

Analiza Kliniczna

Tecentriq[®] (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozsialego potrójnie ujemnego raka piersi

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

[Redacted]

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Roche Polska Sp. z o.o.

[Redacted]

Wersja 1.1 – ostatnia aktualizacja dnia 9 lutego 2022 r.

Tecentriq (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego
lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

Spis treści

Wykaz skrótów.....	8
Streszczenie	12
ANALIZA KLINICZNA	22
1 Cel opracowania.....	23
2 Metodyka	23
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych	23
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	24
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych	25
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych	26
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	28
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	29
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych	29
2.2 Ocena bezpieczeństwa	29
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	30
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych	30
2.5 Analiza statystyczna.....	30
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	32
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	39
5 Atezolizumab w skojarzeniu z nab-paklitakselem vs nab-paklitaksel i placebo – badanie z randomizacją <i>IMpassion130</i>	42
5.1 Opis metodyki włączonych badań	42
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	49
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	49
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	54
5.2.3 Wiarygodność zewnętrzna	56
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	64
5.4 Skuteczność kliniczna.....	69
5.4.1 Przeżycie bez progresji choroby (PFS)	70
5.4.1.1 Analiza w populacji ITT	71
5.4.1.2 Analiza w populacji PD-L1	72
5.4.1.3 Analiza w populacji CPS ≥ 1 i CPS ≥ 10	73

5.4.1.4	Analiza w subpopulacjach względem charakterystyk wyjściowych; populacja ITT	74
5.4.1.5	Analiza w subpopulacji względem charakterystyk wyjściowych; populacja PD-L1 (+) .	77
5.4.2	Przeżycie całkowite (OS).....	80
5.4.2.1	Analiza w populacji ITT	80
5.4.2.2	Analiza w populacji PD-L1	81
5.4.2.3	Analiza w populacji CPS ≥ 1 i CPS ≥ 10	82
5.4.2.4	Analiza w subpopulacjach względem charakterystyk wyjściowych; populacja ITT	83
5.4.2.5	Analiza w subpopulacji względem charakterystyk wyjściowych; populacja PD-L1 (+) .	86
5.4.3	Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR).....	89
5.4.3.1	Analiza w populacji ITT	89
5.4.3.2	Analiza w populacji PD-L1.....	90
5.4.4	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR)	91
5.4.4.1	Analiza w populacji ITT	91
5.4.4.2	Analiza w populacji PD-L1.....	92
5.4.5	Punkty końcowe oceniane przez pacjenta (PROs).....	92
5.4.5.1	Analiza w populacji ITT	93
5.4.5.2	Analiza w populacji PD-L1.....	94
5.5	Bezpieczeństwo	97
5.5.1	Poszczególne AEs	97
5.5.2	AEs 3. lub 4. stopnia	100
5.5.3	AEs związane z leczeniem (TRAEs) ogółem	103
5.5.4	Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs).....	103
5.5.5	Zgony.....	104
5.5.6	Przerwanie leczenia z powodu AEs	105
5.5.7	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESi) ogółem	106
5.5.8	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESi) 3. lub 4. stopnia	108
6	Atezolizumab z nab-paklitakselem vs pemetreksed z chemioterapią – porównanie pośrednie ...	110
6.1	Zestawienie badań wykorzystanych w porównaniu pośrednim	110
6.1.1	Metodyka ocenianych badań	110
6.1.2	Charakterystyka pacjentów uwzględnionych w badaniach włączonych do porównania pośredniego	114
6.1.3	Charakterystyka interwencji w badaniach włączonych do porównania pośredniego	133
6.2	Zakres analiz porównania pośredniego	136

6.3	Skuteczność kliniczna.....	143
6.3.1	Przeżycie całkowite (OS).....	143
6.3.1.1	ATEZO+nabPx vs PEM+nabPx	143
6.3.1.2	ATEZO+nabPx vs PEM+CHT.....	145
6.3.2	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).....	148
6.3.2.1	ATEZO+nabPx vs PEM+nabPx	148
6.3.2.2	ATEZO+nabPx vs PEM+CHT.....	151
6.3.3	Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR).....	154
6.3.3.1	ATEZO+nabPx vs PEM+nabPx	154
6.3.3.2	ATEZO+nabPx vs PEM+CHT.....	155
6.3.4	Czas do pogorszenia jakości życia (TTD) wg wskaźnika GHS kwestionariusza EORTC QLQ-C30	157
6.4	Bezpieczeństwo	158
6.4.1	Ogólne kategorie AEs bez względu na stopień nasilenia	158
6.4.2	Ogólne kategorie AEs w ≥ 3 stopniu nasilenia.....	161
6.4.3	Poszczególne AEs związane z układem immunologicznym bez względu na stopień nasilenia	162
6.4.4	Poszczególne AEs związane z układem immunologicznym w ≥ 3 stopniu nasilenia	165
7	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.....	167
8	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA	177
9	Badania w toku.....	183
10	Wyniki	186
11	Dyskusja	196
12	Ograniczenia	202
13	Wnioski końcowe	206
14	Załączniki.....	207
14.1	Dodatkowe wyniki porównania pośredniego ATEZO+nabPx vs PEM+Px.....	207
14.1.1	Wyniki przy założeniu takiej samej skuteczności taksoidów	207
14.1.1.1	Przeżycie całkowite (OS)	207
14.1.1.2	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).....	208
14.1.2	Wyniki uwzględniające wzajemną skuteczność taksoidów	211
14.1.2.1	Przeżycie całkowite (OS)	211
14.2	Opis skal wykorzystanych w raporcie	213

14.2.1	Narzędzie Cochrane Risk of Bias (ROB2)	213
14.2.2	Skala Jadad.....	218
14.2.3	Skala AMSTAR 2	218
14.2.4	Kwestionariusz EORTC QLQ-C30	225
14.3	Pełna ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego według skali RoB2	226
14.3.1	IMpassion130.....	226
14.3.2	KEYNOTE-355.....	229
14.4	Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą	231
14.5	Ocena bezpieczeństwa z pierwszego odcięcia danych w badaniu IMpassion130	233
14.5.1	Poszczególne AEs	233
14.5.2	AEs 3. lub 4. stopnia.....	235
14.5.3	Poszczególne AEs związane z leczeniem (TRAEs) ogółem	238
14.5.4	Poszczególne AEs związane z leczeniem (TRAEs) 3. i 4. stopnia.....	240
14.5.5	Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)	241
14.5.6	Zgony	242
14.5.7	Przerwanie leczenia, czasowe wstrzymanie lub redukcja dawki z powodu AEs.....	243
14.5.8	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESi) ogółem	244
14.5.9	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESi) 3. i 4. st.....	246
14.6	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa.....	248
14.7	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń 249	
14.8	Przeglądy systematyczne włączone do raportu.....	250
14.9	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	251
14.10	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend.....	253
14.11	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do analizy.....	255
14.11.1	Atezolizumab	255
14.11.2	Pembrolizumab.....	264
14.12	Dodatkowe wyszukiwanie nab-paklitaksel vs paklitaksel	270
	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	277
	Spis Tabel.....	278
	Spis Wykresów.....	284

Piśmiennictwo	286
---------------------	-----

Wykaz skrótów

ADA	Przeciwciała skierowane przeciwko podawanemu lekowi (ang. <i>anti-drug antibodies</i>)
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AESi	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (z ang. <i>Adverse Events of Special Interests</i>)
ALP	Fosfataza zasadowa (ang. <i>alkaline phosphatase</i>)
ALT	Transferaza alaninowa
ANC	Bezwzględna liczba neutrofilów (z ang. <i>Absolute Neutrophil Counts</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
aPTT	Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (z ang. <i>Activated Partial Thromboplastin Time</i>)
AST	Transferaza asparaginianowa
ATA	Przeciwciała przeciwko terapii (z ang. <i>Anti-Therapy Antibodies</i>)
ATEZO	Atezolizumab
AUC	Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu; informuje o całkowitej ilości leku, jaka została wchłonięta do organizmu (z ang. <i>Area Under the Curve</i>)
bd.	Brak danych
BRCA	Gen związany z rakiem piersi (ang. <i>breast cancer</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHT	Chemioterapia
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CPS	Łączny wynik pozytywny ekspresji PD-L1 (z ang. <i>Combined Positive Score</i>)
CR	Odpowiedź całkowita (z ang. <i>Complete Response</i>)
CTCAE NCI	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events National Cancer Institute</i>
CTH	Chemioterapia
CTLA-4	Białko cytotoksyczne związane z limfocytami T (ang. <i>Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4</i>)
DCR	Kontrola choroby (z ang. <i>Disease Control Rate</i>)
DI	Intensywność dawki (z ang. <i>Dose Intensity</i>)
DoR	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (z ang. <i>Duration of Response</i>)
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ER	Receptor estrogenowy
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
G-CSF	Czynnik stymulujący wzrost granulocytów (z ang. <i>Granulocyte Colony-Stimulating Factor</i>)

GGN	Górna granica normy
GKS	Glikokortykosteroidy
GVHD	Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (z ang. <i>Graft-Versus-Host Disease</i>)
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B
HCC	Rak wątrobowokomórkowy (z ang. <i>Hepatocellular Carcinoma</i>)
HER2	<i>Human Epidermal Growth Receptor 2</i> ;
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HSCT	Przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (z ang. <i>Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
IC	Komórki immunologiczne (z ang. <i>Immune Cells</i>)
iDMC	Niezależna komisja monitorująca dane (z ang. <i>independent Data Monitoring Committee</i>)
IHC	Immunohistochemia
IL-2	Interleukina 2
INR	Międzynarodowy współczynnik znormalizowany (z ang. <i>International Normalized Ratio</i>)
IQR	Rozstęp ćwiartkowy, rozstęp międzykwartyłowy, przedział międzykwartyłowy, rozstęp kwartylny (z ang. <i>Interquartile Range</i>)
IRC	Niezależna komisja monitorująca (z ang. <i>Independent Review Committee</i>)
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
IVRS	Interaktywny system głosowy (z ang. <i>Interactive Voice Response System</i>)
IWRS	Interaktywny system internetowy (z ang. <i>Interactive Web Response System</i>)
la/mTNBC	miejscowo zaawansowany lub przerzutowy potrójnie ujemny rak piersi (z ang. <i>locally advanced or metastatic Triple Negative Breast Cancer</i>)
LVEF	Frakcja wyrzutowa lewej komory serca (ang. <i>left ventricular ejection fraction</i>)
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)
MRI	Obrazowanie rezonansem magnetycznym
mTNBC	Przerzutowy rak piersi potrójnie ujemny (z ang. <i>metastatic Triple Negative Breast Cancer</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nabPx	nab-paklitaksel
ND	Nie dotyczy
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NMA	Metaanaliza sieciowa (z ang. <i>Network Meta-Analysis</i>)
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpił 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>)
NO	Nie osiągnięto
NS	Nieistotne statystycznie
NYHA	<i>New York Health Association</i>
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
PBO	Placebo
PD	Progresja choroby (z ang. <i>Progressive Disease</i>)
PD-1	Receptor programowanej śmierci komórki 1 (z ang. <i>programmed death receptor 1</i>)
PD-L1	Ligand receptora programowanej śmierci komórki 1
PEMBRO	Pembrolizumab
PFS	Czas przeżycia bez progresji choroby (z ang. <i>Progression Free Survival</i>)
PgR	Receptor progesteronowy
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punktów końcowych, rodzaju badania (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i>)
PLT	Płytki krwi
POCHP	Przewlekła Obturacyjna Choroba Płuc
PR	Odpowiedź częściowa (z ang. <i>Partial Response</i>)
PROs	Punkty końcowe oceniane przez pacjenta (z ang. <i>Patient-Reported Outcomes</i>)
PS	Przegląd systematyczny
Px	Paklitaksel
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RANKL	Ligand aktywatora receptora jądrowego czynnika κ B (z ang. <i>Receptor Activator for Nuclear Factor κ B Ligand</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>)
RD	Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</i>)
RDI	Względna intensywność dawki (z ang. <i>Relative Dose Intensity</i>)
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>
ROB	Ocena ryzyka pojawienia się błędu systematycznego (z ang. <i>Risk of Bias</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 ang. <i>Standard Deviation</i>)
StD	Choroba stabilna (z ang. <i>Stable Disease</i>)
TEAES	Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i>)
TK	Tomografia komputerowa
TNBC	Rak piersi potrójnie ujemny (z ang. <i>Triple Negative Breast Cancer</i>)
TNF α	Czynnik martwicy nowotworów (z ang. <i>Tumor Necrosis Factor α</i>)
TR	Związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Related</i>)
TRAEs	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i>)
TTD	Czas do pogorszenia objawów (z ang. <i>Time To Deterioration</i>)
TTNT	Czas do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia (z ang. <i>Time To Next Treatment</i>)
TTTD	Czas do zakończenia leczenia (z ang. <i>Time To Treatment Discontinuation</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
UT	Pacjenci nieleczeni (z ang. <i>UnTreated</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
WZW	Wirusowe zapalenie wątroby

Streszczenie

Cel

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w skojarzeniu z taksoidami w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym potrójnie ujemnym rakiem piersi, z ekspresją ligandu receptora programowanej śmierci (PD-L1, z ang. *programmed death - ligand 1*) na komórkach immunologicznych naciekających guz (IC, z ang. *immune cells*) $\geq 1\%$, którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii z powodu choroby rozsianej, w ramach wnioskowanego programu lekowego.

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, 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 oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeглядów systematycznych i meta-analiz) dotyczących oceny atezolizumabu skojarzonego z taksoidami w zakładanej populacji chorych.

Do analizy skuteczności klinicznej terapii atezolizumabem w skojarzeniu z taksoidami włączano badania kliniczne według schematu PICO:

- **Populacja (P, z ang. *population*):**
 - Histologicznie potwierdzony rak piersi uogólniony lub miejscowo zaawansowany rak piersi, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania;
 - Histologiczne potwierdzenie potrójnie ujemnego raka piersi;
 - Obecna ekspresja PD-L1 na komórkach immunologicznych naciekających guz (IC) $\geq 1\%$;
 - Stan sprawności 0-1 według Zubroda-WHO lub ECOG;
 - Zmiany możliwe do oceny według systemu odpowiedzi RECIST 1.1 (mieralne lub ocenialne);
 - Brak wcześniejszego leczenia systemowego nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi;
 - Wiek powyżej 18 roku życia.
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*)** – atezolizumab w skojarzeniu z taksoidem, stosowany zgodnie z aktualną ChPL (zgodnie z zapisami ChPL Tecentriq, do którego odwołuje się Program Lekowy, w leczeniu potrójnie ujemnego raka piersi atezolizumab należy stosować w skojarzeniu z nab-paklitakselem, zatem takie skojarzenie uznano jako objęte oceną);

- **Komparatory (C, z ang. Comparison):**
 - komparator główny: standardowa chemioterapia +/- placebo (celem zaślepienia stosowania immunoterapii)
 - komparator dodatkowy: pembrolizumab w skojarzeniu ze standardową chemioterapią, stosowany zgodnie z aktualną ChPL
 - porównanie pośrednie – badania porównujące pembrolizumab w skojarzeniu ze standardową chemioterapią vs standardowa chemioterapia (+/- placebo) – umożliwiające porównanie pośrednie przez wspólny komparator;
- **Punkty końcowe (O, z ang. Outcomes)** – przeżycie całkowite (OS, z ang. *overall survival*), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. *progression free survival*), obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. *objective response rate*), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR, z ang. *duration of response*), punkty końcowe zorientowane na pacjenta/jakość życia (PROs, z ang. *patient-reported outcomes*), bezpieczeństwo;
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. Study design)** – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej - kliniczne i obserwacyjne, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych do badań RCT spełniających pozostałe kryteria włączenia; porównanie pośrednie: badania RCT umożliwiające przeprowadzenie porównania z ATEZO+nabPx przez wspólny komparator oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych do badań RCT spełniających pozostałe kryteria włączenia

Wykluczano badania niespełniające kryteriów włączenia. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim.

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych URPL, EMA i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

Wyniki

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania włączono 2 przeglądy systematyczne bez metaanalizy: *Heimes 2019* i *Kang 2020*. W obydwu PS oceniano leczenie atezolizumabem chorych na zaawansowanego potrójnie ujemnego raka piersi (TNBC). Odnaleziono również 7 przeglądów systematycznych, *Huo 2021*, *Ji 2021*, *Latif 2022*, *Li 2019*, *Simmons 2020*, *Tavares 2021*, *Xiao 2020*, w których terapia atezolizumabem nie była głównym celem oceny, a stanowiła jedynie jedną z opcji terapeutycznych, dla których prezentowano wyniki. Odnalezione przeglądy potwierdziły trafność strategii zastosowanej w niniejszym raporcie strategii wyszukiwania – nie uwzględniono w nich żadnych badań, które spełniałyby kryteria włączenia niniejszego raportu, a nie zostałyby do niego włączone. W PS opisano wyniki próby *IMpassion130*, w którym dla populacji ogółem w grupie ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx odnotowano istotne wydłużenie PFS, 7,2 vs 5,5 miesiąca ($p = 0,002$), które było także obserwowane w podgrupie pacjentów PD-L1 (+) 7,5 vs 5 miesięcy ($p < 0,001$). U pacjentów z tej podgrupy stwierdzono także znamienne dłuższe przeżycie całkowite, odpowiednio

25,0 vs 15,5 miesiąca, HR – 0,62 (95% CI: 0,45; 0,86). Atezolizumab uznano za dobrze tolerowaną opcję leczenia chorych z TNBC.

Atezolizumab + nab-paklitaxel vs placebo + nab-paklitaxel

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano 1 wielośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem – *IMpassion130*, opisane w publikacjach: *Schmid 2018* (ostateczna analiza dla PFS, pierwsza analiza *interim* dla OS; odcięcie danych: 17.04.2018), *Schmid 2020* (zaktualizowane wyniki, druga analiza *interim* dla OS; odcięcie danych: 2.01.2019), *Emens 2021* (końcowa analiza OS i bezpieczeństwa; odcięcie danych: 14.04.2020), *Adams 2020* (ocena jakości życia zależnej od zdrowia, HRQoL; punkty końcowe oceniane przez pacjenta, PROs) oraz *Rugo 2021* (*post-hoc*; analiza zgodności analitycznej i klinicznej użyteczności testów VENTANA SP142, VENTANA SP263 i Dako 22C3 PD-L1 IHC). Badanie prowadzono w populacji dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym potrójnie ujemnym rakiem piersi, którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii z powodu choroby rozsianej. W badaniu porównywano bezpośrednio terapię atezolizumabem w skojarzeniu z taksoidami (nab-paklitaxel) z chemioterapią standardową (nab-paklitaxel) i placebo.

Populację ITT stanowiło 451 pacjentów w grupie interwencji i 451 w kontroli. W badaniu w ocenie skuteczności klinicznej wyróżniono także podgrupę z ekspresją PD-L1 na komórkach immunologicznych naciekających guz $\geq 1\%$, zgodną z ostatecznymi wskazaniami rejestracyjnymi i kryteriami programu lekowego (185 vs 184 chorych).

Mediana okresu obserwacji w analizie pierwotnej wynosiła 12,9 miesiący dla wszystkich pacjentów, a w drugiej analizie *interim* przeżycia całkowitego 18,5 miesiąca w grupie interwencji i 17,5 miesiąca w grupie kontrolnej, a w końcowej analizie OS mediana okresu obserwacji wyniosła 18,8 miesiący (IQR: 8,9-34,7).

Pierwszorządowymi punktami końcowymi było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oraz przeżycie całkowite (OS). Dodatkowo oceniono również obiektywną odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie, punkty końcowe oceniane przez pacjentów (jakość życia), a także bezpieczeństwo.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).

W podgrupie chorych **PD-L1 (+)** już w analizie pierwotnej (*Schmid 2018*) przeżycie bez progresji było znamienne dłuższe w grupie ATEZO+nabPx w porównaniu do PBO+nabPx, różnica median 2,5 miesiąca: 7,5 miesiąca (95% CI: 6,7; 9,2) vs 5,0 miesiący (95% CI: 3,8; 5,6); HR = 0,62 (95% CI: 0,49; 0,78), $p < 0,001$. Prawdopodobieństwo 1-rocznego przeżycia wolnego od progresji lub zgonu w grupie ATEZO+nabPx wynosiło 29,1% (95% CI: 22,2; 36,1), a w grupie PBO+nabPx 16,4% (95% CI: 10,8; 22,). Wyniki potwierdzono również w ocenie centralnej: HR = 0,63 (95% CI: 0,49; 0,81). Zaktualizowane analizy *post-hoc* w dłuższym okresie obserwacji potwierdziły powyższe wnioski: HR = 0,63 (95% CI: 0,50; 0,80), $p < 0,0001$ w momencie drugiej analizy *interim* (*Schmid 2020*), a w momencie odcięcia danych dla końcowej analizy przeżycia (*Emens 2021*) HR = 0,63 (95% CI: 0,50; 0,79).

Podobnie, w populacji ITT mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu w momencie analizy pierwotnej (*Schmid 2018*)

była dłuższa u chorych leczonych ATEZO+nabPx, niż u chorych otrzymujących PBO+nabPx – 7,2 (95% CI: 5,6; 7,5) vs 5,5 (95% CI: 5,3; 5,6) miesięcy, efekt był nieco mniejszy niż wśród chorych z ekspresją PD-L1: HR = 0,80 (95% CI: 0,69; 0,92), $p = 0,0025$. Jednoroczny PFS wyniósł 23,7% (95% CI: 19,6; 27,9) w grupie ATEZO+nabPx oraz 17,7% (95% CI: 14,0; 21,4) w grupie PBO+nabPx. Wyniki potwierdzono również w ocenie centralnej: HR = 0,78 (95% CI: 0,67; 0,91). Autorzy wykonali również dwie analizy wrażliwości z cenzorowaniem danych dla brakuujących dwóch kolejnych pomiarów guza oraz cenzorowaniem danych dla stosowania terapii spoza protokołu – obydwie potwierdziły wynik głównej analizy, odpowiednio HR = 0,79 (95% CI: 0,68; 0,92) i HR = 0,79 (95% CI: 0,68; 0,91). W zaktualizowanej analizie *post-hoc* potwierdzono skuteczność terapii skojarzonej ATEZO+nabPx (Schmid 2020): HR = 0,80 (95% CI: 0,69; 0,92), $p = 0,0021$.

Również w populacji CPS ≥ 1 i CPS ≥ 10 uzyskane wyniki były zbliżone do uzyskanych w populacji ITT (Rugo 2021). Mediany PFS u chorych z populacji CPS ≥ 1 wyniosły 7,5 vs 5,4 miesięcy, odpowiednio w grupach ATEZO+nabPx i PBO+nabPx, a w populacji CPS ≥ 10 wyniosły odpowiednio 7,5 vs 5,5 miesięcy. W obydwu podgrupach oszacowane ryzyko progresji choroby lub zgonu było istotnie mniejsze w grupie ATEZO+nabPx niż PBO+nabPx: w populacji CPS ≥ 1 HR = 0,68 (95% CI: 0,56; 0,82), a w populacji CPS ≥ 10 HR = 0,71 (95% CI: 0,56; 0,91).

Analizy wykonane w ramach podgrup wyróżnionych względem wybranych charakterystyk wyjściowych wskazywały spójnie na korzyść skojarzonej terapii atezolizumab/nab-paklitaksel, choć istotność statystyczna nie została osiągnięta w niektórych przypadkach.

Przeżycie całkowite (OS). W głównej publikacji badania *IMpassion130* (Schmid 2018) opisano

pierwszą analizę *interim* przeżycia całkowitego. Zgodnie z założeniami hierarchicznej analizy statystycznej w protokole, w związku z brakiem istotnego wyniku w populacji ITT nie wykonano formalnej analizy w podgrupie chorych PD-L1 (+), jednak nieformalnie podano mediany przeżycia i wartości HR wraz z odpowiednimi przedziałami ufności pozwalające wnioskować o znamienności wyniku. W publikacji *Emens 2021* przedstawiono wyniki końcowej analizy przeżycia, zgodnie z ustalonym planem analizy.

W populacji **PD-L1 (+)** mediana OS była dłuższa o 9,5 miesiąca: 25,0 (95% CI: 22,6; NO) vs 15,5 (95% CI: 13,1; 19,4), odpowiednio dla ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx, podane wartości HR wskazują na istotność statystyczną – 0,62 (95% CI: 0,45; 0,86). Prawdopodobieństwo 1-letniego przeżycia całkowitego wśród pacjentów w grupie interwencji wyniosło 53,5% (95% CI: 42,3; 64,6), a w grupie kontrolnej 36,6% (95% CI: 26,4; 46,7).

W populacji ITT mediana OS była większa u chorych leczonych ATEZO+nabPx w porównaniu do chorych leczonych PBO+nabPx: 21,3 (95% CI: 17,3; 23,4) vs 17,6 (95% CI: 15,9; 20,0) miesięcy, jednak obserwowane różnice nie osiągnęły istotności statystycznej: HR = 0,84 (95% CI: 0,69; 1,02), $p = 0,08$. Prawdopodobieństwo 1-letniego przeżycia całkowitego wśród pacjentów w grupie interwencji wyniosło 29,1% (95% CI: 22,2; 36,1), a w grupie kontrolnej 16,4% (95% CI: 10,8; 22,0).

W publikacji *Schmid 2020* przedstawiono wyniki drugiej analizy *interim*, wykonanej po uzyskaniu 255 zgonów w grupie interwencji oraz 279 zgonów w grupie kontrolnej. W podgrupie **PD-L1(+)** mediany OS wyniosły 25,0 (95% CI: 19,6; 30,7) vs 18,0 (95% CI: 13,6; 20,1) miesięcy, HR = 0,71 (95% CI: 0,54; 0,93). Natomiast 2-letnie przeżycie wyniosło odpowiednio 51% (95% CI: 43; 59) oraz 37% (95% CI: 29; 45) w grupie interwencji

oraz kontroli. **W populacji ITT** mediany OS wyniosły 21,0 (95% CI: 19,0; 22,6) i 18,7 (95% CI: 16,9; 20,3) miesiąca, HR = 0,86 (95% CI: 0,72; 1,02), a odsetki 2-letniego przeżycia całkowitego: 42,4% (95% CI: 37; 47) i 38,7% (95% CI: 34; 44), odpowiednio w grupach ATEZO+nabPx i PBO+nabPx.

W analizie końcowej również uzyskano spójne wyniki z poprzednimi analizami (*Emens 2021*). W podgrupie **PD-L1(+)** mediana OS była większa w grupie ATEZO+nabPx niż w grupie PBO+nabPx: 25,4 (95% CI: 19,6; 30,7) vs 17,9 (95% CI: 13,6; 20,3) miesięcy. Prawdopodobieństwo zgonu było istotnie statystycznie mniejsze u chorych otrzymujących ATEZO+nabPx niż u chorych w grupie kontrolnej: HR = 0,67 (95% CI: 0,53; 0,86). 36-miesięczne OS wyniosło odpowiednio 35,8% (95% CI: 28,8; 42,9) vs 22,2% (95% CI: 15,9; 28,5). **W populacji ITT** mediana OS wyniosła, podobnie jak w drugiej analizie *interim*, 21,0 (95% CI: 19,0; 23,4) miesięcy w grupie ATEZO+nabPx i 18,7 (95% CI: 16,9; 20,8) miesięcy w grupie PBO+nabPx; nie uzyskano istotnej statystycznie różnicy przeżycia: HR = 0,87 (95% CI: 0,75; 1,02), $p = 0,077$. Prawdopodobieństwo 36-miesięcznego przeżycia wyniosło odpowiednio 28,1% (95% CI: 23,8; 32,4) vs 24,9% (95% CI: 20,8; 29,0).

Również **w populacji CPS ≥ 1 i CPS ≥ 10** uzyskane wyniki były zbliżone do uzyskanych w populacji ITT (*Rugo 2021*). Mediany OS u chorych z populacji CPS ≥ 1 wyniosły 21,6 vs 19,2 miesięcy, odpowiednio w grupach ATEZO+nabPx i PBO+nabPx, a w populacji CPS ≥ 10 – 22,0 vs 18,7 miesięcy. Ryzyko zgonu było mniejsze u chorych otrzymujących atezolizumab w porównaniu do placebo (obydwa w skojarzeniu z nab-paklitakselem) – w populacji CPS ≥ 1 wynik był istotny statystycznie: HR = 0,78 (95% CI: 0,62; 0,99), a w mniejszej liczebnościowo populacji CPS ≥ 10

by zbliżony, ale wynik nie osiągnął znamienności statycznej: HR = 0,77 (95% CI: 0,57; 1,03).

Analizy wykonane w ramach podgrup wyróżnionych względem wybranych charakterystyk wyjściowych wskazywały spójnie na korzyść skojarzonej terapii atezolizumab/nab-paklitaksel, choć istotność statystyczna nie została osiągnięta w niektórych przypadkach.

Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)

(*Schmid 2018*). W podgrupie chorych **PD-L1 (+)** obiektywną odpowiedź na leczenie stwierdzono u 58,9% chorych w grupie ATEZO+nabPx oraz 42,6% chorych w grupie PBO+nabPx: RB = 1,38 (95% CI: 1,12; 1,70), $p = 0,0021$, NNT = 7 (95% CI: 4; 17). Wyniki były statystycznie znamienne. Odpowiedź całkowitą (CR) zaobserwowano u 10,3% chorych z grupy ATEZO+nabPx oraz 1,1% w grupie PBO+nabPx, RB = 9,40 (95% CI: 2,22; 39,77), $p = 0,0023$, NNT = 11 (95% CI: 8; 22), natomiast większość zdarzeń składających się na odpowiedź obiektywną stanowiła odpowiedź częściowa (48,6% vs 41,5%). Siedmiu (3,8%) pacjentów z grupy ATEZO+nabPx oraz 10 (5,5%) z grupy PBO+nabPx nie zostało poddanych ocenie odpowiedzi na leczenie.

W populacji ITT obiektywną odpowiedź na leczenie ogółem uzyskało 56% chorych w grupie ATEZO+nabPx oraz 46% w grupie PBO+nabPx, a różnice pomiędzy analizowanymi grupami były istotne statystycznie: RB = 1,22 (95% CI: 1,07; 1,39), $p = 0,0026$, NNT = 10 (95% CI: 7; 28). Większość przypadków odpowiedzi stanowiła odpowiedź częściowa, natomiast całkowitą odpowiedź odnotowano u 7,1% chorych z grupy interwencji oraz 1,6% z grupy kontrolnej: RB = 4,56 (95% CI: 2,03; 10,23), $p = 0,0002$, NNT = 19 (95% CI: 13; 35). Autorzy podali, że w populacji ITT 16 (3,6%) pacjentów z grupy ATEZO+nabPx oraz 20 (4,5%) z grupy PBO+nabPx nie zostało poddanych ocenie odpowiedzi na leczenie.

Czas trwania odpowiedzi (DoR) (Schmid 2018).

Wśród chorych **PD-L1 (+)** mediana czasu trwania odpowiedzi w grupie otrzymującej ATEZO+nabPx wyniosła 8,5 (95% CI: 7,3; 9,7) miesięcy, a w grupie PBO+nabPx wyniosła 5,5 (95% CI: 3,7; 7,1) miesiąca. Różnice pomiędzy analizowanymi grupami osiągnęły istotność statystyczną: HR = 0,60 (95% CI: 0,43; 0,86). Autorzy podali również odsetki pacjentów z utrzymującą się odpowiedzią na leczenie w momencie odcięcia danych (17.04.2018 r.), ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx: 35,8% vs 24,4%.

W populacji ITT, wśród pacjentów, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie mediana czasu jej trwania wynosiła 7,4 (95% CI: 6,9; 9,0) miesiąca w grupie interwencji oraz 5,6 (95% CI: 5,5; 6,9) miesięcy w kontroli, co stanowiło o istotnym statystycznie wydłużeniu trwania odpowiedzi w grupie interwencji: HR = 0,78 (95% CI: 0,63; 0,96). Autorzy podali również odsetki pacjentów z utrzymującą się odpowiedzią na leczenie w momencie odcięcia danych: 31% vs 25,2%.

Jakość życia. Wyniki dotyczące PROs (z ang. *patient-reported outcomes*) przedstawiono w publikacji Adams 2020 oraz w Emens 2021 zaktualizowane wyniki, w postaci oceny czasu do pogorszenia objawów klinicznych (TTD, z ang. *time to deterioration*) według oceny kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Nie wykazano różnic między grupami w ryzyku pogorszenia objawów klinicznych choroby w ogólnej ocenie HRQoL, zarówno wśród pacjentów z podgrupy **PD-L1 (+)**: HR = 0,94 (95% CI: 0,69; 1,28), jak również w populacji ITT: HR = 0,97 (95% CI: 0,80; 1,18). W zaktualizowanej analizie potwierdzono uzyskane wyniki, HR = 0,98 (95% CI: 0,81; 1,18) w populacji ITT i HR = 0,98 (95% CI: 0,73; 1,31) w podgrupie PD-L1 (+). Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic między grupami

w ocenie poszczególnych składowych kwestionariusza (funkcjonowanie fizyczne, rola społeczna, funkcje poznawcze).

Bezpieczeństwo

W analizie bezpieczeństwa przedstawiono wyniki z najdłuższego okresu obserwacji badania *IMpassion130* (odcięcie danych: 14.04.2020 r.), publikacja Emens 2021.

W grupie ATEZO+nabPx w porównaniu PBO+nabPx odnotowano:

- **brak znamienych różnic** pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem bez względu na stopień nasilenia, TRAEs ogółem (AEs związane z leczeniem), SAEs ogółem (ciężkie AEs), zgonów ogółem jak i związanych z leczeniem.

Istotnie statystycznie częściej w grupie ATEZO+nabPx w porównaniu PBO+nabPx raportowano:

- AEs o nasileniu 3. lub 4. stopnia: 50,0% vs 42,1%, RR = 1,19 (95% CI: 1,03; 1,37), p = 0,0189, NNH = 13 (95% CI: 7; 73);
- TRAEs o nasileniu 3. lub 4. stopnia: 41,5% vs 30,0%, RR = 1,38 (95% CI: 1,16; 1,66), p = 0,004, NNH = 9 (95% CI: 6; 19);
- SAEs związane z leczeniem: 12,6% vs 7,2%, RR = 1,75 (95% CI: 1,15; 2,65), p = 0,0084, NNH = 19 (95% CI: 11; 67);
- AESi (AEs specjalnego zainteresowania): 58,7% vs 41,6%, RR = 1,41 (95% CI: 1,23; 1,61), p < 0,0001, NNH = 6 (95% CI: 5; 10);
- AESi o nasileniu 3. lub 4. stopnia: 8,5% vs 4,7%, RR = 1,82 (95% CI: 1,08; 3,07), p = 0,0244, NNH = 27 (95% CI: 15; 168);
- AEs prowadzące do przerwania leczenia ogółem: 19,1% vs 8,4%, RR = 2,29 (95% CI: 1,59; 3,29), p < 0,0001, NNH = 10 (95% CI: 7;

16); w tym również do przerwania leczenia ATEZO/PBO oraz nabPx.

Spośród poszczególnych AEs najczęściej występowało (ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx) łysienie (57,2% vs 57,4%), zmęczenie (47,0% vs 45,1%) oraz nudności (46,7% vs 38,4%). **Znamiennie częściej w grupie ATEZO+nabPx** w porównaniu do grupy kontrolnej występowały:

- nudności: 46,7% vs 38,4%, RR = 1,22 (95% CI: 1,04; 1,42), p = 0,0123; NNH = 12 (95% CI: 7; 53),
- świąd: 15,9% vs 10,5%, RR = 1,52 (95% CI: 1,07; 2,15), p = 0,0188, NNH = 19 (95% CI: 11; 102),
- gorączka: 20,2% vs 10,7%, RR = 1,89 (95% CI: 1,36; 2,62), p = 0,0001, NNH = 11 (95% CI: 8; 21),
- neutropenia: 22,2% vs 15,1%, RR = 1,47 (95% CI: 1,11; 1,94), p = 0,0077, NNH = 15 (95% CI: 9; 51),
- kaszel: 27,4% vs 18,6%, RR = 1,47 (95% CI: 1,15; 1,89), p = 0,0022, NNH = 12 (95% CI: 8; 31),
- zawroty głowy: 15,0% vs 10,0%, RR = 1,50 (95% CI: 1,05; 2,14), p = 0,0262, NNH = 20 (95% CI: 11; 148),
- niedoczynność tarczycy: 14,3% vs 3,5%, RR = 4,11 (95% CI: 2,38; 7,09), p < 0,0001, NNH = 10 (95% CI: 7; 14),
- hipokaliemia: 6,5% vs 2,3%, RR = 2,80 (95% CI: 1,39; 5,67), p = 0,0041, NNH = 24 (95% CI: 15; 66),
- zapalenie jamy ustnej: 10,7% vs 4,9%, RR = 2,18 (95% CI: 1,33; 3,57), p = 0,0020, NNH = 18 (95% CI: 11; 44),
- zapalenie płuc: 7,0% vs 2,3%, RR = 2,99 (95% CI: 1,49; 6,01), p = 0,0021, NNH = 22 (95% CI: 14; 53);
- w przypadku AEs 3. lub 4. stopnia statystycznie istotnie częściej w grupie interwencji występowały:

- neuropatia obwodowa: 5,7% vs 2,8%, RR = 2,03 (95% CI: 1,04; 3,96), p = 0,0325, NNH = 35 (95% CI: 19; 419),
- zapalenie płuc: 2,6% vs 0,7%, RR = 3,74 (95% CI: 1,06; 13,16), p = 0,0399, NNH = 53 (95% CI: 29; 392);
- w ocenie AESi (AEs specjalnego zainteresowania) statystycznie znamiennie częściej w grupie ATEZO+nabPx względem PBO+nabPx występowały:
 - wysypka: RR = 35,9% vs 26,0%, RR = 1,38 (95% CI: 1,13; 1,68), p < 0,0018, NNH = 11 (95% CI: 7; 27),
 - niedoczynność tarczycy: 18,3% vs 4,4%, RR = 4,13 (95% CI: 2,56; 6,68), p = 0,0001, NNH = 8 (95% CI: 6; 11),
 - nadczynność tarczycy: 4,8% vs 1,2%, RR = 4,11 (95% CI: 1,57; 10,76), p = 0,0040, NNH = 28 (95% CI: 18; 71),
 - zapalenie płuc (*pneumonitis*): 3,9% vs 0,2%, RR = 16,83 (95% CI: 2,26; 125,50), p = 0,0059, NNH = 28 (95% CI: 19; 55);
- AESi były również przyczyną przerwania leczenia ATEZO/PBO u znamiennie większego odsetka chorych z grupy interwencji (względem kontroli): 2,4% vs 0,5%, RR = 5,14 (95% CI: 1,15; 23,06), p = 0,0325, NNH = 52 (95% CI: 29; 258).

Atezolizumab + pembrolizumab	+	nab-paklitaksel + chemioterapia	vs	–
porównanie pośrednie				

Porównanie pośrednie atezolizumabu z pembrolizumabem (skojarzonych z chemioterapią standardową) przeprowadzono na podstawie danych z badań *IMpassion130* oraz *KEYNOTE-355*, wykorzystując metodę Buchera. Obie próby były badaniami klinicznymi z randomizacją, prowadzonymi z podwójnym zaślepieniem. W badaniu uwzględniono podobne liczby

pacjentów (902 vs 847), choć randomizację wykonano w różnych proporcjach: w próbie *IMpassion130* 1:1, natomiast w próbie *KEYNOTE-355* w stosunku 2:1. W obu badaniach wymagano rozpoznania przerzutowego lub nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego potrójnie ujemnego raka piersi, a pacjenci kwalifikowani do badania musieli się charakteryzować mierzalną zmianą chorobową, z ECOG 0-1. Pacjenci uwzględnieni w obu badaniach nie mogli wcześniej otrzymywać chemioterapii systemowej ukierunkowanej na leczenie raka piersi w stopniu zaawansowanym.

W badaniu *IMpassion130* standardową chemioterapią stosowaną w obu ramionach badania był nab-paklitaksel, natomiast w badaniu *KEYNOTE-355* była to chemioterapia z wyboru lekarza, jedna z trzech dostępnych: nab-paklitaksel (n = 63 [29%] vs n = 36 [35%]; PEM+CHT vs CHT), paklitaksel (n = 33 [15%] vs n = 11 [11%]; PEM+CHT vs CHT) oraz gemcytabina skojarzona z karboplatyną (n = 124 [56%] vs n = 56 [54%]; PEM+CHT vs CHT). Przedstawione odsetki dotyczyły populacji ITT – w wyróżnionych podgrupach kształtowały się podobnie.

Porównanie pośrednie wykonano dla porównania schematu ATEZO+nabPx ze schematem PEM+nabPx oraz ogólnie dla łącznej grupy chemioterapii standardowej PEM+CHT; w ramach porównania pośredniego wyróżniono następujące grupy chorych, w których prowadzono porównanie:

- populacja ITT obu badań (451 vs 451 badanie *IMpassion130*, 566 vs 281 badanie *KEYNOTE-355*)
- populacja PD-L1 CPS ≥ 1 (test 22C3) obu badań (247 vs 250 badanie *IMpassion130*, 425 vs 211 badanie *KEYNOTE-355*)
- populacja PD-L1 CPS ≥ 10 (test 22C3) obu badań (325 łącznie w badaniu *IMpassion130*, 220 vs 103 badanie *KEYNOTE-355*)
- populacja PD-L1 CPS ≥ 1 (test 22C3) w badaniu *KEYNOTE-355*, populacja PD-L1(+) (test SP142) w badaniu *IMpassion130* (185 vs 185 badanie *IMpassion130*, 425 vs 211 badanie *KEYNOTE-355*)
- populacja PD-L1 CPS ≥ 10 (test 22C3) w badaniu *KEYNOTE-355*, populacja PD-L1(+) (test SP142) w badaniu *IMpassion130* – czyli populacje rejestracyjne (refundacyjne) obu leków (185 vs 185 badanie *IMpassion130*, 220 vs 103 badanie *KEYNOTE-355*)

Skuteczność kliniczna

W porównaniu ze schematem PEM+nabPx, schemat ATEZO+nabPx charakteryzował się:

- podobnym ryzykiem zgonu (ocena OS), zarówno w podgrupie PD-L1 CPS ≥ 10 , HR = 1,22 (95% CI: 0,69; 2,16), jak i w populacji ITT, HR = 1,06 (95% CI: 0,74; 1,53);
- podobnym ryzykiem progresji lub zgonu (ocena PFS): HR = 1,03 (95% CI: 0,70; 1,52) w podgrupie PD-L1 CPS ≥ 1 , HR = 1,25 (95% CI: 0,71; 2,20) w podgrupie PD-L1 CPS ≥ 10 oraz HR = 1,16 (95% CI: 0,83; 1,62);
- brakiem różnic w prawdopodobieństwie uzyskania przez leczonych pacjentów obiektywnej odpowiedzi na leczenie: RB = 0,92 (95% CI: 0,54; 1,58) w analizie podgrup z ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 10 , test 22C3 w badaniu *KEYNOTE-355*, oraz IC $\geq 1\%$, test SP142 w badaniu *IMpassion130*) oraz RB = 0,86 (95% CI: 0,58; 1,27) w populacji ITT

Podobne zależności obserwowano dla porównania schematu ATEZO+nabPx vs PEM+CHT – w porównaniu tym schemat z atezolizumabem charakteryzował się:

- podobnym ryzykiem zgonu (ocena OS): HR = 0,91 (95% CI: 0,67; 1,22) w podgrupie PD-L1 CPS \geq 1, HR = 1,05 (95% CI: 0,71; 1,58) w podgrupie PD-L1 CPS \geq 10 oraz HR = 0,98 (95% CI: 0,78; 1,22) w populacji ITT;
- podobnym ryzykiem progresji lub zgonu (ocena PFS): HR = 0,92 (95% CI: 0,70; 1,21) oraz HR = 1,09 (95% CI: 0,75; 1,58) i HR = 0,98 (95% CI: 0,78; 1,22) odpowiednio w podgrupach PD-L1 CPS \geq 1, \geq 10 oraz w populacji ITT;
- brakiem różnic w prawdopodobieństwie uzyskania przez leczonych pacjentów obiektywnej odpowiedzi na leczenie: RB = 1,16 (95% CI: 0,87; 1,55) w podgrupie PD-L1 CPS \geq 1 (test 22C3) w *KEYNOTE-355*, PD-L1+ (IC \geq 1%, test SP142) w *IMpassion130*, RB = 1,07 (95% CI: 0,76; 1,50) w podgrupie PD-L1, CPS \geq 10 (test 22C3) w *KEYNOTE-355*, PD-L1+ (IC \geq 1%, test SP142) w *IMpassion130* oraz RB = 1,07 (95% CI: 0,85; 1,34) w populacji ITT
- brakiem różnic w czasie do pogorszenia jakości życia: HR = 0,99 (95% CI: 0,63; 1,55)

Dodatkowe analizy (porównanie z PEM+Px) ogółem prowadziły do tych samych wniosków co wynik podstawowych analiz (brak różnic w skuteczności ocenianych schematów), przy czym w ocenie OS przy założeniu takiej samej skuteczności taksanów wynik był istotny statystycznie, ale znajdował się na granicy istotności (HR = 2,26 [95% CI: 1,01; 5,08], ATEZO+nabPx vs PEM+Px).

Bezpieczeństwo

W ocenie bezpieczeństwa, w przeważającej większości przeprowadzonych porównań nie odnotowano istotnych statystycznie różnic po-

między analizowanymi grupami (w tym w ryzyku wystąpienia poszczególnych zdarzeń związanych z układem immunologicznym w 3 lub wyższym stopniu nasilenia). Odnotowano jedynie istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia AEs związanych z leczeniem po zastosowaniu atezolizumabu, RR = 1,36 (95% CI: 1,11; 1,67), NNH = 10 (95% CI: 6; 78).

Wnioski

Bardzo agresywny przebieg kliniczny, ograniczone opcje terapii i złe wyniki leczenia wskazują, że potrójnie ujemny rak piersi stanowi obszar istotnych, niezaspokojonych potrzeb klinicznych. W szczególnie trudnej sytuacji pozostają pacjentki, u których ze względu na przerzuty odległe lub brak operacyjności w stadium zaawansowania miejscowego leczenie radykalne nie jest już możliwe. Aktualnie jedynym postępowaniem stosowanym i refundowanym w Polsce w leczeniu pierwszej linii chorych na zaawansowanego TNBC jest chemioterapia. Obecnie w Polsce chore na raka piersi, w tym raka zaawansowanego, mogą korzystać z innowacyjnych terapii ukierunkowanych molekularnie w ramach dwóch programów lekowych, jednak żaden z leków dostępnych we wspomnianych programach nie jest wskazany do stosowania u chorych z rozpoznaniem TNBC.

Porównawcza ocena efektywności klinicznej, przeprowadzona metodą przeglądu systematycznego wykazała, że atezolizumab dodany do chemioterapii (nab-paklitakselu) w pierwszej linii leczenia zaawansowanego, potrójnie ujemnego raka piersi z ekspresją PD-L1 istotnie wydłuża przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby oraz zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie w porównaniu do samej chemioterapii. Efektywność terapii jest wyraźnie wyższa wśród

pacjentek z ekspresją PD-L1, w porównaniu do ogólnej populacji chorych z zaawansowanym TNBC, co wynika z mechanizmu działania ocenianego leku. Pomimo zwiększenia ryzyka niektórych działań niepożądanych znacząca korzyść zdrowotna, wynikająca z dodania atezolizumabu do dotychczas stosowanej chemioterapii, jest uzyskiwana przy nie pogorszonej jakości życia pacjentek. Ponadto wykazano, że atezolizumab skojarzony z nab-paklitakselem charakteryzuje się zbliżoną skutecznością kliniczną i bezpieczeństwem w porównaniu z dodatkowym komparatorem – pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią.

Kliniczna istotność korzyści uzyskiwanych z dodania atezolizumabu do chemioterapii w leczeniu zaawansowanego TNBC jest powszechnie uznana i leczenie to jest rekomendowane w najnowszych wytycznych praktyki klinicznej: polskich (PTOK), niemieckich (AGO) i międzynarodowych (ESMO, ESO-ESMO, NICE, ASCO).

**ANALIZA
KLINICZNA**

AE

1 Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w skojarzeniu z taksoidami w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym potrójnie ujemnym rakiem piersi, z ekspresją ligandu receptora programowanej śmierci (PD-L1, z ang. *programmed death – ligand 1*) na komórkach immunologicznych naciekających guz (IC, z ang. *immune cells*) $\geq 1\%$, którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii z powodu choroby rozsianej, w ramach wnioskowanego programu lekowego.

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, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 08/01/2021*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 6.1 (*Higgins 2020*).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono zarówno w poszczególnych rozdziałach, jak i w załączniku do niniejszego dokumentu, w postaci sumarycznej.

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 (██████) w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza (██████) 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*).

Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 08.02.2022 r.):

- AACR Annual Meeting – od 2015 do 2021 roku;
- AACR-NCI-EORTC Molecular Targets and Cancer Therapeutics – od 2015 do 2021 roku;
- AACR Tumor Immunology and Immunotherapy - od 2015 do 2021 roku;
- ASCO Annual Meeting – od 2015 do 2021 roku;
- ECCO European Breast Cancer Conference – od 2016 do 2020, 2022 roku;
- ECCO European Cancer Congress – konferencje z 2015 oraz 2017 roku;
- ESMO Congress – od 2016 do 2021 roku;
- ESMO Immuno-Oncology Congress – od 2016 do 2021 roku;
- ESMO TAT Targeted Anticancer Therapies – konferencje z 2018 oraz 2019 roku;
- ESMO Asia Congress – od 2016 do 2021 roku;
- ESMO Breast Cancer – od 2019 do 2021 roku;
- San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) – konferencje od 2015 do 2021 roku;
- ImmunoTherapy of Cancer (ITOC) Conference – konferencja od 2016 do 2021 roku;
- IMPAKT – konferencje od 2015 do 2017 roku;
- MAP Molecular Analysis for Personalised Therapy - konferencje z 2017, 2018 oraz 2019 roku;
- EORTC-NCI-AACR SYMPOSIUM – konferencja z 2018 i 2020 roku..

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 zdarzenia 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). Strategia objęła również możliwość wyszukania badań dla dodatkowego komparatora – pembrolizumabu, celem oceny możliwości wykonania porównania pośredniego (w tym przypadku zastosowano ograniczenie na rodzaj badań). 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 poszczególnej kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

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

Nr	Kwerendy
1	atezolizumab[nm] OR atezolizumab[all]
2	"breast neoplasms"[mh] OR breast cancer[all]
3	triple[all] AND negative[all]
4	#1 AND #2 AND #3
5	pembrolizumab[nm] OR pembrolizumab[all]
6	#2 AND #3 AND #5
7	randomized controlled trial[pt]
8	random allocation[mh]
9	random*[tiab]
10	controlled[tiab]
11	#7 OR #8 OR #9 OR #10
12	#6 AND #11
13	#4 OR #12

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

Nr	Kwerendy
1	('atezolizumab'/exp OR 'atezolizumab') AND [embase]/lim
2	('breast cancer'/exp OR (breast AND cancer)) AND [embase]/lim
3	triple AND negative AND [embase]/lim
4	#1 AND #2 AND #3
5	('pembrolizumab'/exp OR 'pembrolizumab') AND [embase]/lim
6	#2 AND #3 AND #5
7	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim
8	random*:ab,ti AND [embase]/lim
9	controlled:ab,ti AND [embase]/lim
10	randomization:de AND [embase]/lim
11	#7 OR #8 OR #9 OR #10
12	#6 AND #11
13	#4 OR #12

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

Nr	Kwerendy
1	[mh "atezolizumab"] OR atezolizumab
2	[mh "breast cancer"] OR breast cancer
3	triple negative
4	#1 AND #2 AND #3
5	[mh "pemrolizumab"] OR pembrolizumab in Trials
6	#2 AND #3 AND #5 in Trials
7	#4 OR #6

Wyszukiwanie przeprowadzono do 08 lutego 2022 roku.

