiedzi (ORR) w subpopulacji „TC2/3 lub IC2/3”, wyniki analiz pierwotnych (najdłuższy dostępny okres obserwacji); ATEZO vs DOC (OAK, POPLAR) – parametr RD.	177
Wykres 47. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia obiektywnej odpowiedzi (ORR) w subpopulacji „TC3 lub IC3”, wyniki analiz pierwotnych (najdłuższy dostępny okres obserwacji); ATEZO vs DOC (OAK, POPLAR) - parametr RB.	177
Wykres 48. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia obiektywnej odpowiedzi (ORR) w subpopulacji „TC3 lub IC3”, wyniki analiz pierwotnych (najdłuższy dostępny okres obserwacji); ATEZO vs DOC (OAK, POPLAR) – parametr RD.	178
Wykres 49. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia obiektywnej odpowiedzi (ORR) w subpopulacji „TC0 i IC0”, wyniki analiz pierwotnych (najdłuższy dostępny okres obserwacji); ATEZO vs DOC (OAK, POPLAR) - parametr RB.	178
Wykres 50. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia obiektywnej odpowiedzi (ORR) w subpopulacji „TC0 i IC0”, wyniki analiz pierwotnych (najdłuższy dostępny okres obserwacji); ATEZO vs DOC (OAK, POPLAR) - parametr RD.	178
Wykres 51. Metaanaliza czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) w populacji ITT, wyniki analiz pierwotnych (najdłuższy dostępny okres obserwacji); ATEZO vs DOC (OAK, POPLAR).	179

Wykres 52. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia SAEs; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR. .	179
Wykres 53. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zgonów; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.....	179
Wykres 54. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zgonów; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.	180
Wykres 55. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zgonów związanych z leczeniem; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.	180
Wykres 56. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zgonów związanych z leczeniem; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.	180
Wykres 57. Metaanaliza ryzyka zakończenia leczenia z powodu AEs; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.....	181
Wykres 58. Metaanaliza różnicy ryzyka zakończenia leczenia z powodu AEs; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.	181
Wykres 59. Metaanaliza ryzyka konieczności modyfikacji dawkowania, opóźnienia podania lub czasowego wstrzymania z powodu AEs; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.....	181
Wykres 60. Metaanaliza różnicy ryzyka konieczności modyfikacji dawkowania, opóźnienia podania lub czasowego wstrzymania z powodu AEs; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.....	182
Wykres 61. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AEs ogółem; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR. ..	182
Wykres 62. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia AEs ogółem; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.....	182
Wykres 63. Metaanaliza ryzyka wystąpienia TRAEs; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.	183
Wykres 64. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia TRAEs; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.	183
Wykres 65. Metaanaliza ryzyka wystąpienia łysienia; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.	183
Wykres 66. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia łysienia; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.	184
Wykres 67. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu stawów; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR..	184
Wykres 68. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia bólu stawów; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.....	184
Wykres 69. Metaanaliza ryzyka wystąpienia astenii; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.....	185
Wykres 70. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia astenii; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.	185
Wykres 71. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zmniejszonego apetytu; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.....	185
Wykres 72. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zmniejszonego apetytu; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.	186
Wykres 73. Metaanaliza ryzyka wystąpienia biegunki; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.	186

Wykres 74. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia biegunki; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.	186
Wykres 75. Metaanaliza ryzyka wystąpienia duszności; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.....	187
Wykres 76. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia duszności; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.	187
Wykres 77. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu mięśniowo-szkieletowego; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.	187
Wykres 78. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia bólu mięśniowo-szkieletowego; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.	188
Wykres 79. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu mięśni; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR. ...	188
Wykres 80. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia bólu mięśni; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.	188
Wykres 81. Metaanaliza ryzyka wystąpienia nudności; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.....	189
Wykres 82. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia nudności; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.	189
Wykres 83. Metaanaliza ryzyka wystąpienia neuropatii obwodowej; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.	189
Wykres 84. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia neuropatii obwodowej; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.	190
Wykres 85. Metaanaliza ryzyka wystąpienia neutropenii; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR. ...	190
Wykres 86. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia neutropenii; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.	190
Wykres 87. Metaanaliza ryzyka wystąpienia obwodowej neuropatii czuciowej; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.	191
Wykres 88. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia obwodowej neuropatii czuciowej; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.	191
Wykres 89. Metaanaliza ryzyka wystąpienia gorączki; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.	191
Wykres 90. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia gorączki; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.	192
Wykres 91. Metaanaliza ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.	192
Wykres 92. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej; ATEZO vs DOC; badanie OAK i POPLAR.	192
Wykres 93. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AEs o nasileniu 3-4 stopnia ogółem; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.	193
Wykres 94. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia AEs o nasileniu 3-4 stopnia ogółem; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.	193

Wykres 95. Metaanaliza ryzyka wystąpienia TRAEs o nasileniu 3-4 stopnia; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.	193
Wykres 96. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia TRAEs o nasileniu 3-4 stopnia; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.	194
Wykres 97. Metaanaliza ryzyka wystąpienia łysienia 3-4 stopnia 3-4 stopnia; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.	194
Wykres 98. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia łysienia 3-4 stopnia; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.	194
Wykres 99. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu stawów 3-4 stopnia; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.	195
Wykres 100. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia bólu stawów 3-4 stopnia; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.	195
Wykres 101. Metaanaliza ryzyka wystąpienia astenii 3-4 stopnia; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.	195
Wykres 102. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia astenii 3-4 stopnia; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.	196
Wykres 103. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zmniejszonego apetytu 3-4 stopnia; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.	196
Wykres 104. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zmniejszonego apetytu 3-4 stopnia; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.	196
Wykres 105. Metaanaliza ryzyka wystąpienia biegunki 3-4 stopnia; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.	197
Wykres 106. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia biegunki 3-4 stopnia; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.	197
Wykres 107. Metaanaliza ryzyka wystąpienia duszności 3-4 stopnia; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.	197
Wykres 108. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia duszności 3-4 stopnia; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.	198
Wykres 109. Metaanaliza ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej 3-4 stopnia; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.	198
Wykres 110. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej 3-4 stopnia; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.	198
Wykres 111. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu mięśniowo-szkieletowego 3-4 stopnia; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.	199
Wykres 112. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia bólu mięśniowo-szkieletowego 3-4 stopnia; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.	199
Wykres 113. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu mięśni 3-4 stopnia; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.	199

Wykres 114. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia bólu mięśni 3-4 stopnia; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.	200
Wykres 115. Metaanaliza ryzyka wystąpienia nudności 3-4 stopnia; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.	200
Wykres 116. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia nudności 3-4 stopnia; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.	200
Wykres 117. Metaanaliza ryzyka wystąpienia neuropatii obwodowej 3-4 stopnia; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.	201
Wykres 118. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia neuropatii obwodowej 3-4 stopnia; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.	201
Wykres 119. Metaanaliza ryzyka wystąpienia neutropenii 3-4 stopnia; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.	201
Wykres 120. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia neutropenii 3-4 stopnia; ATEZO vs DOC; badania OAK i POPLAR.	202