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 2022*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS.

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<p>Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Histologicznie potwierdzony rak piersi uogólniony lub miejscowo zaawansowany rak piersi, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania; ▪ Histologiczne potwierdzenie potrójnie ujemnego raka piersi; ▪ Obecna ekspresja PD-L1 na komórkach immunologicznych naciekających guz (IC) $\geq 1\%$; ▪ Stan sprawności 0-1 według Zubroda-WHO lub ECOG; ▪ Zmiany możliwe do oceny według systemu odpowiedzi RECIST 1.1 (mieralne lub ocenialne); ▪ Brak wcześniejszego leczenia systemowego nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi; ▪ Wiek powyżej 18 roku życia. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wczesny rak piersi, kwalifikujący się do leczenia radykalnego ▪ Wcześniejsze leczenie systemowe (chemioterapia, terapia ukierunkowana molekularnie) z powodu nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi. Wcześniejsza chemioterapia (w tym taksoidy) w terapii (neo)adiuwantowej jest dopuszczalna, jeśli leczenie zostało zakończone co najmniej 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia. ▪ <u>Dopuszczano</u> badania prowadzone w szerszej populacji, bez względu na obecność ekspresji PD-L1 na komórkach immunologicznych naciekających guz, pod warunkiem prezentacji wyników w docelowej subpopulacji z ekspresją PD-L1. ▪ <u>Dopuszczano</u> w przypadku komparatorów ocenianych w ramach porównania pośredniego badania, w których ekspresję PD-L1 definiowano w sposób specyficzny dla danej immunoterapii (ze względu na powszechnie znane różnice w tych definicjach i wykonywanych testach występujące pomiędzy immunoterapiami). ▪ Brak odpowiedniej czynności nerek, wątroby i układu krwiotwórczego. ▪ Ciąża ;lub okres karmienia piersią. ▪ Współwystępowanie chorób o istotnym klinicznie znaczeniu bez możliwości kontroli za pomocą właściwego leczenia. ▪ ECOG ≥ 2.
<p>Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ atezolizumab w skojarzeniu z taksoidem, stosowany zgodnie z aktualną ChPL 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ atezolizumab w monoterapii ▪ atezolizumab w skojarzeniu z innym taksoidem niż nab-paklitaksel (zgodnie z zapisami ChPL Tecentriq, do którego odwołuje się Program Lekowy, w leczeniu potrójnie ujemnego raka piersi atezolizumab należy stosować w skojarzeniu z nab-paklitakselem, zatem takie skojarzenie uznano jako objęte oceną)
<p>Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ komparator główny: standardowa chemioterapia +/- placebo (celem zaślepienia stosowania immunoterapii) ▪ komparator dodatkowy: pembrolizumab w skojarzeniu ze standardową chemioterapią, stosowany zgodnie z aktualną ChPL ▪ Porównanie pośrednie – badania porównujące pembrolizumab w skojarzeniu ze standardową chemioterapią vs standardowa chemioterapia (+/- placebo) – umożliwiające 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ chemioterapia w schemacie niestandardowym, nieuwzględnionym w polskich ani europejskich wytycznych leczenia zaawansowanego TNBC ▪ Porównanie pośrednie – chemioterapia standardowa nie będąca wspólnym komparatorem umożliwiającym porównanie pośrednie

Tecentriq (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	porównanie pośrednie przez wspólny komparator	
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ przeżycie całkowite (OS, z ang. <i>overall survival</i>) ▪ przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. <i>progression free survival</i>) ▪ obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. <i>objective response rate</i>) – uzyskanie odpowiedzi całkowitej (CR, z ang. <i>complete response</i>) lub odpowiedzi częściowej (PR, z ang. <i>partial response</i>) ▪ czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR, z ang. <i>duration of response</i>) ▪ punkty końcowe oceniane przez pacjenta/jakość życia (PROs, z ang. <i>patient-reported outcomes</i>) ▪ bezpieczeństwo - zdarzenia niepożądane ogółem [AEs], ciężkie AEs [SAEa], AEs w ≥ 3 stopniu nasilenia, AEs związane z leczeniem [TRAEs], AEs specjalnego zainteresowania [AESi], zgony związane z leczeniem, AEs prowadzące do przerwania leczenia, czasowego wstrzymania lub redukcji dawki 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ocena wyłącznie farmakokinetyki, farmakodynamiki, parametrów laboratoryjnych nieistotnych klinicznie
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ badania pierwotne: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej- kliniczne i obserwacyjne, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych do badań RCT spełniających pozostałe kryteria włączenia ▪ porównanie pośrednie: pełnotekstowe badania RCT umożliwiające przeprowadzenie porównania z ATEZO+nabPx przez wspólny komparator oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych do badań RCT spełniających pozostałe kryteria włączenia ▪ badania wtórne: przeglądy systematyczne z metaanalizą danych włączonych badań lub bez metaanalizy, 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i>, serie przypadków, analizy ekonomiczne ▪ abstrakty doniesień konferencyjnych do badań innych niż uwzględnione w analizie w formie pełnotekstowej ▪ publikacje w języku innym niż polski i angielski ▪ opracowania wtórne nie posiadające cech przeglądu systematycznego

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009, Moher 2009*).

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:

Tecentriq (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

- 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 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 włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne (PS) dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa atezolizumabu, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (*Cook 1997*).

Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR (skala AMSTAR 2, opisana w publikacji *Shea 2017*), której szczegółowy opis przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy. Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (*Liberati 2009, Moher 2009*).

2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy (██████████) 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 (██████████).

2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (██████████), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (██████████) 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 6.1 (*Sterne 2019, Higgins 2020*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

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 2020). 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. 3.3.4 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Higgins 2020).

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).

Metoda Buchera (Bucher 1997, Edwards 2009) umożliwia przeprowadzenie porównania pośredniego leków A i B poprzez wspólny komparator C, jeśli istnieją badania bezpośrednio porównujące strategie A z C oraz B z C. W obliczeniach przyjmuje się, że jeżeli hazard względny dla porównania A vs C wynosi $HR_{A\ vs\ C}$, a dla porównania B vs C wynosi $HR_{B\ vs\ C}$, wówczas hazard względny obliczony pośrednią metodą Buchera jest równy $HR_{A\ vs\ C}/HR_{B\ vs\ C}$. Błąd standardowy i w dalszej kolejności przedziały ufności obliczane są przy założeniu niezależności hazardów względnych $HR_{A\ vs\ C}$ i $HR_{B\ vs\ C}$ (Bucher 1997, Edwards 2009). Ocena taka charakteryzuje się mniejszą wiarygodnością i może być stosowana w przypadku, jeżeli charakterystyki poszczególnych prób klinicznych są zbliżone oraz oczekuje się, że oceniany efekt terapeutyczny jest podobny wśród populacji poszczególnych badań (Glenny 2005, Gartlehner 2008).

3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

Przeprowadzono wyszukiwanie przeglądów systematycznych oceniających skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo atezolizumabu w skojarzeniu z nab-paklitakselem stosowanego w I linii terapii nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozsialego potrójnie ujemnego raka piersi (TNBC).

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 568 rekordów, stanowiących opracowania wtórne. Wśród nich poszukiwano przeglądów systematycznych, w których przeprowadzono metaanalizę danych z włączonych badań lub opracowań bez metaanalizy prezentujących ocenę stosowania leczenia skojarzonego atezolizumabem z nab-paklitakselem w zaawansowanym TNBC. Odnaleziono 23 opracowania potencjalnie spełniających przyjęte kryteria włączenia, które następnie analizowano w pełnym tekście. Ostatecznie do opisu włączono 2 przeglądy systematyczne bez metaanalizy: *Heimes 2019* i *Kang 2020*. W obydwu PS oceniano leczenie atezolizumabem chorych na zaawansowanego potrójnie ujemnego raka piersi (TNBC), przy czym w przeglądzie *Kang 2020* ocena dotyczyła wyłącznie atezolizumabu stosowanego w skojarzeniu z nab-paklitakselem. Odnaleziono również 7 przeglądów systematycznych, *Huo 2021*, *Ji 2021*, *Latif 2022*, *Li 2019*, *Simmons 2020*, *Tavares 2021*, *Xiao 2020*, w których terapia atezolizumabem nie była głównym celem oceny, a stanowiła jedynie jedną z opcji terapeutycznych, dla których prezentowano wyniki. Przegląd systematyczny *Huo 2021* miał na celu ocenę dodania immunoterapii do leczenia mTNBC. W przeglądzie systematycznym *Ji 2021* wykonano porównanie skuteczności przeciwnowotworowej i bezpieczeństwa terapii ICIs skojarzonej z chemioterapią względem samej chemioterapii u chorych na TNBC. Celem przeglądu systematycznego *Latif 2022* była ocena skuteczności ICIs (atezolizumabu i pembrolizumabu) stosowanych w leczeniu adjuwantowym i neoadjuwantowym TNBC, w pierwszej linii i kolejnych. Celem przeglądu *Li 2019* był opis aktualnych schematów leczenia pacjentów z miejscowo nawrotowym nieoperacyjnym lub przerzutowym TNBC w pierwszej, drugiej i kolejnych liniach leczenia rekomendowanego przez NCCN (v1.2016). W *Simmons 2020* przedstawiono kliniczne implikacje aktualnych dowodów dotyczących stosowania ICI (w monoterapii lub skojarzeniu z chemioterapią) w leczeniu przerzutowego TNBC. Natomiast w przeglądach *Tavares 2021* i *Xiao 2020* zaprezentowano opis skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów PD-1/PD-L1 stosowanych w raku piersi. We wszystkich przeglądach, zarówno tych celowanych bezpośrednio na ocenę atezolizumabu, jak i prezentujących szerszą perspektywę terapii TNBC, jedynym włączonym badaniem dotyczącym oceny atezolizumabu w skojarzeniu z nab-paklitakselem w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozsialego potrójnie ujemnego raka piersi było badanie *IMpassion130*, które zostało włączone do niniejszego raportu. W niektórych PS (*Heimes 2019*, *Simmons 2020*, *Xiao 2020*) włą-

czano również badanie fazy Ib bez grupy kontrolnej GP28328 (Adams 2019), oceniające skojarzenie atezolizumabu z nab-paklitakselem w populacji kobiet z TNBC, otrzymujących wcześniej 0-2 linii leczenia systemowego. Badanie to zostało również zidentyfikowane w ramach wyszukiwania przeprowadzonego na potrzeby niniejszego raportu, jednak zostało wykluczone po analizie pełnego tekstu, z uwagi prezentację głównych wyników w całej analizowanej populacji (analiza w podgrupie względem linii leczenia, porównanie 1 linia vs kolejne, miała charakter eksploracyjny) oraz fakt, że w badaniu zastosowano dawkę 800 mg atezolizumabu zamiast obecnie zalecanej 840 mg, oraz wyższą dawkę nab-paklitakselu (125 mg zamiast 100 mg/m² p.c.). Ponadto w 5 przeglądach (Ji 2021, Latif 2022, Huo 2021, Simmons 2020, Xiao 2020) jedynym z włączonych badań dla pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w populacji będącej przedmiotem niniejszego raportu, było badanie KEYNOTE-355 – które zostało również włączone do niniejszego raportu. W żadnym z nich nie wykonano porównania pośredniego pomiędzy atezolizumabem w skojarzeniu z nab-paklitakselem a pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią. Odnalezione przeglądy potwierdziły więc trafność zastosowanej w niniejszym raporcie strategii wyszukiwania – nie uwzględniono w nich żadnych badań, które spełniałyby kryteria włączenia niniejszego raportu, a nie zostałyby do niego włączone.

Ocenę jakości metodologicznej włączonych przeglądów systematycznych wykonano przy pomocy narzędzia AMSTAR 2. W przypadku przeglądu systematycznego zawierającego wyłącznie zestawienie wyników poszczególnych badań, w ocenie jego jakości uwzględniono:

- uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu badawczym i kryteriach włączenia;
- stwierdzenie przez autorów przeglądu, że metody jego przeprowadzenia zostały ustalone *a priori* w protokole oraz że wszelkie jego modyfikacje zostały uzasadnione;
- zastosowanie wyczerpującej strategii wyszukiwania;
- wykonanie selekcji badań przez minimum dwóch analityków;
- dostarczenie listy publikacji analizowanych w pełnym tekście, ale wyłączonych z przeglądu i uzasadnienie ich wykluczenia;
- zastosowanie przez autorów przeglądu odpowiedniej oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach;
- odniesienie się do RoB przez autorów przeglądu podczas interpretacji/dyskusji wyników PS.

Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych bez metaanaliz.

Oceniana krytyczna domena	Pyt. 1	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 5	Pyt. 7	Pyt. 9	Pyt. 13	Ocena końcowa
<i>Heimes 2019</i>	+	–	–	–	–	–	–	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Kang 2020</i>	+	–	–	–	–	–	–	Krytycznie niska wiarygodność

W związku ze stwierdzeniem więcej niż jednego krytycznego ograniczenia w analizowanych przeglądach systematycznych, obydwa otrzymały krytycznie niską ocenę wiarygodności.

W przeglądzie systematycznym *Heimes 2019* przedstawiono podsumowujące informacje dla włączonego do niniejszego raportu badania *IMpassion130*, natomiast w PS *Kang 2020* opis badania *IMpassion130* wraz z wynikami skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono dość szczegółowo. W obu opracowaniach podano, że w badaniu *IMpassion130* odnotowano istotne wydłużenie PFS w grupie atezolizumabu z nab-paklitakselem w porównaniu do grupy chorych leczonych placebo z nab-paklitakselem o 1,7 miesiąca (mediany PFS wyniosły odpowiednio 7,2 vs 5,5 miesiąca), HR = 0,80 (95% CI: 0,69; 0,92), p = 0,002. Podobnie było w podgrupie pacjentów PD-L1 (+), gdzie HR dla PFS wyniósł HR = 0,62 (95% CI: 0,49; 0,78), p < 0,001, a mediana PFS w grupie atezolizumabu + nabPx była wydłużona o 2,5 miesiąca względem grupy placebo + nabPx. Ponadto w podgrupie tej odnotowano także dłuższe OS podczas terapii ATEZO+nabPx (25,0 vs 15,5 miesiąca), a HR wyniósł 0,62 (95% CI: 0,45; 0,86), jednak nie wykonano formalnej oceny istotności statystycznej ze względu na brak istotnego statystycznie wyniku w populacji ITT: mediana OS w pierwszej analizie interim wyniosła odpowiednio 21,3 vs 17,6 miesięcy, HR = 0,84 (95% CI: 0,69; 1,02) (w badaniu przyjęto analizę hierarchiczną). Druga analiza *interim* w populacji ITT dała podobne wyniki, z medianą OS wynoszącą 21,0 miesięcy w grupie atezolizumabu z nab-paklitakselem i 18,7 miesiąca w grupie placebo plus nab-paklitaksel, HR = 0,86 (95% CI: 0,73; 1,02). W populacji PD-L1 (+) mediana OS w poszczególnych grupach wyniosła odpowiednio 25,0 i 18,0 miesięcy, HR = 0,71 (95% CI: 0,54; 0,94); jednak dane te również nie zostały formalnie przetestowane, ponieważ nie osiągnięto istotności statystycznej dla OS w populacji ITT w pierwszej analizie *interim*. W badaniu nie wykazano by dodanie atezolizumabu do nab-paklitakselu miało istotny wpływ na jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL). Wyniki HRQoL były podobne w grupach atezolizumabu + nab-paklitaksel i placebo + nab-paklitaksel na początku badania i przez cały okres leczenia w populacjach ITT i PD-L1 (+). Nie było istotnych różnic między grupami w medianie czasu do pogorszenia HRQoL. Pod względem oceny bezpieczeństwa wskazano, że jego profil dla atezolizumabu był zbliżony do innych podobnych terapii.

Autorzy przeglądu *Kang 2020* wskazali, że atezolizumab w skojarzeniu z nab-paklitakselem jest pierwszym lekiem immunoterapeutycznym (ICI) zatwierdzonym w kilku krajach na świecie do stosowania

w leczeniu nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub rozsianego TNBC PD-L1+ (decyzja na podstawie wyników badania *IMpassion130*) i ze względu na skuteczność terapii, znany i tolerowalny profil bezpieczeństwa oraz niewielki wpływ na HRQoL jest użyteczną opcją immunochemioterapii dla takich chorych.

Szczegółową charakterystykę oraz główne wyniki przeglądów *Heimes 2019* i *Kang 2020* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych, ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa atezolizumabu stosowanego w terapii potrójnie ujemnego raka piersi.

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
Przeglądy bez metaanalizy				
<p>Heimes 2019</p> <p>Ocena atezolizumabu stosowanego w terapii TNBC <u>konflikt interesów</u>: zgłoszono konflikt interesów <u>źródło finansowania</u>: opracowanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych</p>	<p>• <u>Przegląd systematyczny</u>: Przeszukane bazy danych: MEDLINE.</p> <p>Nie korzystano z dodatkowych źródeł informacji.</p> <p>Nie zastosowano ograniczeń językowych i czasowych.</p> <p>• <u>Oceniana interwencja</u>: atezolizumab</p> <p>• <u>Oceniana populacja</u>: zaawansowany TNBC</p> <p>• <u>Rodzaj badań</u>: badania RCT i próby I-III fazy</p> <p>• <u>Ocena AMSTAR 2</u>: krytycznie niska wiarygodność</p>	<p>Badania włączone do oceny ATEZO: <i>IMpassion130 (Schmid 2018)</i>, <i>Adams 2019a</i> (wykluczone w niniejszym raporcie z uwagi na nieprawidłową populację) oraz <i>Emens 2019</i> (wykluczone w niniejszym raporcie z uwagi na nieprawidłową interwencję)</p>	<p><u>Skuteczność</u>, ATEZO+nabPx vs PBO-nabPx</p> <ul style="list-style-type: none"> • Populacja ogółem: <ul style="list-style-type: none"> ▪ PFS: 7,2 vs 5,5 miesiąca, HR=0,80 (95% CI: 0,69; 0,92), p=0,002 • Podgrupa pacjentów PD-L1 (+): <ul style="list-style-type: none"> ▪ PFS: 7,5 vs 5 miesiąca, HR=0,62 (95% CI: 0,49; 0,78), p<0,001 ▪ OS: 25,0 vs 15,5 miesiąca, HR=0,62 (95% CI: 0,45; 0,86) <p><u>Bezpieczeństwo</u>, ATEZO+nabPx vs PBO-nabPx</p> <ul style="list-style-type: none"> • Populacja ogółem: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Jakiegokolwiek AEs: 99,3% vs 97,9% ▪ AEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia: 48,7% vs 42,2% ▪ Ciężkie AEs: 22,8% vs 18,3% ▪ AESi w stopniu 3 lub 4: 7,5% vs 4,4% ▪ Niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym w stopniu 1 lub 2: 17,3% vs 4,3% ▪ Zapalenie płuc: 3,1% vs 0,2% ▪ AEs prowadzące do zgonu: 1,3% vs 0,7% (wśród nich za związane ze stosowaną terapią uznano w grupie atezolizumabu autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zapalenie błony śluzowej oraz wstrząs septyczny, a w grupie placebo niewydolność wątroby) ▪ Zakończenie leczenia z powodu AEs: 6,4% vs 1,4% 	<p>Autorzy podkreślili, że atezolizumab jest efektywną i dobrze tolerowaną opcją terapeutyczną dla pacjentów z TNBC.</p>
<p>Kang 2020</p> <p>Ocena atezolizumabu w skojarzeniu z nab-paklitaksem</p>	<p>• <u>Przegląd systematyczny</u>: Przeszukane bazy danych: EMBASE, MEDLINE, PubMed; wyszukiwanie od 1946 do 4 marca 2020.</p>	<p>Włączono 1 badanie do oceny ATEZO+nabPx: <i>IMpassion130</i>: publikacje <i>Schmid 2018</i> (włączona w niniejszym raporcie),</p>	<p><u>Skuteczność</u>, ATEZO+nabPx vs PBO-nabPx</p> <ul style="list-style-type: none"> • Populacja ITT, N=451 vs N=451 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mediana PFS [mies.]: 7,2 vs 5,5, HR=0,80 (95% CI: 0,69), p<0,005 ▪ 1 analiza <i>interim</i> OS [mies.]: 21,3 vs 17,6, HR=0,84 (95% CI: 0,69; 1,02) 	<p>Atezolizumab w skojarzeniu z nab-paklitaksem jest pierwszym lekiem immunoterapeutycznym (ICI) zatwierdzonym w kilku krajach</p>

Tecentriq (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>selem stosowanego w terapii zaawansowanego TNBC</p> <p><u>konflikt interesów</u>: zgłoszono konflikt interesów</p> <p><u>źródło finansowania</u>: opracowanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych</p>	<p>Dodatkowo przeszukano rejestr badań klinicznych, strony internetowe w poszukiwaniu istotnych danych.</p> <p>Podano słowa kluczowe.</p> <p>Nie zastosowano ograniczeń czasowych.</p> <p>Włączano tylko opracowania w języku angielskim.</p> <p>• <u>Oceniana interwencja</u>: atezolizumab + nab-paklitaksel</p> <p>• <u>Oceniana populacja</u>: zaawansowany TNBC</p> <p>• <u>Rodzaj badań</u>: badania RCT III fazy (wykluczano badania bez randomizacji/fazy I/II)</p> <p>• <u>Ocena AMSTAR 2</u>: krytycznie niska wiarygodność</p>	<p><i>Iwata 2019</i> (wykluczona z niniejszego raportu po analizie PT ze względu na brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza w podgrupie japońskich pacjentów), abstrakt <i>Adams 2019</i> (wyniki PROs, w niniejszym raporcie włączono już publikację pełnotekstową dla tej oceny)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 2 analiza <i>interim</i> OS [mies.]: 21,0 vs 18,7, HR=0,86 (95% CI: 0,73; 1,02) ▪ ORR [%]: 56,0% vs 45,9%, OR=1,52 (95% CI: 1,16; 1,97) ▪ Mediana DOR [mies.]: 7,4 vs 5,6, HR=0,78 (95% CI: 0,63; 0,98) • PD-L1+, N=185 vs N=184 ▪ Mediana PFS [mies.]: 7,5 vs 5,0, HR=0,62 (95% CI: 0,49; 0,78), p<0,001 ▪ 1 analiza <i>interim</i> OS [mies.]: 25,0 vs 15,5, HR=0,62 (95% CI: 0,45; 0,86) ▪ 2 analiza <i>interim</i> OS [mies.]: 25,0 vs 18,0, HR=0,71 (95% CI: 0,54; 0,94) ▪ ORR [%]: 58,9% vs 42,6%, 1,96 (95% CI: 1,29; 2,98) ▪ Mediana DOR [mies.]: 8,5 vs 5,5, HR=0,60 (95% CI: 0,43; 0,86) <p><u>HRQoL</u>, ATEZO+nabPx vs PBO-nabPx</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ dodanie ATEZO do nabPx nie wpływa w istotny sposób na HRQoL; wyniki w obu grupach podobne na początku badania i przez cały okres jego trwania w populacji ITT i PD-L1+; brak istotnych różnic między grupami w czasie do pogorszenia HRQoL <p><u>Bezpieczeństwo</u>, ATEZO+nabPx vs PBO-nabPx, N=452 vs N=438</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ATEZO+nabPx miał akceptowalny profil bezpieczeństwa i tolerancji, zgodny z profilem dla poszczególnych leków ▪ TEAEs: 99,3% vs 97,9% ▪ TEAEs 3-4 stopnia: 48,7% vs 42,2% ▪ TRAEs: 96,5% vs 93,6% ▪ TRAEs 3-4 stopnia: 39,6% vs 30,1% ▪ Najczęstsze TRAEs w obu grupach (>1%): łysienie, nudności, zmęczenie, niedokrwistość, biegunka ▪ Najczęstsze TRAEs 3-4 stopnia (≥2% w grupie ATEZO+nabPx): neutropenia, zmniejszona liczba neutrofilów, neuropatia obwodowa, obwodowa neuropatia czuciowa, zmęczenie ▪ SAEs: 22,8% vs 18,3% ▪ TR SAEs: 12,4% vs 7,3% ▪ AEs prowadzące do zgonu: n=6 vs n=3, spośród nich TR: 3 vs 1 	<p>na świecie do stosowania w leczeniu nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub rozsiazanego TNBC PD-L1+ (decyzja na podstawie wyników badania <i>Impassion130</i>). Atezolizumab w skojarzeniu z nab-paklitaksellem wydłuża PFS, ma znany i tolerowalny profil bezpieczeństwa i niewielki wpływ na HRQoL ocenianą przez pacjentów, dlatego takie leczenie skojarzone jest użyteczną opcją immunochemioterapii dla pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiazanym TNBC z ekspresją PD-L1 ≥1%.</p>

Tecentriq (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozsiazanego potrójnie ujemnego raka piersi

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<ul style="list-style-type: none"> ▪ AEs prowadzące do przerwania ATEZO lub PBO: 30,8% vs 23,5% ▪ AEs prowadzące do przerwania lub redukcji dawki nabPx: 43,1% vs 39,3% ▪ AESIs: 57,3% vs 41,8% ▪ Najczęstsze AESIs (≥3%): wysypka pochodzenia immunologicznego (34,1% vs 26%), niedoczynność tarczycy (17,3% vs 4,3%), zapalenie wątroby (15,3% vs 14,2%) ▪ AESIs 3-4 stopnia: 7,5% vs 4,3% 	

Tecentriq (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wyszukiwania w 3 bazach informacji medycznych wykonanego 8 lutego 2022 r. uzyskano łącznie 1356 trafienia: 186 w Pubmed, 932 w Embase i 238 w Cochrane. Wśród nich zidentyfikowano 288 duplikatów.

Analiza tytułów i streszczeń objęła 1068 pozycji, spośród których wykluczono na tym etapie 1059 rekordów – 19 było opublikowanych w języku innym niż polski i angielski, 301 było doniesieniami konferencyjnymi, a 568 prezentowało opracowania wtórne lub poglądowe. W 159 rekordach prezentowano wyniki badań pierwotnych o nieodpowiedniej metodyce, 7 oceniało niewłaściwą interwencję, a 5 – nieodpowiednią populację.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano 9 publikacji, spośród których 2 nie spełniły kryteriów selekcji przyjętych w raporcie. Było to badanie 1 fazy, w którym uwzględniono kobiety w różnych liniach leczenia choroby zaawansowanej, w związku z czym wykluczono je z uwagi na nieodpowiednią populację. Dodatkowo, z uwagi na wczesny charakter badania, stosowana dawka atezolizumabu również była inna niż obecnie zalecana. Drugą publikacją wykluczoną po analizie pełnego tekstu była dodatkowa analiza do badania *IMpassion130*, prezentująca wyniki w podgrupie japońskich pacjentów (brak poszukiwanych punktów końcowych). Szczegółową listę publikacji analizowanych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczeń przedstawiono w załączniku. Współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami na podstawie analizy PT wynosił 0,95.

Do raportu włączono 6 publikacji:

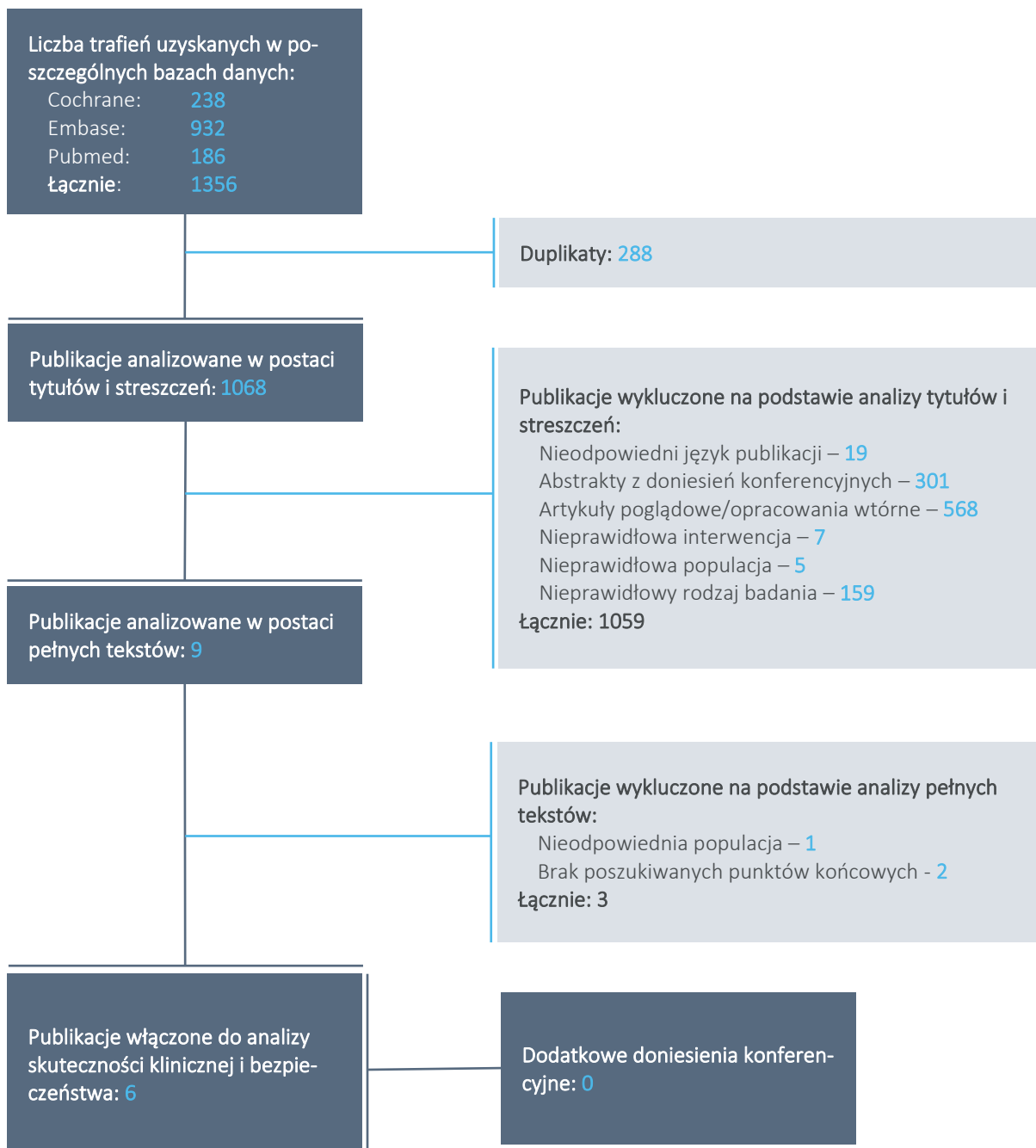
- 5 publikacji do badania RCT *IMpassion130* (atezolizumab + nab-paklitaksel vs nab-paklitaksel): *Schmid 2018* (główna publikacja; wyniki dla odcięcia danych: 17.04.2018), *Schmid 2020* (zaktualizowane wyniki – druga analiza *interim* dla OS; odcięcie danych: 2.01.2019), *Adams 2020* (ocena PROs), *Emens 2021* (końcowa analiza OS i bezpieczeństwa; odcięcie danych: 14.04.2020), *Rugo 2021* (analiza *post-hoc*; analiza zgodności analitycznej i klinicznej użyteczności testów VENTANA SP142, VENTANA SP263 i Dako 22C3 PD-L1 IHC);
- 1 publikacja do badania RCT *KEYNOTE-355* (pembrolizumab + chemioterapia vs chemioterapia): *Cortes 2020* – badanie umożliwiające wykonanie porównania pośredniego z atezolizumabem + nab-paklitakselem (w analizie wykorzystano również dokument *EPAR Keytruda 2021*, prezentujący dodatkowe dane do badania *KEYNOTE-355*).

Tecentriq (atezolizumab) oraz Keytruda (pembrolizumab) – komparator dodatkowy – są dopuszczone do stosowania na terenie Unii Europejskiej w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi nieoperacyjnego u osób dorosłych z wykazaną ekspresją PD-L1. Stwierdzenie dodatniego statusu ekspresji PD-L1 określa się na podstawie różnych wskaźników i różnych testów, definicje różnią się zazwyczaj w zależności od danej immunoterapii. Wskazania rejestracyjne dla produktów leczniczych Tecentriq oraz Keytruda różnią się w zakresie sposobu oceny ekspresji PD-L1 (*ChPL Tecentriq 2021, ChPL Keytruda 2021*). Lek Tecentriq można zastosować u pacjentów, u których testem VENTANA SP142 stwierdzono obecność ekspresji ligandu PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek immunologicznych naciekających guz (IC, z ang. *Immune Cells*), podczas gdy dla leku Keytruda wymaga się określanego testem 22C3 pharmDx łącznego wyniku dodatniego (CPS, z ang. *Combined Positive Score*) ≥ 10 . Test VENTANA SP142 jest testem immunohistochemicznym, w którym wykorzystywane są przeciwciała monoklonalne anti-PD-L1 pozwalające na wykrycie białka PD-L1, a w ramach oceny określa się wybarwienie o dowolnej intensywności na powierzchni komórek IC. Z kolei wskaźnik CPS w teście 22C3 pharmDx wyliczany jest na podstawie liczby wybarwionych immunohistochemicznie (IHC) komórek z ekspresją PD-L1 (komórek nowotworowych [TC], limfocytów, makrofagów) podzielonej przez całkowitą liczbę uwidocznionych TC, a następnie pomnożonej przez 100. Jak wykazano w badaniach klinicznych zastosowanie testu VENTANA SP142 daje niższe wyniki liczbowe w porównaniu z testem 22C3 pharmDx, co bezpośrednio wynika z zastosowanej techniki (różne przeciwciała, różne metody IHC), a także wewnętrznych różnic w definicjach samych wyników (IC vs CPS) (*EPAR Keytruda 2021, Rugo 2021*). Z tego względu nie jest możliwe wyznaczenie wartości granicznych między testami. Należy jednak zauważyć, że udział pacjentów z wykazaną ekspresją PD-L1 w badaniu *IMpassion130* (IC $\geq 1\%$) oceniającym atezolizumab oraz w badaniu *KEYNOTE-355* (CPS ≥ 10) oceniającym pembrolizumab był zbliżony (*EPAR Keytruda 2021*), co pozwala wnioskować, że populacja rejestracyjna dla leku Keytruda odpowiada populacji objętej wnioskowanym programem lekowym dla leku Tecentriq. W publikacji *Rugo 2021* dostępne były wyniki w różnych podgrupach – celem umożliwienia jak najlepszego porównania z pembrolizumabem, w raporcie przedstawiono wyniki dla podgrup jak najbardziej zbliżonych do wyników prezentowanych w badaniu *KEYNOTE-355*, czyli podgrupy CPS ≥ 1 i CPS ≥ 10 testem 22C3.

Dodatkowo, w celu porównawczej oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa nab-paklitakselu oraz paklitakselu w docelowej populacji chorych (celem potwierdzenia możliwości zamiennego stosowania tych taksoidów), przeprowadzono wyszukiwanie, którego wyniki przedstawiono w załączniku. W jego wyniku zidentyfikowano 2 badania bez randomizacji (*Luhn 2019* oraz *Mahtani 2018*), które zostały skrótkowo opisane w załączniku do niniejszego raportu (rozdział 14.12).

Proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



Wyszukiwanie przeprowadzono 8 lutego 2022 roku.

5 Atezolizumab w skojarzeniu z nab-paklitakselem vs nab-paklitaksel i placebo – badanie z randomizacją *IMpassion130*

5.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano jedno międzynarodowe, wielośrodkowe badanie w schemacie grup równoległych z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, przeprowadzone w populacji dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym potrójnie ujemnym rakiem piersi (TNBC, z ang. *triple-negative breast cancer*), którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii z powodu choroby rozsianej – badanie *IMpassion130* (NCT02425891). W badaniu porównywano bezpośrednio terapię atezolizumabem w skojarzeniu z nab-paklitakselem z nab-paklitakselem i placebo. W badaniu w ocenie skuteczności klinicznej wyróżniono także podgrupę z ekspresją PD-L1 na komórkach immunologicznych naciekających guz $\geq 1\%$, zgodną z ostatecznymi wskazaniami rejestracyjnymi i kryteriami programu lekowego.

W głównej publikacji włączonej do niniejszego raportu – *Schmid 2018* – przedstawiono dane pochodzące z analizy z datą odcięcia danych 17 kwietnia 2018 r. Ostateczna analiza dla PFS ocenianego w populacji ITT oraz w podgrupie uwzględniającej PD-L1 stanowiła równocześnie pierwszą analizę wstępną (ang. *interim*) dla przeżycia całkowitego (OS). W niniejszym raporcie korzystano z danych zamieszczonych w protokole badania *IMpassion130* oraz suplementu do publikacji *Schmid 2018*. Wykorzystano również dane z publikacji *Schmid 2020* prezentującej zaktualizowane wyniki (druga analiza *interim* dla OS; odcięcie danych: 2 stycznia 2019) oraz *Emens 2021*, w której opublikowano końcową analizę OS i bezpieczeństwa (odcięcie danych: 14.04.2020). Ocenę jakości życia zależną od zdrowia (HRQoL) przedstawiono na podstawie publikacji *Adams 2020* przedstawiającej wyniki punktów końcowych ocenianych przez pacjentów (PROs). Z kolei w publikacji *Rugo 2021* wykonano *post-hoc* analizę zgodności analitycznej i klinicznej użyteczności testów VENTANA SP142, VENTANA SP263 i Dako 22C3 PD-L1 IHC. W publikacji tej przedstawiono wyniki w podgrupach ekspresji PD-L1 określonych na podstawie różnych kryteriów, m.in. wyniki w podgrupie chorych z CPS ≥ 1 i CPS ≥ 10 , które zostały wykorzystane w porównaniu pośrednim z pembrolizumabem.

Badanie *IMpassion130* III fazy sponsorowane było przez *F. Hoffmann–La Roche/Genentech*. Badanie zostało przeprowadzone w 245 ośrodkach w 41 krajach (w tym w Polsce). W próbie weryfikowano hipotezę wyższości (ang. *superiority*) atezolizumabu i nab-paklitakselu [ATEZO+nabPx] nad placebo i nab-paklitakselem [PBO+nabPx]. W analizowanym badaniu RCT stosowano atezolizumab w dawce 840 mg

podawany dożylnie w 1. i 15. dniu cyklu oraz placebo podawane dożylnie w tych samych dniach. W obu grupach chorzy otrzymywali dożylnie identyczne dawki nab-paklitakselu: 100 mg/m² w 1., 8. oraz 15. dniu 28-dniowego cyklu.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu *IMpassion130* początkowo było przeżycie bez progresji choroby (PFS, z ang. *progression free survival*), jednak po modyfikacji protokołu badania w listopadzie 2015 r. uznano, że dodatkowo przeżycie całkowite (OS, z ang. *overall survival*) będzie drugim pierwszorzędownym punktem końcowym. Wśród drugorzędowych punktów końcowych analizowanych w próbie wyróżniono ocenę obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR, z ang. *objective response rate*), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR, z ang. *duration of response*), punkty końcowe oceniane przez pacjenta (PROs, z ang. *patient-reported outcomes*) oraz analizę bezpieczeństwa. Szczegółowe definicje poszczególnych punktów końcowych zostały przedstawione w rozdziale 5.4.

W badaniu *IMpassion130* założono, że prawdopodobieństwo popełnienia błędu pierwszego rodzaju dla PFS i OS wyniesie 0,05 ($\alpha = 0,05$), przy czym poziom istotności α został podzielony na analizę PFS (0,01) oraz OS (0,04) z testowaniem w modelu hierarchicznym oceniając w pierwszej kolejności OS w populacji ITT, a następnie w podgrupie PD-L1 (+). W momencie ostatecznej analizy PFS przeprowadzona została również wstępna (*interim*) analiza OS dla populacji ITT. Założono, że jeżeli hipoteza braku różnic w zakresie przeżycia całkowitego w populacji ITT zostanie odrzucona, to analiza OS w podgrupie PD-L1 (+) zostanie przeprowadzona.

Początkowo zaplanowano włączenie do badania 350 pacjentów w celu oceny pierwszorzędownego punktu końcowego – PFS. W trakcie trwania próby zwiększono liczbę kwalifikowanych chorych do 900 w celu uwzględnienia przeżycia całkowitego (OS) jako drugiego pierwszorzędownego punktu końcowego. Przy tak zaplanowanej liczebności populacji ITT oszacowano moc statystyczną dla PFS na poziomie 95% oraz dla OS na poziomie 88%. Ostatecznie, do badania włączono ogółem 902 chorych poddanych randomizacji. Do obu analizowanych grup badania przyporządkowano po 451 pacjentów. W protokole do badania *IMpassion130* zaplanowano również przeprowadzenie rozszerzonej analizy punktów końcowych PFS, ORR i DoR w ocenie niezależnego komitetu zewnętrznego (IRC, z ang. *Independent Review Committee*) przy pomocy zmodyfikowanych dla oceny immunoterapii kryteriów RECIST (z ang. *immune-modified RECIST*).

Mediana okresu obserwacji w analizie pierwotnej (*Schmid 2018*) wynosiła 12,9 miesięcy dla wszystkich pacjentów (mediana czasu trwania leczenia w grupie ATEZO+nabPx wynosiła 24,1 tyg. dla atezolizumabu i 22,1 tyg. dla nabPx, a w grupie PBO+nabPx wynosiła 22,1 tyg. dla placebo oraz 21,8 tyg. dla nabPx).

Analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono wśród wszystkich pacjentów poddanych randomizacji (ITT), i dodatkowo w populacji PD-L1 dodatniej (ekspresja na komórkach immunologicznych naciekających guz $\geq 1\%$) – ocena dwóch głównych punktów końcowych, a analizę bezpieczeństwa wśród wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (włącznie z przypadkami omyłkowego otrzymania leku niezgodnie z przyporządkowaną podczas randomizacji grupą badania). Mediana okresu obserwacji w drugiej analizie *interim* przeżycia całkowitego 18,5 miesiąca w grupie interwencji i 17,5 miesiąca w grupie kontrolnej, a w końcowej analizie OS mediana okresu obserwacji wyniosła 18,8 miesięcy (IQR: 8,9-34,7).

Najważniejsze cechy metodyki badania *IMpassion130* zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 7. Charakterystyka metodyki badania *IMpassion130*; ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx (*Schmid 2018, Schmid 2020, Emens 2021*).

Hipo- teza badaw- cza	Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy bada- nia	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
supe- riority	IIA; 5 (R2, B2, W1)	mediana: 12,9 mies. ¹ (analiza pierwotna, <i>Schmid 2018</i>)		ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx (ITT): 451 vs 451	analiza skuteczności: ITT N=901 [^] ; PD-L1 (+) N=369* – ocena głów- nych punktów końco- wych	wieloośrodkowe (246 ośrodków w 41 krajach, w tym w Polsce)	F. Hoff- mann–La Roche/ Genen- tech
		18,5 mies. ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx ² (druga analiza <i>inte- rim</i> przeżycia całko- witego, <i>Schmid 2020</i>)	tak	PD-L1 (+): 185 vs 184 ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx (populacja bezpieczeństwa): 452 vs 438	analiza bezpieczeń- stwa N=890 – popula- cja bezpieczeństwa (<i>safety</i>) [†]		
		17,5 mies. ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx ² (druga analiza <i>inte- rim</i> przeżycia całko- witego, <i>Schmid 2020</i>)		ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx (PROs), ITT: 403 vs 397, PD-L1 (+): 164 vs 158	PROs N=800‡ BEP N=614¥		
		18,8 mies. ³ (końcowa analiza OS, <i>Emens 2021</i>)					

[^] wszyscy pacjenci poddani randomizacji;

* pacjenci z populacji ITT z ekspresją PD-L1 na komórkach immunologicznych naciekających guz $\geq 1\%$;

[†] analiza bezpieczeństwa przeprowadzona wśród wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku;

[‡] chorzy z dostępną oceną początkową ≥ 1 pomiarem po rozpoczęciu badania;

[¥] populacja oceny biomarkerów, z dostępną oceną tkanki guza do analizy biomarkerów;

¹ data odcięcia danych: 17.04.2018 r.;

² data odcięcia danych: 02.01.2019 r.;

³ data odcięcia danych: 14.04.2020 r.;

ITT, z ang. *intention-to-treat*; PROs, z ang. *Patient-reported outcomes*; ATEZO, atezolizumab; PBO, placebo; nabPx, nab-paklitaksel.

W próbie wyodrębniono subpopulację pacjentów z ekspresją ligandu PD-L1 na komórkach immunologicznych naciekających guz, którą uważano za dodatnią, gdy była równa lub przekraczała 1% obszaru guza w badaniu immunohistochemicznym. W protokole do publikacji *Schmid 2018* zawarto informację, że populację PD-L1 (+) stanowili pacjenci z populacji ITT, u których potwierdzono status PD-L1 IC 1/2/3 w momencie przeprowadzania randomizacji.

Tecentriq (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

W publikacji *Schmid 2018* przedstawiono informacje dotyczące liczby pacjentów poddanych randomizacji, włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa, chorych którzy otrzymali leczenie oraz którzy przerwali terapię z różnych przyczyn. Szczegółowe dane zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przepływ pacjentów w badaniu *IMpassion130*; ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx (*Schmid 2018*, *Emens 2021*).

Etap badania	ATEZO+nabPx, n (%*)		PBO+nabPx, n (%*)	
Pacjenci poddani randomizacji	902			
	451		451	
Pacjenci, którzy otrzymali leczenie	445 (98,7%)		445 [^] (98,7%)	
Pacjenci, którzy przerwali leczenie w momencie pierwszego odcięcia danych (17.04.2018)	Przerwanie ATEZO	Przerwanie nabPx	Przerwanie PBO	Przerwanie nabPx
	381 (84,5%)	402 (89,1%)	392 (86,9%)	410 (90,9%)
Progresja choroby	311 (69,0%)	271 (60,1%)	338 (74,9%)	307 (68,1%)
Pogorszenie objawów klinicznych	14 (3,1%)	13 (2,9%)	24 (5,3%)	22 (4,9%)
Wycofanie z badania	17 (3,8%)	20 (4,4%)	11 (2,4%)	13 (2,9%)
Wycofanie z badania decyzją lekarza	4 (0,9%)	18 (4,0%)	7 (1,6%)	25 (5,5%)
Zdarzenia niepożądane	26 (5,8%)	70 (15,5%)	5 (1,1%)	36 (8,0%)
Zgon	6 (1,3%)	6 (1,3%)	3 (0,7%)	3 (0,7%)
Inne	2 (0,4%)	4 (0,9%)	3 (0,7%)	4 (0,9%)
Naruszenie protokołu	bd.	bd.	1 (0,2%)	bd.
Pacjenci, którzy zakończyli badanie w momencie analizy końcowej OS	356 (78,9%)		365 (80,9%)	
▪ zgon	322 (71,4%)		344 (76,3%)	
▪ utrata z obserwacji	34 (7,5%)		21 (4,7%)	
Populacja włączona do analizy bezpieczeństwa	452 (100,2%) ^{&}		438 (97,1%)	
Populacja ITT	451 (100%)		451 (100%)	
Pacjenci kontynuujący badanie w momencie pierwszego odcięcia danych (17.04.2018)	246 (54,5%)		219 (48,6%)	
▪ uwzględnieni w analizie przeżycia	182 (40,4%)		166 (36,8%)	
▪ kontynuujący leczenie	64 (14,2%)		53 (11,8%)	
– atezolizumab/placebo	64 (14,2%)		53 (11,8%)	
– nab-paklitaksel	43 (9,5%)		53 (11,8%)	
Pacjenci kontynuujący badanie w momencie końcowej analizy OS (14.04.2020)	95 (21,1%)		86 (19,1%)	

Etap badania	ATEZO+nabPx, n (%*)	PBO+nabPx, n (%*)
▪ uwzględnieni w analizie przeżycia	68 (15,1%)	78 (17,3%)
▪ kontynuujący leczenie	27 (6,0%)	8 (1,8%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ 7 pacjentów przyporządkowanych do grupy PBO+nabPx otrzymało 1 dawkę atezolizumabu;

§ 6 pacjentów z każdego ramienia badania nie otrzymało leczenia, 7 pacjentów z PBO+nabPx omyłkowo otrzymało atezolizumab i zostało uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa (dlatego populacja bezpieczeństwa przekraczała 100% w tej grupie) dla ATEZO+nabPx.

Do badania *IMpassion130* włączono ogółem 902 chorych (zgodnie z założeniami protokołu). W każdym z ramion badania było tyle samo pacjentów – 451. Podobnie, identyczna liczba chorych (445 [98,7%]) otrzymała leczenie w każdej z analizowanych grup. W badaniu *IMpassion130* przedstawiono odsetki pacjentów przerywających leczenie wyróżniając osobne odsetki dla przerywania stosowania atezolizumabu, placebo i nab-paklitakselem. Ogółem, około 84-90% chorych przerwało leczenie niezależnie od przyczyny. Najczęstszym odnotowanym powodem była progresja choroby, w grupie ATEZO+nabPx 69% pacjentów przerwało leczenie atezolizumabem, a ponad 60% nab-paklitakselem z tej przyczyny. Wśród chorych w grupie PBO+nabPx z powodu progresji choroby prawie 75% pacjentów przerwało stosowanie placebo a ponad 68% nab-paklitakselem. Wśród częstszych przyczyn przerywania leczenia wyróżniono pogorszenie objawów klinicznych odpowiadające za 2,9-5,3% przerywania leczenia w obu grupach. Odnotowano częstsze przerywanie terapii nad-paklitakselem w grupie ATEZO+nabPx z powodu zdarzeń niepożądanych (15,5%) w porównaniu do PBO+nabPx – 5,5%. Zdarzenia niepożądane były przyczyną zaprzestania stosowania atezolizumabu u 5,8% chorych oraz placebo u 1,1%. Jedynie wśród chorych otrzymujących placebo odnotowano jeden przypadek (0,2%) przerywania terapii z powodu naruszenia protokołu. Do analizy bezpieczeństwa włączano wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, włączając w to uczestników, którzy otrzymali omyłkowo lek niezgodny z przyporządkowaną grupą podczas randomizacji. Ogółem, 6 pacjentów w każdym z ramion badania nie otrzymało leczenia, 7 (1,6%) z grupy PBO+nabPx omyłkowo otrzymało atezolizumab, wobec powyższego zostało uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa dla ATEZO+nabPx. Do analizy bezpieczeństwa w grupie ATEZO+nabPx włączono 452 (100,2%) chorych a w grupie PBO+nabPx 438 (97,1%). W momencie odcięcia danych w analizie pierwotnej (17 kwietnia 2018 r.) 14,2% chorych otrzymujących atezolizumab z nab-paklitakselem oraz 11,8% chorych w grupie otrzymującej placebo z nab-paklitakselem kontynuowało leczenie [w momencie odcięcia danych w drugiej analizie *interim* przeżycia całkowitego (2 stycznia 2019 r.) było to odpowiednio 8,6% i 2,9% pacjentów], a w analizie końcowej (odcięcie danych: 14.04.2020) – odpowiednio 6,0% i 1,8%. Ogółem, odsetki pacjentów przerywających terapię w analizowanych grupach badania były zbliżone. W badaniu nie podano danych dotyczących odsetka pacjentów utraconych z obserwacji.

Badacze, pacjenci oraz sponsor byli zaślepieni w zakresie przyporządkowanej grupy badania. Protokół badania *IMpassion130* przewidywał odślepienie danych dotyczących bezpieczeństwa i przebiegu badania co 6 miesięcy przez niezależną komisję monitorującą (iDMC, z ang. *independent data monitoring committee*) w celu oceny bezpieczeństwa kontynuowania próby. W badaniu nie było możliwości przejścia pacjentów z grupy placebo i nab-paklitakselu do grupy otrzymującej atezolizumab z nab-paklitaksellem (ang. *cross-over*).

Ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu *IMpassion130* wykonano przy użyciu skali ROB2. Szczegółowy wynik oceny został przedstawiony w tabeli poniżej.

Tabela 9. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu *IMpassion130*, według skali ROB2.

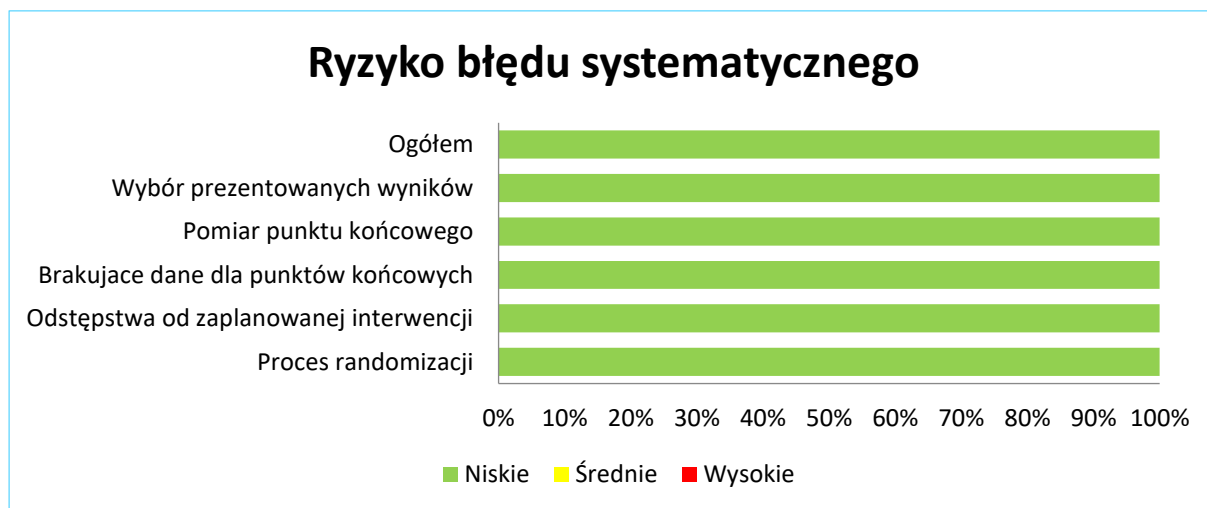
Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
Przeżycie całkowite (OS)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ocena jakości życia (PROs – punkty końcowe oceniane przez pacjenta)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ocena bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniu *IMpassion130* uznano za niskie według oceny w skali ROB2. proces randomizacji zastosowany w badaniu był poprawny – pacjentów podzielono losowo do dwóch grup w stosunku 1:1 przy zastosowaniu blokowej randomizacji z wykorzystaniem IVRS, co umożliwiło uzyskanie równolicznych grup. Randomizację przeprowadzono w warstwach względem obecności przerzutów w wątrobie (tak vs nie), wcześniejszej terapii taksoidami (tak vs nie) oraz statusu PD-L1 (IC 0 vs IC 1/2/3), co umożliwiło lepsze zbalansowanie grup w badaniu oraz zwiększyło wiarygodność analiz w subpopulacjach. Randomizacja przeprowadzona z użyciem systemu komputerowego IVRS, co wskazuje na przyporządkowanie centralne i automatyczne, a pacjenci i badacze nie byli w stanie przewidzieć wyniku alokacji. Również jako niskie określono ryzyko odstępstwa od zaplanowanej interwencji – w protokole do badania *IMpassion130* określono, że personel medyczny, badacze oraz pacjenci byli zaślepieni w zakresie przyporządkowanego leczenia, statusu PD-L1. Ponadto, do odślepienia mogło dojść jedynie w sytuacji wystąpienia ciężkich, niespodziewanych zdarzeń niepożądanych związanych z

leczeniem (z ang. *emergency unblinding*) oraz po stwierdzeniu progresji choroby. W związku z zastosowaniem podwójnego zaślepienia istnieje niskie ryzyko ujawnienia stosowanej interwencji w trakcie trwania badania. Zgodnie z założeniami protokołu badania *IMpassion130* (po modyfikacji w listopadzie 2015 r.) do badania włączono w sumie 902 chorych – po 451 w każdym z analizowanych ramion badania. W analizie bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich pacjentów włączonych do badania, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku (włącznie z chorymi, którzy otrzymali omyłkowo leczenie, do którego wyjściowo nie byli przyporządkowani). Do analizy skuteczności włączano wszystkich pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji – w obu porównywanych grupach uwzględniono po 451 chorych w populacji ITT. Zbliżoną liczbę pacjentów odnotowano również w podgrupach uwzględniających ekspresję PD-L1. Po randomizacji, w obu grupach badania leczenie otrzymało tyle samo osób – 98,7% w każdym z ramion. Podobnie, ok. 84-90% w każdej z grupy przerywało leczenie. W momencie odcięcia danych (17.04.2018 r.) wyższy odsetek chorych w grupie ATEZO+nabPx (54,5%) kontynuował badanie w porównaniu do grupy PBO+nabPx (48,6%). W związku z powyższym ryzyko popełnienia błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktów końcowych uznano za niskie. Za niskie uznano również ryzyko błędu systematycznego związane z pomiarem punktów końcowych (w każdym przypadku). Przeżycie całkowite jest punktem końcowym w pełni obiektywnym, dlatego ryzyko błędu systematycznego jest niskie. Ocena PFS przeprowadzona była przez zaślepionych badaczy. Obiektywna odpowiedź na leczenie oceniana przez zaślepionych badaczy na podstawie obrazowania w tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego z użyciem kryteriów RECIST v1.1 (podwójnie zaślepiena ocena i wystandaryzowana ocena wyników). Kwestionariusze EORTC QLQ-C30, QLQ-BR23, EQ-5D-5L były wypełniane przez pacjentów przed badaniem i podaniem leczenia (dopuszczano możliwość pomocy w wypełnianiu ankiet przez personel). Ze względu na podwójne zaślepienie ryzyko błędu systematycznego w zakresie zaślepienia oceny wyników punktu końcowego PROs oszacowano jako niskie. Również w przypadku oceny bezpieczeństwa ryzyko błędu systematycznego uznano za niskie: występowanie zdarzeń niepożądanych występujących w czasie trwania badania oceniał zaślepiony badacz. Ponadto, co 6 miesięcy komisja iMDC oceniała odślepiene wyniki dotyczące bezpieczeństwa. Ocena bezpieczeństwa obejmowała zróżnicowane kategorie AEs, w związku z czym podatność na błąd detekcji jest zróżnicowany w zależności od charakteru zdarzenia lub ocenianej kategorii zdarzenia. Stopień nasilenia ciężkości zdarzenia był określany wg kryteriów CTCAE NCI v4.0. Wyniki dla większości opisanych punktów końcowych są dostępne w analizowanych publikacjach; autorzy zadeklarowali ocenę występowania przeciwciał przeciwko atezolizumabowi (ATEZO) i ich wpływu na pozostałe punkty końcowe, jednak nie została przedstawiona; z powodu małego znaczenia tego punktu końcowego dla oceny efektywności atezolizumabu, oraz z faktu że wyniki tego punktu końcowego nie świadczą bezpośrednio o skuteczności atezolizumabu,

a jedynie mogą tłumaczyć ewentualne obniżenie jego efektywności, uznano ryzyko błędu wynikające z wyboru prezentowanych wyników za niskie. Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego.

Wykres 2. Podsumowanie oceny jakości badania *IMpassion130* dla oceny punktów końcowych skuteczności klinicznej, oceny bezpieczeństwa oraz punktów ocenianych przez pacjentów, według skali ROB2.



5.2 Charakterystyka włączonej populacji

5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania *IMpassion130* włączano dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym rakiem piersi potrójnie ujemnym (brak ekspresji ER, PgR oraz nadekspresji HER2), potwierdzonym w badaniu histopatologicznym. Wymagano obecności choroby mierzalnej (wg RECIST, wersja 1.1), stanu sprawności 0 lub 1 wg klasyfikacji ECOG oraz prawidłowej czynności poszczególnych narządów na podstawie wyników badań laboratoryjnych. Kwalifikowano tylko chorych, u których nie stosowano uprzednio chemioterapii lub systemowej terapii ukierunkowanej molekularnie w ramach leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego TNBC. Dopuszczano natomiast wcześniejszą radioterapię choroby przerzutowej, a także chemioterapię (w tym taksoidami) w ramach leczenia neoadjuwantowego lub adjuwantowego, pod warunkiem zakończenia leczenia na co najmniej 12 miesięcy przed randomizacją.

Z badania wykluczano pacjentów z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego (OUN), z wyjątkiem chorych z leczonymi przerzutami niedającymi objawów klinicznych. Ponadto, niedozwolone było wcześniejsze stosowanie poszczególnych terapii systemowych np. agonistami CD137, anty-PD-1 lub anty-PD-L1,

a także leczenie immunostymulujące (np. interferon, IL-2) i immunosupresyjne (np. prednizon, metotreksat, cyklofosfamid). Kryterium wykluczenia stanowiły także choroby współistniejące istotnie wpływające na przestrzeganie założeń protokołu oraz utrudniające interpretację wyników. Do badania nie włączano pacjentów z istotnymi schorzeniami układu krążenia, zakażeniami, niewyrównanymi chorobami autoimmunologicznymi oraz poważnymi chorobami płuc. W badaniu nie uwzględniano również chorych z dodatnim wywiadem w kierunku reakcji alergicznej (nadwrażliwości lub anafilaktycznej) na składniki podawanych interwencji. Wykluczano kobiety ciężarne lub karmiące, a także pacjentów nie stosujących odpowiednich metod antykoncepcji lub niewyrażających zgody na jej stosowanie.

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 10. Kryteria selekcji chorych do badania *IMpassion130*; ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx (Schmid 2018).

Kryterium	<i>IMpassion130</i> ^a
Kryteria włączenia	
Kryteria kliniczne	<ul style="list-style-type: none"> ▪ rozpoznanie przerzutowego lub nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego, potwierdzonego histopatologicznie raka piersi potrójnie ujemnego (brak ekspresji ER, PgR oraz HER2) <ul style="list-style-type: none"> ○ brak ekspresji ER oraz PgR definiowano jako < 1% komórek z ekspresją tych receptorów w badaniu immunohistochemicznym ○ status HER2 ujemny definiowano przez brak amplifikacji genu w teście hybrydyzacji <i>in situ</i>, lub wynik immunohistochemiczny 0 lub 1+ ▪ zmiany mierzalne wg kryteriów RECIST v1.1 (zmiany uprzednio napromieniane uznawano za mierzalne w sytuacjach, gdy progresja choroby została udokumentowana w napromienianym miejscu)
Wcześniejsze leczenie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ brak wcześniejszej chemioterapii lub systemowej terapii ukierunkowanej molekularnie w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego TNBC z wyjątkiem: <ul style="list-style-type: none"> ○ radioterapii choroby przerzutowej; nie wymagano minimalnego czasu wyczekiwania od zastosowania radioterapii (ang. <i>washout period</i>), jednak wymagano ustąpienia ewentualnych negatywnych efektów radioterapii u pacjenta ○ wcześniejszej chemioterapii (w tym taksoidami) w ramach leczenia neoadjuwantowego lub adjuwantowego pod warunkiem zakończenia terapii ≥ 12 mies. przed randomizacją
Kryteria demograficzne	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kobiety lub mężczyźni w wieku ≥ 18 lat ▪ pisemna zgoda na udział w badaniu
Czynność narządów wewnętrznych/choroby współtowarzyszące	<ul style="list-style-type: none"> ▪ prawidłowa czynność układu hematologicznego oraz narządów wewnętrznych oceniana na podstawie wyników badań laboratoryjnych przeprowadzonych w ciągu 2 tygodni przed pierwszym podaniem leczenia (1. dzień 1. cyklu): <ul style="list-style-type: none"> ○ ANC ≥ 1500 kom./μl (bez wspomagania G-CSF w ciągu ostatnich dwóch tygodni przed badaniem) ○ liczba limfocytów ≥ 500/μl ○ liczba płytek krwi ≥ 100 000/μl (bez transfuzji w ciągu dwóch tygodni przed badaniem) ○ hemoglobina ≥ 9,0 g/dl (dopuszczalne transfuzje i stosowanie leczenia erytropoetycznego w celu osiągnięcia tego kryterium) ○ AST, ALT, ALP ≤ 2,5 × GGN z wyjątkiem pacjentów z udokumentowanymi przerzutami w wątrobie (dopuszczalne AST i ALT ≤ 5 × GGN) oraz przerzutami w wątrobie lub kościach (dopuszczalne ALP ≤ 5 × GGN)

Tecentriq (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

Kryterium	IMpassion130 ^a
	<ul style="list-style-type: none"> ○ stężenie bilirubiny w osoczu $\leq 1,25 \times$ GGN z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta (dopuszczalne stężenie bilirubiny $\leq 3 \times$ GGN) ○ INR i aPTT $\leq 1,5 \times$ GGN – kryterium dotyczy wyłącznie pacjentów, którzy nie otrzymują leczenia przeciwkrzepliwego; u pozostałych wartości powinny być utrzymywane na stałym poziomie ○ klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min
Inne	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ECOG 0 lub 1 ▪ przewidywana dalsza długość życia ≥ 12 tygodni ▪ możliwość zastosowania monoterapii taksoidami (brak gwałtownej progresji klinicznej, zagrażających życiu przerzutów trzewnych, konieczności szybkiego uzyskania kontroli objawów i/lub choroby) ▪ w przypadku kobiet w wieku rozrodczym wymagano abstynencji seksualnej lub odpowiednio skutecznej (<1% częstości niepowodzenia zabezpieczenia w ciągu roku) antykoncepcji w trakcie leczenia oraz przynajmniej 5 miesięcy po jego zakończeniu terapii atezolizumabem/placebo lub 1 miesiąc po ostatniej dawce nab-paklitakselu, którekolwiek z nich nastąpi później ▪ w przypadku mężczyzn wymagano abstynencji seksualnej (stosunki heteroseksualne z partnerkami w wieku rozrodczym lub w ciąży) lub odpowiednich metod antykoncepcji, oraz powstrzymania się od donacji spermy, w okresie przynajmniej 6 miesięcy po ostatniej dawce nab-paklitakselu ▪ negatywny wynik testu ciążowego w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania (w przypadku kobiet nie będących w wieku pomenopauzalnym lub nie poddanych sterylizacji chirurgicznej) dostępność reprezentatywnej próbki guza do oznaczenia statusu receptorowego i nadekspresji HER2 ▪ dostępność reprezentatywnej próbki guza dobrej jakości do oznaczenia statusu receptorowego i nadekspresji HER2 (archiwalna lub pozyskana przed rozpoczęciem leczenia) w postaci białka parafinowego (preferowane) lub przynajmniej 15 niebarwionych slajdów wraz z raportem patologicznym dokumentującym status ER, PgR oraz HER2
Zakres zmian chorobowych	<p style="text-align: center;">Kryteria wyłączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ucisk rdzenia kręgowego nieleczonej operacyjnie i/lub radioterapią lub wcześniej rozpoznany i leczony ucisk rdzenia kręgowego bez klinicznych dowodów stabilizacji choroby przez > 2 tygodnie przed randomizacją ▪ zajęcie ośrodkowego układu nerwowego, z wyjątkiem leczonych przerzutów nie dających objawów klinicznych, przy spełnieniu wszystkich warunków: <ul style="list-style-type: none"> ○ dopuszczalne jedynie przerzuty nadnamiotowe i mózdkowe (brak przerzutów do śródmózgowia, mostu, rdzenia przedłużonego lub rdzenia kręgowego) ○ brak konieczności terapii steroidami przerzutów w OUN ○ brak radioterapii stereotaktycznej w ciągu 7 dni lub naświetlania całego mózgu w ciągu 14 dni przed randomizacją ○ brak dowodów wskazujących na międzyczasową progresję od zakończenia terapii celowanej na zmiany w OUN do skryningu ○ pacjenci z nowymi zmianami bezobjawowymi rozpoznanymi na skryningu musieli przejść radioterapię i/lub zabieg operacyjny z powodu przerzutów do OUN i mogli być włączeni po spełnieniu powyższych kryteriów ▪ przerzuty do opon mózgowo-rdzeniowych ▪ niekontrolowany wysięk w opłucnej, osierdziu lub otrzewnej* ▪ niekontrolowany ból związany z guzem: <ul style="list-style-type: none"> ○ pacjenci wymagający opioidowych leków przeciwbólowych – przed rozpoczęciem badania powinni otrzymywać stałe schematy leczenia ○ zmiany objawowe – np. przerzuty w kościach lub przerzuty powodujące uszkodzenie nerwów, powinny być poddane paliatywnej radioterapii przed randomizacją

Kryterium	IMpassion130 ^a
Dotychczasowe leczenie	<ul style="list-style-type: none"> o bezobjawowe zmiany przerzutowe, których powiększenie może spowodować upośledzenie funkcjonowania lub oporny na leczenie ból (np. przerzuty zewnątrzoponowe niezwiązane z uciskiem na rdzeń kręgowy) powinny zostać poddane w miarę możliwości terapii miejscowej przed randomizacją ▪ hiperkalcemia niekontrolowana lub objawowa wymagająca przewlekłej terapii bisfosfonianami (> 1,5 mmol/l wapń zjonizowany, > 12 mg/dl lub skorygowany poziom wapnia > GGN)[^] ▪ nowotwór złośliwy (inny niż TNBC) w ciągu 5 lat przed randomizacją^{&} ▪ otrzymanie szczepienia żywą, atenuowaną szczepionką w ciągu 4 tygodni przed randomizacją lub planowanie szczepienia w ciągu badania (pacjent musiał wyrazić zgodę na brak szczepienia żywą, atenuowaną szczepionką w ciągu 28 dni przed randomizacją, w trakcie badania oraz w okresie do 5 miesięcy po ostatniej dawce atezolizumabu/placebo) ▪ wcześniejsza terapia inhibitorami punktów kontrolnych lub agonistami CD137, w tym przeciwciałami anti-CTLA-4, anty PD-1 lub anty PD-L1 ▪ stosowanie leków stymulujących układ odpornościowy (w tym interferony oraz IL-2) w ciągu 4 tygodni lub w okresie 5-krotnego czasu półtrwania danego stymulanta (którekolwiek krótsze) przed randomizacją ▪ leczenie kortykosteroidami lub inną systemową terapią immunosupresyjną (np. prednizon, deksametazon, cyklofosfamid, azatiopryna, metotreksat, talidomid, anty-TNFα) w ciągu 2 tygodni przed randomizacją lub planowana terapia immunosupresyjna w trakcie badania^f
Choroby towarzyszące/ czynności narządów wewnętrznych	<ul style="list-style-type: none"> ▪ istotna choroba towarzysząca wpływająca na przestrzeganie protokołu lub interpretację wyników (np. marskość wątroby, niekontrolowane drgawki lub zespół żyły głównej górnej) ▪ istotne zaburzenia sercowo-naczyniowe, w tym niewydolność serca w stopniu 2 lub wyżej według kryteriów NYHA, niedokrwienie mięśnia sercowego w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją, niestabilna arytmia serca lub niestabilna dławica piersiowa <ul style="list-style-type: none"> o wykluczono chorych z frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF) < 40% o osoby z chorobą wieńcową, zastoinową chorobą serca nie spełniającą powyższych kryteriów oraz chorzy z LVEF < 50% powinni otrzymywać stabilną, dostosowaną terapię ustaloną przez lekarza prowadzącego, w razie konieczności z konsultacją kardiologa ▪ ciężkie zakażenie w ciągu 4 tygodni przed randomizacją (w tym również hospitalizacje związane z powikłaniami zakażeń, bakteriemii lub ciężkich zapaleń płuc) ▪ duży zabieg chirurgiczny w ciągu 28 dni przed randomizacją, lub spodziewana konieczność przeprowadzenia takiego zabiegu w trakcie trwania badania (z innego niż diagnostyczny powodu; założenie dostępu żylnego nie było traktowane jako duży zabieg chirurgiczny) ▪ ciężka reakcja alergiczna, anafilaktyczna lub inne reakcje nadwrażliwości na białka chimeryczne, humanizowane przeciwciała lub białka fuzyjne w wywiadzie ▪ znana nadwrażliwość na atezolizumab i nab-paklitaxel lub którykolwiek ze stosowanych leków lub ich składników ▪ alergia na produkty otrzymywane w komórkach jajnika chomika chirińskiego ▪ choroba autoimmunologiczna w przeszłości (np. miastenia gravis, zapalenie mięśni, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, nieswoiste zapalenie jelit, zakrzepica żylna związana z zespołem antyfosfolipidowym, ziarniak Wegenera, zespół Sjogrena, zespół Guillain-Barrego, stwardnienie rozsiane, zapalenie naczyń lub kłębuszkowe zapalenie nerek)[@] ▪ allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych lub przeszczep narządów litych w przeszłości ▪ idiopatyczne zwłóknienie płuc w przeszłości, polekowe zapalenie płuc, organizujące się zapalenie płuc (z ang. <i>organising pneumonia</i>) lub oznaki aktywnego zapalenia płuc w przesiewowym obrazowaniu TK klatki piersiowej (dopuszczalne zapalenie płuc po radioterapii) ▪ dodatni wynik na obecność HIV ▪ aktywne zapalenie wątroby typu B (obecny antygen HBsAg) lub C^β ▪ aktywna gruźlica

Kryterium	IMpassion130 ^a
-----------	---------------------------

Inne ■ ciąża lub karmienie piersią

- ^α dane uzyskane głównie z protokołu do publikacji *Schmid 2018*;
- [&] z wyjątkiem nowotworów z nieistotnym ryzykiem przerzutów lub zgonu oraz leczonych z zamiarem całkowitego wyleczenia (rak *in situ* szyjki macicy lub podstawnokomórkowy lub płaskonabłonkowy rak skóry);
- * dopuszczano pacjentów z założonym drenażem, np. PleurX;
- [^] leczenie denosumabem powinno zostać zastąpione bisfosfonianem, nie zdefiniowano minimalnego okresu wymywania denosumabu;
- [@] niedoczynność tarczycy o podłożu autoimmunologicznym w trakcie hormonoterapii stałym dawkami oraz wyrównana cukrzyca typu I nie stanowiły przeciwwskazań do udziału w badaniu ; w badaniu dopuszczano jedynie skórne manifestacje takich schorzeń jak wysypka, łuszczyca, liszaj prosty przewlekły lub bielactwo, pod warunkiem spełnienia następujących kryteriów: wysypka musiała pokrywać mniej niż 10% powierzchni ciała, być dobrze kontrolowana wyjściowo (jedynie kortykosteroidy miejscowe o niskim potencjale); brak zaostrzeń choroby w ciągu ostatniego roku (choroba nie wymagająca stosowania terapii PUVA, metotreksatu, retinoidów, leków biologicznych, doustnych inhibitorów kalcyneuryny lub steroidów miejscowych o wysokiej potencji);
- ^β zapalenie wątroby typu B w przeszłości lub przebyte zakażenie HBV (brak HBSAg + obecność anty-HBc) nie stanowiły przeciwwskazania;
- ^ε otrzymanie niskich dawek systemowych immunosupresantów (np. jednorazowa dawka deksametazonu z powodu nudności), wziewne GKS w leczeniu POChP, mineralokortykosteroidy w leczeniu hipotensji ortostatycznej lub niskie dawki GKS w niewydolności kory nadnerczy nie stanowiły przeciwwskazania do udziału w badaniu; chorzy z reakcją alergiczną na środki kontrastowe wymagającą stosowania steroidów powinni mieć wykonywaną ocenę przy użyciu obrazowania MRI;
- ER, receptor estrogenowy; PgR, receptor progesteronowy; HER2, z ang. *Human Epidermal Growth Receptor 2*; ECOG, z ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*; RECIST, z ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*; TNBC, rak piersi potrójnie ujemny (z ang. *Triple Negative Breast Cancer*); ANC, bezwzględna liczba neutrofilów (z ang. *Absolute Neutrophil Count*); G-CSF, czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (z ang. *Granulocyte Colony-Stimulating Factor*); AST, transferaza asparaginianowa; ALT, transferaza alaninowa; GGN, górna granica normy; ALP, fosfataza zasadowa (z ang. *Alkaline Phosphatase*); INR, międzynarodowy współczynnik znormalizowany (z ang. *International Normalized Ratio*); aPTT; czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (z ang. *Activated Partial Thromboplastin Time*); OUN, ośrodkowy układ nerwowy; TNF α , czynnik martwicy nowotworu α (z ang. *Tumor Necrosis Factor α*); NYHA, z ang. *New York Health Association*; HIV, ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. *Human Immunodeficiency Virus*); EORTC QLQ-C30, z ang. *European Organization for Research and Treatment Quality of Life Questionnaire*; QLQ-BR23, z ang. *Quality of Life Questionnaire Breast Cancer*.

Do badania kwalifikowano pacjentów ze statusem potrójnie ujemnym, tj. z rakiem piersi, na komórkach którego nie stwierdzono receptorów estrogenowych i progesteronowych oraz bez nadekspresji HER2. Ocena nadekspresji HER2 na komórkach nowotworowych była oceniana za pomocą hydrydyzacji *in situ*. Brak nadekspresji HER2 zdefiniowano jako stosunek HER2/CEP17 < 2,0 lub średnia liczba kopii genu HER2 przypadająca na pojedynczą kopię sondy < 4/komórkę lub w badaniu immunohistochemicznym IHC 0 lub IHC 1+ (jakiegokolwiek rozbieżności w wynikach badań były rozstrzygane przez monitora medycznego). Brak ekspresji receptorów ER i PgR zdefiniowano jako <1% ekspresji na powierzchni komórek w ocenie immunohistochemicznej (IHC). W tabeli poniżej przedstawiono kryteria oceny ekspresji PD-L1 stosowane w badaniu *IMpassion130*.

Tabela 11. Kryteria oceny ekspresji PD-L1 stosowane w badaniu *IMpassion130*; ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx (*Schmid 2018*).

Wynik	Ocena ekspresji PD-L1 na komórkach IC; odsetek komórek wykazujących ekspresję PD-L1
IC3	≥ 10%
IC2	≥ 5% oraz < 10%
IC1	≥ 1% oraz < 5%
IC0	< 1%

Tecentriq (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej zebrano wyjściowe charakterystyki chorych uczestniczących w badaniu *IMPassion130* przedstawione dla populacji ITT oraz PD-L1 (+).

Tabela 12. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w populacji ITT i PD-L1 (+) w badaniu *IMPassion130*; ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx (*Schmid 2018, Emens 2021*).

Charakterystyka podstawowa	Populacja ITT		Populacja PD-L1 (+)	
	ATEZO+nabPx, N = 451	PBO+nabPx, N = 451	ATEZO+nabPx, N = 185	PBO+nabPx, N = 184
Wiek, mediana (zakres) [lata]	55 (20–82)	56 (26–86)	53 (26–82)	53 (28–85)
Wiek, zakresy, n (%) [lata]	18–40	63 (14,0%)	51 (11,3%)	31 (16,8%)
	41–64	284 (63,0%)	285 (63,2%)	111 (60,0%)
	≥ 65	104 (23,1%)	115 (25,5%)	43 (23,2%)
Płeć żeńska, n (%)	448 (99,3)	450 (99,8%)	184 (99,5%)	184 (100%)
Rasa biała, n (%)	308 (68,3)	301 (66,7%)	125 (67,6%)	129 (70,1%)
ECOG, n (%)	0	256/450 (56,9%)	270/450 (60,0%)	107/185 (57,8%)
	1	193/450 (42,9%)	179/450 (39,8%)	77/185 (41,6%)
	2	1/450 (0,2%)	1/450 (0,2%)	1/185 (0,5%)
Choroba w stadium przerzutowym, n (%)	404/450 (89,8)	408/450 (90,7%)	162/185 (87,6%)	159/183 (86,9%)
Liczba miejsc przerzutów, n/N (%)	0-3	332/450 (73,8%)	341/449 (75,9%)	149/185 (80,5%)
	≥4	118/450 (26,2%)	108/449 (24,1%)	36/185 (19,5%)
Lokalizacja przerzutów, n (%)	wątroba	126 (27,9%)	118 (26,2%)	44 (23,8%)
	kości	145 (32,2%)	141 (31,3%)	54 (29,2%)
	mózg	30 (6,7%)	31 (6,9%)	15 (8,1%)
	płuca	226 (50,1%)	242 (53,7%)	86 (46,5%)
	węzły chłonne	33/450 (7,3%)	23/449 (5,1%)	18/185 (9,7%)
Wcześniejsze leczenie, n (%)	terapia neoadjuwan- towa lub adjuwantowa	284 (63,0%)	286 (63,4%)	125 (67,6%)
	taksoidy	231 (51,2%)	230 (51,0%)	96 (51,9%)
	antracykliny	243 (53,9%)	242 (53,7%)	109 (58,9%)
	radioterapia	268 (59,4%)	280 (62,1%)	119 (64,3%)
	radioterapia mózgu	25 (5,5%)	27 (6,0%)	14 (7,6%)
Czas od ostatniej operacji do diagnozy nieoperacyjnego Ia/mTNBC [mies.]	mediana (zakres)	24,5 (0,0-251,2)	24,8 (0,0-254,0)	21,5 (0,0-161,9)
	IQR	(15,9; 38,9)	(17,0; 44,6)	(15,0; 36,2)

W populacji ITT badania *IMpassion130* uwzględniono łącznie 902 chorych, przy czym do każdej z analizowanych grup przyporządkowano po 451 pacjentów. Ogółem, populacja ITT pacjentów była zbalansowana pod względem kryteriów klinicznych i demograficznych. Mediana wieku wśród chorych zakwalifikowanych do badania wynosiła ok. 55 lat w obu grupach, a większość stanowili pacjenci w wieku 41 – 64 lat. Prawie 100% populacji analizowanych chorych stanowiły kobiety. Odsetek pacjentów rasy białej wynosił około 67% w obu ocenianych grupach chorych. Do próby włączano pacjentów w dobrym lub umiarkowanym stanie sprawności – 0 lub 1 wg skali ECOG. Ponad połowa chorych otrzymała 0 punktów w skali ECOG w obu grupach, a około 40% 1 punkt (dwóch pacjentów wykazywało ECOG 2 w momencie rozpoczęcia leczenia, natomiast zostali włączeni do badania w ECOG 1). Zarówno w grupie chorych otrzymujących atezolizumab z nab-paklitakselem, jak i w grupie pacjentów otrzymujących placebo z nab-paklitakselem około 90% chorych było zakwalifikowanych w stadium przerzutowym. Najczęstszą lokalizacją przerzutów odległych w obu analizowanych grupach były płuca (50 – 54%), a najrzadziej przerzuty odnotowywano w mózgu (ok. 7% w obu grupach) oraz w węzłach chłonnych (5 – 7%). Oszacowano, że u ok. 63% chorych stosowano wcześniejsze leczenie w postaci terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej. Taksoidy otrzymywało ok. 51% chorych przed kwalifikacją do badania, a ok. 54% chorych było leczonych antracyklinami. Mediana czasu od ostatniej operacji do diagnozy nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi wyniosła niecałe 25 miesięcy w obu grupach.

W podgrupie PD-L1 analizowano 369 chorych – co stanowi 40,9% populacji ITT, z których 185 otrzymywało ATEZO+nabPx, a 184 PBO+nabPx (odpowiednio 41,0% vs 40,8% populacji ITT). W analizie wyróżniono również podgrupy CPS ≥ 1 oraz CPS ≥ 10 , stanowiące odpowiednio 55,1% i 36,0% populacji ITT (N = 497 chorych w podgrupie CPS ≥ 1 i N = 325 w podgrupie CPS ≥ 10).

Podobnie, jak w populacji ITT, w podgrupie pacjentów PD-L1 dodatnich charakterystyki podstawowe były zbalansowane pomiędzy analizowanymi grupami. Mediana wieku wynosiła 53 lata w obu grupach, a prawie 100% chorych stanowiły kobiety. Zarówno w grupie otrzymującej ATEZO+nabPx, jak i PBO+nabPx około 69% pacjentów było rasy białej. Ponad połowa zakwalifikowanych do badania pacjentów (57,8% w grupie ATEZO+nabPx vs 60,9% w grupie PBO+nabPx) otrzymała 0 punktów w skali sprawności ECOG, a ok. 40% chorych w obu analizowanych grupach uzyskało 1 punkt. Prawie 90% pacjentów zostało włączonych do próby w stadium przerzutowym zaawansowania TNBC, a najczęstszą lokalizacją przerzutów w obu uwzględnionych grupach badania były płuca (ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx: 46,5% vs 53,3%). Z kolei, najrzadszą lokalizacją umiejscawiania się przerzutów raka piersi był mózg – w grupie otrzymującej atezolizumab z nab-paklitakselem 8,1%, a w grupie otrzymującej placebo z nab-paklitakselem 6,0%.

Ponad połowa chorych otrzymywała wcześniejsze leczenie neoadjuwantowe lub adjuwantowe – ponad 67% w grupie ATEZO+nabPx oraz ponad 63% w grupie PBO+nabPx. Taksoidy były stosowane w obu grupach u około 51% chorych, a antracykliny nieco częściej otrzymywali pacjenci zakwalifikowani do leczenia ATEZO+nabPx w porównaniu do PBO+nabPx – odpowiednio 58,9% vs 54,9%. Mediana czasu od ostatniej operacji do diagnozy nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi wyniosła odpowiednio 21,5 vs 22,1 miesiący.

5.2.3 Wiarygodność zewnętrzna

Kryteria włączenia w dużej mierze pokrywały się między programem lekowym i badaniem *IMpassion130*. W obu przypadkach zakładały one włączenie dorosłych chorych z potwierdzonym histologicznie uogólnionym lub nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym potrójnie ujemnym rakiem piersi (w programie lekowym dodane jest założenie o niemożliwości leczenia choroby miejscowo chirurgią lub radioterapią), u których nie stosowano wcześniejszej chemioterapii lub systemowej terapii ukierunkowanej molekularnie w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego TNBC. Dopuszczano natomiast w obu przypadkach wcześniejszą chemioterapię (w tym taksoidy) w terapii (neo)adjuwantowej, jeśli leczenie zostało zakończone co najmniej 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia atezolizumabem.

W programie lekowym do włączenia wymagana była potwierdzona ekspresja PD-L1, a w opisywanym badaniu włączani byli także chorzy z populacji PD-L1 (-). Należy jednak zauważyć, że w badaniu *IMpassion130* status PD-L1 stanowił kryterium stratyfikacji w randomizacji, a wyniki skuteczności leczenia były analizowane osobno w populacji PD-L1 (+), co założono już w protokole badania. Zarówno w programie lekowym, jak i w badaniu wymagana była mierzalność zmian według kryteriów RECIST v1.1 (w programie lekowym dopuszczalna była także zamiennie ocenialność zmian). Kryteria włączenia w obu przypadkach dopuszczają leczone, bezobjawowe przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego.

Kryteria dotyczące stanu pacjenta były w pełni zgodne między programem lekowym i opisywanym badaniem – w obu przypadkach wymagany był stan sprawności 0 lub 1 według ECOG oraz adekwatna czynność wątroby, nerek i układu krwiotwórczego.

Program lekowy zakładał, że niedozwolone u pacjentów będą inne nowotwory złośliwe leczone z założeniem paliatywnym lub z założeniem radykalnym w przypadku nieuzyskania całkowitej odpowiedzi, aktywne choroby autoimmunologiczne poza cukrzycą typu I oraz niedoczynnością tarczycy leczoną suplementacyjnie, łuszczyca i bielactwo, a także ogólnie ujęte inne choroby istotne klinicznie, w przypadku

których nie ma możliwości kontroli. W badaniu klinicznym niedozwolone były inne nowotwory złośliwe w ciągu 5 lat przed randomizacją (poza tymi z nieistotnym ryzykiem przerzutowania i zgonu i leczonymi radykalnie), a spośród chorób autoimmunologicznych dozwolone były tylko cukrzyca typu I i niedoczynność tarczycy leczona hormonoterapią. W zakresie innych niedozwolonych chorób i terapii kryteria badania *IMpassion130* są o wiele bardziej szczegółowe niż kryteria programu lekowego. Ujęte są w nich szczepienia, wcześniejsze leczenie wpływające na układ immunologiczny, ciężkie zakażenia, niektóre choroby płuc w przeszłości, zabiegi chirurgiczne i przeszczepienia komórek krwiotwórczych lub narządów litych, ciężkie choroby sercowo-naczyniowe, aktywne zapalenie wątroby typu B lub C, zakażenie wirusem HIV i aktywna gruźlica, a także niekontrolowane objawy związane z rakiem piersi. Natomiast w programie lekowym ujęto zbiorczo jako „brak innych przeciwwskazań do stosowania atezolizumabu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego”.

W zakresie wcześniejszego leczenia potrójnie ujemnego raka piersi program lekowy jest zgodny z badaniem *IMpassion130*.

Interwencję leczniczą we wnioskowanym programie lekowym stanowi terapia systemowa atezolizumabem, stosowanym w skojarzeniu z chemioterapią taksoidem zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego. Właściwości farmakokinetyczne atezolizumabu w postaci dożylniej w dawce 840 mg podawanego co 2 tygodnie, w dawce 1200 mg podawanego co 3 tygodnie oraz w dawce 1680 mg podawanego co 4 tygodnie są takie same; oczekuje się, że przy tych trzech schematach dawkowania zostaną osiągnięte porównywalne ekspozycje całkowite (*ChPL Tecentriq® 2021*). Zgodnie z zapisami ChPL, Tecentriq® w leczeniu potrójnie ujemnego raka piersi należy stosować w skojarzeniu z nab-paklitaksellem. Nab-paklitaksel (produkt leczniczy *Abraxane 5 mg/ml, proszek do sporządzania zawiesiny do infuzji*) jest lekiem z grupy taksoidów – paklitaksellem w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą. Obecność albuminy w tej postaci paklitakselu ma usprawniać transport paklitakselu przez komórki śródbłonna (*ChPL Abraxane 2021*). W badaniu *IMpassion130* chorzy otrzymywali terapię atezolizumabem w dawce 840 mg co 2 tygodnie we wlewie dożylnym w skojarzeniu z nab-paklitaksellem w dawce 100 mg/m² co 2 tygodnie we wlewie dożylnym. Jako że, zapis rejestracyjny w ChPL wskazuje dla TNBC stosowanie atezolizumabu w skojarzeniu z nab-paklitaksellem, leczenie pacjentów produktem Tecentriq w skojarzeniu z taksoidami w ramach programu lekowego możliwe będzie jako terapia skojarzona wyłącznie z nab-paklitaksellem. Na tej podstawie można stwierdzić zgodność stosowanego skojarzenia leków w badaniu *IMpassion130* ze schematem leczenia zaproponowanym w programie lekowym – schemat leczenia prowadzony w tym badaniu będzie w pełni opowiadał leczeniu prowadzonemu w ramach programu lekowego dla TNBC.

Tecentriq (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozsiaanego potrójnie ujemnego raka piersi

Podsumowując, należy uznać, że badanie *IMpassion130* przedstawia populację w dużym stopniu wiarygodną zewnętrznie, reprezentacyjną dla chorych mogących potencjalnie uczestniczyć w planowanym programie leczenia, a leczenie stosowane w ramach tego badania w pełni odpowiada terapii, która będzie prowadzona w ramach programu lekowego.

Szczegółowo kryteria kwalifikacji pacjentów przedstawione w projekcie wnioskowanego programu lekowego oraz te wyszczególnione w metodologii badania *IMpassion130*, zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Ocena zgodności metodologii badania *IMpassion130* z wnioskowanym programem lekowym – kryteria kwalifikacji pacjentów.

Kryterium	Program lekowy	Badanie <i>IMpassion130</i>	Zgodność
Kryteria dotyczące diagnozy TNBC	<ul style="list-style-type: none"> Histologicznie potwierdzony potrójnie ujemny rak piersi uogólniony lub miejscowo zaawansowany, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania Zmiany mierzalne lub ocenialne według kryteriów RECIST 1.1 Brak objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym Dopuszczalna wcześniejsza resekcja chirurgiczna przerzutów do OUN do uzyskania stanu klinicznego umożliwiającego udział w programie, radioterapia na obszar OUN: stereotaktyczna min. 7 dni, <i>whole brain</i> min. 14 dni przed rozpoczęciem terapii atezolizumabem przy braku konieczności stosowania glikokortykosteroidów w terapii przerzutów do OUN 	<ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie przerzutowego lub nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego, potwierdzonego histopatologicznie raka piersi potrójnie ujemnego (brak ekspresji ER, PgR oraz HER2) <ul style="list-style-type: none"> brak ekspresji ER oraz PgR definiowano jako < 1% komórek z ekspresją tych receptorów w badaniu immunohistochemicznym status HER2 ujemny definiowano przez brak amplifikacji genu w teście hybrydyzacji <i>in situ</i>, lub wynik immunohistochemiczny 0 lub 1+ Zmiany mierzalne wg kryteriów RECIST v1.1 (zmiany uprzednio napromieniane uznawano za mierzalne w sytuacjach, gdy progresja choroby została udokumentowana w napromienianym miejscu Niedozwolone zajęcie ośrodkowego układu nerwowego, z wyjątkiem leczonych przerzutów nie dających objawów klinicznych, przy spełnieniu wszystkich warunków: <ul style="list-style-type: none"> dopuszczalne jedynie przerzuty nadnamiotowe i mózdzkowe (brak przerzutów do śródmózgowia, mostu, rdzenia przedłużonego lub rdzenia kręgowego) brak konieczności terapii steroidami przerzutów w OUN brak radioterapii stereotaktycznej w ciągu 7 dni lub naświetlania całego mózgu w ciągu 14 dni przed randomizacją brak dowodów wskazujących na międzyczasową progresję od zakończenia terapii celowanej na zmiany w OUN do skryningu pacjenci z nowymi zmianami bezobjawowymi rozpoznanymi na skryningu musieli przejść radioterapię i/lub zabieg operacyjny z powodu przerzutów do OUN 	<p>Kryteria w zakresie diagnozy w dużej części zgodne. Główna różnica dotyczy wymogu potwierdzonej ekspresji PD-L1 na komórkach immunologicznych naciekających guz w programie lekowym. Populacja PD-L1 (+), będąca populacją docelową wnioskowanego programu lekowego, stanowiła 40,9% całkowitej populacji w badaniu <i>IMpassion130</i> (185 vs 184). Ograniczenie to jest w dużej części znoszone przez fakt, że autorzy badania przeprowadzili analizy oddzielnie dla tej populacji dla wszystkich ocenionych punktów końcowych dotyczących skuteczności leczenia. Ocena w tej populacji została zaplanowana <i>a priori</i> w protokole badania i przedstawiono dla niej oddzielnie charakterystyki wyjściowe. Dodatkowo, status PD-L1 był jednym z kryteriów stratyfikacji chorych podczas randomizacji, co minimalizuje ryzyko błędu wynikającego z obecności dodatkowych czynników zakłócających w obrębie tej populacji.</p> <p>Kryteria dotyczące nieobecności niekontrolowanych objawów zostały ujęte w programie ogólniej jako choroby o istotnym klinicznie znaczeniu bez możliwości kontroli.</p>

Tecentriq (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozsiazonego potrójnie ujemnego raka piersi

Kryterium	Program lekowy	Badanie <i>IMpassion130</i>	Zgodność
		<p>i mogli być włączeni po spełnieniu powyższych kryteriów</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak przerzutów do opon mózgowo-rdzeniowych • Niedozwolony był ucisk rdzenia kręgowego nieleczonej operacyjnie i/lub radioterapią lub wcześniej rozpoznany i leczony ucisk rdzenia kręgowego bez klinicznych dowodów stabilizacji choroby przez > 2 tygodnie przed randomizacją • Brak niekontrolowanego wysięku w opłucnej, osierdziu lub otrzewnej • Brak niekontrolowanego bólu związany z guzem • Brak hiperkalcemii niekontrolowanej lub objawowej wymagającej przewlekłej terapii bisfosfonianami 	
Kryteria włączenia związane ze stanem pacjenta	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 18 lat • Stan sprawności 0-1 według ECOG • Odpowiednia czynność wątroby, nerek i układu krwiotwórczego (umożliwiająca leczenie) • Wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią 	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 18 lat • ECOG 0 lub 1 • Prawidłowa czynność narządów (wątroby, nerek i układu krwiotwórczego) oceniana na podstawie wyników badań laboratoryjnych przeprowadzonych w ciągu 2 tygodni przed pierwszym podaniem leczenia (1. dzień 1. cyklu) • Wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią, skuteczna antykoncepcja w wieku rozrodczym 	Kryteria zgodne.
Wcześniejsze leczenie	<ul style="list-style-type: none"> • Brak wcześniejszego leczenia systemowego (chemioterapia, terapia ukierunkowana molekularnie) z powodu nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi. Wcześniejsza chemioterapia (w tym taksoidy) w terapii (neo)adjuwantowej jest dopuszczalna, jeśli leczenie zostało zakończone co najmniej 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia w programie 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak wcześniejszej chemioterapii lub systemowej terapii celowanej do leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego TNBC z wyjątkiem: <ul style="list-style-type: none"> ○ radioterapii choroby przerzutowej; nie wymagano minimalnego czasu wyczekiwania od zastosowania tych terapii (z ang. <i>washout period</i>) 	Kryteria zgodne

Tecentriq (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozsiazonego potrójnie ujemnego raka piersi

Kryterium	Program lekowy	Badanie <i>IMpassion130</i>	Zgodność
<p>Współchorobowość i inne terapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niewystępowanie innych nowotworów leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym • Wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu bez możliwości kontroli za pomocą właściwego leczenia w ocenie lekarza prowadzącego • Brak aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy w trakcie wyłącznej suplementacji hormonalnej, łuszczyca i bielactwa (pod warunkiem, że choroba jest dobrze kontrolowana i wymaga jedynie miejscowego stosowania sterydów i brak było ostrych zaostrzeń choroby podstawowej w ciągu ostatnich 12 miesięcy) • Brak innych przeciwwskazań do stosowania atezolizumabu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego 		<p>o wcześniejszej chemioterapii (w tym taksoidami) w ramach leczenia neoadjuwantowego lub adjuwantowego pod warunkiem zakończenia terapii ≥ 12 mies. przed randomizacją</p> <p>Niedozwolone były:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nowotwory złośliwe (inne niż TNBC) w ciągu 5 lat przed randomizacją (z wyjątkiem nowotworów z nieistotnym ryzykiem przerzutów lub zgonu oraz leczonych z zamiarem całkowitego wyleczenia (rak <i>in situ</i> szyjki macicy lub podstawnokomórkowy lub płaskonabłonkowy rak skóry); • otrzymanie szczepienia żywą, atenuowaną szczepionką w ciągu 4 tygodni przed randomizacją lub planowanie szczepienia w ciągu badania (pacjent musiał wyrazić zgodę na brak szczepienia żywą, atenuowaną szczepionką w ciągu 28 dni przed randomizacją, w trakcie badania oraz w okresie do 5 miesięcy po ostatniej dawce atezolizumabu/placebo) • wcześniejsza terapia inhibitorami punktów kontrolnych lub agonistami CD137, w tym przeciwciałami anti-CTLA-4, anty PD-1 lub anty PD-L1 • stosowanie leków stymulujących układ odpornościowy (w tym interferony oraz IL-2) w ciągu 4 tygodni lub w okresie 5-krotnego czasu półtrwania danego stymulanta (którekolwiek krótsze) przed randomizacją • leczenie kortykosteroidami lub inną systemową terapią immunosupresyjną (np. prednizon, deksametazon, cyklofosfamid, azatiopryna, metotreksat, talidomid, anty-TNFα) w ciągu 2 tygodni przed randomizacją lub planowana terapia immunosupresyjna w trakcie badania • istotne choroby towarzyszące wpływające na przestrzeganie protokołu lub interpretację wyników (np. marskość wątroby, niekontrolowane drgawki lub zespół żyły głównej górnej); 	<p>Kryteria częściowo zgodne.</p> <p>Występują różnice co do dopuszczalnych chorób autoimmunologicznych – w programie ujęte są łuszczyca i bielactwo, które były dozwolone w badaniu <i>IMpassion130</i> jedynie w przypadku spełnienia odpowiednich kryteriów[^].</p> <p>Dodatkowo, autorzy badania dokładnie opisali, które choroby i wcześniejsze terapie nie były dozwolone, co nie zostało ujęte w programie lekowym (poza chorobami autoimmunologicznymi). Natomiast w programie ujęto zbiorczo jako „brak innych przeciwwskazań do stosowania atezolizumabu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego”.</p>

Tecentriq (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

Kryterium	Program lekowy	Badanie <i>IMpassion130</i>	Zgodność
		<ul style="list-style-type: none"> • istotne zaburzenia sercowo-naczyniowe, w tym niewydolność serca w stopniu 2 lub wyżej według kryteriów NYHA, niedokrwienie mięśnia sercowego w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją, niestabilna arytmia serca lub niestabilna dławica piersiowa; • ciężkie zakażenie w ciągu 4 tygodni przed randomizacją (w tym również hospitalizacje związane z powikłaniami zakażeń, bakteriemii lub ciężkich zapaleń płuc); • duży zabieg chirurgiczny w ciągu 28 dni przed randomizacją, lub spodziewana konieczność przeprowadzenia takiego zabiegu w trakcie trwania badania (z innego niż diagnostyczny powodu; założenie dostępu żylnego nie było traktowane jako duży zabieg chirurgiczny); • ciężka reakcja alergiczna, anafilaktyczna lub inne reakcje nadwrażliwości na białka chimeryczne, humanizowane przeciwciała lub białka fuzyjne w wywiadzie • znana nadwrażliwość na atezolizumab i nab-paklitaksel lub którykolwiek ze stosowanych leków lub ich składników • alergia na produkty otrzymywane w komórkach jajnika chomika chińskiego • choroby autoimmunologiczne w przeszłości (np. miastenia gravis, zapalenie mięśni, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, nieswoiste zapalenie jelit, zakrzepica żylna związana z zespołem antyfosfolipidowym, zianiniak Wegenera, zespół Sjogrena, zespół Guillain-Barrego, stwardnienie rozsiane, zapalenie naczyń lub kłębuszkowe zapalenie nerek) (poza niedoczynnością tarczycy o podłożu autoimmunologicznym w trakcie hormonoterapii stałymi dawkami oraz wyrównaną cukrzycą typu I; • allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych lub przeszczep narządów litych w przeszłości; 	

Tecentriq (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

Kryterium	Program lekowy	Badanie <i>IMpassion130</i>	Zgodność
		<ul style="list-style-type: none"> • idiopatyczne zwłóknienie płuc w przeszłości, polekowe zapalenie płuc, organizujące się zapalenie płuc (z ang. <i>organising pneumonia</i>) lub oznaki aktywnego zapalenia płuc w przesiewowym obrazowaniu TK klatki piersiowej (dopuszczalne zapalenie płuc po radioterapii); • dodatni wynik na obecność HIV; • aktywne zapalenie wątroby typu B (obecny antygen HBsAg) lub C; • aktywna gruźlica 	

[^] w badaniu dopuszczano jedynie skórne manifestacje takich schorzeń jak wysypka, łuszczyca, liszaj prosty przewlekły lub bielactwo, pod warunkiem spełnienia następujących kryteriów: wysypka musiała pokrywać mniej niż 10% powierzchni ciała, być dobrze kontrolowana wyjściowo (jedynie kortykosteroidy miejscowe o niskim potencjale); brak zaostrzeń choroby w ciągu ostatniego roku (choroba nie wymagająca stosowania terapii PUVA, metotretksatu, retinoidów, leków biologicznych, doustnych inhibitorów kalcyneuryny lub steroidów miejscowych o wysokiej potencji).

Tecentriq (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

Kryteria zakończenia terapii także są zgodne między wnioskowanym programem lekowym i opisywanym badaniem. W obu przypadkach pacjentów wyłączano z terapii w przypadku nieakceptowalnych działań toksycznych leczenia lub po stwierdzonej progresji choroby według kryteriów RECIST v.1.1.

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

Chorzy zakwalifikowani w badaniu *IMpassion130* do ramienia interwencji otrzymywali dożylnie 840 mg atezolizumabu w dniach 1. i 15. oraz nab-paklitaksel w dawce 100 mg/m² podawany dożylnie w dniach 1., 8. oraz 15. w 28-dniowych cyklach.

W grupie kontrolnej pacjenci otrzymywali placebo podawane dożylnie w dniach 1. i 15. oraz nab-paklitaksel w dawce 100 mg/m² w 1., 8. i 15. dniu 28-dniowego cyklu.

W badaniu nie było możliwości przejścia pacjentów z grupy placebo i nab-paklitakselu do grupy otrzymującej atezolizumab z nab-paklitaksem (ang. *cross-over*).

W obu grupach dopuszczano zastosowanie premedykacji lekami przeciwhistaminowymi po pierwszym cyklu atezolizumabu lub placebo. W tabeli poniżej podsumowano charakterystykę interwencji stosowanych w badaniu *IMpassion130*.

Tabela 14. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniu *IMpassion130*; ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx (*Schmid 2018*).

	ATEZO+nabPx	PBO+nabPx
Dawkowanie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ atezolizumab [ATEZO] w dawce 840 mg <i>i.v.</i> podawany w dniu 1 i 15, dopuszczano zastosowanie premedykacji lekami przeciwhistaminowymi po 1 cyklu ▪ nab-paklitaksel [nabPx] w dawce 100 mg/m² <i>i.v.</i> w ciągu 30 min. w dniu 1, 8 oraz 15 w 28-dniowych cyklach przez ≥ 6 cykli 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ placebo [PBO] <i>i.v.</i> w 1 i 15 dniu, dopuszczano zastosowanie premedykacji lekami przeciwhistaminowymi po 1 cyklu ▪ nab-paklitaksel [nabPx] w dawce 100 mg/m² <i>i.v.</i> w dniu 1, 8 oraz 15 w 28-dniowych cyklach przez ≥ 6 cykli
Modyfikowanie oraz przerwanie terapii	<ul style="list-style-type: none"> – redukcja dawki atezolizumabu i placebo nie była dozwolona – modyfikacja lub przerwanie leczenia nab-paklitaksem było dozwolone zgodnie z założeniami protokołu w przypadku pojawienia się toksyczności – brak możliwości przejścia pacjentów z grupy placebo i nab-paklitakselu do grupy otrzymującej atezolizumab z nab-paklitaksem (ang. <i>cross-over</i>) 	
Leczenie dodatkowe	<ul style="list-style-type: none"> – wśród leków dozwolonych do stosowania podczas trwania badania wymieniono: profilaktyczną i leczniczą terapię przeciwwkrzepliwą, radioterapię paliatywną, szczepienie nieżywą szczepionką przeciwko grypie w okresie sezonowym, megestrol, wziewne kortykosteroidy (POChP), mineralokortykosteroidy (np. fludrokortyzon), niskie dawki kortykosteroidów u pacjentów z hipotencją ortostatyczną lub niedoczynnością kory nadnerczy, bifosfoniany, leczenie objawowe[^] 	

Tecentriq (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

	ATEZO+nabPx	PBO+nabPx
	– preparaty niedozwolone podczas trwania badania: produkty ziołowe, inhibitory RANKL (denosumab), produkty immunomodulujące i immunosupresyjne, premedykacja steroidowa, szczepienie żywą, atenuowaną szczepionką przeciwko grypie	
POChP	przewlekłe obturacyjna choroba płuc;	
^	acetaminofen, ibuprofen, difenhydramina, famotydyna lub inni antagoniści receptorów H2.	

Początkowo, pacjenci zakwalifikowani do badania *IMpassion130* mogli otrzymywać atezolizumab pomimo progresji choroby wg kryteriów RECIST v1.1 tak długo, jak długo osiągnęli korzyści kliniczne w ocenie badacza. Wraz z modyfikacją protokołu w sierpniu 2016 roku wycofano powyższe założenie, a kontynuacja terapii pomimo progresji radiologicznej nie była możliwa. Zmiana tego zapisu protokołu wynikała z faktu, że początkowo zakładano większy wpływ inhibitorów punktów kontrolnych na częstość występowania zjawiska pseudoprogresji (powiększenie guza na początku leczenia z następczym zmniejszeniem rozmiarów). Wobec powyższego, zgodnie z założeniami zmodyfikowanego protokołu leczenie było kontynuowane do wystąpienia progresji choroby (ocenionej wg kryteriów RECIST v1.1) lub pojawienia się nieakceptowalnych toksyczności. W przypadku braku wskazań do przerwania leczenia chorzy otrzymywali nab-paklitaksel przez co najmniej 6 cykli. Zakończenie podawania nab-paklitakselu, atezolizumabu i placebo ze względu na występujące toksyczności mogło wystąpić niezależnie. W badaniu niedozwolone było redukowanie dawki atezolizumabu i placebo. Dopuszczano możliwość czasowego przerwania leczenia (12 tygodni lub, za zgodą badacza i komisji monitorującej, do maksymalnie 16 tygodni od ostatniej dawki leku), jeśli wystąpiło zdarzenie niepożądane. Przerwanie terapii na ponad 16 tygodni skutkowało całkowitym zakończeniem leczenia. Czasowe przerwanie leczenia było możliwe również w związku z planowaną procedurą chirurgiczną, jednak postępowanie takie wymagało zgody monitora medycznego. Z kolei, w przypadku nab-paklitakselu dopuszczano modyfikacje dawkowania leku oraz czasowe przerwanie jego podawania w związku z pojawiającymi się toksycznościami wynikającymi z leczenia, w przypadku niespełnienia poniższych warunków:

- parametry hematologiczne:
 - $ANC \geq 1\ 500/\mu\text{l}$, $PLT \geq 100\ 000/\mu\text{l}$ w 1. dniu każdego cyklu
 - $ANC \geq 500/\mu\text{l}$ oraz $PLT \geq 50\ 000/\mu\text{l}$ przed podaniem w 8. i 15. dniu każdego cyklu
- brak neuropatii obwodowej
- brak zaburzeń czynności wątroby:
 - $AST < 10 \times \text{GGN}$
 - stężenie bilirubiny $\leq 1,25 \times \text{GGN}$.

W momencie odcięcia danych (14.04.2020 r.) dla końcowej analizy przeżycia mediana czasu trwania leczenia atezolizumabem w grupie ATEZO+nabPx wynosiła 24,1 tyg., a nab-paklitakselem 22,3 tyg. W grupie pacjentów PBO+nabPx mediana czasu trwania leczenia placebo wynosiła 22,0 tyg., a nab-paklitakselem była nieco krótsza i wynosiła 21,1 tyg. Mediana liczby podanych w tym okresie cykli atezolizumabu wyniosła 7, a nab-paklitakselu 6. W grupie PBO+nabPx mediana liczby podanych cykli placebo i nab-paklitakselu wyniosła 6. Szczegóły dotyczące charakterystyki interwencji zastosowanych w badaniu *IMpassion130* zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 15. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniu *IMpassion130* – czas trwania leczenia; skumulowana dawka leku; ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx (*Emens 2021*).

Publikacja		ATEZO+nabPx		PBO+nabPx	
		ATEZO	nabPx	PBO	nabPx
Czas trwania leczenia	mediana (zakres) [tyg.]	24,1 (0-242)	22,3 (0-242)	22,0 (0-117)	21,1 (0-166)
	średnia (SD) [tyg.]	39,9 (44,2)	32,6 (33,3)	26,9 (22,7)	24,6 (22,9)
Pacjenci ze wskazanym czasem trwania leczenia, n (%)	≤4	460 (100%)	460 (100%)	430 (100%)	430 (100%)
	≤8	435 (94,6%)	444 (96,5%)	417 (97,0%)	418 (97,2%)
	≤12	392 (85,2%)	395 (85,9%)	330 (76,7%)	330 (76,7%)
	≤16	364 (79,1%)	369 (80,2%)	308 (71,6%)	308 (71,6%)
	≤26	320 (69,6%)	323 (70,2%)	251 (58,4%)	249 (57,9%)
	≤39	221 (48,0%)	188 (40,9%)	163 (37,9%)	138 (32,1%)
	≤52	143 (31,1%)	107 (23,3%)	100 (23,3%)	68 (15,8%)
	≤78	96 (20,9%)	63 (13,7%)	62 (14,4%)	39 (9,1%)
	≤104	60 (13,0%)	35 (7,6%)	19 (4,4%)	14 (3,3%)
	>104	38 (8,3%)	22 (4,8%)	3 (0,7%)	6 (1,4%)
Intensywność dawki	mediana (zakres) [%]	100,0 (15-100)	95,2 (8-107)	–	100,0 (26-100)
	średnia (SD) [%]	95,8 (10,6)	85,9 (20,5)	–	90,1 (15,3)
Liczba cykli	mediana (zakres)	7 (1-60)	6 (1-60)	6 (1-30)	6 (1-39)
	średnia (SD)	10,2 (10,6)	8,4 (8,1)	7,2 (5,5)	6,6 (5,5)
Skumulowana dawka leku	mediana (zakres)	10920,0 (840-100 800)	1800,0 (100-15 000)	0,0 (0-0)	1500,0 (98-11 250)
	[ATEZO/PBO: mg nabPx: mg/m ²]	średnia (SD)	16 418,7 (17 466,4)	2294,5 (2167,3)	0,0 (0,0)

Pacjenci, u których stwierdzono progresję choroby, byli leczeni w okresie *follow up* kolejnymi liniami terapii stosowanymi zgodnie z obowiązującymi standardami.

Najważniejsze dane dotyczące leczenia w okresie *follow up* w momencie odcięcia danych (14.04.2020 r.) dla końcowej analizy przeżycia zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tecentriq (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

Tabela 16. Kolejne linie leczenia stosowane w okresie *follow-up* w badaniu *IMpassion130*; ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx (*Emens 2021*).

Leki stosowane w okresie <i>follow-up</i> [^]		ATEZO+nabPx, N = 451; n (%)	PBO+nabPx, N = 451; n (%)	Ogółem, N = 902; n (%)
Ogółem		288 (63,9%)	311 (69,0%)	599 (66,4%)
Liczba podań		833	937	1770
Pochodne platyny	Karboplatyna	87 (19,3%)	102 (22,6%)	97 (10,8%)
	Cisplatyna	49 (10,9%)	41 (9,1%)	90 (10,0%)
Taksoidy	Paklitaksel	19 (4,2%)	22 (4,9%)	41 (4,5%)
	Nab-paklitaksel	11 (2,4%)	20 (4,4%)	31 (3,4%)
	Docetaksel	14 (3,1%)	20 (4,4%)	34 (3,8%)
Antracykliny	Dokсорubicyna	40 (8,9%)	40 (8,9%)	80 (8,9%)
	Epirubicyna	16 (3,5%)	28 (6,2%)	44 (4,9%)
	Chlorowodorek dokсорubicyny	5 (1,1%)	9 (2,0%)	14 (1,6%)
	Pegylowany, liposomalny chlorowodorek dokсорubicyny	8 (1,8%)	16 (3,5%)	24 (2,7%)
	Liposomalny chlorowodorek dokсорubicyny	9 (2,0%)	9 (2,0%)	18 (2,0%)
	Chlorowodorek epirubicyny	3 (0,7%)	3 (0,7%)	6 (0,7%)
Inne	Kapcytabina	145 (32,2%)	153 (33,9%)	298 (33,0%)
	Gemcytabina	73 (16,2%)	38 (8,4%)	111 (12,3%)
	Cyklofosamid	56 (12,4%)	74 (16,4%)	130 (14,4%)
	Erybulina	51 (11,3%)	71 (15,7%)	122 (13,5%)
	Chlorowodorek gemcytabiny	23 (5,1%)	64 (14,2%)	87 (9,6%)
	Mesylna erybuliny	21 (4,7%)	38 (8,4%)	59 (6,5%)
	Fluorouracyl	12 (2,7%)	27 (6,0%)	39 (4,3%)
	Winorelbina	21 (4,7%)	23 (5,1%)	44 (4,9%)
	Winian winorelbiny	16 (3,5%)	30 (6,7%)	46 (5,1%)
	Metotreksat	10 (2,2%)	14 (3,1%)	24 (2,7%)
	Monohydrat cyklofosfamidu	3 (0,7%)	5 (1,1%)	8 (0,9%)
Leczenie celowane i hormonalne	Bewacyzumab	20 (4,4%)	25 (5,5%)	45 (5,0%)
	Olaparyb	12 (2,7%)	12 (2,7%)	24 (2,7%)
	Trastuzumab	2 (0,4%)	6 (1,3%)	8 (0,9%)
Inhibitory punktów końcowych	Pembrolizumab	11 (2,4%)	14 (3,1%)	25 (2,8%)
	Niwolumab	4 (0,9%)	23 (5,1%)	6 (0,7%)
	Atezolizumab	4 (0,9%)	6 (1,3%)*	10 (1,1%)
	Gimeracyl, oteracyl potasu, tegafur	13 (2,9%)	25 (5,5%)	38 (4,2%)

[^] do tabeli ekstrahowano wyłącznie dane dotyczące terapii stosowanych u $\geq 1\%$ pacjentów w ≥ 1 z grup pacjentów;

* z wykluczeniem 9 pacjentek, które zmieniły PBO+nabPx na ATEZO+nabPx zgodnie z protokołem.

Autorzy podali, że kolejne linie leczenia były zastosowane u 288 (63,9%) chorych w grupie ATEZO+nabPx oraz 311 (69,0%) w grupie PBO+nabPx. Większość pacjentów otrzymywała chemioterapię, a tylko kilka procent chorych było leczonych immunoterapią. Najczęściej stosowanym produktem w obu grupach była kapcytabina wdrożona u ponad 32,2% i 33,9% pacjentów odpowiednio w grupie ATEZO+nabPx

Tecentriq (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozsiaśanego potrójnie ujemnego raka piersi

i PBO+nabPx. Najczęściej stosowanym immunoterapeutycznym był pembrolizumab – odpowiednio u 2,4% i 3,1% chorych było leczonych tym produktem w kolejnych liniach. Odsetki chorych leczonych w kolejnych liniach z zastosowaniem poszczególnych terapii były zbliżone w analizowanych grupach.

5.4 Skuteczność kliniczna

W badaniu *IMpassion130* oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia skojarzonego atezolizumabem z nab-paklitakselem w porównaniu do placebo i nab-paklitakselu. Ocena skuteczności interwencji była oparta w pierwszym rzędzie na istotnym klinicznie punkcie końcowym – ocenie czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS, z ang. *progression free survival*). Dodatkowym pierwszorzędowym punktem końcowym uwzględnionym po modyfikacji protokołu w listopadzie 2015 r. była ocena przeżycia całkowitego (OS, z ang. *overall survival*). Wśród drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniu RCT wyróżniono czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR, z ang. *duration of response*), obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. *objective response rate*) oraz punkty końcowe oceniane przez pacjenta (PROs, z ang. *patient-reported outcomes*). Drugorzędowym punktem końcowym była również ocena bezpieczeństwa stosowanej terapii, której wyniki przedstawiono w kolejnym rozdziale (rozdział 5.5).

Szczegółowe informacje dotyczące definicji i sposobu oceny poszczególnych punktów końcowych skuteczności i bezpieczeństwa zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 17. Definicja poszczególnych punktów końcowych ocenianych w badaniu *IMpassion130*; ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx (*Schmid 2018*).

Punkt końcowy	Definicja
Analiza skuteczności	
<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u>	
Przeżycie bez progresji choroby (PFS, z ang. <i>progression free survival</i>)	czas od randomizacji do progresji radiologicznej w ocenie badacza (ocena lokalna) wg RECIST v1.1 lub zgonu niezależnie od przyczyny; dodatkowo przedstawiono wynik oceny centralnej
Przeżycie całkowite (OS, z ang. <i>overall survival</i>)	czas od randomizacji do zgonu niezależnie od przyczyny OS oceniane w populacji ITT – jeśli uzyskane wyniki były istotne to badano OS w podgrupach uwzględniających status PD-L1
<u>Drugorzędowe punkty końcowe</u>	
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. <i>objective response rate</i>)	odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie w ocenie badacza (ocena lokalna) wg kryteriów RECIST v1.1, zdefiniowaną jako: <ul style="list-style-type: none"> ▪ odpowiedź całkowita (CR, z ang. <i>complete response</i>) ▪ odpowiedź częściowa (PR, z ang. <i>partial response</i>) ▪ choroba stabilna (StD, z ang. <i>stable disease</i>) ▪ progresja choroby (PD, z ang. <i>progressive disease</i>)
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR, z ang. <i>duration of response</i>)	DoR oceniany wśród pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie, zdefiniowany jako czas od pierwszego pojawienia się udokumentowanej odpowiedzi na leczenie do progresji radiologicznej ocenionej w ocenie badacza (ocena lokalna) wg kryteriów RECIST v1.1 lub zgonu niezależnie od przyczyny

Punkt końcowy	Definicja
<p>Punkty końcowe oceniane przez pacjenta (PROs z ang. <i>patient-reported outcomes</i>)</p>	<p>Na podstawie punktów ocenianych przez pacjenta (PROs): kwestionariusza QLQ-C30 (<i>the EORTC Quality of Life Questionnaire Core 30</i>) i modułu dla raka piersi QLQ-BR23:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ czas do pogorszenia objawowego (TTD, z ang. <i>time to deterioration</i>) HRQoL – zdefiniowany jako minimalne klinicznie istotne zmniejszenie o ≥ 10 punktów w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 w ≥ 2 kolejnych cyklach [chorzy spełniający definicję pogorszenia, u których następnie wystąpił wzrost wyniku o <10 punktów w stosunku do wartości wyjściowej w kolejnym cyklu, byli cenzorowani w momencie ostatniego dostępnego wyniku oceny PRO] ▪ TTD w podskali oceniającej funkcjonowanie fizyczne, rolę społeczną i funkcje poznawcze ▪ Średnia zmiana punktacji w stosunku do wartości początkowych w ocenie HRQoL, funkcjonowaniu fizycznym, objawach związanych z chorobą i leczeniem
Analiza bezpieczeństwa	
<p>Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (AEs, z ang. <i>adverse events</i>)</p>	<p>częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w stopniach nasilenia ocenionych zgodnie z NCI CTCAE v4.0, AEs oceniano do 30 dni po otrzymaniu ostatniej dawki lub rozpoczęciu innego leczenia przeciwnowotworowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zdarzenia niepożądane (AEs, z ang. <i>adverse events</i>) ▪ ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs, z ang. <i>serious adverse events</i>) ▪ poszczególne AEs związane z leczeniem (TRAEs, z ang. <i>treatment-related adverse events</i>) ▪ zgony ▪ AEs prowadzące do przerwania, czasowego wstrzymania lub redukcji dawki ▪ AEs specjalnego zainteresowania (AESi, z ang. <i>adverse events of special interest</i>)

5.4.1 Przeżycie bez progresji choroby (PFS)

Przeżycie wolne od progresji choroby oceniano w populacji ITT i podgrupie uwzględniającej status PD-L1. PFS zostało zdefiniowane jako czas od randomizacji do pojawienia się progresji choroby (wg kryteriów RECIST v1.1) lub zgonu niezależnie od przyczyny (w zależności co wystąpiło pierwsze). Dane pochodzące z analizy z datą odcięcia 17.04.2018 r. dla przeżycia bez progresji choroby zostały wyjściowo opisane jako wyniki ostateczne (publikacja *Schmidt 2018*). Jednak ze względu na fakt, że w momencie drugiej analizy *interim* przeżycia całkowitego (odcięcie danych: 2 stycznia 2019 r.) raportowano więcej zdarzeń progresji lub zgonu, autorzy badania wykonali zaktualizowaną analizę *post-hoc* również dla oceny PFS, celem lepszego scharakteryzowania długoterminowej oceny PFS, zwłaszcza w populacji Pd-L1 (+) (publikacja *Schmid 2020*). Dodatkowo w końcowej analizie przeżycia (odcięcie danych: 14 kwietnia 2021 r., publikacja *Emens 2021*) w analizie *post-hoc* przedstawiono również wyniki dla oceny PFS w populacji

PD-L1 (+). W publikacji *Rugo 2021* dostępne były wyniki w różnych podgrupach – przedstawiono wyniki dla podgrupy pacjentów z ekspresją PD-L1 ocenianej testem 22C3: CPS ≥ 1 i CPS ≥ 10 .

5.4.1.1 Analiza w populacji ITT

Uzyskane wyniki dotyczące przeżycia bez progresji choroby w populacji pacjentów ITT zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 18. Przeżycie bez progresji choroby (PFS) w populacji ITT (ocena lokalna); ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx; badanie *IMpassion130* (*Schmid 2018*, *Schmid 2020*).

Publikacja	ATEZO+nabPx			PBO+nabPx			HR (95% CI)
	N	n (%)	mediana (95% CI)	N	n (%)	mediana (95% CI)	
<i>Schmid 2018</i> (analiza pierwotna, końcowa; ocena lokalna)	451	358 (79,4%)	7,2 (5,6; 7,5)	451	378 (83,8%)	5,5 (5,3; 5,6)	0,80 (0,69; 0,92), p = 0,0025
<i>Schmid 2018</i> (analiza pierwotna, końcowa; ocena centralna) [^]	451	328 (73%)	7,2	451	346 (77%)	5,5	0,78 (0,67; 0,91)
<i>Schmid 2018</i> (analiza z cenzorowaniem danych dla 2 kolejnych brakujących ocen guza) [^]	451	350 (77%)	7,0	451	366 (81%)	5,5	0,79 (0,68; 0,92)
<i>Schmid 2018</i> (analiza z cenzorowaniem danych dla stos. terapii spoza protokołu) [^]	451	346 (77%)	7,2	451	365 (81%)	5,5	0,79 (0,68; 0,91)
<i>Schmid 2020</i> (zaktualizowana analiza <i>post-hoc</i>)	451	379 (84%)	7,2 (5,6; 7,4)	451	404 (90%)	5,5 (5,3; 5,6)	0,80 (0,69; 0,92), p = 0,0021

[^] dane pozyskane z suplementu do publikacji *Schmid 2018*.

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu była dłuższa u chorych leczonych ATEZO+nabPx, niż u chorych otrzymujących PBO+nabPx – 7,2 (95% CI: 5,6; 7,5) vs 5,5 (95% CI: 5,3; 5,6) miesięcy. Ryzyko wystąpienia progresji lub zgonu było istotnie mniejsze w grupie interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej, HR = 0,80 (95% CI: 0,69; 0,92), p = 0,0025. Autorzy publikacji *Schmid 2018* przedstawili również prawdopodobieństwo uzyskania 1-rocznego PFS. Jednoroczne PFS wynosiło 23,7% (95% CI: 19,6; 27,9) w grupie ATEZO+nabPx oraz 17,7% (95% CI: 14,0; 21,4) w grupie PBO+nabPx.

W ramach analizy wrażliwości autorzy przedstawili również wyniki oceny centralnej – HR dla progresji lub zgonu w porównaniu ATEZO+nabPx vs nabPx wyniósł 0,78 (95% CI: 0,67; 0,91) w populacji ITT, potwierdzając wynik głównej analizy. Autorzy wykonali również dwie analizy wrażliwości z cenzorowaniem danych dla brakujących dwóch kolejnych pomiarów guza oraz cenzorowaniem danych dla stosowania

terapii spoza protokołu. Obydwie analizy potwierdziły wynik głównej analizy, odpowiednio HR = 0,79 (95% CI: 0,68; 0,92) i HR = 0,79 (95% CI: 0,68; 0,91).

W zaktualizowanej analizie *post-hoc* potwierdzono skuteczność terapii skojarzonej ATEZO+nabPx w wydłużaniu przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu u chorych na nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego TNBC, istotnie lepszą niż terapia PBO+nabPx: HR = 0,80 (95% CI: 0,69; 0,92), $p = 0,0021$. 24-miesięczne prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji choroby w grupie ATEZO+nabPx wyniosło 10% (95% CI: 7; 13), w porównaniu do 6% (95% CI: 4; 9) w grupie kontrolnej.

5.4.1.2 Analiza w populacji PD-L1

Dane odnośnie PFS w podgrupie pacjentów PD-L1 (+) zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 19. Przeżycie bez progresji choroby (PFS) w populacji PD-L1 (+) (ocena lokalna); ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx; badanie *IMpassion130* (Schmid 2018, Schmid 2020, Emens 2021).

Publikacja	ATEZO+nabPx			PBO+nabPx			HR (95% CI)
	N	n (%)	mediana (95% CI)	N	n (%)	mediana (95% CI)	
<i>Schmid 2018</i> (analiza pierwotna, końcowa)	185	138 (74,6%)	7,5 (6,7; 9,2)	184	157 (85,3%)	5,0 (3,8; 5,6)	0,62 (0,49; 0,78), $p < 0,001$
<i>Schmid 2020</i> (zaktualizowana analiza <i>post-hoc</i>)	185	bd.	7,5 (6,7; 9,2)	184	bd.	5,3 (3,8; 5,6)	0,63 (0,50; 0,80), $p < 0,0001$
<i>Emens 2021</i> (analiza <i>post-hoc</i>)	185	154 (83%)	7,5 (6,7; 9,2)	184	167 (91%)	5,3 (3,8; 5,6)	0,63 (0,50; 0,79)

Mediany przeżycia bez progresji choroby wśród podgrupy pacjentów z PD-L1 (+) były zbliżone do populacji ITT i wynosiły 7,5 (95% CI: 6,7; 9,2) i 5,0 (95% CI: 3,8; 5,6) miesięcy odpowiednio w grupie ATEZO+nabPx i PBO+nabPx. Ryzyko wystąpienia progresji lub zgonu było mniejsze w grupie interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej, a różnice pomiędzy analizowanymi grupami osiągnęły istotność statystyczną, były też większe niż w populacji ITT – HR = 0,62 (95% CI: 0,49; 0,78), $p < 0,001$. Prawdopodobieństwo 1-letniego przeżycia bez progresji choroby w grupie ATEZO+nabPx wyniosło 29,1% (95% CI: 22,2; 36,1), a w grupie PBO+nabPx 16,4% (95% CI: 10,8; 22,0).

W ramach analizy wrażliwości autorzy przedstawili również wyniki oceny centralnej – HR dla progresji lub zgonu w porównaniu ATEZO+nabPx vs nabPx wyniósł 0,63 (95% CI: 0,49; 0,81) w populacji chorych PD-L1(+), potwierdzając wynik głównej analizy.

W zaktualizowanej analizie *post-hoc* potwierdzono skuteczność terapii skojarzonej ATEZO+nabPx w wydłużaniu przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu u chorych na nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozsianego TNBC, istotnie lepszą niż terapia PBO+nabPx: HR = 0,63 (95% CI: 0,50; 0,80), $p < 0,0001$. 12-miesięczne prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji choroby w grupie ATEZO+nabPx wyniosło 30,3% (95% CI: 23,5; 37,2), w porównaniu do 17,3% (95% CI: 11,7; 22,9) w grupie kontrolnej. Natomiast prawdopodobieństwo 24-miesięcznego przeżycia bez progresji choroby w obu grupach wyniosło odpowiednio 12,4% (95% CI: 6,5; 18,3) vs 7,4% (95% CI: 2,8; 12,0).

Również w analizie *post-hoc* przeprowadzonej w momencie odcięcia danych dla końcowej analizy przeżycia całkowitego wykazano, że dodanie atezolizumabu do nab-paklitakselu istotnie zmniejsza ryzyko progresji choroby lub zgonu w porównaniu do stosowania samego nab-paklitakselu (+ placebo): HR = 0,63 (95% CI: 0,50; 0,79). Pośród chorych pozostających przy życiu w okresie 3 lat obserwacji, u 12 (41,2%) pacjentów w grupie ATEZO+nabPx i 4 (29,8%) w grupie PBO+nabPx nie stwierdzono progresji choroby.

5.4.1.3 Analiza w populacji CPS ≥ 1 i CPS ≥ 10

Uzyskane wyniki dotyczące przeżycia bez progresji choroby w populacji pacjentów CPS ≥ 1 i CPS ≥ 10 zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 20. Przeżycie bez progresji choroby (PFS) w populacji CPS ≥ 1 i CPS ≥ 10 ; ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx; badanie *IMpassion130* (Rugo 2021).

Publikacja	ATEZO+nabPx			PBO+nabPx			HR (95% CI)
	N	n (%)	mediana (95% CI)	N	n (%)	mediana (95% CI)	
Rugo 2021 (analiza w populacji CPS ≥ 1), N = 497	247	bd.	7,5	250	bd.	5,4	0,68 (0,56; 0,82)
Rugo 2021 (analiza w populacji CPS ≥ 10), N = 325	bd.	bd.	7,5	bd.	bd.	5,5	0,71 (0,56; 0,91)

Mediany PFS u chorych z populacji CPS ≥ 1 wyniosły 7,5 vs 5,4 miesięcy, odpowiednio w grupach ATEZO+nabPx i PBO+nabPx, a w populacji CPS ≥ 10 wyniosły odpowiednio 7,5 vs 5,5 miesięcy. Wyniki były zbliżone do wyników uzyskanych w populacji ITT. W obydwu podgrupach oszacowane ryzyko progresji choroby lub zgonu było istotnie mniejsze u chorych otrzymujących atezolizumab w porównaniu do placebo (obydwa w skojarzeniu z nab-paklitakselem) – w populacji CPS ≥ 1 HR = 0,68 (95% CI: 0,56; 0,82), a w populacji CPS ≥ 10 HR = 0,71 (95% CI: 0,56; 0,91).

5.4.1.4 Analiza w subpopulacjach względem charakterystyk wyjściowych; populacja ITT

W badaniu *IMpassion130* przedstawiono również wyniki oceny PFS w podgrupach wyróżnionych na podstawie charakterystyk wyjściowych pacjentów.

Tabela 21. Czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) w subpopulacjach pacjentów względem charakterystyk wyjściowych; populacja ITT; ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx; badanie *IMpassion130* (Schmid 2018).

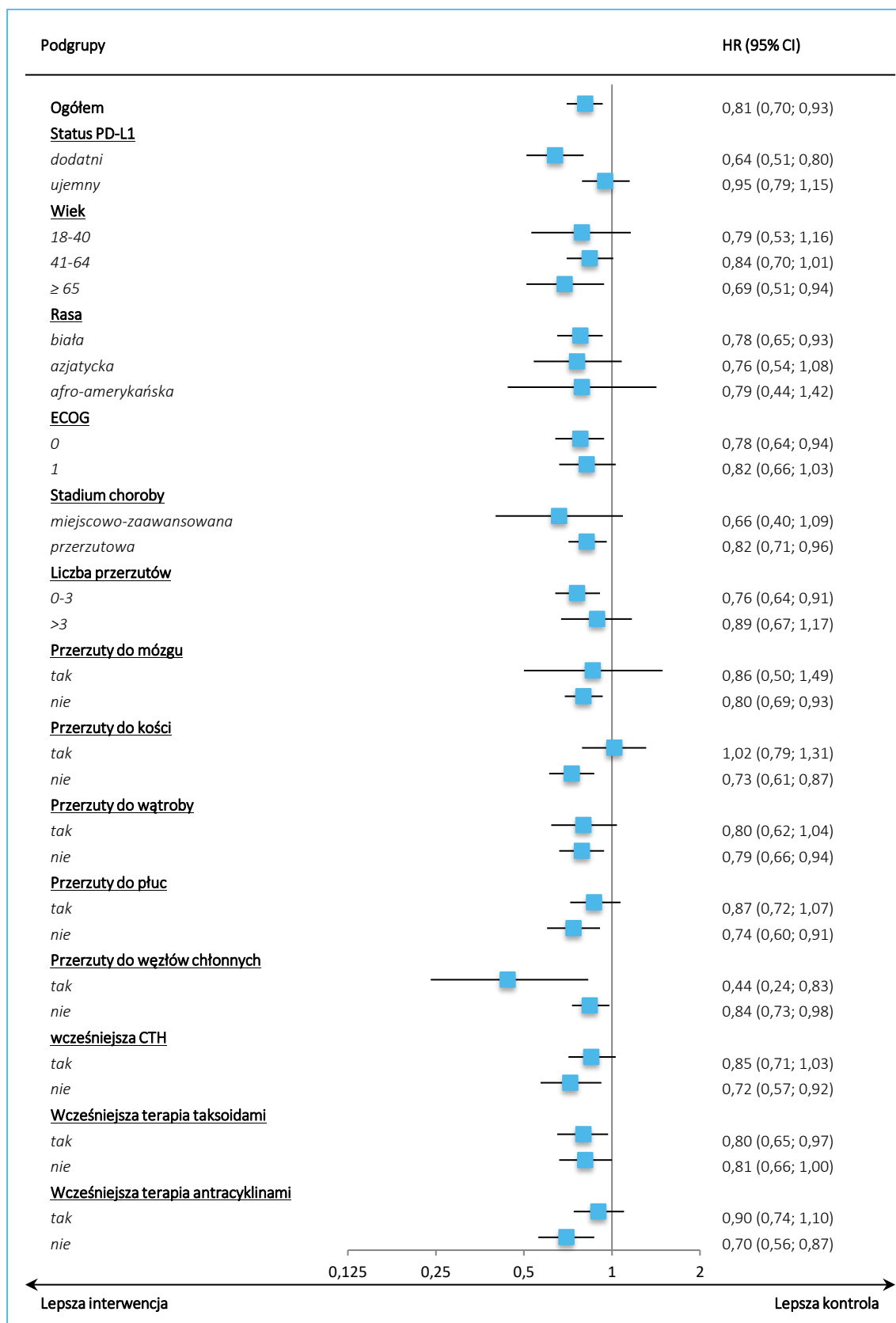
Charakterystyka	Liczba chorych	Mediana PFS [mies.]		HR (95% CI)
		ATEZO-nabPx	PBO-nabPx	
Ogółem	902	7,2	5,5	0,81 (0,70; 0,93)
Status PD-L1	dodatni	369	7,5	0,64 (0,51; 0,80)
	ujemny	533	5,6	0,95 (0,79; 1,15)
Wiek [lata]	18-40	114	3,7	0,79 (0,53; 1,16)
	41-64	569	6,7	0,84 (0,70; 1,01)
	≥ 65	219	9,1	0,69 (0,51; 0,94)
Rasa	biała	609	7,2	0,78 (0,65; 0,93)
	azjatycka	161	7,2	0,76 (0,54; 1,08)
	afro-amerykańska	59	6,8	0,79 (0,44; 1,42)
ECOG	0	526	7,4	0,78 (0,64; 0,94)
	1	372	5,6	0,82 (0,66; 1,03)
Stadium choroby	miejscowo-zaawansowana	88	9,6	0,66 (0,40; 1,09)
	przerzutowa	812	6,6	0,82 (0,71; 0,96)
Liczba przerzutów	0-3	673	8,2	0,76 (0,64; 0,91)
	>3	226	4,0	0,89 (0,67; 1,17)
Przerzuty do mózgu	tak	61	4,9	0,86 (0,50; 1,49)
	nie	841	7,2	0,80 (0,69; 0,93)
Przerzuty do kości	tak	286	5,7	1,02 (0,79; 1,31)
	nie	616	7,2	0,73 (0,61; 0,87)
Przerzuty do wątroby	tak	244	5,3	0,80 (0,62; 1,04)
	nie	658	7,5	0,79 (0,66; 0,94)
Przerzuty do płuc	tak	468	5,7	0,87 (0,72; 1,07)
	nie	434	8,2	0,74 (0,60; 0,91)
Przerzuty do węzłów chłonnych	tak	56	12,7	0,44 (0,24; 0,83)
	nie	843	6,4	0,84 (0,73; 0,98)

Charakterystyka	Liczba chorych	Mediana PFS [mies.]		HR (95% CI)	
		ATEZO-nabPx	PBO-nabPx		
Wcześniejsza CTH [^]	tak	570	7,2	5,6	0,85 (0,71; 1,03)
	nie	332	7,0	5,4	0,72 (0,57; 0,92)
Wcześniejsza terapia taksoidami	tak	461	5,7	5,5	0,80 (0,65; 0,97)
	nie	441	7,2	5,5	0,81 (0,66; 1,00)
Wcześniejsza terapia antracyklinami	tak	485	6,4	5,5	0,90 (0,74; 1,10)
	nie	417	7,3	5,5	0,70 (0,56; 0,87)

[^] chemioterapia neoadjuwantowa lub adjuwantowa.

Mediany PFS wynosiły od 3,6 do 12,7 miesięcy. W każdej z analizowanych podgrup mediana długości przeżycia bez progresji choroby była dłuższa w grupie interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej, z wyjątkiem podgrupy chorych z PD-L1 (-), wśród których mediana PFS była taka sama w obu grupach – 5,6 miesiąca. Przynajmniej dwukrotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia progresji choroby lub zgonu odnotowano jedynie w podgrupie chorych z przerzutami do węzłów chłonnych, HR = 0,44 (95% CI: 0,24; 0,83). Uzyskane wyniki podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 3. Czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) w subpopulacjach pacjentów względem charakterystyk wyjściowych; populacja ITT, badanie *IMpassion130* (Schmid 2018).



Tecentriq (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

5.4.1.5 Analiza w subpopulacji względem charakterystyk wyjściowych; populacja PD-L1 (+)

W badaniu *IMpassion130* przedstawiono również wyniki oceny PFS w podgrupach wyróżnionych na podstawie charakterystyk wyjściowych pacjentów w podgrupie chorych z dodatnim statusem PD-L1.

Tabela 22. Czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) w subpopulacjach pacjentów względem charakterystyk wyjściowych; populacja PD-L1; ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx; badanie *IMpassion130* (Schmid 2018).

Charakterystyka		Liczba chorych	Mediana PFS [mies.]		HR (95% CI)
			ATEZO-nabPx	PBO-nabPx	
Ogółem		369	7,5	5,0	0,64 (0,51; 0,80)
Wiek [lata]	18-40	55	3,6	3,5	0,76 (0,43; 1,35)
	41-64	228	7,7	5,0	0,67 (0,50; 0,90)
	≥ 65	86	9,4	5,5	0,48 (0,30; 0,79)
Rasa	biała	254	7,5	5,0	0,61 (0,46; 0,80)
	azjatycka	66	7,4	5,3	0,72 (0,41; 1,27)
	afro-amerykańska	23	11,1	3,2	0,33 (0,12; 0,94)
ECOG	0	219	8,6	5,5	0,65 (0,48; 0,88)
	1	149	7,4	3,6	0,60 (0,42; 0,86)
Stadium choroby	miejscowo-zaawansowana	47	9,6	5,5	0,44 (0,22; 0,89)
	przerzutowa	321	7,4	3,9	0,66 (0,51; 0,84)
Liczba przerzutów	0-3	289	8,7	5,5	0,66 (0,51; 0,86)
	>3	79	5,5	3,3	0,56 (0,35; 0,91)
Przerzuty do mózgu	tak	26	2,2	5,6	1,40 (0,57; 3,44)
	nie	343	8,2	4,8	0,59 (0,46; 0,75)
Przerzuty do kości	tak	103	5,7	3,6	0,62 (0,41; 0,95)
	nie	266	8,6	5,5	0,63 (0,48; 0,84)
Przerzuty do wątroby	tak	83	5,4	3,4	0,71 (0,44; 1,13)
	nie	286	9,0	5,5	0,61 (0,47; 0,80)
Przerzuty do płuc	tak	184	7,2	4,7	0,73 (0,53; 1,01)
	nie	185	9,0	5,3	0,55 (0,39; 0,77)
Przerzuty do węzłów chłonnych	tak	31	12,7	4,6	0,31 (0,13; 0,77)
	nie	337	7,4	5,0	0,68 (0,53; 0,86)
Wcześniejsza CTH [^]	tak	242	7,4	5,5	0,76 (0,57; 1,01)
	nie	127	9,4	3,8	0,45 (0,30; 0,67)

Charakterystyka		Liczba chorych	Mediana PFS [mies.]		HR (95% CI)
			ATEZO-nabPx	PBO-nabPx	
Wcześniejsza terapia taksoidami	tak	190	6,1	5,5	0,74 (0,54; 1,01)
	nie	179	8,6	3,9	0,54 (0,38; 0,76)
Wcześniejsza terapia antracyklinami	tak	210	6,4	5,5	0,82 (0,60; 1,11)
	nie	159	9,4	3,9	0,45 (0,31; 0,65)

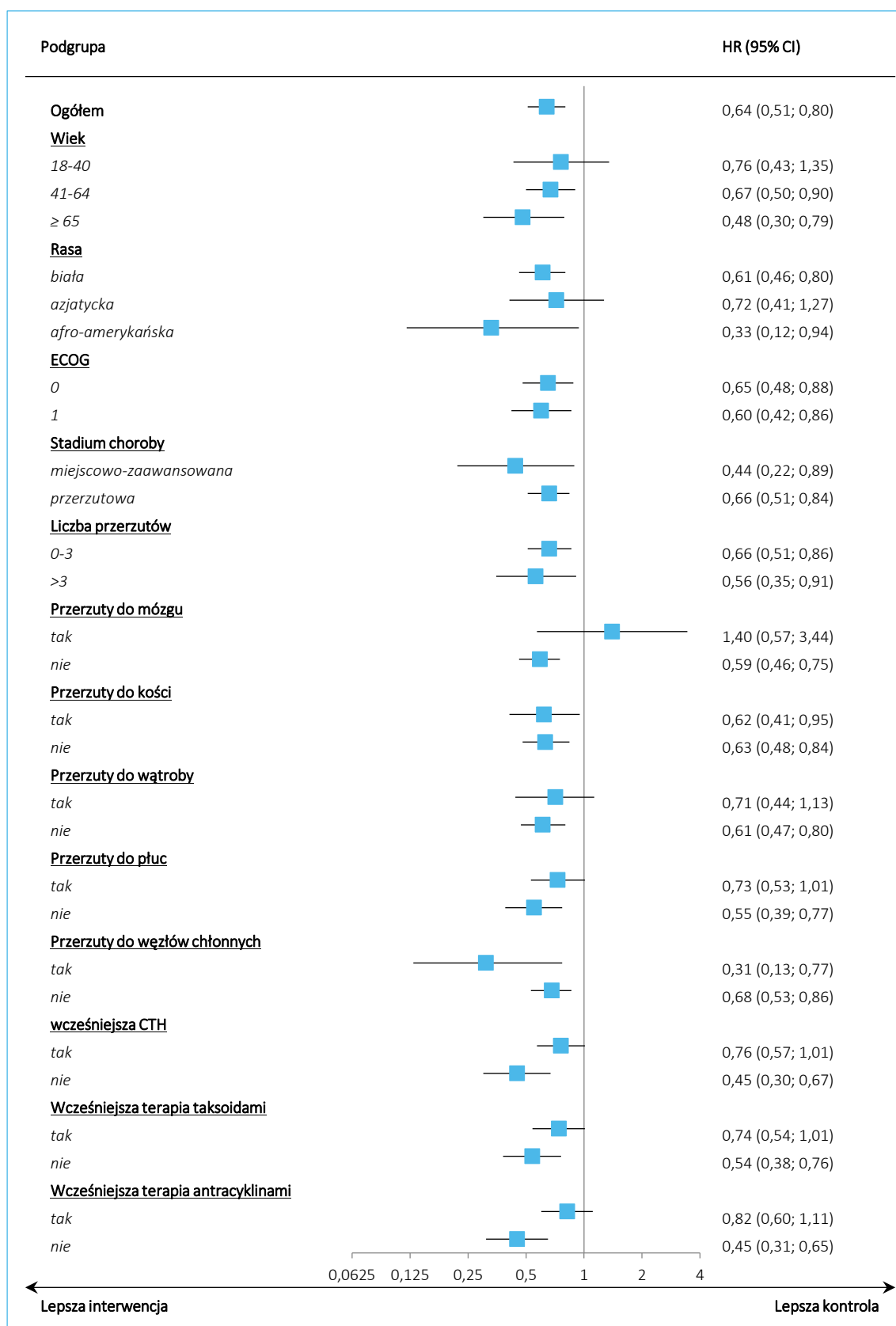
[^] chemioterapia neoadjuwantowa lub adjuwantowa.

Mediany PFS wśród pacjentów PD-L1 dodatnich zawierały się w zakresie od 2,2 do 12,7 miesiąca. We wszystkich analizowanych podgrupach mediana PFS była dłuższa wśród chorych otrzymujących ATEZO+nabPx w porównaniu do PBO+nabPx z wyjątkiem nielicznej podgrupy pacjentów z obecnymi przerzutami w mózgu (N = 26), wśród których mediana PFS w grupie interwencji wynosiła 2,2 miesiąca, a w grupie kontrolnej 5,6 miesiąca – różnica prawdopodobieństwa PFS pomiędzy analizowanymi grupami nie była istotna statystycznie, HR = 1,40 (95% CI: 0,57; 3,44). Należy zwrócić uwagę, że w większości analizowanych podgrup prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń określonych w definicji punktu końcowego PFS wśród pacjentów otrzymujących ATEZO+nabPx było istotnie mniejsze niż wśród chorych leczonych PBO+nabPx. Ponad dwukrotnie mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia progresji lub zgonu w grupie interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej zostało stwierdzone wśród chorych w podgrupach (ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx):

- ≥ 65 rż.: 9,4 vs 5,5 [mies.], HR = 0,48 (95% CI: 0,30; 0,79),
- rasa afro-amerykańska: 11,1 vs 3,2 [mies.], HR = 0,33 (95% CI: 0,12; 0,94),
- choroba miejscowo-zaawansowana: 9,6 vs 5,5 [mies.], HR = 0,44 (95% CI: 0,22; 0,89),
- przerzuty do węzłów chłonnych: 12,7 vs 4,6 [mies.], HR = 0,31 (95% CI: 0,13; 0,77),
- brak wcześniejszej chemioterapii: 9,4 vs 3,8 [mies.], HR = 0,45 (95% CI: 0,30; 0,67),
- wcześniejsza terapia antracyklinami: 9,4 vs 3,9 [mies.], HR = 0,45 (95% CI: 0,31; 0,65).

Analizę w podgrupach przedstawiono również na wykresie poniżej.

Wykres 4. Czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) w subpopulacjach pacjentów względem charakterystyk wyjściowych; populacja PD-L1, badanie *IMpassion130* (Schmid 2018).



Tecentriq (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

5.4.2 Przeżycie całkowite (OS)

Drugim pierwszorzędowym punktem końcowym (poza PFS) ocenianym w badaniu *IMpassion130* było przeżycie całkowite (OS, z ang. *overall survival*) zdefiniowane jako czas od randomizacji do zgonu niezależnie od przyczyny. W badaniu stosowano model hierarchiczny – OS było oceniane w populacji ITT, a jeśli otrzymane wyniki osiągnęły założoną istotność statystyczną to badano OS w podgrupach uwzględniających status PD-L1.

W publikacji *Schmid 2018* przedstawiono wstępną (*interim*) analizę przeżycia całkowitego (odcięcie danych: 17.04.2018 r.), w której wyniki OS w populacji ITT nie wykazały zaplanowanej istotności. Wobec powyższego, formalna analiza OS w podgrupie PD-L1 (+) nie została przeprowadzona, choć nieformalnie podano wyniki obliczeń OS w tej podgrupie. W publikacji *Schmid 2020* przedstawiono dane dotyczące drugiej analizy *interim* przeżycia całkowitego. Druga analiza *interim* została wykonana z odcięciem danych 2 stycznia 2019 roku, po uzyskaniu 255 zdarzeń w grupie ATEZO+nabPx oraz 279 w grupie PBO+nabPx w populacji ITT. Również w tej analizie nie uzyskano zaplanowanej istotności. W publikacji *Emens 2021* przedstawiono wyniki końcowej analizy przeżycia, zgodnie z ustalonym planem analizy. Końcowa analiza została wykonana z odcięciem danych 14 kwietnia 2020 roku, po uzyskaniu 666 zdarzeń w badaniu w populacji ITT. W publikacji *Rugo 2021* dostępne były wyniki w różnych podgrupach – przedstawiono wyniki dla podgrupy pacjentów z ekspresją PD-L1 ocenianej testem 22C3: CPS \geq 1 i CPS \geq 10.

5.4.2.1 Analiza w populacji ITT

Dane dotyczące OS w populacji ITT zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 23. Przeżycie całkowite (OS) w populacji ITT; ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx; badanie *IMpassion130* (*Schmid 2018, Schmid 2020, Emens 2021*).

Publikacja	ATEZO+nabPx			PBO+nabPx			HR (95% CI)
	N	n (%)	mediana (95% CI)	N	n (%)	mediana (95% CI)	
<i>Schmid 2018</i> (pierwsza analiza <i>interim</i>)	451	181 (40,1%)	21,3 (17,3; 23,4)	451	208 (46,1%)	17,6 (15,9; 20,0)	0,84 (0,69; 1,02), p = 0,08
<i>Schmid 2020</i> (druga analiza <i>interim</i>)	451	255 (57%)	21,0 (19,0; 22,6)	451	279 (62%)	18,7 (16,9; 20,3)	0,86 (0,72; 1,02), p = 0,078
<i>Emens 2021</i> (analiza końcowa)	451	322 (71,4%)	21,0 (19,0; 23,4)	451	344 (76,3%)	18,7 (16,9; 20,8)	0,87 (0,75; 1,02), p = 0,077

Mediana czasu przeżycia całkowitego w analizie pierwotnej była większa wśród chorych otrzymujących ATEZO+nabPx w porównaniu do chorych leczonych PBO+nabPx: 21,3 (95% CI: 17,3; 23,4) vs 17,6 (95%

CI: 15,9; 20,0) miesięcy, jednak obserwowane różnice nie osiągnęły istotności statystycznej: HR = 0,84 (95% CI: 0,69; 1,02), $p = 0,08$. Autorzy podali, że odsetki 1-rocznego przeżycia całkowitego wśród pacjentów w grupie interwencji wyniosły 29,1% (95% CI: 22,2; 36,1), a w grupie kontrolnej 16,4% (95% CI: 10,8; 22,0).

Wyniki drugiej analizy *interim* przeżycia całkowitego były spójne z wynikami analizy pierwotnej. Mediana przeżycia była liczbowo większa wśród chorych z grupy ATEZO+nabPx niż u tych z grupy kontrolnej: odpowiednio 21,0 (95% CI: 19,0; 22,6) i 18,7 (95% CI: 16,9; 20,3) miesiąca. Różnica ta nadal nie była istotna statystycznie: HR = 0,86 (95% CI: 0,72; 1,02). Podane zostały również odsetki 2-letniego przeżycia całkowitego: 42,4% (95% CI: 37,3; 47,4) i 38,7% (95% CI: 33,7; 43,6) odpowiednio w grupach ATEZO+nabPx i PBO+nabPx.

W analizie końcowej również uzyskano spójne wyniki z poprzednimi analizami. Mediana OS wyniosła, podobnie jak w drugiej analizie *interim*, 21,0 (95% CI: 19,0; 23,4) miesięcy w grupie ATEZO+nabPx i 18,7 (95% CI: 16,9; 20,8) miesięcy w grupie PBO+nabPx. Również w tym wypadku nie uzyskano istotnej statystycznie różnicy przeżycia: HR = 0,87 (95% CI: 0,75; 1,02), $p = 0,077$. Prawdopodobieństwo 36-miesięcznego przeżycia w grupie ATEZO+nabPx wyniosło 28,1% (95% CI: 23,8; 32,4), a w grupie PBO+nabPx 24,9% (95% CI: 20,8; 29,0).

5.4.2.2 Analiza w populacji PD-L1

Analiza wstępna (*interim*) danych dotyczących OS w populacji PD-L1 zostały przedstawione w tabeli poniżej. Wyniki mają charakter nieformalny, gdyż zgodnie z protokołem nie uzyskano istotności OS w populacji ITT, co było warunkiem oceny istotności w podgrupie PD-L1.

Tabela 24. Przeżycie całkowite (OS) w populacji PD-L1 (+); ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx; badanie *IM-passion130* (Schmid 2018, Schmid 2020, Emens 2021).

Publikacja	ATEZO+nabPx			PBO+nabPx			HR (95% CI)
	N	n (%)	mediana (95% CI)	N	n (%)	mediana (95% CI)	
Schmid 2018 (pierwsza analiza <i>interim</i>)	185	64 (34,6%)	25,0 (22,6; NO)	184	88 (47,8%)	15,5 (13,1; 19,4)	0,62 (0,45; 0,86)
Schmid 2020 (druga analiza <i>interim</i>)	185	94 (51%)	25,0 (19,6; 30,7)	184	110 (60%)	18,0 (13,6; 20,1)	0,71 (0,54; 0,94)
Emens 2021 (analiza końcowa)	185	120 (65%)	25,4 (19,6; 30,7)	184	139 (76%)	17,9 (13,6; 20,3)	0,67 (0,53; 0,86)

W obrębie wyróżnionej grupy PD-L1 (+) w analizie pierwotnej mediana przeżycia całkowitego w grupie interwencji była dłuższa w porównaniu do grupy kontrolnej: 25,0 (95% CI: 22,6; NO) vs 15,5 (95% CI: 13,1; 19,4). Prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu było istotnie niższe w grupie otrzymującej ATEZO+nabPx w porównaniu do chorych leczonych PBO+nabPx: HR = 0,62 (95% CI: 0,45; 0,86). Prezentowane przedziały ufności wskazują na istotność statystyczną wyniku. Różnica ta była większa niż w obrębie całej populacji ITT. Autorzy podali również prawdopodobieństwo 1-rocznego przeżycia całkowitego wśród chorych w podgrupie PD-L1 (+). Odsetki jednorocznego OS wynosiły 53,5% (95% CI: 42,3; 64,6) w grupie ATEZO+nabPx oraz 36,6 % (95% CI: 26,4; 46,7) w grupie PBO+nabPx.

Wyniki drugiej analizy *interim* OS w podgrupie PD-L1 (+) były w dużej części zgodne z analizą pierwotną. Mediana przeżycia była większa w grupie ATEZO+nabPx niż w grupie PBO+nabPx: 25,0 (95% CI: 19,6; 30,7) vs 18,0 (95% CI: 13,6; 20,1) miesięcy. Prawdopodobieństwo zgonu było istotnie niższe w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej: HR = 0,71 (95% CI: 0,54; 0,93). Podane zostały również odsetki 2-letniego przeżycia całkowitego w podgrupie PD-L1 (+), w grupie ATEZO+nabPx było to 50,7% (95% CI: 42,9; 58,5), a w grupie PBO+nabPx 36,9% (95% CI: 29,0; 44,9).

Również w analizie końcowej uzyskano spójne wyniki z poprzednimi analizami – w grupie ATEZO+nabPx mediana OS była większa niż w grupie PBO+nabPx: 25,4 (95% CI: 19,6; 30,7) vs 17,9 (95% CI: 13,6; 20,3) miesięcy. Prawdopodobieństwo zgonu było mniejsze u chorych otrzymujących ATEZO+nabPx niż u chorych w grupie kontrolnej: HR = 0,67 (95% CI: 0,53; 0,86). Prawdopodobieństwo 36-miesięcznego przeżycia w grupie ATEZO+nabPx wyniosło 35,8% (95% CI: 28,8; 42,9), a w grupie PBO+nabPx 22,2% (95% CI: 15,9; 28,5). Autorzy wykonali również dodatkową analizę *post-hoc*, w której oceniano OS w modelu skorygowanym o długo żyjących pacjentów („*cure rate model*”) – odsetek pacjentów pozostających przy życiu w grupie ATEZO+nabPx wyniósł 17,6% (95% CI: 6,8%; 38,3%), a w grupie kontrolnej 9,1% (95% CI: 2,5%; 28,1%).

5.4.2.3 Analiza w populacji CPS ≥ 1 i CPS ≥ 10

Uzyskane wyniki dotyczące przeżycia całkowitego w populacji pacjentów CPS ≥ 1 i CPS ≥ 10 zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 25. Przeżycie całkowite (OS) w populacji CPS ≥ 1 i CPS ≥ 10 ; ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx; badanie *IMpassion130* (Rugo 2021).

Publikacja	ATEZO+nabPx			PBO+nabPx			HR (95% CI)
	N	n (%)	mediana (95% CI)	N	n (%)	mediana (95% CI)	
<i>Rugo 2021</i> (analiza w populacji CPS ≥ 1)	247	bd.	21,6	250	bd.	19,2	0,78 (0,62; 0,99)
<i>Rugo 2021</i> (analiza w populacji CPS ≥ 10)	bd.	bd.	22,0	bd.	bd.	18,7	0,77 (0,57; 1,03)

Mediany OS u chorych z populacji CPS ≥ 1 wyniosły 21,6 vs 19,2 miesiące, odpowiednio w grupach ATEZO+nabPx i PBO+nabPx, a w populacji CPS ≥ 10 – 22,0 vs 18,7 miesiące. Wyniki były spójne z tymi uzyskanymi w populacji ITT. W obydwu podgrupach oszacowane ryzyko zgonu było mniejsze u chorych otrzymujących atezolizumab w porównaniu do placebo (obydwa w skojarzeniu z nab-paklitakselem) – w populacji CPS ≥ 1 HR = 0,78 (95% CI: 0,62; 0,99), a w populacji CPS ≥ 10 HR = 0,77 (95% CI: 0,57; 1,03) – w tym drugim przypadku wyniki były zbliżone, ale nie przekroczyły progu znamienności statystycznej w tej licznie mniejszej podgrupie.

5.4.2.4 Analiza w subpopulacjach względem charakterystyk wyjściowych; populacja ITT

W badaniu *IMpassion130* przedstawiono również wyniki oceny OS w podgrupach wyróżnionych na podstawie charakterystyk wyjściowych pacjentów.

Tabela 26. Przeżycie całkowite (OS) w subpopulacjach pacjentów względem charakterystyk wyjściowych; populacja ITT; ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx; badanie *IMpassion130* (Emens 2021).

Charakterystyka	ATEZO-nabPx		PBO-nabPx		HR (95% CI)	
	N	mediana OS [mies.]	N	mediana OS [mies.]		
Ogółem	451	21,0	451	18,7	0,88 (0,76; 1,03)	
Status PD-L1	dotadni	185	25,4	184	17,9	0,69 (0,54; 0,88)
	ujemny	266	19,7	267	19,7	1,05 (0,87; 1,28)
Wiek [lata]	18-40	63	16,8	51	13,1	0,77 (0,52; 1,15)
	41-64	284	21,1	285	20,0	0,88 (0,73; 1,07)
	≥ 65	104	22,6	115	19,6	0,92 (0,67; 1,26)
Rasa	biała	308	21,0	301	17,6	0,82 (0,69; 0,99)
	azjatycka	85	27,9	76	29,3	1,16 (0,79; 1,72)
	afro-amerykańska	26	18,5	32	15,7	0,85 (0,46; 1,59)
ECOG	0	256	25,0	270	22,7	0,84 (0,68; 1,03)

Charakterystyka		ATEZO-nabPx		PBO-nabPx		HR (95% CI)
		N	mediana OS [mies.]	N	mediana OS [mies.]	
	1	193	16,3	179	13,2	0,89 (0,71; 1,12)
Stadium choroby	miejscowo-zaawansowana	46	29,6	42	38,8	1,21 (0,67; 2,20)
	przerzutowa	404	20,4	408	17,9	0,86 (0,73; 1,01)
Liczba przerzutów	0-3	332	24,1	341	21,1	0,85 (0,71; 1,02)
	>3	118	12,7	108	12,1	0,94 (0,71; 1,25)
Przerzuty do mózgu	tak	30	14,3	31	16,2	1,16 (0,66; 2,04)
	nie	421	21,6	420	19,4	0,87 (0,74; 1,01)
Przerzuty do kości	tak	145	17,1	141	14,9	0,86 (0,67; 1,11)
	nie	306	22,6	310	20,5	0,88 (0,73; 1,06)
Przerzuty do wątroby	tak	126	14,0	118	12,1	0,82 (0,62; 1,07)
	nie	325	23,7	333	22,0	0,89 (0,74; 1,07)
Przerzuty do płuc	tak	227	17,8	242	17,4	0,95 (0,77; 1,17)
	nie	224	23,7	209	20,0	0,83 (0,66; 1,04)
Przerzuty do węzłów chłonnych	tak	33	34,4	23	34,7	0,77 (0,39; 1,51)
	nie	417	20,3	426	18,2	0,90 (0,77; 1,06)
Wcześniejsza CTH [^]	tak	284	21,4	286	20,0	0,94 (0,78; 1,13)
	nie	167	20,8	165	16,0	0,79 (0,62; 1,03)
Wcześniejsza terapia taksoidami	tak	231	20,5	230	20,1	0,94 (0,77; 1,16)
	nie	220	21,1	221	17,9	0,81 (0,65; 1,02)
Wcześniejsza terapia antracyklinami	tak	243	20,2	242	19,7	0,98 (0,80; 1,20)
	nie	208	22,0	209	18,0	0,79 (0,62; 0,99)

[^] chemioterapia neoadjuwantowa lub adjuwantowa.

Mediany OS wynosiły od 12,1 do 38,8 miesięcy. W prawie każdej z analizowanych podgrup mediana długości przeżycia całkowitego była dłuższa w grupie interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej, z wyjątkiem małych liczebnie podgrup chorych rasy azjatyckiej, chorych z chorobą wyjściowo miejscowo zaawansowaną i podgrupy chorych z przerzutami do mózgu (wyniki nieistotne statystycznie), a w podgrupie chorych z PD-L1 (-) – była taka sama w obu grupach – 19,7 miesiąca. Istotnie statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia zgonu odnotowano w następujących podgrupach chorych:

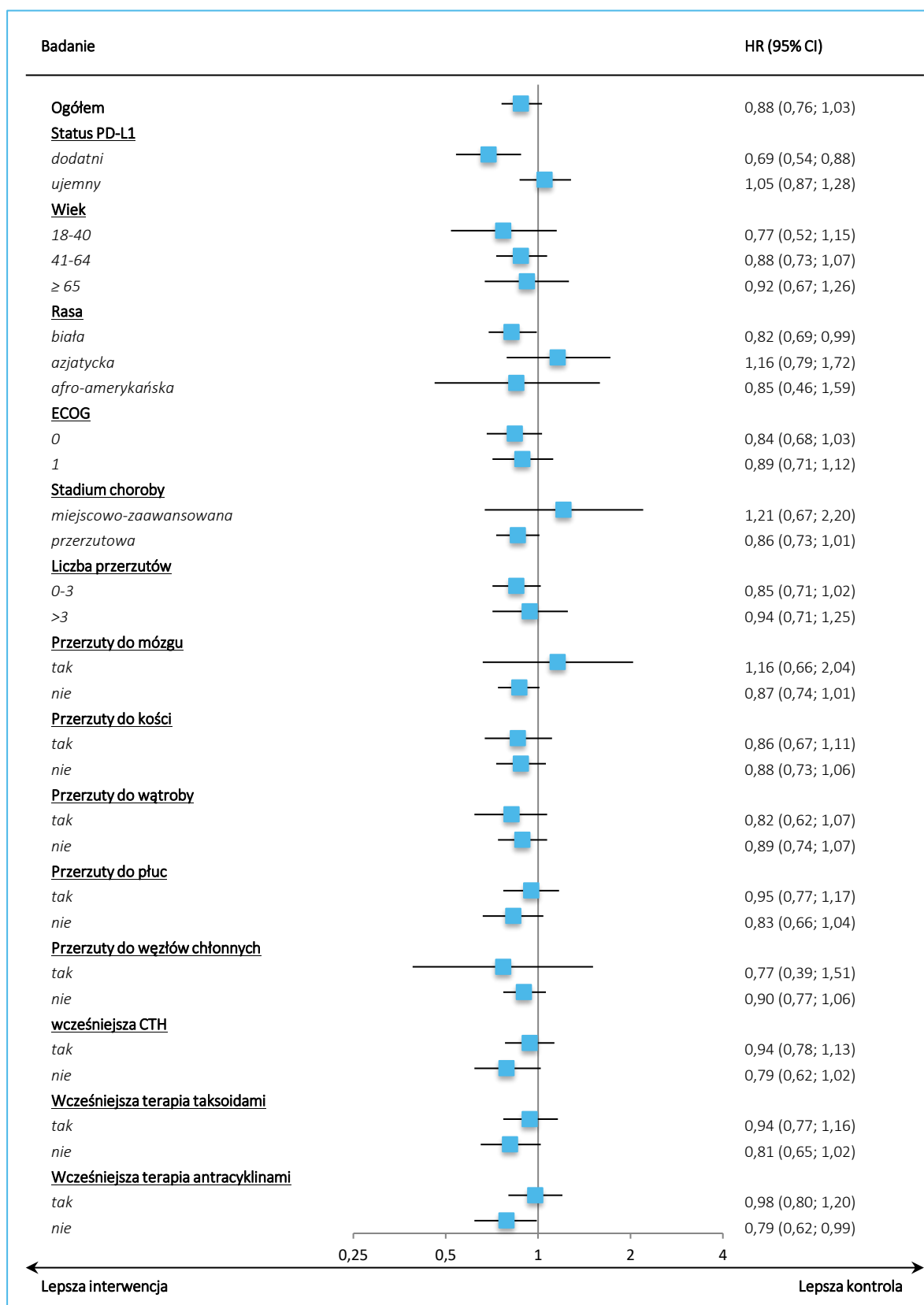
- dodatni status PD-L1: 25,4 vs 17,9 [mies.], HR = 0,69 (95% CI: 0,54; 0,88),
- rasa biała: 21,0 vs 17,6 [mies.], HR = 0,82 (95% CI: 0,69; 0,99),
- brak wcześniejszego leczenia antracyklinami: 22,0 vs 18,0 [mies.] HR = 0,79 (95% CI: 0,62; 0,99).

Uzyskane wyniki podsumowano na wykresie poniżej.

Tecentriq (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozsiajanego potrójnie ujemnego raka piersi

Wykres 5. Czas przeżycia całkowitego (OS) w subpopulacjach pacjentów względem charakterystyk wyjściowych; populacja ITT, badanie *IMpassion130* (Emens 2021).



5.4.2.5 Analiza w subpopulacji względem charakterystyk wyjściowych; populacja PD-L1 (+)

W badaniu *IMpassion130* przedstawiono również wyniki oceny OS w podgrupach wyróżnionych na podstawie charakterystyk wyjściowych pacjentów w podgrupie chorych z dodatnim statusem PD-L1.

Tabela 27. Przeżycie całkowite (OS) w subpopulacjach pacjentów względem charakterystyk wyjściowych; populacja PD-L1 (+); ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx; badanie *IMpassion130* (Emens 2021).

Charakterystyka	ATEZO-nabPx		PBO-nabPx		HR (95% CI)	
	N	mediana OS [mies.]	N	mediana OS [mies.]		
Ogółem	185	25,4	184	17,9	0,69 (0,54; 0,88)	
Wiek [lata]	18-40	31	15,3	24	13	0,66 (0,36; 1,19)
	41-64	111	26,3	117	19,2	0,70 (0,51; 0,96)
	≥ 65	43	30,7	43	18,7	0,67 (0,40; 1,13)
Rasa	biała	125	23,7	129	16	0,64 (0,48; 0,86)
	azjatycka	38	27,3	28	28	1,10 (0,60; 2,02)
	afro-amerykańska	9	NO	13	10	0,22 (0,06; 0,83)
ECOG	0	107	30	112	22,1	0,69 (0,50; 0,96)
	1	77	19,5	72	11,5	0,63 (0,44; 0,92)
Stadium choroby	miejscowo-zaawansowana	23	NO	24	33,8	0,66 (0,30; 1,47)
	przerzutowa	162	23,4	159	16	0,69 (0,53; 0,89)
Liczba przerzutów	0-3	149	30	140	20,1	0,70 (0,53; 0,93)
	>3	36	13,9	43	12,1	0,75 (0,46; 1,21)
Przerzuty do mózgu	tak	15	14,7	11	28,6	1,58 (0,61; 4,10)
	nie	170	27	173	17,7	0,64 (0,50; 0,83)
Przerzuty do kości	tak	54	19,1	49	11,5	0,49 (0,30; 0,77)
	nie	131	27,3	135	20,3	0,76 (0,56; 1,02)
Przerzuty do wątroby	tak	44	13,9	39	10,6	0,65 (0,40; 1,05)
	nie	141	29,6	145	19,9	0,68 (0,51; 0,91)
Przerzuty do płuc	tak	86	20	98	17,6	0,75 (0,53; 1,06)
	nie	99	28,2	86	18,7	0,65 (0,45; 0,92)
Przerzuty do węzłów chłonnych	tak	18	53,1	13	24,6	0,35 (0,14; 0,87)
	nie	167	23,4	170	17,6	0,74 (0,57; 0,96)
Wcześniejsza CTH [^]	tak	125	25	117	19,8	0,77 (0,57; 1,04)
	nie	60	27	67	14,9	0,54 (0,35; 0,83)

Charakterystyka		ATEZO-nabPx		PBO-nabPx		HR (95% CI)
		N	mediana OS [mies.]	N	mediana OS [mies.]	
Wcześniejsza terapia taksoidami	tak	96	23,5	94	19,8	0,83 (0,59; 1,15)
	nie	89	29,2	90	14,9	0,55 (0,38; 0,80)
Wcześniejsza terapia antracyklinami	tak	109	23,5	101	19,6	0,84 (0,61; 1,15)
	nie	76	30,7	83	14,9	0,52 (0,35; 0,78)

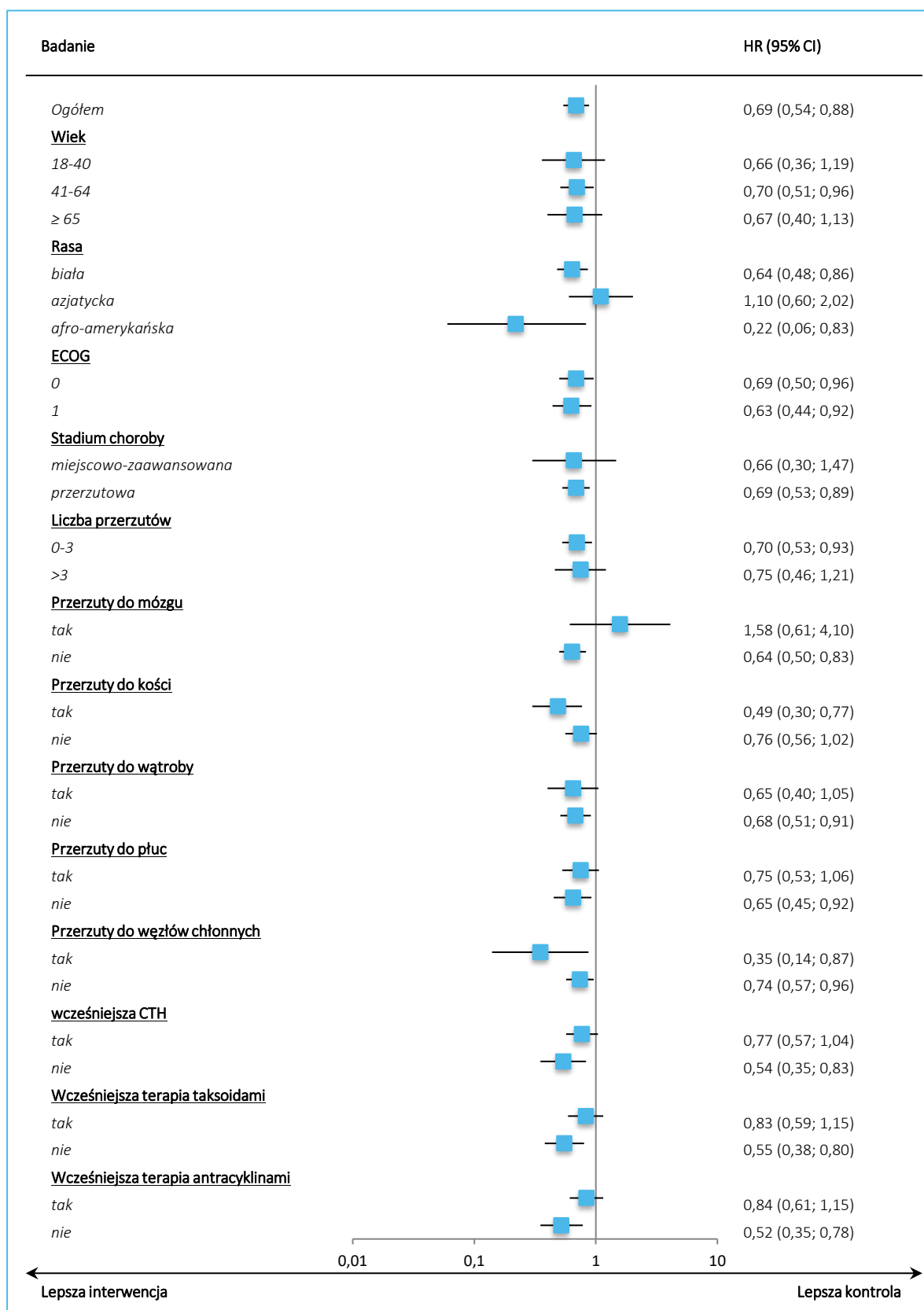
^ chemioterapia neoadjuwantowa lub adjuwantowa.

Mediany OS wynosiły od 10,6 do 53,1 miesięcy. W prawie każdej z analizowanych podgrup mediana długości przeżycia całkowitego była dłuższa w grupie interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej, z wyjątkiem małych liczebnie podgrup chorych rasy azjatyckiej i chorych z przerzutami do mózgu (wyniki nieistotne statystycznie). Ponad dwukrotnie mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu w grupie interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej zostało stwierdzone wśród chorych w podgrupach (ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx):

- rasa afro-amerykańska: nie osiągnięto vs 10 [mies.], HR = 0,22 (95% CI: 0,06; 0,83),
- obecne przerzuty do kości: 19,1 vs 11,5 [mies.], HR = 0,49 (95% CI: 0,30; 0,77),
- przerzuty do węzłów chłonnych: 53,1 vs 24,6 [mies.], HR = 0,35 (95% CI: 0,14; 0,87).

Uzyskane wyniki podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 6. Czas przeżycia całkowitego (OS) w subpopulacjach pacjentów względem charakterystyk wyjściowych; populacja PD-L1, badanie *IMpassion130* (Emens 2021).



Tecentriq (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

5.4.3 Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)

W badaniu *IMpassion130* obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. *Objective Response Rate*) została zdefiniowana jako odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie ocenianą wg kryteriów RECIST v1.1 – odpowiedź całkowita (CR, z ang. *complete response*), odpowiedź częściowa (PR, z ang. *partial response*), choroba stabilna (StD, z ang. *stable disease*) oraz progresja choroby (PD, z ang. *progressive disease*).

Ocenie odpowiedzi na leczenie zostali poddani jedynie pacjenci, którzy posiadali mierzalną zmianę na początku badania. Ocena guza była przeprowadzana przy pomocy kryteriów RECIST v1.1 co około 8 tygodni (± 1 tydzień) przez pierwsze 12 miesięcy, a następnie co 12 tygodni (± 1 tydzień) aż do progresji choroby lub przerwania leczenia.

Wyniki oceny odpowiedzi na leczenie pochodzą z okresu pierwszego odcięcia danych dla analizy, 17.04.2018 r. (publikacja Schmid 2018).

5.4.3.1 Analiza w populacji ITT

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy odpowiedzi na leczenie w populacji ITT.

Tabela 28. Odpowiedź na leczenie w populacji ITT; badanie *IMpassion130*; ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx (Schmid 2018).

Punkt końcowy	ATEZO+nabPx, n (%), (95% CI), N = 450	PBO+nabPx, n (%), (95% CI), N = 449	RB (95% CI)	RD (95% CI)
ORR	252 (56,0%) (51,3; 60,6)	206 (45,9%) (41,2; 50,6)	1,22 (1,07; 1,39) p = 0,0026	0,10 (0,04; 0,17) NNT = 10 (7; 28) p = 0,0023
CR	32 (7,1%) (4,9; 9,9)	7 (1,6%) (0,6; 3,2)	4,56 (2,03; 10,23) p = 0,0002	0,06 (0,03; 0,08) NNT = 19 (13; 35) p < 0,0001
PR	220 (48,9%) (44,2; 53,6)	199 (44,3%) (39,7; 49,1)	1,10 (0,96; 1,27) p = 0,1704	0,05 (-0,02; 0,11) p = 0,1693
StD	113 (25,1%) (21,2; 29,4)	119 (26,5%) (22,5; 30,8)	0,95 (0,76; 1,18) p = 0,6334	-0,01 (-0,07; 0,04) p = 0,6333
PD	69 (15,3%) (12,1; 19,0)	104 (23,2%) (19,3; 37,4)	0,66 (0,50; 0,87) p = 0,0033	-0,08 (-0,13; -0,03) NNT = 13 (8; 38) p = 0,0028

[^] wyniki nie były istotne statystycznie gdy $\alpha = 0,1\%$.

W badaniu *IMpassion130* obiektywną odpowiedź na leczenie ogółem uzyskało 56% chorych w grupie ATEZO+nabPx oraz 46% w grupie PBO+nabPx, a różnice pomiędzy analizowanymi grupami były istotne statystycznie RB = 1,22 (95% CI: 1,07; 1,39), p = 0,0026. Wskaźnik NNT wyniósł 10 (95% CI: 7; 28), co

oznacza, że lecząc 10 chorych terapią ATEZO+nabPx należy oczekiwać jednego dodatkowego przypadku obiektywnej odpowiedzi na leczenie. Autorzy publikacji przedstawili dodatkowo iloraz szansy uzyskania odpowiedzi na leczenie: była istotnie większa w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej, OR = 1,52 (95% CI: 1,16; 1,97), $p = 0,002$. Całkowita odpowiedź na leczenie była stwierdzona u 7,1% oraz 1,6% chorych odpowiednio w grupie ATEZO+nabPx i PBO+nabPx wskazując na istotnie bardziej korzystny efekt ocenianej interwencji, RB = 4,56 (95% CI: 2,03; 10,23), $p = 0,0002$, NNT = 19 (95% CI: 13; 35). Częściowa odpowiedź na leczenie była stwierdzona wśród 48,9% chorych w grupie ATEZO+nabPx oraz 44,3% w grupie PBO+nabPx, a różnice pomiędzy analizowanymi grupami nie osiągnęły istotności statystycznej, RB = 1,10 (95% CI: 0,96; 1,27), $p = 0,1704$. Autorzy podali, że w populacji ITT 16 (3,6%) pacjentów z grupy ATEZO+nabPx oraz 20 (4,5%) z grupy PBO+nabPx nie zostało poddanych ocenie odpowiedzi na leczenie.

5.4.3.2 Analiza w populacji PD-L1

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy odpowiedzi na leczenie w podgrupie chorych PD-L1 (+).

Tabela 29. Odpowiedź na leczenie w populacji PD-L1; badanie *IMpassion130*; ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx (*Schmid 2018*).

Punkt końcowy	ATEZO+nabPx, n (%), (95% CI), N = 185	PBO+nabPx, n (%), (95% CI), N = 183	RB (95% CI)	RD (95% CI)
ORR	109 (58,9%) (51,5; 66,1)	78 (42,6%) (35,4; 50,1)	1,38 (1,12; 1,70) $p = 0,0021$	0,16 (0,06; 0,26) NNT = 7 (4; 17) $p = 0,0015$
CR	19 (10,3%) (6,3; 15,6)	2 (1,1%) (0,1; 3,9)	9,40 (2,22; 39,77) $p = 0,0023$	0,09 (0,05; 0,14) NNT = 11 (8; 22) $p = 0,0001$
PR	90 (48,6%) (41,3; 56,1)	76 (41,5%) (34,3; 49,0)	1,17 (0,93; 1,47) $p = 0,1717$	0,07 (-0,03; 0,17) $p = 0,1689$
StD	38 (20,5%) (15,0; 27,1)	49 (26,8%) (20,5; 33,8)	0,77 (0,53; 1,11) $p = 0,1615$	-0,06 (-0,15; 0,02) $p = 0,1583$
PD	31 (16,8%) (11,7; 22,9)	46 (25,1%) (19,0; 32,1)	0,67 (0,44; 1,00) $p = 0,0509$	-0,08 (-0,17; 0,00) $p = 0,0472$

W badaniu *IMpassion130* w podgrupie chorych z dodatnim statusem PD-L1 obiektywną odpowiedź na leczenie stwierdzono u 58,9% chorych w grupie ATEZO+nabPx oraz 42,6% chorych w grupie PBO+nabPx, a różnice pomiędzy analizowanymi grupami były istotne statystycznie, RB = 1,38 (95% CI: 1,12; 1,70), $p = 0,0021$. Wskaźnik NNT wyniósł 7 (95% CI: 4; 17), co oznacza, że podając terapię ATEZO+nabPx 7 chorym należy oczekiwać jednego dodatkowego przypadku odpowiedzi na leczenie. Iloraz szans wystą-

pienia odpowiedzi na leczenie podany przez autorów był istotnie większy w grupie interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej, OR = 1,96 (95% CI: 1,29; 2,98), p = 0,002. Odpowiedź całkowitą (CR) zaobserwowano u 10,3% chorych z grupie ATEZO+nabPx oraz 1,1% w grupie PBO+nabPx. Różnice te były znamienne statystycznie i wskazywały na niemal 10-krotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie u pacjentów z grupy interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej, RB = 9,40 (95% CI: 2,22; 39,77), p 0,0023, NNT = 11 (95% CI: 8; 22). Częściową odpowiedź na leczenie zaobserwowano u 48,6% w grupie ATEZO+nabPx oraz 41,5% w grupie PBO+nabPx, jednak nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Autorzy podali, że w populacji PD-L1 7 (3,8%) pacjentów z grupy ATEZO+nabPx oraz 10 (5,5%) z grupy PBO+nabPx nie zostało poddanych ocenie odpowiedzi na leczenie.

5.4.4 Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR)

Definicja punktu końcowego DoR (z ang. *duration of response*) w badaniu *IMpassion130* dotyczyła czasu od pierwszej, udokumentowanej odpowiedzi na leczenie (CR lub PR) do progresji radiologicznej (w ocenie RECIST v1.1. wg badacza) lub zgonu niezależnie od przyczyny, w zależności od tego co pojawiło się pierwsze. Dane pacjentów, u których nie stwierdzono progresji choroby ani zgonu były cenzorowane w momencie ostatniej oceny. Wyniki oceny czasu trwania odpowiedzi na leczenie pochodzą z okresu pierwszego odcięcia danych dla analizy, 17.04.2018 r. (publikacja *Schmid 2018*).

5.4.4.1 Analiza w populacji ITT

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące czasu trwania odpowiedzi na leczenie w populacji ITT.

Tabela 30. Czas trwania odpowiedzi na leczenie w populacji ITT; ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx; badanie *IMpassion130* (*Schmid 2018*).

Punkt końcowy	ATEZO+nabPx, N = 252		PBO+nabPx, N = 206		HR (95% CI)
	n (%)	mediana (95% CI)	n (%)	mediana (95% CI)	
DoR [mies.]	174 (69,0%*) [^]	7,4 (6,9; 9,0)	154 (74,8%*) [^]	5,6 (5,5; 6,9)	0,78 (0,63; 0,98)
Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w momencie odcięcia danych (17.04.2018)	78 (31,0%)	–	52 (25,2%)	–	–

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] dane pozyskane z suplementu do publikacji *Schmid 2018*.

Wśród pacjentów, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie czas trwania odpowiedzi w grupie otrzymującej atezolizumab z nab-paklitakselem wynosił 7,4 (95% CI: 6,9; 9,0) miesiące w porównaniu do grupy otrzymującej placebo z nab-paklitakselem – 5,6 (95% CI: 5,5; 6,9) miesięcy. Różnice te były

znamiennie statystycznie, a ryzyko nawrotu choroby było o około 22% mniejsze po zastosowaniu interwencji: HR = 0,78 (95% CI: 0,63; 0,96). Autorzy podali również odsetki pacjentów z odpowiedzią na leczenie w momencie odcięcia danych (17.04.2018 r.), ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx: 31% vs 25,2%.

5.4.4.2 Analiza w populacji PD-L1

W tabeli poniżej zestawiono dane dotyczące czasu trwania odpowiedzi na leczenie w populacji pacjentów PD-L1 (+).

Tabela 31. Czas trwania odpowiedzi na leczenie w populacji PD-L1; ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx; badanie *IMpassion130* (Schmid 2018).

Punkt końcowy	ATEZO+nabPx, N = 109		PBO+nabPx, N = 78		HR (95% CI)
	n (%)	mediana (95% CI)	n (%)	mediana (95% CI)	
DoR [mies.]	70 (64,2%*) [^]	8,5 (7,3; 9,7)	59 (75,6%*) [^]	5,5 (3,7; 7,1)	0,60 (0,43; 0,86)
Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w momencie odcięcia danych (17.04.2018)	39 (35,8%)	–	19 (24,4%)	–	–

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] dane pozyskane z suplementu do publikacji Schmid 2018.

Wśród pacjentów, u których stwierdzono dodatni status PD-L1 oraz zaobserwowano odpowiedź na leczenie mediana czasu trwania odpowiedzi w grupie otrzymującej ATEZO+nabPx wyniosła 8,5 (95% CI: 7,3; 9,7) miesiące a w grupie PBO+nabPx wyniosła 5,5 (95% CI: 3,7; 7,1) miesiąca. Różnice pomiędzy analizowanymi grupami osiągnęły istotność statystyczną, a ryzyko wystąpienia nawrotu choroby było znamiennie mniejsze wśród chorych w grupie interwencji, HR = 0,60 (95% CI: 0,43; 0,86). Autorzy podali również odsetki pacjentów z odpowiedzią na leczenie w momencie odcięcia danych (17.04.2018 r.), ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx: 35,8% vs 24,4%.

5.4.5 Punkty końcowe oceniane przez pacjenta (PROs)

W badaniu *IMpassion130* analizowano punkt końcowy PROs (z ang. *patient-reported outcomes*), który oceniano za pomocą parametru TTD (z ang. *time to deterioration*) – czasu do pogorszenia objawów klinicznych – za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30. TTD zdefiniowano jako czas do zmniejszenia wyniku w podskali arkusza EORTC QLQ-C30 dotyczącej ogólnego stanu zdrowia/jakości życia związanej ze zdrowiem o co najmniej 10 punktów w stosunku do wyniku oceny początkowej (różnica ta stanowi przyjętą definicję minimalnej różnicy istotnej klinicznie). Dane te przedstawiono w publikacji Adams 2020 oraz w Emens 2021 zaktualizowane wyniki.

Odsetek pacjentów, którzy wykonali ocenę PROs był wysoki w obu grupach przez cały okres obserwacji. Na początku badania 92% chorych z grupy ATEZO+nabPx oraz z grupy PBO+nabPx wypełniło kwestionariusz EORTC QLQ-C30. Odsetek ten pozostawał na poziomie > 80% w obydwu ramionach do 20 cyklu, zarówno w populacji ITT jak i PD-L1 (+). Odsetek chorych wykonujących ocenę PROs w trakcie okresu obserwacji wynosił od 17% do 41%. Dla modułu raka piersi EORTC QLQ-BR23 początkowa *compliance* [przestrzeganie zalecanego schematu] wyniosła 89% w grupie ATEZO+nabPx i 88% w grupie PBO+nabPx. Odsetek chorych wykonujących ocenę do 20 cyklu był podobny i wynosił > 80%, a *adherence* [przestrzeganie zaleceń lekarskich] w okresie obserwacji wynosiła 17% do 41%. W trakcie oceny podczas leczenia do 7 cyklu, $\geq 50\%$ pacjentów z populacji ITT i PD-L1 (+) kontynuowała leczenia.

5.4.5.1 Analiza w populacji ITT

Wyniki analizy punktów końcowych ocenianych przez pacjenta w populacji ITT zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 32. Czas do pogorszenia (TTD) HRQoL i funkcjonowania w populacji ITT; ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx; badanie *IMpassion130* (Adams 2020, Emens 2021).

Oceniany parametr	Źródło danych	ATEZO+nabPx			PBO+nabPx			HR (95% CI)	
		N	średnia wartość początkowa (SD)	mediana [mies.]	N	średnia wartość początkowa (SD)	mediana [mies.]		
HRQoL, TTD	Adams 2020	403	66 (23)	8,3	397	68 (23)	8,0	0,97 (0,80; 1,18), p = 0,77	
	Emens 2021	406	bd.	8,18	400	bd.	7,98	0,98 (0,81; 1,18), p = 0,8078	
funkcjonowanie fizyczne	Adams 2020	403	80 (21)	6,1	397	79 (21)	7,4	1,04 (0,86; 1,26), p = 0,69	
	Emens 2021	406	bd.	6,11	400	bd.	7,39	1,05 (0,87; 1,26), p = 0,6194	
Funkcjonowanie, TTD	rola społeczna	Adams 2020	403	73 (31)	5,9	397	71 (31)	6,8	1,01 (0,83; 1,22), p = 0,93
	Emens 2021	406	bd.	5,62	400	bd.	6,77	1,00 (0,83; 1,20), p = 0,9855	
funkcje poznawcze	Adams 2020	403	83 (20)	9,0	397	83 (22)	7,5	0,93 (0,76; 1,14), p = 0,49	
	Emens 2021	406	bd.	8,80	400	bd.	7,52	0,90 (0,75; 1,10), p = 0,3083	

Średnie wyniki oceny początkowej w obu grupach były podobne w zakresie oceny HRQoL (66 vs 68, odpowiednio ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx), funkcjonowania fizycznego (80 vs 79), roli społecznej (73 vs 71) i funkcji poznawczych (83 vs 83).

W zakresie oceny jakości życia związanej ze zdrowiem nie wykazano istotnych różnic w medianie TTD między grupami, HR = 0,97 (95% CI: 0,80; 1,18), p = 0,77. W zaktualizowanej analizie potwierdzono uzyskane wyniki, HR = 0,98 (95% CI: 0,81; 1,18), p = 0,8078.

Autorzy podali również wyniki analizy eksploracyjnej, w której nie wykazano różnicy między grupami w medianie TTD w zakresie oceny funkcjonowania fizycznego, HR = 1,04 (95% Ci: 0,86; 1,26), p = 0,69, roli społecznej, HR = 1,01 (95% CI: 0,83; 1,22), p = 0,93 oraz funkcjach poznawczych, HR = 0,93 (95% CI: 0,76; 1,14), p = 0,49. Wyżej wymienione wyniki oceny HRQoL oraz objawy związane z leczeniem były stabilne w czasie trwania terapii. W czasie leczenia nie stwierdzono klinicznie istotnego pogorszenia HRQoL oraz poszczególnych składowych oceny funkcjonowania (zmniejszenie punktacji o ≥ 10 punktów w stosunku do wartości początkowej w ≥ 2 kolejnych cyklach), chociaż zaobserwowano pogorszenie HRQoL w trakcie całego okresu obserwacji.

Tabela 33. Ocena objawów związanych z chorobą w populacji ITT; ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx; badanie *IMpassion130* (Adams 2020).

Oceniany parametr	ATEZO+nabPx, N = 403		PBO+nabPx, N = 397		Ocena istotności statystycznej
	średnia wartość początkowa (SD)	Średnia zmiana w 7 cyklu (SD)	średnia wartość początkowa (SD)	Średnia zmiana w 7 cyklu (SD)	
Zmęczenie	33,0 (25,2)	4,6 (26,2)	35,0 (26,5)	5,8 (25,1)	NS
Biegunka	5,5 (14,4)	5,3 (20,3)	5,5 (15,3)	4,8 (20,1)	NS
Nudności i wymioty	8,7 (18,7)	0,9 (19,1)	7,5 (16,6)	2,2 (16,0)	NS

Średnie zmiany punktacji oceniającej nasilenie objawów były porównywalne w obydwu grupach w populacji ITT. W trakcie oceny w czasie leczenia do 7 cyklu nie stwierdzono istotnego klinicznie pogorszenia objawów (zwiększenie punktacji o ≥ 10 punktów w stosunku do wartości początkowej w ≥ 2 kolejnych cyklach) w żadnej z grup.

5.4.5.2 Analiza w populacji PD-L1

W tabeli poniżej zebrano wyniki oceny punktów końcowych ocenianych przez pacjenta w populacji PD-L1 (+).

Tabela 34. Czas do pogorszenia (TTD) HRQoL i funkcjonowania w populacji PD-L1 (+); ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx; badanie *IMpassion130* (Adams 2020, Emens 2021).

Oceniany parametr	Źródło danych	ATEZO+nabPx			PBO+nabPx			HR (95% CI)
		N	średnia wartość początkowa (SD)	mediana [mies.]	N	średnia wartość początkowa (SD)	mediana [mies.]	
HRQoL, TTD	<i>Adams 2020</i>	164	68 (23)	8,2	158	65 (24)	6,4	0,94 (0,69; 1,28), p = 0,71
	<i>Emens 2021</i>	167	bd.	7,56	160	bd.	6,41	0,98 (0,73; 1,31), p = 0,8879
funkcjonowanie fizyczne	<i>Adams 2020</i>	164	83 (18)	6,0	158	79 (21)	7,4	1,02 (0,76; 1,37), p = 0,91
	<i>Emens 2021</i>	167	bd.	6,01	160	bd.	7,39	1,01 (0,76; 1,34), p = 0,9391
Funkcjonowanie, TTD	<i>Adams 2020</i>	164	74 (31)	6,8	158	72 (31)	4,9	0,77 (0,57; 1,04), p = 0,09
	<i>Emens 2021</i>	167	bd.	6,51	160	bd.	4,86	0,80 (0,60; 1,06), p = 0,1203
funkcje poznawcze	<i>Adams 2020</i>	164	83 (21)	7,9	158	82 (23)	7,3	0,95 (0,69; 1,29), p = 0,73
	<i>Emens 2021</i>	167	bd.	7,66	160	bd.	6,80	0,89 (0,66; 1,20), p = 0,4524

Średnie wyniki oceny początkowej w obu grupach były podobne w zakresie oceny HRQoL (68 vs 65, odpowiednio ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx), funkcjonowania fizycznego (83 vs 79), roli społecznej (74 vs 72) i funkcji poznawczych (83 vs 82).

W zakresie oceny jakości życia związanej ze zdrowiem w populacji PD-L1, podobnie jak w populacji ITT, nie wykazano istotnych statystycznie różnic w medianie TTD między grupami, HR = 0,94 (95% CI: 0,69; 1,28), p = 0,71. W zaktualizowanej analizie potwierdzono uzyskane wyniki, HR = 0,98 (95% CI: 0,73; 1,31), p = 0,8879.

Wyniki analizy eksploracyjnej w podgrupie PD-L1 (+) również były zbliżone do tych w populacji ITT. Podobne między grupami interwencji i kontrolną były mediany TTD w zakresie oceny funkcjonowania fizycznego, HR = 1,02 (95% CI: 0,76; 1,37), p = 0,91, w ocenie funkcjonowania społecznego, HR = 0,77 (95% CI: 0,57; 1,04), p = 0,09, oraz w ocenie funkcji poznawczych, HR = 0,95 (95% CI: 0,69; 1,29), p = 0,73.

Tabela 35. Ocena objawów związanych z chorobą w populacji PD-L1 (+); ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx; badanie *IMpassion130* (Adams 2020).

Oceniany parametr	ATEZO+nabPx, N = 164		PBO+nabPx, N = 158		Ocena istotności statystycznej
	średnia wartość początkowa (SD)	Średnia zmiana w 7 cyklu (SD)	średnia wartość początkowa (SD)	Średnia zmiana w 7 cyklu (SD)	
Zmęczenie	31,4 (24,3)	7,0 (25,5)	33,2 (26,7)	8,0 (27,1)	NS
Biegunka	4,7 (14,3)	8,7 (19,7)	4,4 (12,0)	2,2 (19,3)	NS
Nudności i wymioty	7,5 (16,3)	2,9 (18,9)	7,0 (16,6)	3,6 (14,8)	NS

Średnie zmiany punktacji oceniającej nasilenie objawów były porównywalne w obydwu grupach w populacji PD-L1 (+). W trakcie oceny w czasie leczenia do 7 cyklu nie stwierdzono istotnego klinicznie pogorszenia objawów (zwiększenie punktacji o ≥ 10 punktów w stosunku do wartości początkowej w ≥ 2 kolejnych cyklach) w żadnej z grup.

5.5 Bezpieczeństwo

W analizie bezpieczeństwa w badaniu *IMpassion130* przedstawiono wyniki z najdłuższego okresu obserwacji (odcięcie danych: 14.04.2020 r.), publikacja *Emens 2021*. Wyniki oceny bezpieczeństwa z pierwszej analizy *interim* (odcięcie danych: 17.04.2018 r., publikacja *Schmid 2018*) przedstawiono w załączniku (rozdział 14.5).

5.5.1 Poszczególne AEs

W badaniu *IMpassion130* przedstawiono informacje dotyczące częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych ogółem. Wyniki poniżej dotyczą zdarzeń niepożądanych niezależnie od stopnia nasilenia i zostały przedstawione w podziale na poszczególne kategorie wg klasyfikacji MedDra od najczęściej do najrzadziej zgłaszanych. Wyniki istotne statystycznie zaznaczono pogrubionym drukiem.

Tabela 36. Poszczególne AEs; ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx; badanie *IMpassion130* (*Emens 2021*).

Klasyfikacja wg MedDra	AEs	ATEZO+nabPx, n/N (%)	PBO+nabPx, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	AEs ogółem	457/460 (99,3%)	421/430 (97,9%)	1,01 (1,00; 1,03) p = 0,0678	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,0667
	łyśnienie	263/460 (57,2%)	247/430 (57,4%)	1,00 (0,89; 1,11) p = 0,9356	0,00 (-0,07; 0,06) p = 0,9356
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka	84/460 (18,3%)	71/430 (16,5%)	1,11 (0,83; 1,47) p = 0,4921	0,02 (-0,03; 0,07) p = 0,4910
	świąd	73/460 (15,9%)	45/430 (10,5%)	1,52 (1,07; 2,15) p = 0,0188	0,05 (0,01; 0,10), NNH = 19 (11; 102) p = 0,0165
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie	216/460 (47,0%)	194/430 (45,1%)	1,04 (0,90; 1,20) p = 0,5824	0,02 (-0,05; 0,08) p = 0,5820
	gorączka	93/460 (20,2%)	46/430 (10,7%)	1,89 (1,36; 2,62) p = 0,0001	0,10 (0,05; 0,14), NNH = 11 (8; 21) p < 0,0001
	ból pleców	74/460 (16,1%)	58/430 (13,5%)	1,19 (0,87; 1,64) p = 0,2769	0,03 (-0,02; 0,07) p = 0,2742
	obrzęki obwodowe	73/460 (15,9%)	68/430 (15,8%)	1,00 (0,74; 1,36) p = 0,9819	0,00 (-0,05; 0,05) p = 0,9819
	astenia	60/460 (13,0%)	51/430 (11,9%)	1,10 (0,78; 1,56) p = 0,5938	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,5929
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	215/460 (46,7%)	165/430 (38,4%)	1,22 (1,04; 1,42) p = 0,0123	0,08 (0,02; 0,15), NNH = 12 (7; 53) p = 0,0113
	biegunka	151/460 (32,8%)	149/430 (34,7%)	0,95 (0,79; 1,14) p = 0,5648	-0,02 (-0,08; 0,04) p = 0,5650

Klasyfikacja wg MedDRA	AEs	ATEZO+nabPx, n/N (%)	PBO+nabPx, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	zaparcia	117/460 (25,4%)	108/430 (25,1%)	1,01 (0,81; 1,27) p = 0,9130	0,00 (-0,05; 0,06) p = 0,9130
	wymioty	92/460 (20,0%)	75/430 (17,4%)	1,15 (0,87; 1,51) p = 0,3296	0,03 (-0,03; 0,08) p = 0,3276
	ból brzucha	53/460 (11,5%)	53/430 (12,3%)	0,93 (0,65; 1,34) p = 0,7114	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,7117
	niedokrwistość	130/460 (28,3%)	116/430 (27,0%)	1,05 (0,85; 1,30) p = 0,6688	0,01 (-0,05; 0,07) p = 0,6684
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	zmniejszenie liczby neutrofilii	57/460 (12,4%)	49/430 (11,4%)	1,09 (0,76; 1,56) p = 0,6469	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,6462
	neutropenia	102/460 (22,2%)	65/430 (15,1%)	1,47 (1,11; 1,94) p = 0,0077	0,07 (0,02; 0,12), NNH = 15 (9; 51) p = 0,0065
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	kaszel	126/460 (27,4%)	80/430 (18,6%)	1,47 (1,15; 1,89) p = 0,0022	0,09 (0,03; 0,14), NNH = 12 (8; 31) p = 0,0017
	duszność	75/460 (16,3%)	62/430 (14,4%)	1,13 (0,83; 1,54) p = 0,4366	0,02 (-0,03; 0,07) p = 0,4351
	ból głowy	116/460 (25,2%)	93/430 (21,6%)	1,17 (0,92; 1,48) p = 0,2080	0,04 (-0,02; 0,09) p = 0,2056
	neuropatia obwodowa	100/460 (21,7%)	97/430 (22,6%)	0,96 (0,75; 1,23) p = 0,7687	-0,01 (-0,06; 0,05) p = 0,7688
Zaburzenia układu nerwowego	obwodowa neuropatia czuciowa	75/460 (16,3%)	52/430 (12,1%)	1,35 (0,97; 1,87) p = 0,0745	0,04 (0,00; 0,09) p = 0,0710
	zawroty głowy	69/460 (15,0%)	43/430 (10,0%)	1,50 (1,05; 2,14) p = 0,0262	0,05 (0,01; 0,09), NNH = 20 (11; 148) p = 0,0234
	zaburzenia smaku	52/460 (11,3%)	44/430 (10,2%)	1,10 (0,76; 1,61) p = 0,6068	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,6059
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszenie apetytu	92/460 (20,0%)	80/430 (18,6%)	1,08 (0,82; 1,41) p = 0,5986	0,01 (-0,04; 0,07) p = 0,5979
	ból stawów	89/460 (19,3%)	70/430 (16,3%)	1,19 (0,89; 1,58) p = 0,2336	0,03 (-0,02; 0,08) p = 0,2309
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból mięśni	71/460 (15,4%)	67/430 (15,6%)	0,99 (0,73; 1,35) p = 0,9518	0,00 (-0,05; 0,05) p = 0,9519
	ból kończyn	55/460 (12,0%)	42/430 (9,8%)	1,22 (0,84; 1,79) p = 0,2963	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,2932
Zaburzenia endokrynologiczne	niedoczynność tarczycy	66/460 (14,3%)	15/430 (3,5%)	4,11 (2,38; 7,09) p < 0,0001	0,11 (0,07; 0,15), NNH = 10 (7; 14) p < 0,0001
Badania diagnostyczne	wzrost aktywności ALT	54/460 (11,7%)	38/430 (8,8%)	1,33 (0,90; 1,97) p = 0,1574	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1531

Tecentriq (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozsiaanego potrójnie ujemnego raka piersi

Klasyfikacja wg MedDRA	AEs	ATEZO+nabPx, n/N (%)	PBO+nabPx, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	wzrost aktywności AST	50/460 (10,9%)	42/430 (9,8%)	1,11 (0,75; 1,64) p = 0,5897	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,5888
	hipokaliemia	30/460 (6,5%)	10/430 (2,3%)	2,80 (1,39; 5,67) p = 0,0041	0,04 (0,02; 0,07), NNH = 24 (15; 66) p = 0,0021
Zaburzenia psychiczne	bezsenność	54/460 (11,7%)	52/430 (12,1%)	0,97 (0,68; 1,39) p = 0,8706	0,00 (-0,05; 0,04) p = 0,8707
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenie dróg moczowych	60/460 (13,0%)	43/430 (10,0%)	1,30 (0,90; 1,89) p = 0,1580	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1540
	zakażenie górnych dróg oddechowych	55/460 (12,0%)	38/430 (8,8%)	1,35 (0,91; 2,00) p = 0,1306	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1263
	zapalenie nosogardzieli	52/460 (11,3%)	36/430 (8,4%)	1,35 (0,90; 2,02) p = 0,1453	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1408
	zapalenie jamy ustnej	49/460 (10,7%)	21/430 (4,9%)	2,18 (1,33; 3,57) p = 0,0020	0,06 (0,02; 0,09), NNH = 18 (11; 44) p = 0,0012
	zapalenie płuc (<i>Pneumonia</i>)	32/460 (7,0%)	10/430 (2,3%)	2,99 (1,49; 6,01) p = 0,0021	0,05 (0,02; 0,07), NNH = 22 (14; 53) p = 0,0009
Zaburzenia naczyniowe	nadciśnienie tętnicze	25/460 (5,4%)	23/430 (5,3%)	1,02 (0,59; 1,76) p = 0,9548	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9548

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *IMpassion130* jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane odnotowano u ponad 99% chorych w grupie interwencji oraz u prawie 98% w grupie kontrolnej. Najczęściej obserwowano zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx) w postaci łysienia (57,2% vs 57,4%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu w postaci zmęczenia (47,0% vs 45,1%) oraz zaburzenia żołądka i jelit w postaci nudności (46,7% vs 38,4%), ale tylko w przypadku tych ostatnich częstość była istotnie wyższa w grupie atezolizumabu, RR = 1,22 (95% CI: 1,04; 1,42), p = 0,0123; NNH = 12 (95% CI: 7; 53). Znamienne częściej w grupie ATEZO+nabPx w porównaniu do grupy kontrolnej występowały także:

- Świąd: 15,9% vs 10,5%, RR = 1,52 (95% CI: 1,07; 2,15), p = 0,0188, NNH = 19 (95% CI: 11; 102),
- Gorączka: 20,2% vs 10,7%, RR = 1,89 (95% CI: 1,36; 2,62), p = 0,0001, NNH = 11 (95% CI: 8; 21),
- Neutropenia: 22,2% vs 15,1%, RR = 1,47 (95% CI: 1,11; 1,94), p = 0,0077, NNH = 15 (95% CI: 9; 51),
- Kaszel: 27,4% vs 18,6%, RR = 1,47 (95% CI: 1,15; 1,89), p = 0,0022, NNH = 12 (95% CI: 8; 31),
- Zawroty głowy: 15,0% vs 10,0%, RR = 1,50 (95% CI: 1,05; 2,14), p = 0,0262, NNH = 20 (95% CI: 11; 148),

- Niedoczynność tarczycy: 14,3% vs 3,5%, RR = 4,11 (95% CI: 2,38; 7,09), p < 0,0001, NNH = 10 (95% CI: 7; 14),
- Hipokaliemia: 6,5% vs 2,3%, RR = 2,80 (95% CI: 1,39; 5,67), p = 0,0041, NNH = 24 (95% CI: 15; 66),
- Zapalenie jamy ustnej: 10,7% vs 4,9%, RR = 2,18 (95% CI: 1,33; 3,57), p = 0,0020, NNH = 18 (95% CI: 11; 44),
- Zapalenie płuc: 7,0% vs 2,3%, RR = 2,99 (95% CI: 1,49; 6,01), p = 0,0021, NNH = 22 (95% CI: 14; 53).

Przeciwnie, nieco rzadsze występowanie wśród pacjentów w grupie ATEZO+nabPx w porównaniu do grupy PBO+nabPx, zaobserwowano dla łysienia (57,2% vs 57,4%), biegunki (32,8% vs 34,7%), bólu brzucha (11,5% vs 12,3%), neuropatii obwodowej (21,7% vs 22,6%), bólów mięśniowych (15,4% vs 15,6%) oraz bezsenności (11,7% vs 12,1%). Różnice częstości pomiędzy analizowanymi grupami nie były jednak istotne statystycznie.

5.5.2 AEs 3. lub 4. stopnia

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia nasilenia. Wyniki poniżej zostały przedstawione w podziale na poszczególne kategorie wg klasyfikacji MedDRa od najczęściej do najrzadziej zgłaszanych. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 37. AEs 3. lub 4. stopnia; ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx; badanie *IMpassion130* (Emens 2021).

Klasyfikacja wg MedDRa	AEs	ATEZO+nabPx, n/N (%)	PBO+nabPx, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	AEs ogółem	230/460 (50,0%)	181/430 (42,1%)	1,19 (1,03; 1,37) p = 0,0189	0,08 (0,01; 0,14), NNH = 13 (7; 73) p = 0,0176
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	łysienie	2/460 (0,4%)	1/430 (0,2%)	1,87 (0,17; 20,54) p = 0,6089	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5992
	wysypka	2/460 (0,4%)	2/430 (0,5%)	0,93 (0,13; 6,61) p = 0,9461	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9462
	świąd	0/460 (0,0%)	0/430 (0,0%)	–	–
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie	18/460 (3,9%)	15/430 (3,5%)	1,12 (0,57; 2,20) p = 0,7378	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,7371
	ból pleców	6/460 (1,3%)	2/430 (0,5%)	2,80 (0,57; 13,82) p = 0,2051	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1776

Klasyfikacja wg MedDRa	AEs	ATEZO+nabPx, n/N (%)	PBO+nabPx, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zaburzenia żołądka i jelit	gorączka	3/460 (0,7%)	0/430 (0,0%)	6,54 (0,34; 126,33) p = 0,2136	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1349
	astenia	3/460 (0,7%)	5/430 (1,2%)	0,56 (0,13; 2,33) p = 0,4265	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4241
	obrzęki obwodowe	1/460 (0,2%)	6/430 (1,4%)	0,16 (0,02; 1,29) p = 0,0846	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,0519
	biegunka	8/460 (1,7%)	9/430 (2,1%)	0,83 (0,32; 2,13) p = 0,7003	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,7008
	nudności	5/460 (1,1%)	8/430 (1,9%)	0,58 (0,19; 1,77) p = 0,3425	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,3404
	wymioty	5/460 (1,1%)	5/430 (1,2%)	0,93 (0,27; 3,21) p = 0,9146	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9147
	zaparcia	3/460 (0,7%)	1/430 (0,2%)	2,80 (0,29; 26,86) p = 0,3710	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,3418
	ból brzucha	2/460 (0,4%)	1/430 (0,2%)	1,87 (0,17; 20,54) p = 0,6089	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5992
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	zmniejszenie liczby neutrofilii	22/460 (4,8%)	16/430 (3,7%)	1,29 (0,68; 2,41) p = 0,4352	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,4317
	niedokrwistość	16/460 (3,5%)	12/430 (2,8%)	1,25 (0,60; 2,60) p = 0,5580	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,5556
	neutropenia	39/460 (8,5%)	35/430 (8,1%)	1,04 (0,67; 1,61) p = 0,8549	0,00 (-0,03; 0,04) p = 0,8548
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	duszność	3/460 (0,7%)	3/430 (0,7%)	0,93 (0,19; 4,61) p = 0,9339	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9340
	kaszel	0/460 (0,0%)	0/430 (0,0%)	–	–
Zaburzenia układu nerwowego	neuropatia obwodowa	26/460 (5,7%)	12/430 (2,8%)	2,03 (1,04; 3,96) p = 0,0393	0,03 (0,00; 0,05), NNH = 35 (19; 419) p = 0,0325
	obwodowa neuropatia czuciowa	9/460 (2,0%)	8/430 (1,9%)	1,05 (0,41; 2,70) p = 0,9167	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9166
	ból głowy	3/460 (0,7%)	4/430 (0,9%)	0,70 (0,16; 3,11) p = 0,6407	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6408
	zawroty głowy	0/460 (0,0%)	0/430 (0,0%)	–	–
	zmniejszenie apetytu	3/460 (0,7%)	3/430 (0,7%)	0,93 (0,19; 4,61) p = 0,9339	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9340
	zaburzenia smaku	0/460 (0,0%)	0/430 (0,0%)	–	–
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszenie apetytu	3/460 (0,7%)	3/430 (0,7%)	0,93 (0,19; 4,61) p = 0,9339	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9340
	ból mięśni	2/460 (0,4%)	3/430 (0,7%)	0,62 (0,10; 3,71) p = 0,6034	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6028

Klasyfikacja wg MedDRa	AEs	ATEZO+nabPx, n/N (%)	PBO+nabPx, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból stawów	1/460 (0,2%)	1/430 (0,2%)	0,93 (0,06; 14,90) p = 0,9619	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9620
	ból kończyn	2/460 (0,4%)	1/430 (0,2%)	1,87 (0,17; 20,54) p = 0,6089	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5992
Zaburzenia endokrynologiczne	niedoczynność tarczycy	0/460 (0,0%)	0/430 (0,0%)	–	–
Badania diagnostyczne	wzrost aktywności ALT	10/460 (2,2%)	5/430 (1,2%)	1,87 (0,64; 5,43) p = 0,2497	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2365
	wzrost aktywności AST	9/460 (2,0%)	9/430 (2,1%)	0,93 (0,37; 2,33) p = 0,8851	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,8852
	hipokalemia	11/460 (2,4%)	4/430 (0,9%)	2,57 (0,82; 8,01) p = 0,1036	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,0855
Zaburzenia psychiczne	bezsenna	0/460 (0,0%)	3/430 (0,7%)	0,13 (0,01; 2,58) p = 0,1826	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,1282
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zapalenie płuc (<i>Pneumonia</i>)	12/460 (2,6%)	3/430 (0,7%)	3,74 (1,06; 13,16) p = 0,0399	0,02 (0,00; 0,04), NNH = 53 (29; 392) p = 0,0237
	zakażenie górnych dróg oddechowych	5/460 (1,1%)	0/430 (0,0%)	10,28 (0,57; 185,43) p = 0,1142	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0409
	zakażenie dróg moczowych	4/460 (0,9%)	3/430 (0,7%)	1,25 (0,28; 5,54) p = 0,7722	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7709
	zapalenie jamy ustnej	1/460 (0,2%)	1/430 (0,2%)	0,93 (0,06; 14,90) p = 0,9619	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9620
	zapalenie nosogardzieli	0/460 (0,0%)	0/430 (0,0%)	–	–
Zaburzenia naczyniowe	nadciśnienie tętnicze	5/460 (1,1%)	9/430 (2,1%)	0,52 (0,18; 1,54) p = 0,2367	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2326

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *IMpassion130* częstość występowania zdarzeń niepożądanych w stopniu 3. lub 4. nasilenia wyniosła 50,0% w grupie ATEZO+nabPx oraz 42,1% w grupie PBO+nabPx, różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie RR = 1,19 (95% CI: 1,03; 1,37), p = 0,0189, NNH = 13 (95% CI: 7; 73). Najczęściej obserwowano (ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx) zmęczenie (3,9% vs 3,5%), zmniejszenie liczby neutrofilii (4,8% vs 3,7%), neutropenię (8,5% vs 8,1%) i neuropatię obwodową (5,7% vs 2,8%). Istotnie częściej w grupie interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej odnotowano występowanie tej ostatniej – neuropatii obwodowej: RR = 2,03 (95% CI: 1,04; 3,96), p = 0,0325, NNH = 35 (95% CI: 19; 419) oraz zapalenie płuc: 2,6% vs 0,7%, RR = 3,74 (95% CI: 1,06; 13,16), p = 0,0399, NNH = 53 (95% CI: 29; 392). Wśród zdarzeń niepożądanych, które nieznacznie rzadziej były obserwowane w grupie chorych otrzymujących ATEZO+nabPx w porównaniu do PBO+nabPx wyróżniono: wysypkę (0,4% vs 0,5%), obrzęki

obwodowe (0,2% vs 1,4%), astenię (0,7% vs 1,2%), nudności (1,1% vs 1,9%), biegunkę (1,7% vs 2,1%), wymioty (1,1% vs 1,2%), ból głowy (0,7% vs 0,9%), ból mięśni (0,4% vs 0,7%), wzrost aktywności AST (2,0% vs 2,1%), bezsenność (0,0% vs 0,7%) i nadciśnienie tętnicze (1,1% vs 2,1%) – jednak różnice między grupami dla tych AEs nie były istotne statystycznie.

5.5.3 AEs związane z leczeniem (TRAEs) ogółem

W badaniu *IMpassion130* oceniono związek występujących AEs z zastosowanym leczeniem. W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące częstości występowania TRAEs oraz TRAEs o nasileniu 3. lub 4. stopnia. Pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

Tabela 38. AEs związane z leczeniem (TRAEs); ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx; badanie *IMpassion130* (Emens 2021).

TRAEs	ATEZO+nabPx, n/N (%)	PBO+nabPx, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
ogółem	444/460 (96,5%)	403/430 (93,7%)	1,03 (1,00; 1,06) p = 0,0543	0,03 (0,00; 0,06) p = 0,0532
3. i 4. stopnia	191/460 (41,5%)	129/430 (30,0%)	1,38 (1,16; 1,66) p = 0,0004	0,12 (0,05; 0,18), NNH = 9 (6; 19) p = 0,0003

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs) występowały nieznacznie częściej w grupie ATEZO+nabPx w porównaniu do grupy PBO+nabPx – odpowiednio u 96,5% vs 93,7% chorych, ale różnice te nie były istotne statystycznie. Natomiast TRAEs o nasileniu 3. i 4. Stopnia odnotowano u 41,5% chorych w grupie interwencji oraz 30,0% w grupie kontrolnej, a różnice pomiędzy analizowanymi grupami były znamienne statystycznie, RR = 1,38 (95% CI: 1,16; 1,66), p = 0,004, NNH = 9 (95% CI: 6; 19).

5.5.4 Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)

W badaniu *IMpassion130* analizowano występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs, z ang. *serious adverse events*) oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. W tabeli poniżej przedstawiono otrzymane wyniki. Istotne statystycznie wyniki zaznaczono pogrubionym drukiem.

Tabela 39. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs); ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx; badanie *IMpassion130* (Emens 2021).

AEs	ATEZO+nabPx, n/N (%)	PBO+nabPx, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
SAEs ogółem	110/460 (23,9%)	80/430 (18,6%)	1,29 (0,99; 1,66) p = 0,0549	0,05 (0,00; 0,11) p = 0,0522

AEs	ATEZO+nabPx, n/N (%)	PBO+nabPx, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
SAEs związane z leczeniem	58/460 (12,6%)	31/430 (7,2%)	1,75 (1,15; 2,65) p = 0,0084	0,05 (0,02; 0,09), NNH = 19 (11; 67) p = 0,0066

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 23,9% pacjentów otrzymujących atezolizumab z nab-paklitakselem oraz u 18,6% chorych leczonych placebo z nab-paklitakselem. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami. W przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem zaobserwowano większe ryzyko ich występowania wśród pacjentów w grupie interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej, odpowiednio 12,6% vs 7,2%, a wynik był istotny statystycznie: RR = 1,75 (95% CI: 1,15; 2,65), p = 0,0084, NNH = 19 (95% CI: 11; 67).

5.5.5 Zgony

Informacje dotyczące zdarzeń niepożądanych w 5. stopniu nasilenia (zgonów) podczas terapii atezolizumabem z nab-paklitakselem lub placebo z nab-paklitakselem w ramach badania *IMpassion130* zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 40. Zgon; ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx; badanie *IMpassion130* (Emens 2021).

AEs	ATEZO+nabPx, n/N (%)	PBO+nabPx, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zgon	6/460 (1,3%)	3/430 (0,7%)	1,87 (0,47; 7,43) p = 0,3741	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3609
Zgon związany z leczeniem	2/460 (0,4%)	1/430 (0,2%)	1,87 (0,17; 20,54) p = 0,6089	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5992
AESi prowadzące do zgonu	1/460 (0,2%)	1/430 (0,2%)	0,93 (0,06; 14,90) p = 0,9619	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9620

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem, odnotowano 6 (1,3%) zgonów w grupie ATEZO+nabPx oraz 3 (0,7%) zgony w grupie PBO+nabPx – różnice nie były znamienne statystycznie, RR = 1,87 (95% CI: 0,47; 7,43), p = 0,3741. Za związane z leczeniem uznano 2 zgony (0,4%) w grupie ATEZO+nabPx oraz 1 zgon (0,2%) w grupie PBO+nabPx, a obserwowane różnice również nie osiągnęły progu znamienności statystycznej, RR = 1,87 (95% CI: 0,17; 20,54), p = 0,6089. Autorzy zaznaczyli, że w grupie interwencji dwa zgony nastąpiły w wyniku autoimmunologicznego zapalenia wątroby oraz wstrząsu septycznego, a zgon w grupie kontrolnej był związany z niewydolnością wątroby. Odnotowano także 1 (0,2%) AESi prowadzące do zgonu w grupie interwencji oraz 1 (0,2%) AESi w grupie kontroli, obserwowane różnice nie były znamienne statystycznie, RR = 0,93 (95% CI: 0,06; 14,90), p = 0,9619.

5.5.6 Przerwanie leczenia z powodu AEs

W badaniu *IMpassion130* przedstawiono dane dotyczące częstości zdarzeń niepożądanych będących przyczyną przedwczesnego przerwania leczenia. Wyniki istotne statystycznie pogrubiono.

Tabela 41. AEs prowadzące do przerwania leczenia; ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx; badanie *IMpassion130* (Emens 2021).

AEs	ATEZO+nabPx, n/N (%)	PBO+nabPx, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AEs prowadzące do przerwania leczenia				
Ogółem	88/460 (19,1%)	36/430 (8,4%)	2,29 (1,59; 3,29) p < 0,0001	0,11 (0,06; 0,15), NNH = 10 (7; 16) p < 0,0001
ATEZO lub PBO	37/460 (8,0%)	4/430 (0,9%)	8,65 (3,11; 24,06) p < 0,0001	0,07 (0,04; 0,10), NNH = 15 (11; 23) p < 0,0001
nabPx	85/460 (18,5%)	36/430 (8,4%)	2,21 (1,53; 3,19) p < 0,0001	0,10 (0,06; 0,15), NNH = 10 (7; 18) p < 0,0001
AEsi prowadzące do przerwania leczenia ATEZO lub PBO				
wysypka	2/460 (0,4%)	0/430 (0,0%)	4,67 (0,23; 97,09) p = 0,3191	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2517
zapalenie wątroby (rozpoznane)^	2/460 (0,4%)	1/430 (0,2%)	1,87 (0,17; 20,54) p = 0,6089	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5992
niedoczynność tarczycy	0/460 (0,0%)	0/430 (0,0%)	-	-
nadczynność tarczycy	0/460 (0,0%)	0/430 (0,0%)	-	-
zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>)	1/460 (0,2%)	0/430 (0,0%)	2,80 (0,11; 68,66) p = 0,5273	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4857
zapalenie okrężnicy	1/460 (0,2%)	0/430 (0,0%)	2,80 (0,11; 68,66) p = 0,5273	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4857
niewydolność nadnerczy	1/460 (0,2%)	0/430 (0,0%)	2,80 (0,11; 68,66) p = 0,5273	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4857
poważne (<i>severe</i>) reakcje skórne	2/460 (0,4%)	0/430 (0,0%)	4,67 (0,23; 97,09) p = 0,3191	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2517
zapalenie mięśni^^	0/460 (0,0%)	0/430 (0,0%)	-	-
zapalenie przysadki mózgowej	0/460 (0,0%)	0/430 (0,0%)	-	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ zdefiniowana przez sponsora grupa terminów reprezentująca zdarzenia sugerujące zapalenie wątroby;

^^ obejmuje zapalenie mięśni i rhabdomyolizę.

W badaniu *IMpassion130* w grupie otrzymującej ATEZO+nabPx u 19,1% chorych wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia w porównaniu do 8,4% pacjentów w grupie PBO+nabPx. Różnice pomiędzy analizowanymi grupami były istotne statystycznie, RR = 2,29 (95% CI: 1,59; 3,29),

$p < 0,0001$, NNH = 10 (95% CI: 7; 16). Podobnie, istotnie częściej chorzy przerywali leczenie atezolizumabem z powodu zdarzeń niepożądanych w grupie ATEZO+nabPx (8,0%) w porównaniu z przerywaniem terapii placebo w grupie PBO+nabPx (0,9%), RR = 8,65 (95% CI: 3,11; 24,06), $p < 0,0001$, NNH = 15 (95% CI: 11; 23). Znamienne częściej odnotowywano również występowanie zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii nab-paklitaksemem w grupie interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej, RR = 2,21 (95% CI: 1,53; 3,19), $p < 0,0001$, NNH = 10 (95% CI: 7; 18). W badaniu odnotowano również AESi prowadzące do przerwania leczenia ATEZO lub PBO, których częstość występowania była równa lub wyższa w grupie interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej (ale żaden z wyników nie osiągnął istotności statystycznej).

5.5.7 Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESi) ogółem

W badaniu *IMpassion130* podano dane dotyczące zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (AESi, z ang. *Adverse events of special interest*). AESi zdefiniowane były przez sponsora badania na podstawie ryzyka immunologicznego atezolizumabu i podobnych preparatów. Wyniki zostały przedstawione w tabeli poniżej. Wyniki istotne statystycznie pogrubiono.

Tabela 42. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESi) ogółem; ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx; badanie *IMpassion130* (Emens 2021).

AESi	ATEZO+nabPx, n/N (%)	PBO+nabPx, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
ogółem	270/460 (58,7%)	179/430 (41,6%)	1,41 (1,23; 1,61) $p < 0,0001$	0,17 (0,11; 0,24), NNH = 6 (5; 10) $p < 0,0001$
AESi prowadzące do przerwania leczenia ATEZO lub PBO	11/460 (2,4%)	2/430 (0,5%)	5,14 (1,15; 23,06) $p = 0,0325$	0,02 (0,00; 0,03), NNH = 52 (29; 258) $p = 0,0140$
AESi wymagające stos. systemowych kortykosteroidów w okresie ≤ 30 dni od wystąpienia	73/460 (15,9%)	30/430 (7,0%)	2,27 (1,52; 3,41) $p < 0,0001$	0,09 (0,05; 0,13), NNH = 12 (8; 21) $p < 0,0001$
wysypka	165/460 (35,9%)	112/430 (26,0%)	1,38 (1,13; 1,68) $p = 0,0018$	0,10 (0,04; 0,16), NNH = 11 (7; 27) $p = 0,0014$
zapalenie wątroby (rozpoznane) [^]	11/460 (2,4%)	7/430 (1,6%)	1,47 (0,57; 3,75) $p = 0,4219$	0,01 (-0,01; 0,03) $p = 0,4157$
niedoczynność tarczycy	84/460 (18,3%)	19/430 (4,4%)	4,13 (2,56; 6,68) $p < 0,0001$	0,14 (0,10; 0,18), NNH = 8 (6; 11) $p < 0,0001$

AESi	ATEZO+nabPx, n/N (%)	PBO+nabPx, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
nadczynność tarczycy	22/460 (4,8%)	5/430 (1,2%)	4,11 (1,57; 10,76) p = 0,0040	0,04 (0,01; 0,06), NNH = 28 (18; 71) p = 0,0012
zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>)	18/460 (3,9%)	1/430 (0,2%)	16,83 (2,26; 125,50) p = 0,0059	0,04 (0,02; 0,06), NNH = 28 (19; 55) p < 0,0001
zapalenie okrężnicy	7/460 (1,5%)	3/430 (0,7%)	2,18 (0,57; 8,38) p = 0,2562	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,2376
niewydolność nadnerczy	5/460 (1,1%)	0/430 (0,0%)	10,28 (0,57; 185,43) p = 0,1142	0,01 (0,00; 0,02), p = 0,0409
poważne (<i>severe</i>) reakcje skórne	4/460 (0,9%)	3/430 (0,7%)	1,25 (0,28; 5,54) p = 0,7722	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7709
zapalenie mięśni^^	3/460 (0,7%)	1/430 (0,2%)	2,80 (0,29; 26,86) p = 0,3710	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,3418
zapalenie przysadki mózgowej	1/460 (0,2%)	0/430 (0,0%)	2,80 (0,11; 68,66) p = 0,5273	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4857

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ zdefiniowana przez sponsora grupa terminów reprezentująca zdarzenia sugerujące zapalenie wątroby;

^^ obejmuje zapalenie mięśni i rabdomiolizę.

W badaniu *IMpassion130* przedstawiono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (AESi) niezależnie od stopnia nasilenia w grupie ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx. W grupie ATEZO + nabPx istotnie częściej obserwowano występowanie AESi prowadzących do przerwania leczenia ATEZO lub PBO, AESi wymagające stosowania systemowych kortykosteroidów w okresie ≤ 30 dni od wystąpienia, wysypki, niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy oraz zapalenia płuc w porównaniu do grupy chorych leczonych placebo z nab-paklitakselem:

- AESi prowadzące do przerwania leczenia ATEZO lub PBO: RR = 5,14 (95% CI: 1,15; 23,06), p = 0,0325, NNH = 52 (95% CI: 29; 258),
- AESi wymagające stos. systemowych kortykosteroidów w okresie ≤ 30 dni od wystąpienia: RR = 2,27 (95% CI: 1,52; 3,41), p < 0,00001, NNH = 12 (95% CI: 8; 21),
- Wysypka: RR = 1,38 (95% CI: 1,13; 1,68), p < 0,0018, NNH = 11 (95% CI: 7, 27),
- Niedoczynność tarczycy: RR = 4,13 (95% CI: 2,56; 6,68), p = 0,0001, NNH = 8 (95% CI: 6; 11),
- Nadczynność tarczycy: RR = 4,11 (95% CI: 1,57; 10,76), p = 0,0040, NNH = 28 (95% CI: 18; 71),
- Zapalenie płuc (*pneumonitis*): RR = 16,83 (95% CI: 2,26; 125,50), p = 0,0059, NNH = 28 (95% CI: 19; 55).

Większość raportowanych AESi ustąpiło, w grupie ATEZO+nabPx mediana czasu do wystąpienia pierwszego AESi wynosiła od 1,4 do kilku miesięcy z wyjątkiem poważnych reakcji skórnych (mediana 14,1

[zakres: 0,6-33,7] miesięcy) oraz zapalenia mięśni (mediana 15,2 [zakres: 1,3-23,9] miesięcy), natomiast w grupie PBO+nabPx mediana czasu do wystąpienia pierwszego AESi wynosiła od 1,0 do 5,4 miesiąca. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 43. Czas do wystąpienia AESi, czas trwania AESi, odsetek AESi, które ustąpiły; ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx; badanie *IMpassion130* (*Emens 2021*).

AESi	ATEZO+nabPx			PBO+nabPx		
	AESi, które ustąpiły, n/N (%)	Czas do wyst. 1. AESi, mediana (zakres) [mies.]	Czas trwania, mediana (zakres) [mies.]	AESi, które ustąpiły, n/N (%)	Czas do wyst. 1. AESi, mediana (zakres) [mies.]	Czas trwania, mediana (zakres) [mies.]
Dane z najdłuższego okresu obserwacji; odcięcie danych: 14.04.2020 r., publikacja <i>Emens 2021</i>						
wysypka	138/460 (30,0%)	1,4 (0,0-37,5)	1,0 (0,0-38,1+)	87/430 (20,2%)	1,0 (0,0-29,0)	0,9 (0,0-47,6+)
zapalenie wątroby (rozpoznane) [^]	8/160 (1,7%)	4,6 (0,9-28,8)	2,0 (0,3-32,7)	6/430 (1,4%)	5,4 (1,4-10,7)	0,8 (0,2-1,4)
niedoczynność tarczycy	40/460 (8,7%)	4,1 (0,5-50,7)	14,5 (0,1-41,6+)	9/430 (2,1%)	2,0 (0,0-12,0)	15,8 (0,3-55,1+)
nadczynność tarczycy	18/460 (3,9%)	3,9 (1,1-33,3)	1,7 (0,2-34,0+)	5/430 (1,2%)	2,8 (0,5-3,6)	0,5 (0-3-2,0)
zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>)	15/460 (3,3%)	5,3 (0,9-41,3)	2,4 (0,5-12,2+)	0/430 (0,0%)	1,0 (1,0-1,0)	NO (6,2+6,2+)
zapalenie okrężnicy	7/460 (1,5%)	8,1 (3,0-26,3)	0,8 (0,5-10,2)	3/430 (0,7%)	2,1 (1,4-6,4)	0,5 (0,2-1,4)
niewydolność nadnerczy	4/460 (0,9%)	4,8 (2,1-12,9)	4,2 (0,3-32,9+)	0/430 (0,0%)	ND	ND
poważne (<i>severe</i>) reakcje skórne	3/460 (0,7%)	14,1 (0,6-33,7)	3,3 (0,9-5,6+)	2/430 (0,5%)	3,7 (0,5-10,3)	0,5 (0,2-38,2+)
zapalenie mięśni ^{^^}	1/460 (0,2%)	15,2 (1,3-23,9)	NO (0,5; 13,8+)	0/430 (0,0%)	1,2 (1,2-1,2)	NO (12,1+;12,1+)
zapalenie przysadki mózgowej	1/460 (0,2%)	4,3 (4,3-4,3)	5,8 (5,8-5,8)	0/430 (0,0%)	ND	ND

[^] zdefiniowana przez sponsora grupa terminów reprezentująca zdarzenia sugerujące zapalenie wątroby;

^{^^} obejmuje zapalenie mięśni i rabdomiolizę;

+ wartość cenzorowana.

5.5.8 Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESi) 3. lub 4. stopnia

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania w stopniu 3. i 4. Wyniki istotne statystycznie zaznaczono pogrubionym drukiem.

Tecentriq (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozsiaanego potrójnie ujemnego raka piersi

Tabela 44. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESi) 3. lub 4. stopnia; ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx; badanie *IMpassion130* (Emens 2021).

AESi	ATEZO+nabPx, n/N (%*)	PBO+nabPx, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
ogółem	39/460 (8,5%)	20/430 (4,7%)	1,82 (1,08; 3,07) p = 0,0244	0,04 (0,01; 0,07), NNH = 27 (15; 168) p = 0,0203
wysypka	5/460 (1,1%)	2/430 (0,5%)	2,34 (0,46; 11,98) p = 0,3088	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,2872
zapalenie wątroby (rozpoznane) [^]	7/460 (1,5%)	1/430 (0,2%)	6,54 (0,81; 52,96) p = 0,0783	0,01 (0,00; 0,02), p = 0,0364
niedoczynność tarczycy	0/460 (0,0%)	0/430 (0,0%)	–	–
nadczynność tarczycy	1/460 (0,2%)	0/430 (0,0%)	2,80 (0,11; 68,66) p = 0,5273	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4857
zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>)	2/460 (0,4%)	0/430 (0,0%)	4,67 (0,23; 97,09) p = 0,3191	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2517
zapalenie okrężnicy	2/460 (0,4%)	1/430 (0,2%)	1,87 (0,17; 20,54) p = 0,6089	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5992
niewydolność nadnerczy	1/460 (0,2%)	0/430 (0,0%)	2,80 (0,11; 68,66) p = 0,5273	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4857
poważne (<i>severe</i>) reakcje skórne	1/460 (0,2%)	0/430 (0,0%)	2,80 (0,11; 68,66) p = 0,5273	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4857
zapalenie mięśni ^{^^}	1/460 (0,2%)	1/430 (0,2%)	0,93 (0,06; 14,90) p = 0,9619	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9620
zapalenie przysadki mózgowej	1/460 (0,2%)	0/430 (0,0%)	2,80 (0,11; 68,66) p = 0,5273	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4857

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] zdefiniowana przez sponsora grupa terminów reprezentująca zdarzenia sugerujące zapalenie wątroby;^{^^} obejmuje zapalenie mięśni i rhabdomyolizę.

W badaniu *IMpassion130* AESi w stopniu 3. i 4. pojawiające się u jakiegokolwiek pacjenta stwierdzono u 8,5% pacjentów w grupie ATEZO+nabPx oraz u 4,7% w grupie PBO+nabPx. Różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie, RR = 1,82; (95% CI: 1,08; 3,07), p = 0,0244, NNH = 27 (95% CI: 15; 168). Częstość występowania pozostałych zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania w stopniu 3. i 4. była równa lub wyższa w grupie interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej (ale żaden z wyników nie osiągnął istotności statystycznej).

6 Atezolizumab z nab-paklitakselem vs pemetreksed z chemioterapią – porównanie pośrednie

6.1 Zestawienie badań wykorzystanych w porównaniu pośrednim

6.1.1 Metodyka ocenianych badań

Z uwagi na brak dostępnych badań klinicznych z randomizacją bezpośrednio porównujących terapię skojarzoną atezolizumabu i nab-paklitakselu z terapią skojarzoną pembrolizumabu i chemioterapii, zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego na podstawie dostępnych danych, przez wspólny komparator – chemioterapię standardową, którą stanowił w badaniu *IMpassion130* nab-paklitaksel stosowany z placebo (jedyne dostępne komparatory). Zidentyfikowano tylko jedno badanie, w którym oceniono pembrolizumab skojarzony z chemioterapią z wyboru lekarza (nab-paklitaksel, paklitaksel lub gemcytabina z karboplatyną) – próbę *KEYNOTE-355* (publikacja *Cortes 2020* – w analizie wykorzystano również dane zaprezentowane w dokumencie *EPAR Keytruda 2021*).

Podsumowanie metodyki odnalezionych badań podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 45. Zestawienie metodyki badań *IMpassion130* oraz *KEYNOTE-355*.

Element oceny	<i>IMpassion130</i>	<i>KEYNOTE-355</i>
Hipoteza badawcza	▪ <i>superiority</i>	▪ <i>superiority</i>
Klasyfikacja AOTMIT/ punktacja Jadad	▪ IIA; 5 (R2, B2, W1)	▪ IIA; 5 (R2, B2, W1)
Okres obserwacji	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Analiza końcowa PFS (odcięcie danych 17.04.2018 r.): mediana 12,9 miesięcy ▪ Druga analiza interim OS (odcięcie danych 02.01.2019 r.): mediana 18,5 vs 17,5 miesięcy, ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx ▪ Analiza końcowa OS (odcięcie danych 14.04.2020 r.): mediana 18,8 (IQR: 8,0 miesięcy) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Analiza końcowa PFS (druga analiza interim, odcięcie danych 11.12.2019 r.) 25,9 (IQR: 22,8; 29,9) vs 26,3 (IQR: 22,7; 29,7) miesięcy, PEM+CHT vs PBO+CHT ▪ Analiza końcowa OS (odcięcie danych 15.06.2021): mediana 44,1 miesięcy
Ocena mocy badania	▪ tak	▪ tak
Liczebność grup	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Populacja ITT: 451 vs 451 ▪ Podgrupa PD-L1+: 185 vs 184 ▪ Ocena bezpieczeństwa: 452 vs 438 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Populacja ITT: 566 vs 281 ▪ Podgrupa PD-L1 CPS ≥ 10: 220 vs 103 ▪ Podgrupa PD-L1 CPS ≥ 1: 425 vs 211 ▪ Ocena bezpieczeństwa: 562 vs 281
Liczba ośrodków	▪ 246 ośrodków w 41 krajach (w tym w Polsce)	▪ 209 w 29 krajach (w tym 8 w Polsce)
Sponsor	▪ F. Hoffmann–La Roche/Genentech	▪ Merck Sharp & Dohme Corp, a subsidiary of Merck & Co, Inc.

Tecentriq (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

Oba badania uwzględnione w porównaniu pośrednim były próbami klinicznymi z randomizacją, wielośrodawkowymi, w których oceniano wyższość terapii atezolizumabem (*IMpassion130*) lub pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią (*KEYNOTE-355*), nad samą chemioterapią (hipoteza *superiority*). W badaniu uwzględniono podobne liczby pacjentów (902 vs 847), choć randomizację wykonano w różnych proporcjach: w próbie *IMpassion130* 1:1, natomiast w próbie *KEYNOTE-355* w stosunku 2:1. Mediany okresu obserwacji były wyraźnie krótsze w próbie *IMpassion130* – końcową ocenę PFS wykonano po okresie o medianie obserwacji 12,9 miesięcy, natomiast analizę końcową OS – po medianie czasu 18,8 miesięcy, podczas gdy w próbie *KEYNOTE-355* analogiczne mediany wyniosły odpowiednio około 26 miesięcy oraz 44,1 miesiąca – różnice te nie wynikały jednak z góry zaplanowanej metodyki badań, gdyż w obu przypadkach obserwacje prowadzono do uzyskania odpowiedniej liczby zdarzeń wystarczających do wyznaczenia różnic pomiędzy analizowanymi grupami w założonych punktach końcowych. Głównymi punktami końcowymi obu badań były przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), rozumiane jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby (ocena radiologiczna według kryteriów RECIST 1.1) w ocenie centralnej, niezależnej komisji lub zgonu, oraz przeżycie całkowite (OS). Odnalezione publikacje i dokumenty przedstawiające dodatkowe wyniki do analizowanych badań pozwoliły na porównanie wyników końcowych analiz PFS obu badań, a także końcowych analiz OS tych prób. W badaniach oceniano również dodatkowe punkty końcowe, spośród których ocena odpowiedzi na leczenie została wybrana do niniejszego porównania pośredniego. W obu badaniach prowadzono również ocenę bezpieczeństwa, wykonaną w populacji osób poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę przypisanego leczenia. Sponsorem badania *IMpassion130* była firma Hoffman-La Roche/Genentech, natomiast sponsorem badania *KEYNOTE-355* była firma Merck.

W tabeli poniżej zestawiono najważniejsze informacje o przepływie pacjentów w obu badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim, oraz dane odnośnie liczebności podgrup wyróżnianych w ramach porównania pośredniego.

Tabela 46. Najważniejsze dane odnośnie przepływu pacjentów w badaniu *IMpassion130* oraz *KEYNOTE-355*.

Etap badania	<i>IMpassion130</i>		<i>KEYNOTE-355</i>	
	ATEZO+nabPx	PBO+nabPx	PEM+CHT	PBO+CHT
Chorzy poddani randomizacji (ITT)	451	451	566	281
Chorzy otrzymujący leczenie	445 (98,7%)	445 (98,7%)	562 (99,3%)	281 (100,0%)
Populacja oceny bezpieczeństwa	452 (100,2%) [^]	438 (97,1%)	562 (99,3%)	281 (100,0%)

Tecentriq (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozsiaanego potrójnie ujemnego raka piersi

Etap badania	IMpassion130		KEYNOTE-355	
	ATEZO+nabPx	PBO+nabPx	PEM+CHT	PBO+CHT
Chorzy którzy zakończyli leczenie przedwcześnie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ATEZO: 381 (84,5%) ▪ nabPx: 402 (89,1%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PBO: 392 (86,9%) ▪ nabPx: 410 (90,9%) 	513 (90,6%)	264 (94,0%)
Chorzy utraceni z obserwacji	34 (7,5%)	21 (4,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Populacja CPS ≥ 10 (ITT)	bd.	bd.	220 (38,9%)	103 (36,7%)
Populacja CPS ≥ 1 (ITT)	274 (60,8%)	250 (55,4%)	425 (75,1%)	211 (75,1%)
Populacja PD-L1+ (ITT)	185 (41,0%)	184 (40,8%)	-	-

[^] 6 pacjentów z każdego ramienia badania nie otrzymało leczenia, 7 pacjentów z PBO+nabPx omyłkowo otrzymało atezolizumab i zostało uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa (dlatego populacja bezpieczeństwa przekraczała 100% w tej grupie) dla ATEZO+nabPx; w najbardziej aktualnej analizie bezpieczeństwa (*Emens 2021*) liczebność grup w populacji bezpieczeństwa wynosiła 460 i 430 pacjentów odpowiednio w grupie ATEZO+nabPx i PBO+nabPx.

Ogółem, jak już zaznaczono powyżej, liczebności obu badań były zbliżone (902 vs 847), choć w wyniku randomizacji w stosunku 2:1 w badaniu *KEYNOTE-355*, liczba chorych otrzymujących placebo wraz z chemioterapią była dwukrotnie niższa niż analogiczna grupa otrzymująca placebo wraz z nab-paklitaksem w badaniu *IMpassion130* (281 vs 451 chorych). Odsetki chorych kończących przedwcześnie leczenie były podobne w obu badaniach (około 85%-94%), przy czym w badaniu *IMpassion130* w momencie ostatecznej oceny OS raportowano 7,5% oraz 4,7% chorych utraconych z obserwacji odpowiednio w grupie ATEZO+nabPx i PBO+nabPx, podczas gdy w badaniu *KEYNOTE-355* nie odnotowano utraty chorych z obserwacji.

W tabeli poniżej podsumowano ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w ocenie poszczególnych punktów końcowych uwzględnionych w badaniach *IMpassion130* oraz *KEYNOTE-355*. Ocenę wykonano w oparciu o narzędzie RoB2.

Tabela 47. Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach *IMpassion130* oraz *KEYNOTE-355*, narzędzie RoB2.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
Przeżycie całkowite (OS)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Tecentriq (atezolizumab)

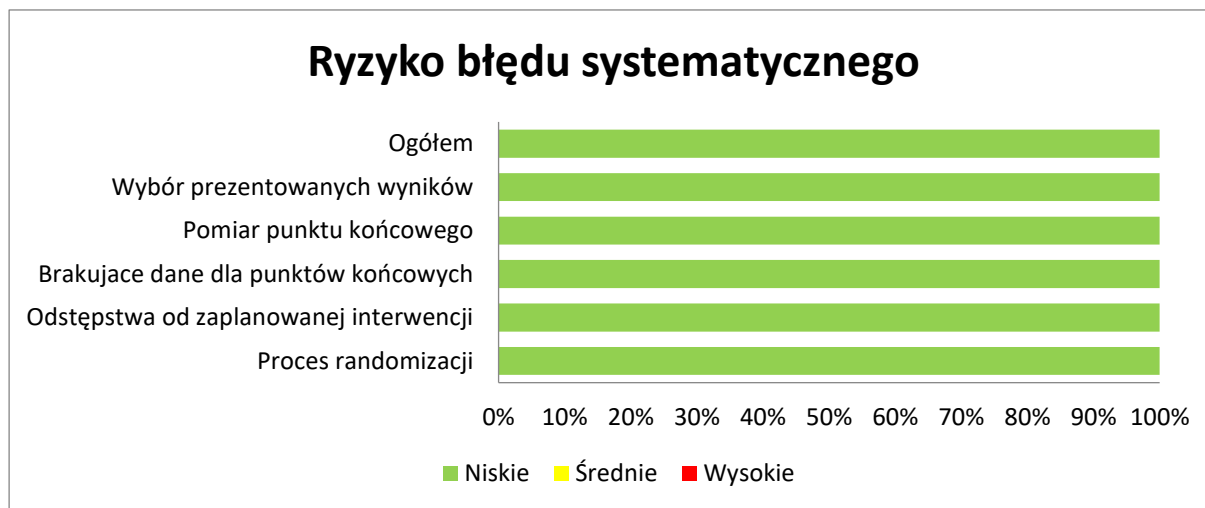
w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ocena jakości życia	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ocena bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

W obu badaniach stwierdzono niskie ryzyko pojawienia się błędu systematycznego podczas oceny poszczególnych punktów końcowych. Obie analizowane próby były badaniami klinicznymi z randomizacją, która została wykonana poprawnie i utajona (centralne interaktywne systemy głosowe/sieciowe), a charakterystyki wyjściowe były dobrze zbalansowane pomiędzy ocenianymi w badaniu grupami – w związku z tym, ryzyko pojawienia się błędu systematycznego związanego z procesem randomizacji uznano za niskie w zakresie każdego z rozpatrywanych punktów końcowych. Za niskie uznano również ryzyko wystąpienia odstępstw od zaplanowanej interwencji oraz braku danych dla ocenianych punktów końcowych – w obu badaniach zadeklarowano prowadzenie oceny w populacji ITT obejmującej wszystkich chorych poddanych randomizacji i większość punktów końcowych była oceniana w takiej populacji, a gdy obliczenia były prowadzone w nieco mniejszej grupie (np. ocena odpowiedzi na leczenie u pacjentów z chorobą mierzalną w badaniu *IMpassion130*, ocena bezpieczeństwa w grupie chorych otrzymujących przynajmniej jedną dawkę leku w obu badaniach), to zawsze stanowiła ona znaczną większość populacji ITT (> 88%). Punkty końcowe oceniane w badaniach, wybrane do porównania pośredniego (PFS, OS, ORR oraz ocena bezpieczeństwa) były standardowymi punktami końcowymi ocenianymi w badaniach dotyczących nowotworów i w obu badaniach ich definicje oraz sposób oceny były spójne i zgodne z ustaloną praktyką: przeżycie całkowite definiowano jako czas od randomizacji do zgonu, przeżycie wolne od progresji choroby – jako czas od randomizacji do progresji choroby lub zgonu, a odpowiedź na leczenie jako sumę odpowiedzi całkowitych oraz częściowych. W przypadku oceny odpowiedzi (PFS oraz ORR), w obu badaniach zastosowano te same kryteria RECIST w wersji 1.1, a sama ocena wykonywana była przez niezależną, centralną komisję. Ocena bezpieczeństwa polegała na raportowaniu obserwowanych zdarzeń niepożądanych. Biorąc pod uwagę spójność definicji i kryteriów oceny danych punktów końcowych w obu badaniach, ryzyko wynikające z pomiaru punktu końcowego uznano za niskie. Nie stwierdzono również, by autorzy wybiórczo prezentowali analizowane wyniki (co prawda w głównej publikacji do badania *KEYNOTE-355* nie przedstawiono wyników oceny odpowiedzi, ale zostały one odnalezione w dodatkowym dokumencie *EPAR Keytruda 2021*, więc nie były ukryte przez autorów badania), dlatego również w tym przypadku ryzyko wystąpienia błędu systematycznego oceniono jako niskie. Podsumowując, w obu badaniach dla punktów końcowych, które były oceniane w porównaniu pośrednim, ryzyko wystąpienia błędu systematycznego było niskie.

Wyniki oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego według narzędzia RoB2 podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 7. Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach *IMpassion130* oraz *KEYNOTE-355*, narzędzie RoB2.



6.1.2 Charakterystyka pacjentów uwzględnionych w badaniach włączonych do porównania pośredniego

W tabeli poniżej zestawiono kryteria włączenia oraz wykluczenia pacjentów w obu badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim – *IMpassion130* oraz *KEYNOTE-355*. W obu badaniach wymagano rozpoznania przerzutowego lub nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego potrójnie ujemnego raka piersi, a pacjenci kwalifikowani do badania musieli się charakteryzować mierzalną zmianą chorobową, z ECOG 0-1. Pacjenci uwzględnieni w obu badaniach nie mogli wcześniej otrzymywać chemioterapii systemowej ukierunkowanej na leczenie raka piersi w stopniu zaawansowanym.

Tabela 48. Kryteria selekcji chorych w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim, *IMpassion130* oraz *KEYNOTE-355*.

Kryterium	<i>IMpassion130</i> ^a	<i>KEYNOTE-355</i>
Kryteria włączenia		
Kryteria kliniczne	<ul style="list-style-type: none"> ▪ rozpoznanie przerzutowego lub nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego, potwierdzonego histopatologicznie raka piersi potrójnie ujemnego (brak ekspresji ER, PgR oraz HER2) <ul style="list-style-type: none"> ○ brak ekspresji ER oraz PgR definiowano jako < 1% komórek z ekspresją tych receptorów w badaniu immunohistochemicznym ○ status HER2 ujemny definiowano przez brak amplifikacji genu w teście hybrydyzacji <i>in situ</i>, lub wynik immunohistochemiczny 0 lub 1+ ▪ zmiany mierzalne wg kryteriów RECIST v1.1 (zmiany uprzednio napromieniane uznawano za mierzalne w sytuacjach, gdy progresja choroby została udokumentowana w napromienianym miejscu) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Miejscowy nawrotowy nieoperacyjny rak piersi, bez możliwości wyleczenia lub przerzutowy rak piersi ▪ Diagnoza potrójnie ujemnego raka piersi (TNBC) zgodnie z definicją wytycznych ASCO/CAP ▪ ≥1 mierzalna zmiana wg RECIST 1.1. w ocenie badacza (zmiany uprzednio napromieniane uznawano za mierzalne w sytuacjach, gdy progresja choroby została udokumentowana w napromienianym miejscu) ▪ Dopuszczono chorych na TNBC z przerzutami <i>de novo</i>
Wcześniejsze leczenie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ brak wcześniejszej chemioterapii lub systemowej terapii ukierunkowanej molekularnie w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego TNBC z wyjątkiem: <ul style="list-style-type: none"> ○ radioterapii choroby przerzutowej; nie wymagano minimalnego czasu wyczekiwania od zastosowania radioterapii (ang. <i>washout period</i>), jednak wymagano ustąpienia ewentualnych negatywnych efektów radioterapii u pacjenta ○ wcześniejszej chemioterapii (w tym taksoidami) w ramach leczenia neoadjuwantowego lub adjuwantowego pod warunkiem zakończenia terapii ≥ 12 mies. przed randomizacją 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Brak wcześniejszego systemowego leczenia chemioterapeutycznego nowotworu w stadium zaawansowanym ▪ Zakończenie leczenia raka piersi w stadium I-III, okres ≥6 miesięcy od zakończenia terapii z intencją wyleczenia (np. data operacji pierwotnego guza piersi lub data podania ostatniej dawki chemioterapii adiuwantowej, w tym kapecytabiną, – w zależności co wystąpiło później) a pierwszym potwierdzonym (biopsją lub badaniem radiologicznym) miejscowym lub odległym nawrotem choroby (nie dotyczy to adiuwantowej radioterapii) ▪ Pacjentki otrzymujące wcześniej taksan, gemcytabinę lub pochodne platyny w schemacie neoadjuwantowym lub adjuwantowym mogły otrzymywać taką samą chemioterapię (taksan lub gemcytabinę+karboplatinę), jeżeli od zakończenia terapii z intencją wyleczenia, a pierwszym potwierdzonym miejscowym lub odległym nawrotem choroby minęło ≥12 miesięcy ▪ Leczenie neo- lub adjuwantowe antracykliną, jeśli stosowano leczenie ogólnoustrojowe w ramach terapii neo- lub adjuwantowej, chyba że wystąpiły przeciwwskazania do podawania antracykliny lub w opinii lekarza prowadzącego nie została uznana za najlepszą opcję dla pacjenta
Kryteria demograficzne	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kobiety lub mężczyźni w wieku ≥ 18 lat ▪ pisemna zgoda na udział w badaniu 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wiek ≥18 lat

Tecentriq (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

Kryterium	IMpassion130 ^a	KEYNOTE-355
Czynność narządów wewnętrznych/choroby współtowarzyszące	<ul style="list-style-type: none"> ▪ prawidłowa czynność układu hematologicznego oraz narządów wewnętrznych oceniana na podstawie wyników badań laboratoryjnych przeprowadzonych w ciągu 2 tygodni przed pierwszym podaniem leczenia (1. dzień 1. cyklu): <ul style="list-style-type: none"> ○ ANC ≥ 1500 kom./μl (bez wspomaganie G-CSF w ciągu ostatnich dwóch tygodni przed badaniem) ○ liczba limfocytów $\geq 500/\mu$l ○ liczba płytek krwi $\geq 100\ 000/\mu$l (bez transfuzji w ciągu dwóch tygodni przed badaniem) ○ hemoglobina $\geq 9,0$ g/dl (dopuszczalne transfuzje i stosowanie leczenia erytropoetycznego w celu osiągnięcia tego kryterium) ○ AST, ALT, ALP $\leq 2,5 \times$ GGN z wyjątkiem pacjentów z udokumentowanymi przerzutami w wątrobie (dopuszczalne AST i ALT $\leq 5 \times$ GGN) oraz przerzutami w wątrobie lub kościach (dopuszczalne ALP $\leq 5 \times$ GGN) ○ stężenie bilirubiny w osoczu $\leq 1,25 \times$ GGN z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta (dopuszczalne stężenie bilirubiny $\leq 3 \times$ GGN) ○ INR i aPTT $\leq 1,5 \times$ GGN – kryterium dotyczy wyłącznie pacjentów, którzy nie otrzymują leczenia przeciwkrzepliwego; u pozostałych wartości powinny być utrzymywane na stałym poziomie ○ klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Prawidłowa czynność narządów w ciągu 10 dni przed rozpoczęciem badania <ul style="list-style-type: none"> ○ Parametry hematologiczne: <ul style="list-style-type: none"> – ANC $\geq 1500/\mu$l – Płytki krwi $\geq 100\ 000/\mu$l – Hemoglobina $\geq 9,0$ g/dl lub $\geq 5,6$ mmol/l ○ Parametry nerek: <ul style="list-style-type: none"> – Kreatynina $\leq 1,5 \times$ GGN lub klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min u osób z poziomem kreatyniny $>1,5 \times$ GGN ○ Parametry wątrobowe: <ul style="list-style-type: none"> – bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times$ GGN lub bilirubina bezpośrednia \leq GGN u osób z całkowi – AST, ALT $\leq 2,5 \times$ GGN ($\leq 5 \times$ GGN u osób z przerzutami do wątroby) – Albumina $\geq 3,0$ g/dl ○ Czynniki krzepnięcia: <ul style="list-style-type: none"> – INR lub PT i aPTT $\leq 1,5 \times$ GGN – kryterium dotyczy wyłącznie pacjentów, którzy nie otrzymują leczenia przeciwkrzepliwego; u pozostałych wartości powinny być utrzymywane na stałym poziomie
Inne	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ECOG 0 lub 1 ▪ przewidywana dalsza długość życia ≥ 12 tygodni ▪ możliwość zastosowania monoterapii taksoidami (brak gwałtownej progresji klinicznej, zagrażających życiu przerzutów trzewnych, konieczności szybkiego uzyskania kontroli objawów i/lub choroby) ▪ w przypadku kobiet w wieku rozrodczym wymagano abstynencji seksualnej lub odpowiednio skutecznej ($<1\%$ częstości niepowodzenia zabezpieczenia w ciągu roku) antykoncepcji w trakcie leczenia oraz przynajmniej 5 miesięcy po jego zakończeniu terapii atezolizumabem/placebo lub 1 miesiąc po ostatniej dawce nab-paklitakselu, którekolwiek z nich nastąpi później 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ECOG 0-1 ▪ Oczekiwana długość życia ≥ 12 tygodni od randomizacji ▪ Dostarczenie nowo uzyskanej próbki guza z miejscowo nawrotowej, nieoperacyjnej lub przerzutowej zmiany w celu potwierdzenia TNBC i ekspresji PD-L1 za pomocą immunohistochemii w centralnym laboratorium (w przypadku braku możliwości przeprowadzenia nowej biopsji guza, dopuszczono wykorzystanie archiwalnej próbki guza za zgodą sponsora badania)

Tecentriq (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

Kryterium	<i>IMpassion130</i> ^a	KEYNOTE-355
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ w przypadku mężczyzn wymagano abstynencji seksualnej (stosunki heteroseksualne z partnerkami w wieku rozrodczym lub w ciąży) lub odpowiednich metod antykoncepcji, oraz powstrzymania się od donacji spermy, w okresie przynajmniej 6 miesięcy po ostatniej dawce nab-paklitakselu ▪ negatywny wynik testu ciążowego w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania (w przypadku kobiet nie będących w wieku pomenopauzalnym lub nie poddanych sterylizacji chirurgicznej) dostępność reprezentatywnej próbki guza do oznaczenia statusu receptorowego i nadekspresji HER2 ▪ dostępność reprezentatywnej próbki guza dobrej jakości do oznaczenia statusu receptorowego i nadekspresji HER2 (archiwalna lub pozyskana przed rozpoczęciem leczenia) w postaci bloczku parafinowego (preferowane) lub przynajmniej 15 niebarwionych slajdów wraz z raportem patologicznym dokumentującym status ER, PgR oraz HER2 	

Kryteria wyłączenia	
Zakres zmian chorobowych	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ucisk rdzenia kręgowego nieleczony operacyjnie i/lub radioterapią lub wcześniej rozpoznany i leczony ucisk rdzenia kręgowego bez klinicznych dowodów stabilizacji choroby przez > 2 tygodnie przed randomizacją ▪ zajęcie ośrodkowego układu nerwowego, z wyjątkiem leczonych przerzutów nie dających objawów klinicznych, przy spełnieniu wszystkich warunków: <ul style="list-style-type: none"> ○ dopuszczalne jedynie przerzuty nadnamiotowe i mózdkowe (brak przerzutów do śródmózgowia, mostu, rdzenia przedłużonego lub rdzenia kręgowego) ○ brak konieczności terapii steroidami przerzutów w OUN ○ brak radioterapii stereotaktycznej w ciągu 7 dni lub naświetlania całego mózgu w ciągu 14 dni przed randomizacją ○ brak dowodów wskazujących na międzyczasową progresję od zakończenia terapii celowanej na zmiany w OUN do skryningu ○ pacjenci z nowymi zmianami bezobjawowymi rozpoznanymi na skryningu musieli przejść radioterapię i/lub zabieg operacyjny z powodu przerzutów do OUN i mogli być włączeni po spełnieniu powyższych kryteriów ▪ przerzuty do opon mózgowo-rdzeniowych

Tecentriq (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

Kryterium	<i>IMpassion130</i> ^a	KEYNOTE-355
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ niekontrolowany wysięk w opłucnej, osierdziu lub otrzewnej* ▪ niekontrolowany ból związany z guzem: <ul style="list-style-type: none"> ○ pacjenci wymagający opioidowych leków przeciwbólowych – przed rozpoczęciem badania powinni otrzymywać stałe schematy leczenia ○ zmiany objawowe – np. przerzuty w kościach lub przerzuty powodujące uszkodzenie nerwów, powinny być poddane paliatywnej radioterapii przed randomizacją ○ bezobjawowe zmiany przerzutowe, których powiększenie może spowodować upośledzenie funkcjonowania lub oporny na leczenie ból (np. przerzuty zewnątrzoponowe niezwiązane z uciskiem na rdzeń kręgowy) powinny zostać poddane w miarę możliwości terapii miejscowej przed randomizacją ▪ hiperkalcemia niekontrolowana lub objawowa wymagająca przewlekłej terapii bisfosfonianami (> 1,5 mmol/l wapń zjonizowany, > 12 mg/dl lub skorygowany poziom wapnia > GGN)[^] ▪ nowotwór złośliwy (inny niż TNBC) w ciągu 5 lat przed randomizacją^{&} 	
Dotychczasowe leczenie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ otrzymanie szczepienia żywą, atenuowaną szczepionką w ciągu 4 tygodni przed randomizacją lub planowanie szczepienia w ciągu badania (pacjent musiał wyrazić zgodę na brak szczepienia żywą, atenuowaną szczepionką w ciągu 28 dni przed randomizacją, w trakcie badania oraz w okresie do 5 miesięcy po ostatniej dawce atezolizumabu/placebo) ▪ wcześniejsza terapia inhibitorami punktów kontrolnych lub agonistami CD137, w tym przeciwciałami anty-CTLA-4, anty PD-1 lub anty PD-L1 ▪ stosowanie leków stymulujących układ odpornościowy (w tym interferony oraz IL-2) w ciągu 4 tygodni lub w okresie 5-krotnego czasu półtrwania danego stymulanta (którekolwiek krótsze) przed randomizacją ▪ leczenie kortykosteroidami lub inną systemową terapią immunosupresyjną (np. prednizon, deksametazon, cyklofosfamid, azatiopryna, metotreksat, talidomid, anty-TNFα) w ciągu 2 tygodni przed randomizacją lub planowana terapia immunosupresyjna w trakcie badania[€] 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leczenie lekiem będącym w fazie badań w ciągu 4 tyg. przed randomizacją ▪ Wcześniejsza terapia skierowana na PD-1, PD-L1, PD-L2 lub inny koinhibitor receptora komórek T

Tecentriq (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

Kryterium	<i>IMpassion130</i> ^a	<i>KEYNOTE-355</i>
Choroby towarzyszące/czynności narządów wewnętrznych	<ul style="list-style-type: none"> ▪ istotna choroba towarzysząca wpływająca na przestrzeganie protokołu lub interpretację wyników (np. marskość wątroby, niekontrolowane drgawki lub zespół żyły głównej górnej) ▪ istotne zaburzenia sercowo-naczyniowe, w tym niewydolność serca w stopniu 2 lub wyżej według kryteriów NYHA, niedokrwienie mięśnia sercowego w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją, niestabilna arytmia serca lub niestabilna dławica piersiowa <ul style="list-style-type: none"> ○ wykluczono chorych z frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF) < 40% ○ osoby z chorobą wieńcową, zastoinową chorobą serca nie spełniającą powyższych kryteriów oraz chorzy z LVEF < 50% powinni otrzymywać stabilną, dostosowaną terapię ustaloną przez lekarza prowadzącego, w razie konieczności z konsultacją kardiologa ▪ ciężkie zakażenie w ciągu 4 tygodni przed randomizacją (w tym również hospitalizacje związane z powikłaniami zakażeń, bakteriemii lub ciężkich zapaleń płuc) ▪ duży zabieg chirurgiczny w ciągu 28 dni przed randomizacją, lub spodziewana konieczność przeprowadzenia takiego zabiegu w trakcie trwania badania (z innego niż diagnostyczny powodu; założenie dostępu żylnego nie było traktowane jako duży zabieg chirurgiczny) ▪ ciężka reakcja alergiczna, anafilaktyczna lub inne reakcje nadwrażliwości na białka chimeryczne, humanizowane przeciwciała lub białka fuzyjne w wywiadzie ▪ znana nadwrażliwość na atezolizumab i nab-paklitaksel lub którykolwiek ze stosowanych leków lub ich składników ▪ alergia na produkty otrzymywane w komórkach jajnika chomika chińskiego ▪ choroba autoimmunologiczna w przeszłości (np. miastenia gravis, zapalenie mięśni, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, nieswoiste zapalenie jelit, zakrzepica żylna związana z zespołem antyfosfolipidowym, ziarniniak Wegenera, zespół Sjogrena, zespół Guillain-Barrego, stwardnienie rozsiane, zapalenie naczyń lub kłębuszkowe zapalenie nerek)[@] 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wystąpienie neuropatii o nasileniu ≥ 2 stopnia ▪ Aktywna choroba autoimmunologiczna wymagająca leczenia systemowego w ciągu poprzednich 2 lat ▪ Rozpoznanie niedoboru odporności lub terapia immunosupresyjna w ciągu poprzedniego tygodnia ▪ Niezakaźne zapalenie płuc wymagające podawania GKS w wywiadzie lub aktualne objawy zapalenia płuc ▪ Zakażenie HIV w wywiadzie ▪ Śródmiąższowa choroba płuc w wywiadzie ▪ Aktywna gruźlica ▪ Aktywne WZW typu B lub WZW typu C ▪ Zastoinowa niewydolność serca klasy II-IV lub zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją ▪ Jakiegokolwiek aktywne zakażenie wymagające leczenia systemowego

Tecentriq (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

Kryterium	IMpassion130 ^a	KEYNOTE-355
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych lub przeszczep narządów litych w przeszłości ▪ idiopatyczne zwłóknienie płuc w przeszłości, polekowe zapalenie płuc, organizujące się zapalenie płuc (z ang. <i>organising pneumonia</i>) lub oznaki aktywnego zapalenia płuc w przesiewowym obrazowaniu TK klatki piersiowej (dopuszczalne zapalenie płuc po radioterapii) ▪ dodatni wynik na obecność HIV ▪ aktywne zapalenie wątroby typu B (obecny antygen HBsAg) lub C^β ▪ aktywna gruźlica 	
Inne	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ciąża lub karmienie piersią 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Brak powrotu do zdrowia (do nasilenia ≤1 stopnia lub wartości wyjściowej) z powodu AEs wynikających z wcześniejszych terapii

^a dane uzyskane głównie z protokołu do publikacji *Schmid 2018*;

[&] z wyjątkiem nowotworów z nieistotnym ryzykiem przerzutów lub zgonu oraz leczonych z zamiarem całkowitego wyleczenia (rak *in situ* szyjki macicy lub podstawnomórkowy lub płaskonabłonkowy rak skóry);

^{*} dopuszczano pacjentów z założonym drenażem, np. PleurX;

[^] leczenie denosumabem powinno zostać zastąpione bisfosfonianem, nie zdefiniowano minimalnego okresu wymywania denosumabu;

[@] niedoczynność tarczycy o podłożu autoimmunologicznym w trakcie hormonoterapii stałym dawkami oraz wyrównana cukrzyca typu I nie stanowiły przeciwwskazań do udziału w badaniu ; w badaniu dopuszczano jedynie skórne manifestacje takich schorzeń jak wysypka, łuszczyca, liszaj prosty przewlekły lub bielactwo, pod warunkiem spełnienia następujących kryteriów: wysypka musiała pokrywać mniej niż 10% powierzchni ciała, być dobrze kontrolowana wyjściowo (jedynie kortykosteroidy miejscowe o niskim potencjale); brak zaostrzeń choroby w ciągu ostatniego roku (choroba nie wymagająca stosowania terapii PUVA, metotreksatu, retinoidów, leków biologicznych, doustnych inhibitorów kalcyneuryny lub steroidów miejscowych o wysokiej potencji);

^β zapalenie wątroby typu B w przeszłości lub przebyte zakażenie HBV (brak HBsAg + obecność anti-HBc) nie stanowiły przeciwwskazania;

^ε otrzymanie niskich dawek systemowych immunosupresantów (np. jednorazowa dawka deksametazonu z powodu nudności), wziewne GKS w leczeniu POChP, mineralokortykosteroidy w leczeniu hipotensji ortostatycznej lub niskie dawki GKS w niewydolności kory nadnerczy nie stanowią przeciwwskazania do udziału w badaniu; chorzy z reakcją alergiczną na środki kontrastowe wymagającą stosowania steroidów powinni mieć wykonywaną ocenę przy użyciu obrazowania MRI;

ER, receptor estrogenowy; PgR, receptor progesteronowy; HER2, z ang. *Human Epidermal Growth Receptor 2*; ECOG, z ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*; RECIST, z ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*; TNBC, rak piersi potrójnie ujemny (z ang. *Triple Negative Breast Cancer*); ANC, bezwzględna liczba neutrofilów (z ang. *Absolute Neutrophil Count*); G-CSF, czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (z ang. *Granulocyte Colony-Stimulating Factor*); AST, transferaza asparaginianowa; ALT, transferaza alaninowa; GGN, górna granica normy; ALP, fosfataza zasadowa (z ang. *Alkaline Phosphatase*); INR, międzynarodowy współczynnik znormalizowany (z ang. *International Normalized Ratio*); aPTT; czas częściowej trombotoplastyny po aktywacji (z ang. *Activated Partial Thromboplastin Time*); OUN, ośrodkowy układ nerwowy; TNF α , czynnik martwicy nowotworu α (z ang. *Tumor Necrosis Factor α*); NYHA, z ang. *New York Health Association*; HIV, ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. *Human Immunodeficiency Virus*); EORTC QLQ-C30, z ang. *European Organization for Research and Treatment Quality of Life Questionnaire*; QLQ-BR23, z ang. *Quality of Life Questionnaire Breast Cancer*.

Tecentriq (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozsiazonego potrójnie ujemnego raka piersi

W obu badaniach uwzględniono dorosłych chorych, przy czym w badaniu *IMpassion130* sprecyzowano, że uwzględniano zarówno kobiety, jak i mężczyzn, natomiast w próbie *KEYNOTE-355* nie określono kryterium płci. W przypadku obu prób wymagano od uczestników dobrego stanu sprawności, wprowadzając kryterium wyniku ECOG 0-1 – pomimo to, w badaniach znaleźli się pojedynczy pacjenci z wyższym wynikiem tego wskaźnika. W obu badaniach wymagano również, by przewidywalna dalsza długość życia pacjentów po randomizacji wynosiła przynajmniej 12 tygodni.

Kryteria wykluczenia w obu badaniach obejmowały obecność przerzutów do OUN, wcześniejsze leczenie inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych, a także występowanie istotnych chorób współistniejących, takich jak choroby serca czy zaburzenia immunologiczne, a także aktywne zakażenia.

Ogółem można stwierdzić, że kryteria włączenia i wykluczenia były zgodne w obu badaniach uwzględnionych w ocenie porównania pośredniego. Znajdowało to odzwierciedlenie w zgodnych charakterystykach pacjentów, które (dla populacji ITT obu badań) podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 49. Wybrane charakterystyki wyjściowe pacjentów uwzględnionych w badaniach włączonych do porównania pośredniego; badania *IMpassion130* i *KEYNOTE-355*, populacje ITT.

Charakterystyka podstawowa	Populacja ITT, badanie <i>IMpassion130</i>		Populacja ITT, badanie <i>KEYNOTE-355</i>		
	ATEZO+nabPx, N = 451	PBO+nabPx, N = 451	PEM+CHT, N = 566	PBO+CHT, N = 281	
Wiek, mediana [lata]	55 (zakres: 20–82)	56 (zakres: 26–86)	53 (IQR: 44; 63)	53 (IQR: 43; 63)	
Wiek ≥ 65 lat, n (%)	104 (23,1%)	115 (25,5%)	123 (21,7%)	57 (20,3%)	
Rasa biała, n (%)	308 (68,3%)	301 (66,7%)	384 (68%)	195 (69%)	
ECOG, n (%)	0	256/450 (56,9%)	270/450 (60,0%)	332 (59%)	173 (62%)
	1	193/450 (42,9%)	179/450 (39,8%)	232 (41%)	108 (38%)
	2	1/450 (0,2%)	1/450 (0,2%)	1 (< 1%)	0 (0%)
Choroba w stadium przerzutowym, n (%)	404/450 (89,8%)	408/450 (90,7%)	550 (98%)	269 (96%)	
Liczba miejsc przerzutów, n/N (%)	0-3	332/450 (73,8%)	341/449 (75,9%)	-	-
	≥4	118/450 (26,2%)	108/449 (24,1%)	-	-
	0-2	-	-	313 (55%)	166 (59%)
	≥3	-	-	250 (44%)	115 (41%)
Lokalizacja przerzutów, n (%)	wątroba	126 (27,9%)	118 (26,2%)	171 (30%)	78 (28%)
	kości	145 (32,2%)	141 (31,3%)	169 (30%)	85 (30%)

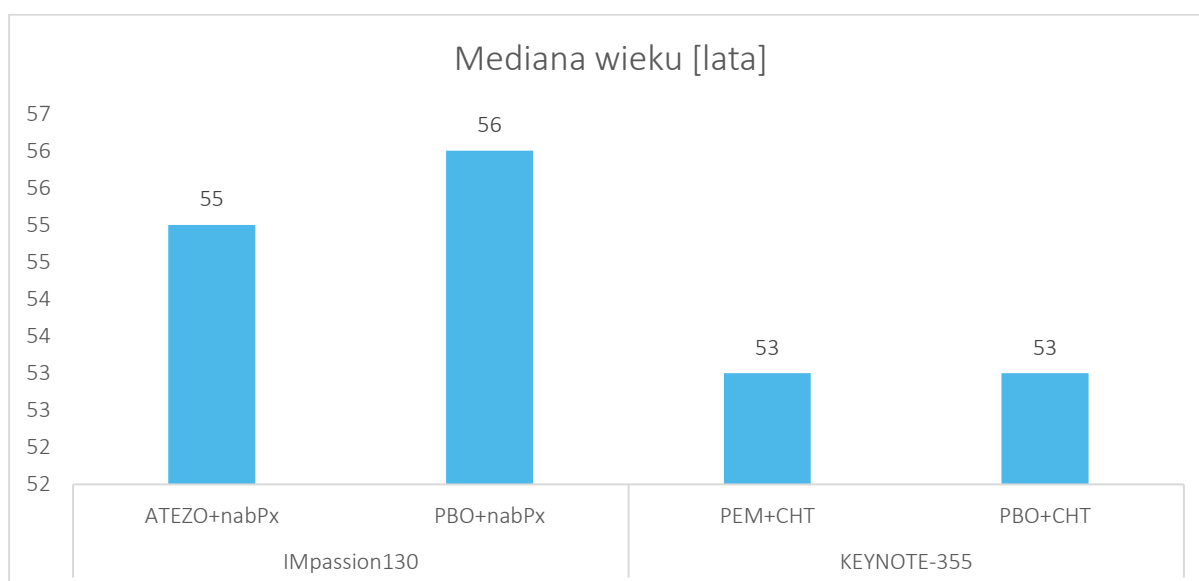
Tecentriq (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozsiaśanego potrójnie ujemnego raka piersi

Charakterystyka podstawowa	Populacja ITT, badanie <i>IMpassion130</i>		Populacja ITT, badanie <i>KEYNOTE-355</i>	
	ATEZO+nabPx, N = 451	PBO+nabPx, N = 451	PEM+CHT, N = 566	PBO+CHT, N = 281
mózg	30 (6,7%)	31 (6,9%)	17 (3%)	9 (3%)
płuca	226 (50,1%)	242 (53,7%)	324 (57%)	162 (58%)
Wcześniejsze leczenie, n (%)				
terapia neoadjuwantowa lub adjuwantowa	284 (63,0%)	286 (63,4%)	357 (63%)	181 (64%)
taksoidy	231 (51,2%)	230 (51,0%)	290 (51%)	156 (56%)
antracykliny	243 (53,9%)	242 (53,7%)	318 (56%)	155 (55%)

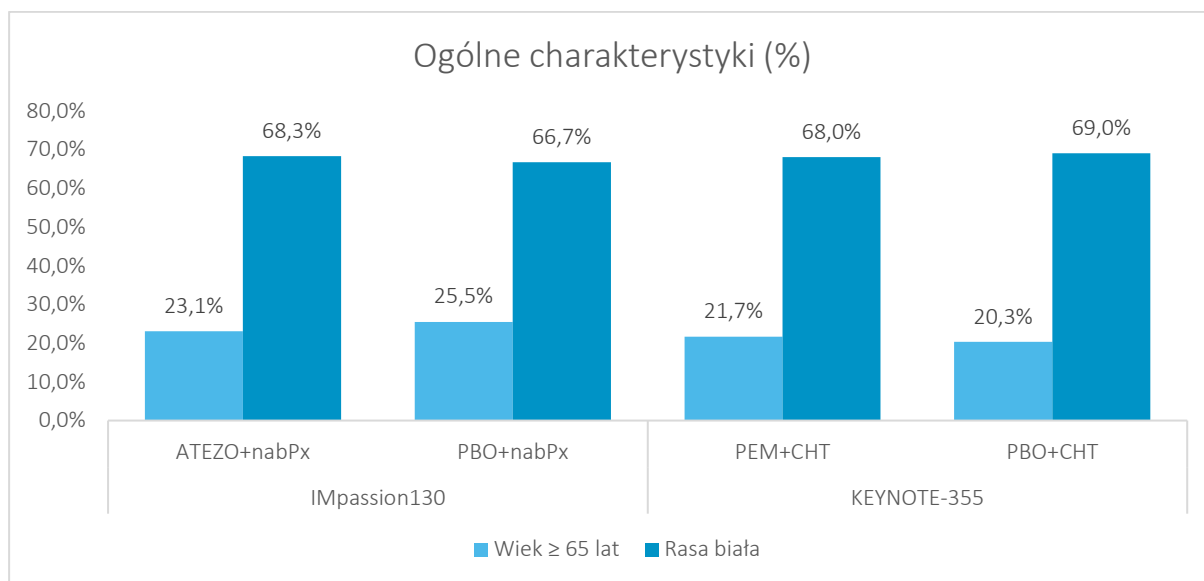
Ogółem, mediany wieku pacjentów uwzględnionych w obu badaniach były zbliżone, choć nieco niższe wartości obserwowano w badaniu *KEYNOTE-355*: 55-56 lat vs 53 lata. Wydaje się mało prawdopodobne, by te drobne różnice w medianie wieku pacjentów mogły istotnie wpływać na ograniczenie możliwości wykonania porównania pośredniego przy wykorzystaniu danych z analizowanych badań. Informacje o medianie wieku przedstawiono dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 8. Podsumowanie mediany wieku w ramionach badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim; *IMpower130* oraz *KEYNOTE-355*; populacja ITT.



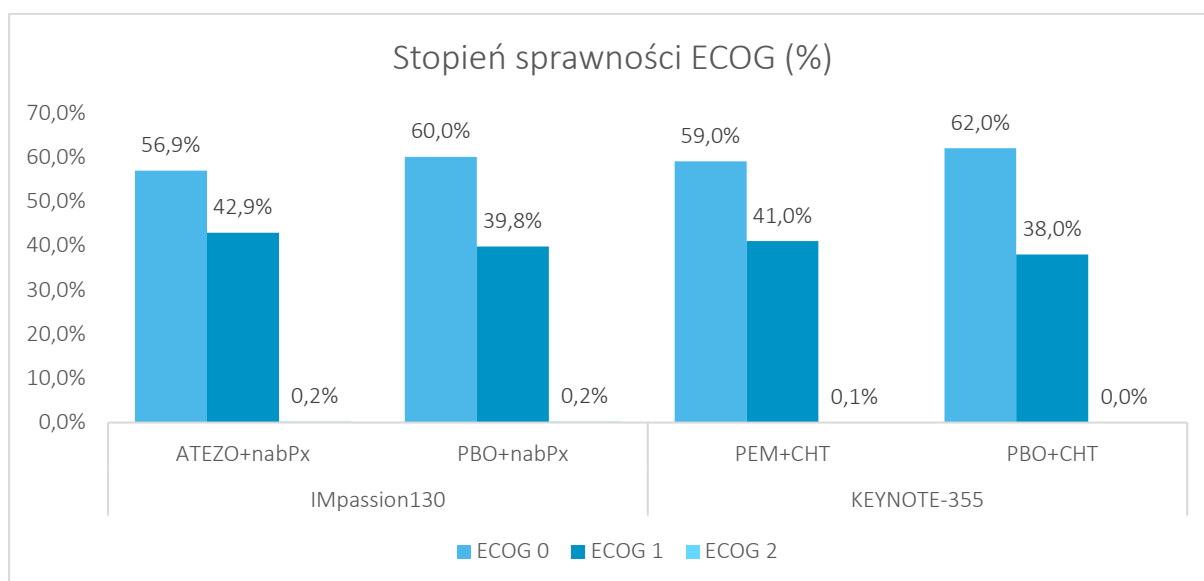
Również odsetek pacjentów w wieku 65 lat lub więcej wskazywał na podobny rozkład wieku w obu badaniach – odsetki takich pacjentów wynosiły od 20% do około 26% w ramionach analizowanych badań. Większość chorych uwzględnionych próbach należała do rasy białej, a ich odsetek w badaniach był zbliżony i wynosiło około 67%-69%. Oba opisywane parametry podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 9. Podsumowanie ogólnych charakterystyk w ramionach badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim; *IMpower130* oraz *KEYNOTE-355*; populacja ITT.



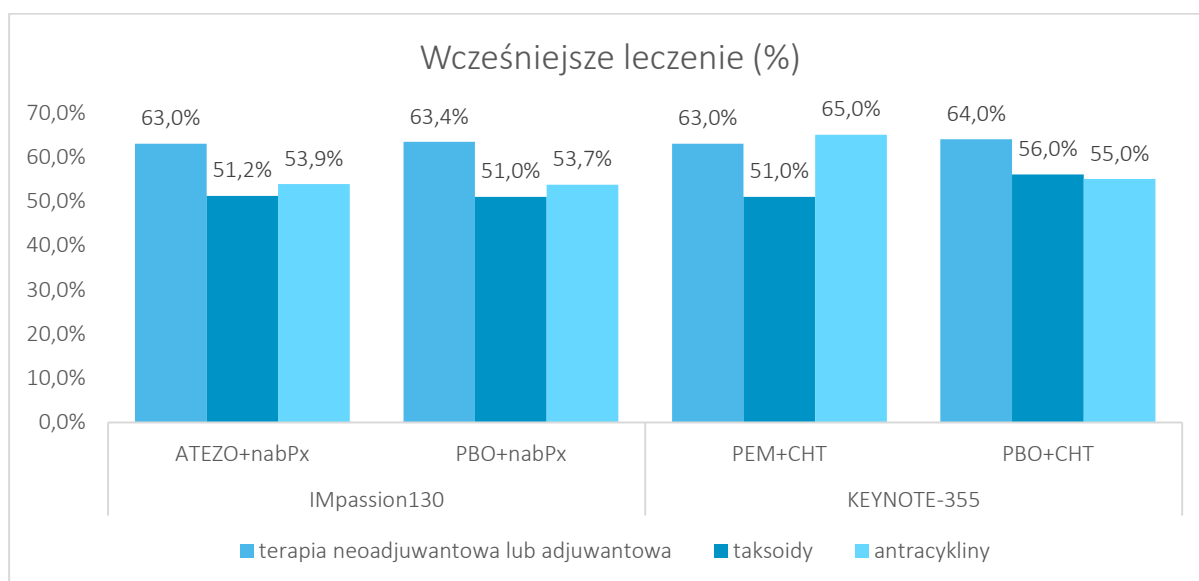
W obu badaniach wymagano udziału pacjentów w dobrym stopniu sprawności, wyrażonym przez uzyskanie wyniku 0 lub 1 w skali oceny sprawności ECOG. Większość pacjentów uwzględnionych w analizowanych badaniach uzyskała ocenę 0 (bardzo dobra sprawność), a odsetek takich chorych był bardzo zbliżony pomiędzy grupami wynosząc od 57% do 62% - większość pozostałych pacjentów otrzymała ocenę 1 (dobra sprawność). Pomimo zastosowania kryterium włączenia określającego dopuszczalny wynik oceny ECOG, pojedynczy pacjenci uzyskali ocenę 2 – stanowili oni jednak marginalny odsetek ocenianej populacji (nie przekraczający 0,2%). Wykres poniżej podsumowuje odsetek pacjentów uzyskujących określoną ocenę ECOG w analizowanych badaniach.

Wykres 10. Podsumowanie stopnia sprawności ECOG w ramionach badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim; *IMpower130* oraz *KEYNOTE-355*; populacja ITT.



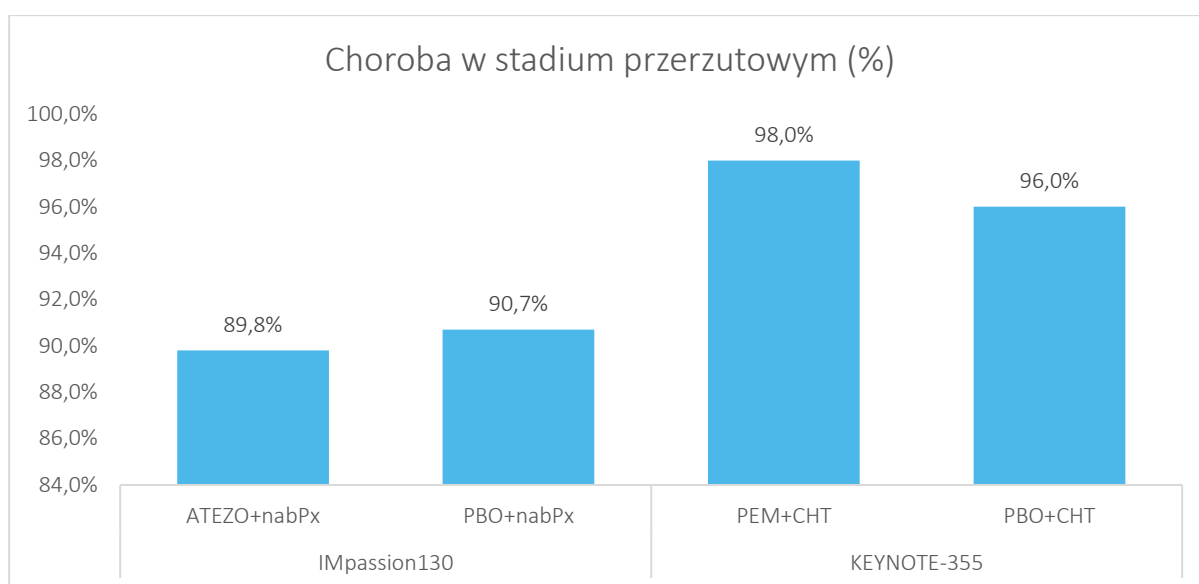
Informacje o wcześniejszym leczeniu pacjentów podsumowano na wykresie poniżej. Ogółem, w obu badaniach większość chorych otrzymywała wcześniej terapię neoadjuwantową lub adjuwantową, a odsetki takich chorych były zbliżone w grupach obu badań, wynosząc 63%-64%. W ramach tych schematów pacjenci najczęściej otrzymywali chemioterapię opartą na antracyklinach (54%-65%), ale taksoidy były prawie równie często stosowanymi schematem (51%-56%).

Wykres 11. Podsumowanie wcześniejszego leczenia w ramionach badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim; *IMpower130* oraz *KEYNOTE-355*; populacja ITT.



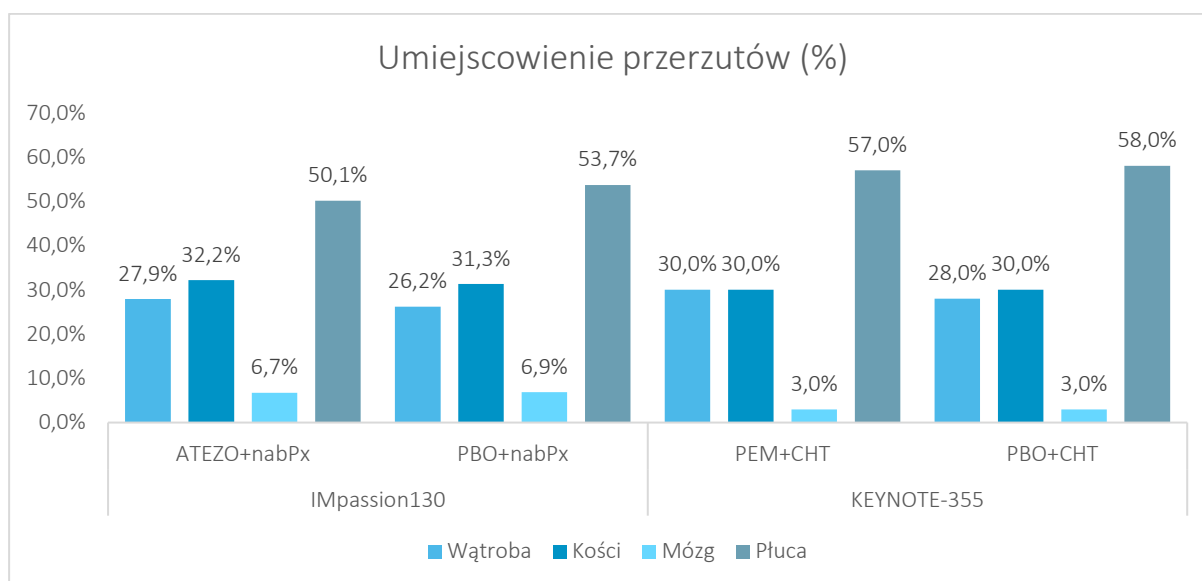
W obu badaniach dopuszczono chorych z chorobą miejscowo zaawansowaną lub przerzutową. U znacznej większości pacjentów uwzględnionych w analizowanych próbach obserwowano chorobę w stadium przerzutowym, przy czym odsetki pacjentów z rakiem przerzutowym były nieco niższe w próbie *IMpassion130*, w porównaniu z próbą *KEYNOTE-355*: 90%-91% vs 96%-98%. Odsetki te przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 12. Odsetek chorych z nowotworem w stadium przerzutowym w ramionach badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim; *IMpower130* oraz *KEYNOTE-355*; populacja ITT.



Autorzy obu badań przedstawili również odsetek pacjentów z danym miejscem przerzutu – wyniki te również podsumowano na wykresie poniżej. Ogółem, w obu badaniach najczęstszym miejscem przerzutów były płuca (50%-54% w badaniu *IMpower130* oraz 57%-58% w badaniu *KEYNOTE-355*), a w dalszej kolejności kości (30%-32%) oraz wątroba (26%-28%). Przerzuty w OUN były rzadkie, aczkolwiek nieco częściej obserwowane wśród chorych w badaniu *IMpower130* (około 7% vs 3%). Dane te również podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 13. Podsumowanie umiejscowienia przerzutów w ramionach badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim; *IMpower130* oraz *KEYNOTE-355*; populacja ITT.



W analizowanych badaniach przedstawiono również charakterystyki podgrup wyróżnionych pod względem ekspresji PD-L1 – dane te zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 50. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w populacji ITT i PD-L1 (+) w badaniu *IMPassion130*; ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx (*Schmid 2018, Emens 2021*).

Charakterystyka podstawowa	Populacja PD-L1 (+) (<i>IMpassion130</i>)		Populacja PD-L1 CPS ≥ 10 (<i>KEYNOTE-355</i>)		Populacja PD-L1 CPS ≥ 1 (<i>KEYNOTE-355</i>)		
	ATEZO+nabPx, N = 185	PBO+nabPx, N = 184	PEM+CHT N = 220	PBO+CHT N = 103	PEM+CHT N = 425	PBO+CHT N = 211	
Wiek, mediana [lata]	53 (zakres: 26–82)	53 (zakres: 28–85)	52 (IQR: 44; 62)	55 (IQR: 43; 63)	52 (IQR: 43; 62)	52 (IQR: 43; 63)	
Wiek ≥ 65 lat, n (%)	43 (23,2%)	43 (23,4%)	42 (19%)	24 (23%)	88 (21%)	43 (20%)	
Rasa biała, n (%)	125 (67,6%)	129 (70,1%)	153 (70%)	70 (68%)	291 (68%)	146 (69%)	
ECOG, n (%)	0	107/185 (57,8%)	112/184 (60,9%)	134 (61%)	62 (60%)	253 (60%)	134 (64%)
	1	77/185 (41,6%)	72/184 (39,1%)	86 (39%)	41 (40%)	171 (40%)	77 (36%)
	2	1/185 (0,5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Choroba w stadium przerzutowym, n (%)	162/185 (87,6%)	159/183 (86,9%)	212 (96%)	97 (94%)	409 (96%)	200 (95%)	
Liczba miejsc przerzutów, n/N (%)	0-3	149/185 (80,5%)	140/183 (76,5%)	-	-	-	-
	≥4	36/185 (19,5%)	43/183 (23,5%)	-	-	-	-
	0-2	-	-	122 (55%)	62 (60%)	232 (55%)	130 (62%)
	≥3	-	-	97 (44%)	41 (40%)	190 (45%)	81 (38%)
Lokalizacja przerzutów, n (%)	wątroba	44 (23,8%)	39 (21,2%)	62 (28%)	32 (31%)	131 (31%)	61 (29%)
	kości	54 (29,2%)	49 (26,6%)	52 (24%)	22 (21%)	112 (26%)	54 (26%)
	mózg	15 (8,1%)	11 (6,0%)	5 (2%)	6 (6%)	14 (3%)	8 (4%)

Tecentriq (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

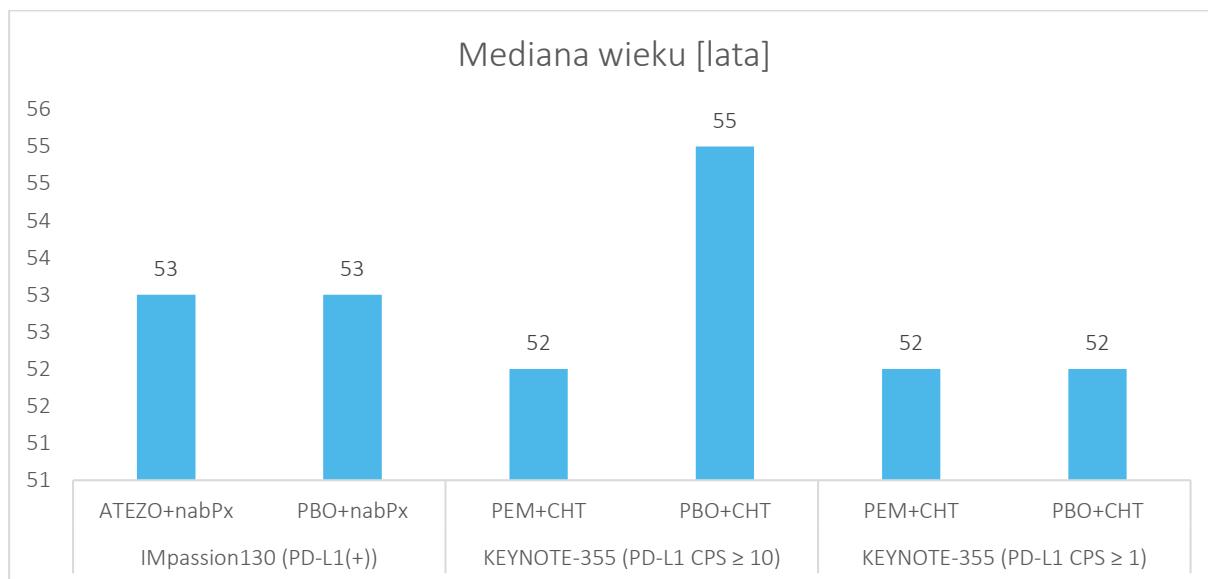
Charakterystyka podstawowa	Populacja PD-L1 (+) (<i>IMpassion130</i>)		Populacja PD-L1 CPS ≥ 10 (<i>KEYNOTE-355</i>)		Populacja PD-L1 CPS ≥ 1 (<i>KEYNOTE-355</i>)	
	ATEZO+nabPx, N = 185	PBO+nabPx, N = 184	PEM+CHT N = 220	PBO+CHT N = 103	PEM+CHT N = 425	PBO+CHT N = 211
płuca	86 (46,5%)	98 (53,3%)	120 (55%)	55 (53%)	236 (56%)	119 (56%)
Wcze- śniej- sze leczenie, n (%)						
terapia neoadju- wantowa lub ad- juwantowa	125 (67,6%)	117 (63,6%)	131 (60%)	62 (60%)	256 (60%)	136 (64%)
taksoidy	96 (51,9%)	94 (51,1%)	107 (49%)	50 (49%)	213 (50%)	115 (55%)
antracykliny	109 (58,9%)	101 (54,9%)	115 (52%)	50 (49%)	227 (53%)	115 (55%)

Tecentriq (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

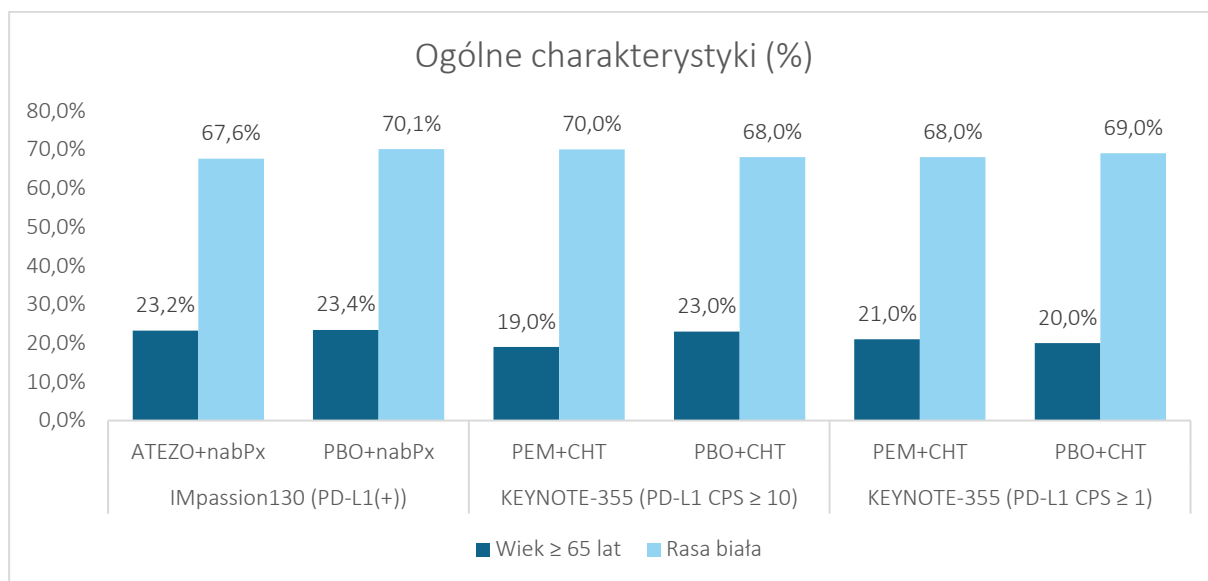
Mediana wieku wśród podgrup z ekspresją PD-L1 była bardzo zbliżona w większości analizowanych grup (52-53 lata), z wyjątkiem pacjentów otrzymujących PBO+CHT w podgrupie chorych z PD-L1 CPS ≥ 10 badania *KEYNOTE-355*, gdzie wyniosła 55 lat. Dane o medianie wieku pacjentów uwzględnionych w danych podgrupach obu badań podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 14. Podsumowanie mediany wieku w ramionach badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim; *IMpower130* oraz *KEYNOTE-355*; populacje z ekspresją PD-L1.



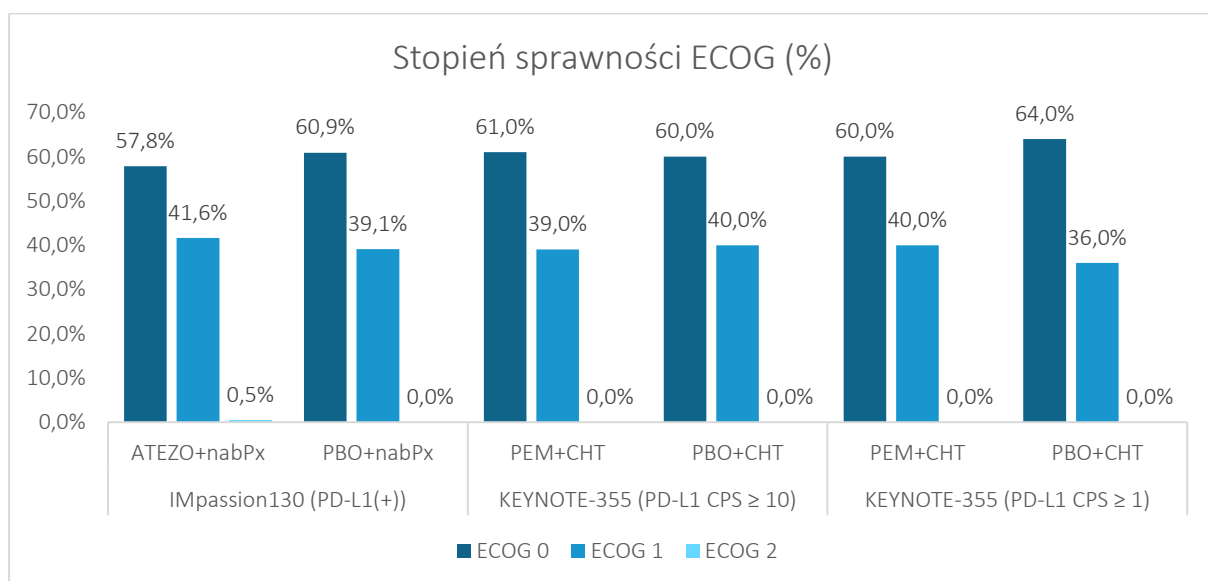
Podobnie jak w przypadku populacji ITT, odsetek chorych z wieku 65 lat lub późniejszym był zbliżony w poszczególnych badaniach, potwierdzając twierdzenie o zgodnej wiekowo populacji analizowanych podgrup – wynosił od około 19% do 23%. Pacjenci rasy białej stanowili większość ocenianych populacji i odsetki pacjentów rasy białej były bardzo zbliżone w analizowanych podgrupach, wynosząc około 68%-70%. Informacje o tych charakterystykach pacjentów podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 15. Podsumowanie ogólnych charakterystyk w ramionach badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim; *IMpower130* oraz *KEYNOTE-355*; populacje z ekspresją PD-L1.



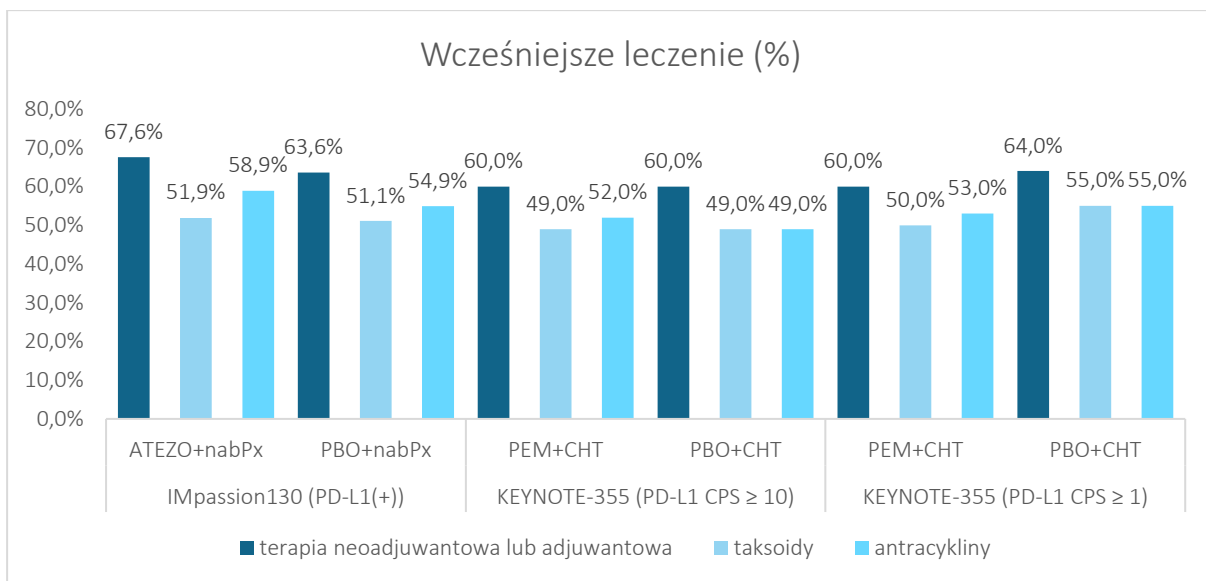
Większość pacjentów w analizowanych podgrupach uzyskała stopień sprawności ECOG równy 1 (60%-61%), przy czym odnotowano niewielkie odstępstwa – odsetek pacjentów z taką oceną wynosił 57,8% w badaniu *IMpassion130* w grupie ATEZO+nabPx, z kolei w grupie PBO+CHT badania *KEYNOTE-355* wyniósł 64,0%. Odsetek pacjentów z oceną ECOG wyższą niż 1 był niewielki – był to 1 (0,5%) pacjent w grupie ATEZO+nabPx badania *IMpassion130*. Podsumowanie odsetka pacjentów z określoną oceną ECOG przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 16. Podsumowanie stopnia sprawności ECOG w ramionach badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim; *IMpower130* oraz *KEYNOTE-355*; populacje z ekspresją PD-L1.



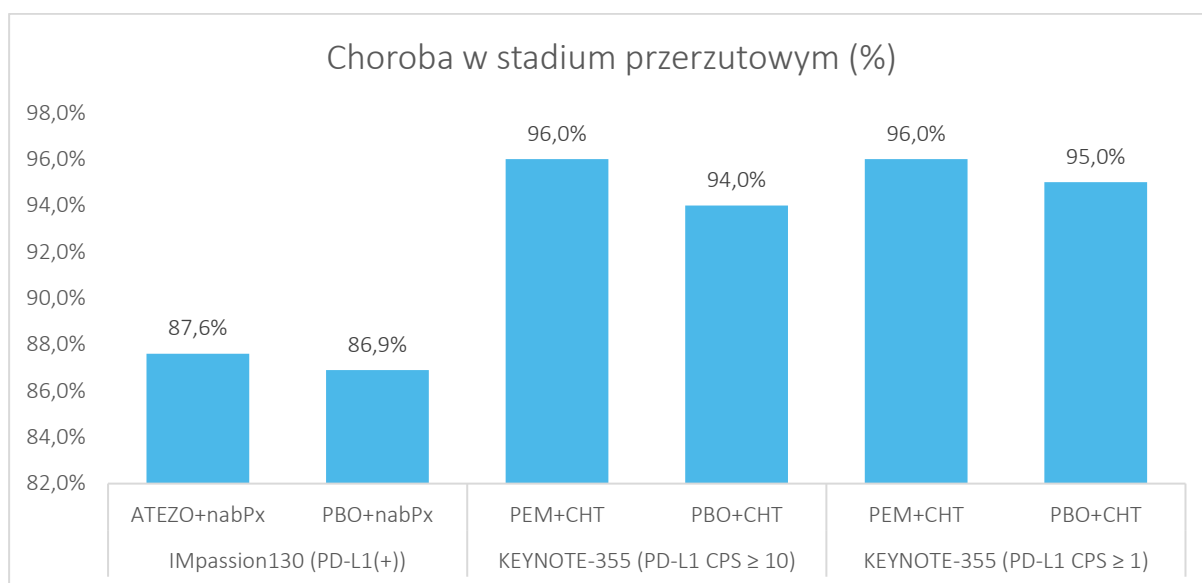
Na wykresie poniżej podsumowano dane odnośnie wcześniejszej terapii w ramach obu analizowanych badań, w podgrupach chorych z ekspresją PD-L1. Podobnie jak w populacji ITT, większość (60%-68%) pacjentów otrzymała wcześniej terapię neoadjuwantową lub adjuwantową. Odsetek pacjentów otrzymujących wcześniejszą terapię taksoidami oraz antracyklinami był zbliżony w poszczególnych ramionach analizowanych badań.

Wykres 17. Podsumowanie wcześniejszego leczenia w ramionach badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim; *IMpower130* oraz *KEYNOTE-355*; populacje z ekspresją PD-L1.



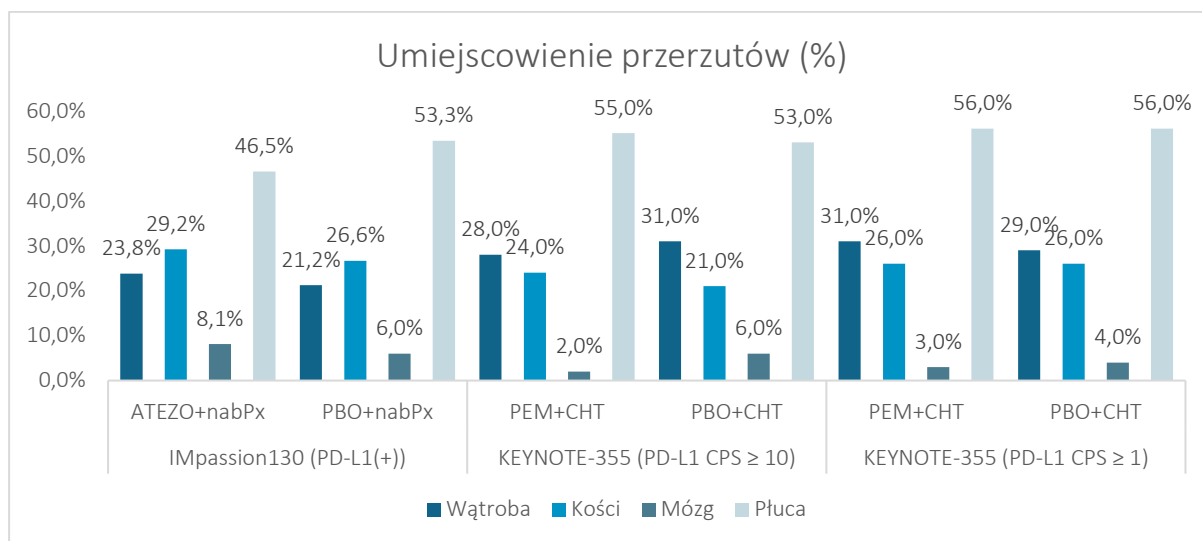
Odsetek chorych z chorobą przerzutową był niższy wśród pacjentów z PD-L1(+) badania *IMpassion130*, wynosząc około 87% w porównaniu do 94%-96% w podgrupach badania *KEYNOTE-355*. Różnica ta mogła wskazywać na bardziej obciążoną populację po stronie pembrolizumabu, choć wynosiła ona jedynie około 10 punktów procentowych. Dane odnośnie odsetka chorych z chorobą przerzutową podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 18. Odsetek chorych z nowotworem w stadium przerzutowym w ramionach badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim; *IMpower130* oraz *KEYNOTE-355*; populacje z ekspresją PD-L1.



Podobnie jak w populacji ITT, najczęstszym miejscem lokalizacji przerzutów były płuca, a odsetek pacjentów z przerzutami w tym narządzie był zbliżony pomiędzy podgrupami ocenianymi w ramach obu analizowanych badań (47%-56%). Odsetki pacjentów z przerzutami umiejscowionymi w wątrobach i kościach były zbliżone w analizowanych podgrupach, natomiast odsetki pacjentów z przerzutami do OUN różniły się w poszczególnych grupach – najwyższe odnotowano w grupie ATEZO+nabPx (8,1%), natomiast stosunkowo wysoki odsetek pacjentów odnotowano również w grupach z placebo analizowanych badań (4%-6%). W grupach obejmujących pembrolizumab odsetki te były mniejsze (3,0%-4,0%). Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Wykres 19. Podsumowanie umiejscowienia przerzutów w ramionach badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim; *IMpower130* oraz *KEYNOTE-355*; populacje z ekspresją PD-L1.



6.1.3 Charakterystyka interwencji w badaniach włączonych do porównania pośredniego

W tabeli poniżej zestawiono terapie, jakie zastosowano w obu badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim.

Tabela 51. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniu *IMpassion130* oraz *KEYNOTE-355*.

Przykładowy wielowierszowy nagłówek	<i>IMpassion130</i>		<i>KEYNOTE-355</i>	
	ATEZO+nabPx	PBO+nabPx	PEM+CHT	PBO+CHT
Dawkowanie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ atezolizumab [ATEZO] w dawce 840 mg <i>i.v.</i> podawany w dniu 1 i 15, dopuszczano zastosowanie premedykacji lekami przeciwhistaminowymi po 1 cyklu ▪ nab-paklitaksel [nabPx] w dawce 100 mg/m² <i>i.v.</i> w ciągu 30 min. w dniu 1, 8 oraz 15 w 28-dniowych cyklach przez ≥ 6 cykli 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ placebo [PBO] <i>i.v.</i> w 1 i 15 dniu, dopuszczano zastosowanie premedykacji lekami przeciwhistaminowymi po 1 cyklu ▪ nab-paklitaksel [nabPx] w dawce 100 mg/m² <i>i.v.</i> w dniu 1, 8 oraz 15 w 28-dniowych cyklach przez ≥ 6 cykli 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PEM, IV podawany w dawce 200 mg, co 21 dni ▪ Jedna z trzech dopuszczonych chemioterapii (na podstawie decyzji badacza): <ul style="list-style-type: none"> ▪ nab-paklitaksel (nabPx), IV podawany w dawce 100 mg/m² p.c., na początku w dniach 1, 8 i 15, potem co 28 dni ▪ paklitaksel (Px), IV podawany w dawce 90 mg/m² p.c. na początku w dniach 1, 8, 15, potem co 28 dni ▪ gemcytabina (GEM) IV podawana w dawce 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PBO zawierało sól fizjologiczną podawaną IV, w celu zaślepienia pembrolizumabu ▪ CHT, podawana tak samo jak w interwencji

Przykładowy wielowierszowy nagłówek	IMpassion130		KEYNOTE-355	
	ATEZO+nabPx	PBO+nabPx	PEM+CHT	PBO+CHT
			1000 mg/m ² + karboplatyna (KAR) IV (AUC = 2), podawana na początku w dniach 1 i 8, potem co 21 dni	
Czas leczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie ustalono maksymalnego czasu leczenia – pacjenci otrzymywali terapię do czasu wystąpienia progresji choroby (według kryteriów RECIST 1.1) lub nieakceptowalnej toksyczności 		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Maksymalna liczba podań PEM lub PBO – 35 cykli, podawanie CHT mogło być kontynuowane na podstawie decyzji badacza ▪ Dozwolono wcześniejsze zakończenie leczenia w przypadku potwierdzenia progresji choroby, wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności, wycofania zgody na udział w badaniu lub na podstawie decyzji lekarza. 	
Modyfikowanie oraz przerwanie terapii	<ul style="list-style-type: none"> ▪ redukcja dawki atezolizumabu i placebo nie była dozwolona ▪ modyfikacja lub przerwanie leczenia nab-paklitaksellem było dozwolone zgodnie z założeniami protokołu w przypadku pojawienia się toksyczności ▪ <i>Crossover</i> nie był dozwolony pomiędzy badanymi grupami 		<ul style="list-style-type: none"> ▪ redukcja dawki pembrolizumabu nie była dozwolona ▪ modyfikacja lub przerwanie leczenia chemioterapeutykami było dozwolone zgodnie z założeniami protokołu w przypadku pojawienia się toksyczności ▪ <i>Crossover</i> nie był dozwolony pomiędzy badanymi grupami 	
Leczenie dodatkowe	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wśród leków dozwolonych do stosowania podczas trwania badania wymieniono: profilaktyczną i leczniczą terapię przeciwwkrzepliwą, radioterapię paliatywną, szczepienie nieżywą szczepionką przeciwko grypie w okresie sezonowym, megestrol, wziewne kortykosteroidy (POChP), mineralokortykosteroidy (np. fludrokortyzon), niskie dawki kortykosteroidów u pacjentów z hipotencją ortostatyczną lub niedoczynnością kory nadnerczy, bifosfoniany, leczenie objawowe[^] ▪ preparaty niedozwolone podczas trwania badania: produkty ziołowe, inhibitory RANKL (denosumab), produkty immunomodulujące i immunosupresyjne, premedykacja steroidowa, szczepienie żywą, atenuowaną szczepionką przeciwko grypie 		<ul style="list-style-type: none"> ▪ dopuszczono stosowanie terapii uznanych przez badaczy za niezbędne dla utrzymania dobrego stanu pacjentów ▪ w badaniu zabronione było stosowanie dodatkowego leczenia: <ul style="list-style-type: none"> • przeciwnowotworowych chemioterapii systemowych oraz leczenia biologicznego (innych niż określone protokołem) • radioterapii (w ciągu 2 tygodni przed randomizacją, dopuszczono radioterapię izolowanych zmian w OUN po konsultacji ze sponsorem) • suplementów ziołowych • żywych szczepionek w ciągu 30 dni przed randomizacją oraz w trakcie badania • glikokortykosteroidów we wskazaniu innym niż: leczenie objawów AEs o etiologii immunologicznej, leczenie astmy oskrzelowej (postać wziewna), fizjologiczne dawki prednizonu 10 mg (lub równoważne) na dzień, profilaktyka reakcji alergicznych • jakkolwiek terapia zabroniona do stosowania z daną chemioterapią, według zaleceń odpowiednich ChPL 	
POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc;			
[^]	acetaminofen, ibuprofen, difenhydramina, famotydylna lub inni antagoniści receptorów H2.			

Tecentriq (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

W badaniu *IMpassion130* porównano skojarzenie atezolizumabu z jednym z taksoidów – nab-paklitaksel, z chemioterapią samym nab-paklitaksel, natomiast drugie z ocenianych badań, *KEYNOTE-355*, miało na celu porównanie terapii skojarzonej pembrolizumabu z chemioterapią, z samą chemioterapią. W przypadku obu badań, w grupach kontrolnych zastosowano placebo, celem zaślepienia ocenianej interwencji.

W obu badaniach atezolizumab oraz pembrolizumab podawano zgodnie z zapisami odpowiednich charakterystyk produktów leczniczych, podobnie jak chemioterapie – szczegóły odnośnie dawkowania odpowiednich schematów przedstawiono w tabeli. Z punktu widzenia porównania pośredniego, szczególną uwagę należy zwrócić na grupy kontrolne obu badań, które stanowiły element pośredni w prowadzonym porównaniu. Ogółem, w obu przypadkach zastosowano jako kontrolę chemioterapię podawaną razem z placebo: w badaniu *IMpassion130* chemioterapię stanowił jednak tylko jeden lek, nab-paklitaksel, natomiast w badaniu *KEYNOTE-355* chemioterapię stanowiły 3 leki, stosowane u danego pacjenta zgodnie z decyzją lekarza: nab-paklitaksel, paklitaksel oraz gemcytabina skojarzona z karboplatyną. Udział poszczególnych schematów w analizowanych populacjach podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 52. Udział poszczególnych schematów chemioterapii w ocenianych grupach pacjentów badania *KEYNOTE-355*.

Schemat CHT	Populacja ITT		Populacja PD-L1 CPS ≥ 10		Populacja PD-L1 CPS ≥ 1	
	PEM+CHT N = 566	PBO+CHT N = 281	PEM+CHT N = 220	PBO+CHT N = 103	PEM+CHT N = 425	PBO+CHT N = 211
Nab-paklitaksel	173 (31%)	95 (34%)	63 (29%)	36 (35%)	130 (31%)	74 (35%)
Paklitaksel	82 (14%)	32 (11%)	33 (15%)	11 (11%)	62 (15%)	22 (10%)
Gemcytabina+karboplatyna	311 (55%)	154 (55%)	124 (56%)	56 (54%)	233 (55%)	115 (55%)

Pacjenci uczestniczący w badaniu *KEYNOTE-355* (populacja ITT) najczęściej otrzymywali schemat oparty na gemcytabinie oraz karboplatynie (około 55% chorych), a w dalszej kolejności – nab-paklitaksel (około 33%). Około 13% pacjentów otrzymywało paklitaksel. Rozkład tych schematów w podgrupach chorych z ekspresją PD-L1 kształtował się podobnie.

Z uwagi na fakt, że w badaniu *KEYNOTE-355* część wyników raportowano w podziale na stosowane chemioterapie, udało się zestawzić wyniki badania *IMpassion130* oraz *KEYNOTE-355* w porównaniu ATEZO+nabPx vs PEM+nabPx, przez wspólny kompartor PBO+nabPx, ale przy wprowadzeniu odpowiednich założeń porównano również oba schematy w innych konfiguracjach (szczegóły przedstawiono w rozdziale poniżej).

Tecentriq (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozsiaśanego potrójnie ujemnego raka piersi

Odnotowano różnice pomiędzy analizowanymi badaniami w podejściu do czasu stosowanej terapii – w badaniu *IMpassion130* nie ustalono określonego czasu leczenia i było ono prowadzone do czasu wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. W badaniu *KEYNOTE-355* leczenie również było przerywane w przypadku progresji lub nieakceptowalnej toksyczności, ale dodatkowo wprowadzono górny limit cykli stosowanej terapii, który ustalono na 35 (w przypadku 28-dniowych cykli, oznaczało to leczenie przez maksymalnie około 32 miesiące). Różnice te mogły potencjalnie wpływać na wyniki porównania ocenianych schematów, szczególnie w przypadku dłuższych okresów obserwacji, gdzie pacjenci w badaniu *KEYNOTE-355* już zakończyliby leczenie – niemniej jednak, wydaje się że w podstawowej ocenie PFS różnice te nie powinny mieć większego znaczenia z uwagi na okres obserwacji krótszy niż 32 miesiące (około 13 miesięcy w *IMpassion130*, około 26 miesięcy w *KEYNOTE-355*). Podobnie, w przypadku oceny OS ewentualne różnice miałyby charakter konserwatywny, gdyż w ostatecznej ocenie tego punktu końcowego okres obserwacji w badaniu *IMpassion130* był krótszy (około 19 miesięcy vs 44 miesiące).

W obu badaniach modyfikowanie dawki ocenianych leków biologicznych (atezolizumabu i pembrolizumabu) nie było dozwolone, dopuszczono jednak modyfikowanie stosowanej chemioterapii w przypadku obecności zdarzeń niepożądanych, zgodnie z zaleceniami. W obu badaniach *cross-over* (zmiana leczenia w grupie kontrolnej na leczenie w ramieniu interwencji) nie było dozwolone. W badaniach dopuszczono również leczenie dodatkowe, poza określonymi wyjątkami (szczegóły w tabeli powyżej).

6.2 Zakres analiz porównania pośredniego

Porównanie pośrednie wykonano prostą metodą Buchera (szczegóły metody opisano w rozdziale poświęconemu opisowi metod statystycznych wykorzystanych w raporcie), z uwagi na obecność jedynie 2 badań w porównaniu pośrednim, oraz tylko jednej interwencji łączącej oba te badania. W obliczeniach zaplanowano ocenę najważniejszych punktów końcowych ocenianych w obu badaniach: przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), oraz obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR). Dostępne dane pozwalały również na porównanie jakości życia w zakresie czasu do jej pogorszenia (TTD, ang. *time to deterioration*) według ogólnego wskaźnika stanu zdrowia pacjenta (ang. *global health score*) kwestionariusza EORTC QLQ-C30. W ramach oceny bezpieczeństwa, uwzględniono ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych (AEs ogółem, AEs prowadzące do zakończenia leczenia, AEs związane z leczeniem oraz AEs związane z układem immunologicznym), a także istotne poszczególne zdarzenia niepożądane związane z układem odpornościowym: niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, zapalenie płuc, wrzodziejące zapalenie jelita grubego oraz ciężkie reakcje skórne. Zdarzenia niepożądane

wybrano kierując się ich znaczeniem klinicznym (ogólne kategorie, zdarzenia związane z układem immunologicznym istotne z uwagi na mechanizm działania obu leków), a także dostępnością danych w obu analizowanych badaniach. Zarówno ogólne kategorie zdarzeń, jak i poszczególne zdarzenia niepożądane rozpatrywano bez względu na stopień nasilenia, a także w stopniu nasilenia 3 lub wyższym.

Obliczenia porównania pośredniego zaplanowano wykonać w populacji ITT obu analizowanych badań, a także w podgrupie chorych określonych jako pacjenci z ekspresją PD-L1 – jednak w przypadku takich podgrup, analizowane badania prezentowały odmienne podejście do definicji ekspresji PD-L1. Ogółem, w próbie *IMpassion130* pacjentów z ekspresją PD-L1 (określanych jako pacjenci PD-L1(+)) identyfikowano na podstawie oceny odsetka komórek immunologicznych naciekających tkankę guza (IC), na powierzchni których wykryto ekspresję białka PD-L1 w teście SP142: pacjent był kwalifikowany jako PD-L1(+), jeśli wspomniany odsetek (komórki IC z ekspresją/wszystkie komórki IC) wynosił > 1% - jest to populacja rejestracyjna i refundacyjna. Z kolei, w badaniu *KEYNOTE-355* wykorzystano inny wskaźnik ekspresji PD-L1, CPS (ang. *combined positive score*), który definiowano jako stosunek liczby komórek, na powierzchni których wykryto ekspresję białka PD-L1 w teście 22C3 (komórki guza oraz limfocyty i makrofagi), do ogólnej liczby komórek guza (pomnożone przez 100). Wyniki badania raportowano dla podgrupy chorych z CPS ≥ 1 oraz CPS ≥ 10 (populacja rejestracyjna i przypuszczalnie refundacyjna). Definicje podgrup z ekspresją PD-L1 nie były więc w pełni zgodne pomiędzy badaniami, ale odnaleziono publikację *Rugo 2021*, w której przedstawiono wyniki badania *IMpassion130* w podgrupach z ekspresją PD-L1 na podstawie wskaźnika CPS, zarówno > 1 jak i > 10 – a więc w podgrupach zgodnych z tymi wyróżnionymi w badaniu *KEYNOTE-355*. Ostatecznie, w ramach porównania pośredniego wyróżniono więc następujące grupy chorych, w których prowadzono porównanie:

- populacja ITT obu badań
- populacja PD-L1 CPS ≥ 1 (test 22C3) obu badań
- populacja PD-L1 CPS ≥ 10 (test 22C3) obu badań
- populacja PD-L1 CPS ≥ 1 (test 22C3) w badaniu *KEYNOTE-355*, populacja PD-L1(+) (test SP142) w badaniu *IMpassion130*
- populacja PD-L1 CPS ≥ 10 (test 22C3) w badaniu *KEYNOTE-355*, populacja PD-L1(+) (test SP142) w badaniu *IMpassion130* – czyli populacje rejestracyjne (refundacyjne) obu leków

Takie zestawienie pozwoliło na porównanie pośrednie obu terapii zarówno w podgrupie chorych z ekspresją PD-L1 według zgodnych definicji, jak również przetestowanie uzyskanego wyniku w szerszych

podgrupach (w tym w populacjach rejestracyjnych) oraz w populacji ITT. Zaplanowane analizy wykonywano w miarę dostępności danych z analizowanych badań dla danej podgrupy. Analizę w podgrupach wykonano dla oceny skuteczności klinicznej – w przypadku oceny bezpieczeństwa, w obliczeniach wykorzystano dane dla populacji oceny bezpieczeństwa (chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leczenia) obu analizowanych badań (bez względu na obecność ekspresji PD-L1). Jeśli dostępność danych pozwalała na ocenę w zgodnych podgrupach ekspresji PD-L1, to takie analizy traktowano jako podstawowe, natomiast zestawienia populacji o różnej definicji traktowano wtedy jako analizy wrażliwości. W przypadku gdy jedyne dostępne dane dotyczyły podgrup o różnej definicji ekspresji PD-L1, analizy takie uznawano za podstawowe.

W obu analizowanych badaniach oceniane terapie stosowano w skojarzeniu z chemioterapią, jednak w badaniach stosowano różne schematy chemioterapii: w badaniu *IMpower130* jedyną stosowaną chemioterapią był nab-paklitaksel, natomiast chorzy w badaniu *KEYNOTE-355* chorzy mogli otrzymać jeden z 3 schematów chemioterapii: nab-paklitaksel, paklitaksel oraz gemcytabinę podawaną razem z karboplatiną, a przedmiotem oceny była ogólnie chemioterapia z wyboru lekarza (tzn. porównanie ogólnie skojarzenia PEM+CHT vs CHT). W badaniu wyróżniono jednak podgrupy względem otrzymywanej chemioterapii (w przypadku wyników skuteczności klinicznej), co umożliwiło przeprowadzenie porównania w zgodnych schematach ATEZO+nabPx vs PEM+nabPx, ponadto przeprowadzono również porównanie ogólnie z PEM+CHT, zakładając że terapia nabPx w badaniu *IMpassion130* będzie reprezentatywna dla grupy chemioterapii standardowej. Dodatkowo, wykonano również dwa porównania, w których starano się porównać skojarzenie ATEZO+nabPx ze skojarzeniem pembrolizumabu z innym taksoidem – paklitaksel. W pierwszym z tych dodatkowych porównań założono taką samą skuteczność obu taksoidów i wykonano porównanie pośrednie, wykorzystując po stronie badania *KEYNOTE-355* dane dla podgrupy chorych otrzymujących paklitaksel – PEM+Px oraz PBO+Px (założono, że PBO+nabPx ma taką samą skuteczność jak PBO+Px). W drugim dodatkowym porównaniu określono wzajemną relację nab-paklitakselu oraz paklitakselu na podstawie badań bez randomizacji (*Luhn 2019, Mahatani 2018*) porównujących oba te leki stosowane u pacjentów z potrójnie ujemnym, zaawansowanym rakiem piersi, a następnie wykorzystano te wyniki w porównaniu pośrednim: w pierwszym etapie porównano ATEZO+nabPx z PBO+Px wykorzystując ustaloną zależność PBO+nabPx vs PBO+Px, a w drugim wykorzystano wynik porównania ATEZO+Px i przeprowadzono porównanie z PEM+Px na podstawie danych badania *KEYNOTE-355*. Obie te dodatkowe analizy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu – ogółem, ich wyniki były

zgodne z wynikami podstawowych analiz, przy czym w ocenie OS przy założeniu takiej samej skuteczności taksanów wynik był istotny statystycznie, ale znajdował się na granicy istotności (HR = 2,26 [95% CI: 1,01; 5,08], ATEZO+nabPx vs PEM+Px).

Oba uwzględnione badania przedstawiały wyniki z różnych okresów obserwacji i różnych analiz (analizy końcowe, analizy *interim*). Ogółem, w obrębie danego porównania (dana podgrupa, dane skojarzenie) starano się zestawić wyniki końcowych analiz dla PFS, oraz wyniki końcowych ocen OS (w przypadku braku takich wyników – z najdłuższej dostępnej oceny), przy czym dostępność danych była różna dla kombinacji danego punktu końcowego i prowadzonego porównania. W tabeli poniżej zestawiono więc analizy ostatecznie wykorzystane w obliczeniach, na które pozwalała dostępność danych.

Tabela 53. Okresy obserwacji i rodzaje analiz, które wykorzystano w zestawieniu porównania pośredniego ocenianych punktów końcowych skuteczności klinicznej.

Oceniana podgrupa	OS	PFS	ORR	TTD
Porównanie ATEZO+nabPx vs PEM+nabPx				
PD-L1, CPS \geq 1 (test 22C3)	<ul style="list-style-type: none"> brak możliwości wykonania porównania pośredniego w tej podgrupie (brak wyników oceny OS w podgrupie PD-L1 CPS \geq 1 po stronie pembrolizumabu) 	<ul style="list-style-type: none"> ATEZO: dane z końcowej analizy PFS (publikacja <i>Rugo 2021</i>) – mediana obserwacji około 19 miesięcy PEM: dane z końcowej analizy PFS (publikacja <i>Cortes 2020</i>) – mediana obserwacji około 26 miesięcy 	<ul style="list-style-type: none"> brak możliwości wykonania porównania pośredniego w tej podgrupie (brak wyników oceny ORR w podgrupie PD-L1 CPS \geq 1 po stronie pembrolizumabu i atezolizumabu) 	<ul style="list-style-type: none"> brak możliwości wykonania porównania pośredniego w tej podgrupie (brak wyników oceny jakości życia w podgrupie PD-L1 CPS \geq 1 po stronie pembrolizumabu i atezolizumabu)
PD-L1, CPS \geq 10 (test 22C3)	<ul style="list-style-type: none"> ATEZO: dane z drugiej analizy interim OS (publikacja <i>Rugo 2021</i>) – mediana obserwacji około 19 miesięcy PEM: dane z końcowej analizy OS (dokument <i>EPAR Keytruda 2021</i>) – mediana obserwacji 44,1 miesięcy 	<ul style="list-style-type: none"> ATEZO: dane z końcowej analizy PFS (publikacja <i>Rugo 2021</i>) – mediana obserwacji około 19 miesięcy PEM: dane z końcowej analizy PFS (publikacja <i>Cortes 2020</i>) – mediana obserwacji około 26 miesięcy 	<ul style="list-style-type: none"> brak możliwości wykonania porównania pośredniego w tej podgrupie (brak wyników oceny ORR w podgrupie PD-L1 CPS \geq 10 po stronie atezolizumabu) 	<ul style="list-style-type: none"> brak możliwości wykonania porównania pośredniego w tej podgrupie (brak wyników oceny jakości życia w podgrupie PD-L1 CPS \geq 10 po stronie pembrolizumabu i atezolizumabu)
Populacja ITT	<ul style="list-style-type: none"> ATEZO: dane z drugiej analizy interim OS (publikacja <i>Schmid 2020</i>) – mediana obserwacji około 19 miesięcy PEM: dane z drugiej analizy interim OS (dokument <i>EPAR Keytruda 2021</i>) – mediana obserwacji 25,9 miesięcy 	<ul style="list-style-type: none"> ATEZO: dane z końcowej analizy PFS (publikacja <i>Schmid 2018</i>) – mediana obserwacji około 19 miesięcy PEM: dane z końcowej analizy PFS (publikacja <i>Cortes 2020</i>) – mediana obserwacji około 26 miesięcy 	<ul style="list-style-type: none"> ATEZO: dane z głównej publikacji <i>Schmid 2018</i> (końcowa ocena PFS) – mediana obserwacji około 19 miesięcy PEM: dane z dokumentu <i>EPAR Keytruda 2021</i> (druga analiza interim OS) – mediana obserwacji około 26 miesięcy 	<ul style="list-style-type: none"> brak możliwości wykonania porównania pośredniego w tej podgrupie (brak wyników oceny jakości życia w populacji ITT po stronie pembrolizumabu)
PD-L1, CPS \geq 1 (test 22C3) w <i>KEYNOTE-355</i> , PD-L1+ (IC \geq 1%, test SP142) w <i>IMpassion130</i>	<ul style="list-style-type: none"> brak możliwości wykonania porównania pośredniego w tej podgrupie (brak wyników oceny 	<ul style="list-style-type: none"> ATEZO: dane z końcowej analizy PFS (publikacja <i>Schmid 2018</i>) – 	<ul style="list-style-type: none"> brak możliwości wykonania porównania pośredniego w tej podgrupie (brak wyników oceny 	<ul style="list-style-type: none"> brak możliwości wykonania porównania pośredniego w tej podgrupie (brak wyników oceny jakości życia w podgrupie PD-L1

Tecentriq (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

Oceniana podgrupa	OS	PFS	ORR	TTD
	OS w podgrupie PD-L1 CPS \geq 1 po stronie pembrolizumabu)	mediana obserwacji około 19 miesięcy ▪ PEM: dane z końcowej analizy PFS (publikacja <i>Cortes 2020</i>) – mediana obserwacji około 26 miesięcy	ORR w podgrupie PD-L1 CPS \geq 1 po stronie pembrolizumabu)	CPS \geq 1 po stronie pembrolizumabu)
PD-L1, CPS \geq 10 (test 22C3) w <i>KEYNOTE-355</i> , PD-L1+ (IC \geq 1%, test SP142) w <i>IMpassion130</i>	▪ ATEZO: dane z analizy końcowej OS (publikacja <i>Emens 2021</i>) – mediana obserwacji około 19 miesięcy ▪ PEM: dane z końcowej analizy OS (dokument <i>EPAR Keytruda 2021</i>) – mediana obserwacji 44,1 miesięcy	▪ ATEZO: dane z końcowej analizy PFS (publikacja <i>Schmid 2018</i>) – mediana obserwacji około 19 miesięcy ▪ PEM: dane z końcowej analizy PFS (publikacja <i>Cortes 2020</i>) – mediana obserwacji około 26 miesięcy	▪ ATEZO: dane z głównej publikacji <i>Schmid 2018</i> (końcowa ocena PFS) – mediana obserwacji około 19 miesięcy ▪ PEM: dane z dokumentu <i>EPAR Keytruda 2021</i> (druga analiza interim OS) – mediana obserwacji około 26 miesięcy	▪ brak możliwości wykonania porównania pośredniego w tej podgrupie (brak wyników oceny jakości życia w podgrupie PD-L1 CPS \geq 10 po stronie pembrolizumabu i atezolizumabu)
Porównanie ATEZO+CHT vs PEM+CHT				
PD-L1, CPS \geq 1 (test 22C3)	▪ ATEZO: dane z drugiej analizy interim OS (publikacja <i>Rugo 2021</i>) – mediana obserwacji około 19 miesięcy ▪ PEM: dane z końcowej analizy OS (dokument <i>EPAR Keytruda 2021</i>) – mediana obserwacji 44,1 miesięcy	▪ ATEZO: dane z końcowej analizy PFS (publikacja <i>Rugo 2021</i>) – mediana obserwacji około 19 miesięcy ▪ PEM: dane z końcowej analizy PFS (publikacja <i>Cortes 2020</i>) – mediana obserwacji około 26 miesięcy	▪ brak możliwości wykonania porównania pośredniego w tej podgrupie (brak wyników oceny ORR w podgrupie PD-L1 CPS \geq 1 po stronie atezolizumabu)	▪ brak możliwości wykonania porównania pośredniego w tej podgrupie (brak wyników oceny jakości życia w podgrupie PD-L1 CPS \geq 1 po stronie pembrolizumabu i atezolizumabu)
PD-L1, CPS \geq 10 (test 22C3)	▪ ATEZO: dane z drugiej analizy interim OS (publikacja <i>Rugo 2021</i>) – mediana obserwacji około 19 miesięcy ▪ PEM: dane z końcowej analizy OS (dokument <i>EPAR Keytruda 2021</i>) – mediana obserwacji 44,1 miesięcy	▪ ATEZO: dane z końcowej analizy PFS (publikacja <i>Rugo 2021</i>) – mediana obserwacji około 19 miesięcy ▪ PEM: dane z końcowej analizy PFS (publikacja <i>Cortes 2020</i>) – mediana obserwacji około 26 miesięcy	▪ brak możliwości wykonania porównania pośredniego w tej podgrupie (brak wyników oceny ORR w podgrupie PD-L1 CPS \geq 10 po stronie atezolizumabu)	▪ brak możliwości wykonania porównania pośredniego w tej podgrupie (brak wyników oceny jakości życia w podgrupie PD-L1 CPS \geq 10 po stronie atezolizumabu)

Tecentriq (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

Oceniana podgrupa	OS	PFS	ORR	TTD
Populacja ITT	<ul style="list-style-type: none"> ATEZO: dane z końcowej analizy OS (publikacja <i>Emens 2021</i>) – mediana obserwacji około 19 miesięcy PEM: dane z końcowej analizy OS (dokument <i>EPAR Keytruda 2021</i>) – mediana obserwacji 44,1 miesięcy 	<ul style="list-style-type: none"> ATEZO: dane z końcowej analizy PFS (publikacja <i>Schmid 2018</i>) – mediana obserwacji około 19 miesięcy PEM: dane z końcowej analizy PFS (publikacja <i>Cortes 2020</i>) – mediana obserwacji około 26 miesięcy 	<ul style="list-style-type: none"> ATEZO: dane z głównej publikacji <i>Schmid 2018</i> (końcowa ocena PFS) – mediana obserwacji około 19 miesięcy PEM: dane z dokumentu <i>EPAR Keytruda 2021</i> (druga analiza interim OS) – mediana obserwacji około 26 miesięcy 	<ul style="list-style-type: none"> brak możliwości wykonania porównania pośredniego w tej podgrupie (brak wyników oceny jakości życia w populacji ITT po stronie pembrolizumabu)
PD-L1, CPS ≥ 1 (test 22C3) w <i>KEYNOTE-355</i> , PD-L1+ (IC $\geq 1\%$, test SP142) w <i>IMpassion130</i>	<ul style="list-style-type: none"> ATEZO: dane z końcowej analizy OS (publikacja <i>Emens 2021</i>) – mediana obserwacji około 19 miesięcy PEM: dane z końcowej analizy OS (dokument <i>EPAR Keytruda 2021</i>) – mediana obserwacji 44,1 miesięcy 	<ul style="list-style-type: none"> ATEZO: dane z końcowej analizy PFS (publikacja <i>Schmid 2018</i>) – mediana obserwacji około 19 miesięcy PEM: dane z końcowej analizy PFS (publikacja <i>Cortes 2020</i>) – mediana obserwacji około 26 miesięcy 	<ul style="list-style-type: none"> ATEZO: dane z głównej publikacji <i>Schmid 2018</i> (końcowa ocena PFS) – mediana obserwacji około 19 miesięcy PEM: dane z dokumentu <i>EPAR Keytruda 2021</i> (druga analiza interim OS) – mediana obserwacji około 26 miesięcy 	<ul style="list-style-type: none"> brak możliwości wykonania porównania pośredniego w tej podgrupie (brak wyników oceny jakości życia w podgrupie PD-L1 CPS ≥ 1 po stronie pembrolizumabu)
PD-L1, CPS ≥ 10 (test 22C3) w <i>KEYNOTE-355</i> , PD-L1+ (IC $\geq 1\%$, test SP142) w <i>IMpassion130</i>	<ul style="list-style-type: none"> ATEZO: dane z końcowej analizy OS (publikacja <i>Emens 2021</i>) – mediana obserwacji około 19 miesięcy PEM: dane z końcowej analizy OS (dokument <i>EPAR Keytruda 2021</i>) – mediana obserwacji 44,1 miesięcy 	<ul style="list-style-type: none"> ATEZO: dane z końcowej analizy PFS (publikacja <i>Schmid 2018</i>) – mediana obserwacji około 19 miesięcy PEM: dane z końcowej analizy PFS (publikacja <i>Cortes 2020</i>) – mediana obserwacji około 26 miesięcy 	<ul style="list-style-type: none"> ATEZO: dane z głównej publikacji <i>Schmid 2018</i> (końcowa ocena PFS) – mediana obserwacji około 19 miesięcy PEM: dane z dokumentu <i>EPAR Keytruda 2021</i> (druga analiza interim OS) – mediana obserwacji około 26 miesięcy 	<ul style="list-style-type: none"> ATEZO: dane z publikacji <i>Emens 2021</i> (końcowa ocena OS) – mediana obserwacji około 19 miesięcy PEM: dane z dokumentu <i>EPAR Keytruda 2021</i> (druga analiza interim OS) – mediana obserwacji około 26 miesięcy

Ogółem, dostępne dane pozwalały na zestawienie wyników końcowych analiz PFS, a także po części końcowych analiz OS – w przypadku braku końcowych ocen OS, wykorzystano dane z najdłuższych dostępnych analiz interim. Podobnie postępowano w przypadku oceny ORR oraz oceny jakości życia. Choć poszczególne analizy różniły się okresem obserwacji, który generalnie był znacznie dłuższy w przypadku badania *KEYNOTE-355*, to mediany PFS oraz OS zestawiane w ramach danych analiz były zbliżone w grupach kontrolnych analizowanych badań. W przypadku publikacji *Rugo 2021*, prezentującej wyniki badania *IMpassion130* w podgrupach chorych z ekspresją PD-L1 według wskaźnika CPS nie podano dokładnie, z jakiego okresu obserwacji pochodzą przedstawione wyniki – biorąc jednak przytaczane w badaniu wyniki dla populacji ITT uznano, że analiza została wykonana z odcięciem danych dla drugiej analizy interim przeżycia całkowitego, czyli analogicznie do analizy przedstawionej w publikacji *Schmid 2020*. W związku z tym, wynik OS zaczerpnięty z tego badania należy traktować jako wynik drugiej analizy interim OS, natomiast wynik PFS – jako wynik uaktualnionej końcowej analizy PFS.

W przypadku oceny bezpieczeństwa, wykorzystano dane dla populacji ogólnej analizowanych badań, z najdłuższych dostępnych okresów obserwacji: publikacji *Emens 2021* po stronie badania *IMpassion130*, oraz publikacji *Cortes 2020* po stronie badania *KEYNOTE-355*.

6.3 Skuteczność kliniczna

6.3.1 Przeżycie całkowite (OS)

6.3.1.1 ATEZO+nabPx vs PEM+nabPx

Porównanie pośrednie atezolizumabu stosowanego ze skojarzeniem z nab-paklitakselem, z pembrolizumabem również skojarzonym z nab-paklitakselem przeprowadzono na podstawie danych z badań *IMpassion130* (po stronie atezolizumabu) oraz *KEYNOTE-355* (po stronie pembrolizumabu). Dane wykorzystane w obliczeniach oraz wyniki porównania pośredniego zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 54. Porównanie pośrednie przeżycia całkowitego (OS), ATEZO+nabPx vs PEM+nabPx, badania *IMpassion130* oraz *KEYNOTE-355*.

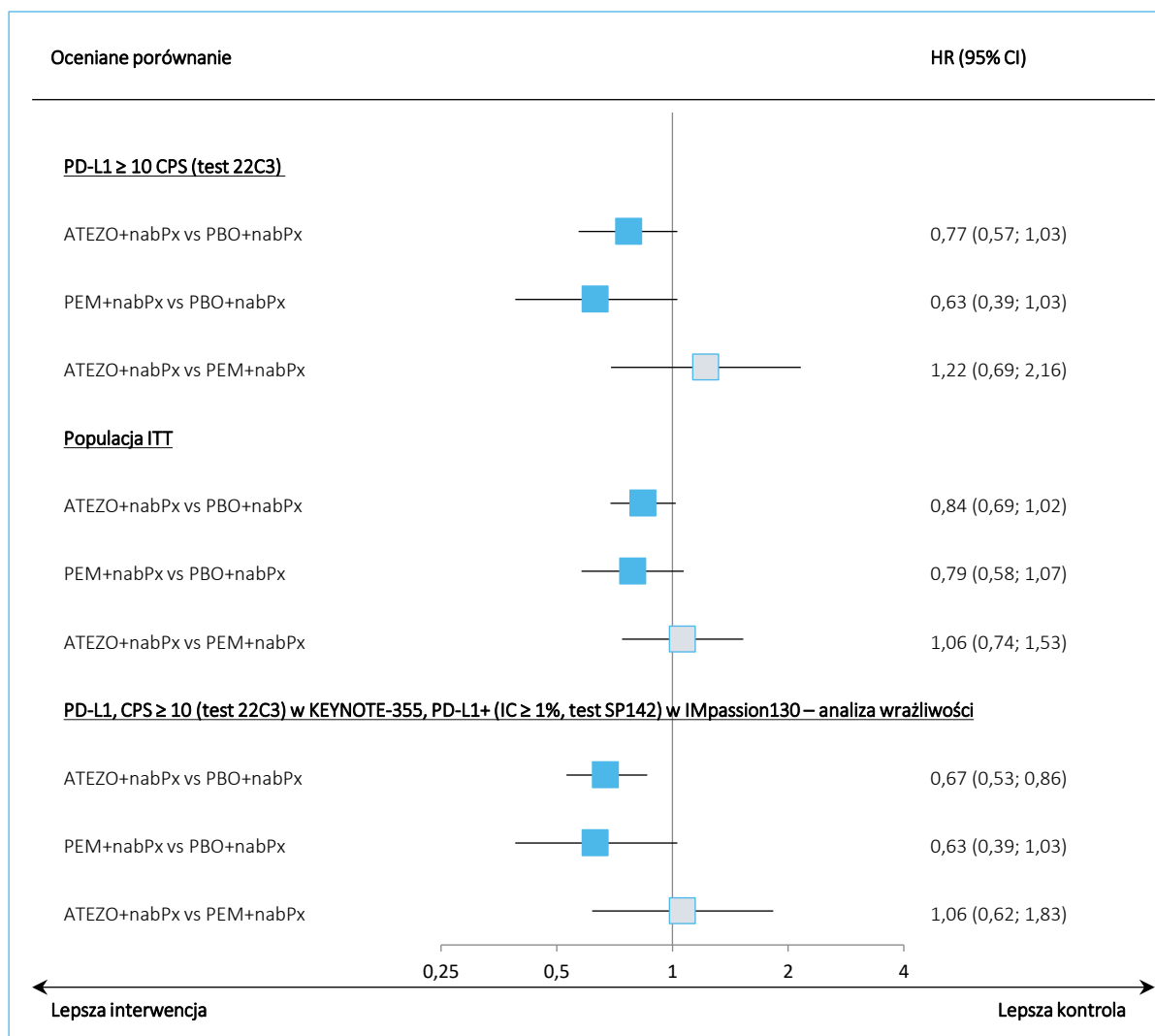
Wariant analizy	ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx mediana [miesiące] HR (95% CI)	PEM+nabPx vs PBO+nabPx mediana [miesiące] HR (95% CI)	ATEZO+nabPx vs PEM+nabPx HR (95% CI)
PD-L1, CPS \geq 10 (test 22C3)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana: 22,0 vs 18,7 ▪ HR = 0,77 (0,57; 1,03) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana: 29,8 vs 18,4 ▪ HR = 0,63 (0,39; 1,03) 	<u>1,22 (0,69; 2,16)</u>
Populacja ITT	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana: 21,0 vs 18,7 ▪ HR = 0,84 (0,69; 1,02) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana: 22,0 vs 18,7 ▪ HR = 0,79 (0,58; 1,07) 	<u>1,06 (0,74; 1,53)</u>

Wariant analizy	ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx mediana [miesiące] HR (95% CI)	PEM+nabPx vs PBO+nabPx mediana [miesiące] HR (95% CI)	ATEZO+nabPx vs PEM+nabPx HR (95% CI)
PD-L1, CPS \geq 10 (test 22C3) w KEY-NOTE-355, PD-L1+ (IC > 1%, test SP142) w <i>IMpassion130</i> – analiza wrażliwości	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana: 25,4 vs 17,9 ▪ HR = 0,67 (0,53; 0,86) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana: 29,8 vs 18,4 ▪ HR = 0,63 (0,39; 1,03) 	<u>1,06 (0,62; 1,83)</u>

W populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 (ocena testem 22C3) według wskaźnika CPS \geq 10, nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy atezolizumabem oraz pembrolizumabem, stosowanych w skojarzeniu z nab-paklitakselem: HR = 1,22 (95% CI: 0,69; 2,16). Oceny OS w podgrupie chorych z PD-L1 CPS \geq 1 nie przedstawiono, z uwagi na brak wyników OS dla pembrolizumabu skojarzonego z nab-paklitakselem w tej podgrupie. Wyniki dla całej ogólnej populacji badań (niezależnie od ekspresji PD-L1) również wskazywały na podobny efekt obu terapii: HR = 1,06 (95% CI: 0,74; 1,53). Dodatkowo, przetestowano również jak na wyniki porównania pośredniego wpłynie wykorzystane danych z podgrupy PD-L1+ wyróżnionej w ramach badania *IMpassion130* – chorych z ekspresją PD-L1 \geq 1% na komórkach immunologicznych naciekających guz (ocena testem SP142) – w analizie tej również nie stwierdzono istotnych różnic we wpływie na przeżycie pacjentów pomiędzy terapiami opartymi na atezolizumabie i pembrolizumabie: HR = 1,06 (95% CI: 0,62; 1,83).

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 20. Przeżycie całkowite (OS), wyniki porównania pośredniego ATEZO+nabPx vs PEM+nabPx.



6.3.1.2 ATEZO+nabPx vs PEM+CHT

W ramach porównania pośredniego przeprowadzono również porównanie atezolizumabu+nabPx oraz pembrolizumabu skojarzonego z chemioterapią z wyboru lekarza. W ramach tej analizy przyjęto, że wspólnym komparatorem jest ogólnie definiowana chemioterapia standardowa (i nie występują różnice pomiędzy poszczególnymi schematami). Dane wykorzystane w obliczeniach podsumowano w tabeli poniżej.

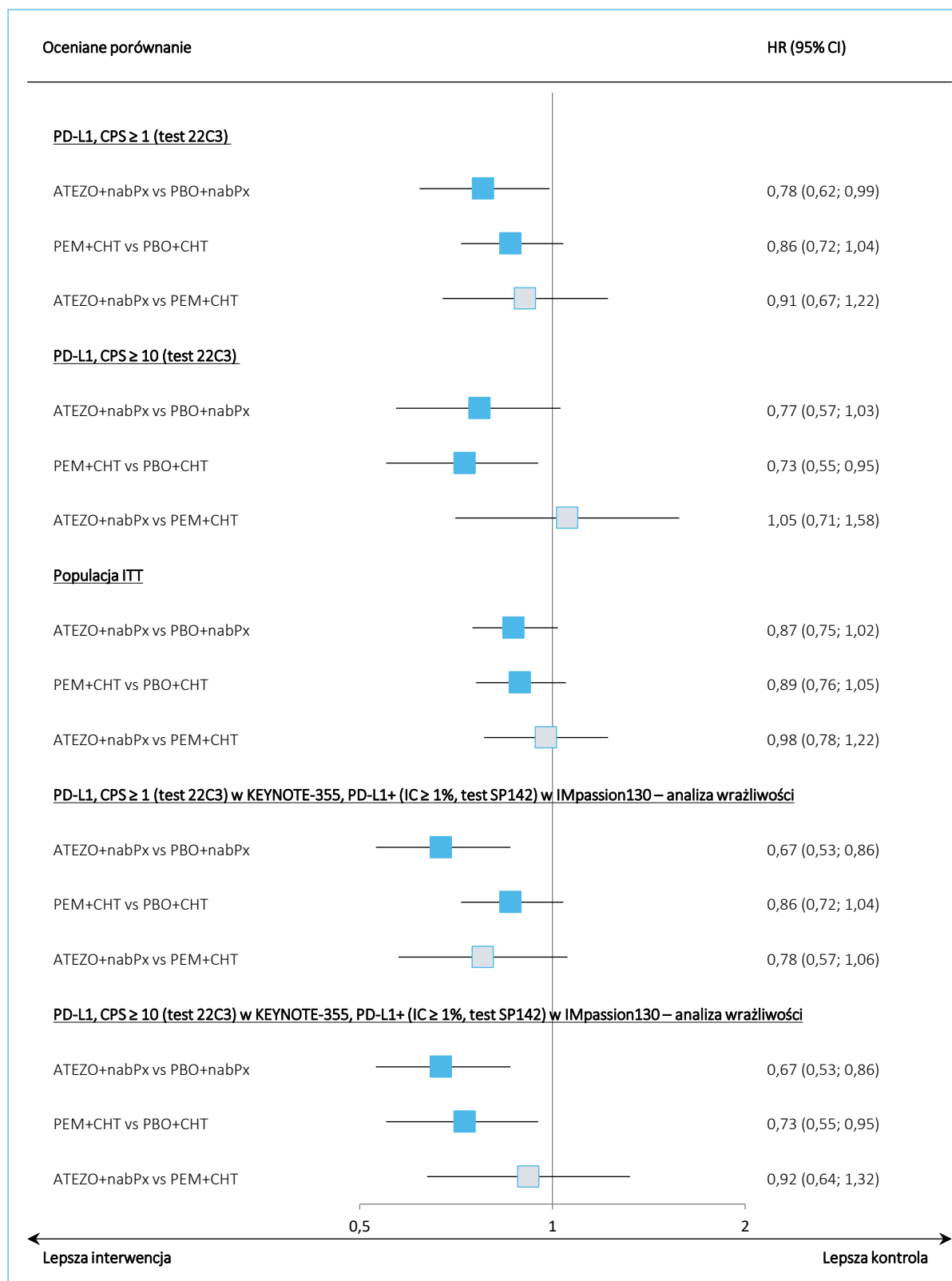
Tabela 55. Porównanie pośrednie przeżycia całkowitego (OS), ATEZO+nabPx vs PEM+CHT, badania *IMpassion130* oraz *KEYNOTE-355*.

Wariant analizy	ATEZO+nabPx vs PBO+CHT mediana [miesiące] HR (95% CI)	PEM+CHT vs PBO+CHT mediana [miesiące] HR (95% CI)	ATEZO+nabPx vs PEM+CHT HR (95% CI)
PD-L1, CPS \geq 1 (test 22C3)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana: 21,6 vs 19,2 ▪ HR = 0,78 (0,62; 0,99) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana: bd. ▪ HR = 0,86 (0,72; 1,04) 	<u>0,91 (0,67; 1,22)</u>
PD-L1, CPS \geq 10 (test 22C3)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana: 22,0 vs 18,7 ▪ HR = 0,77 (0,57; 1,03) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana: 23,0 vs 16,1 ▪ HR = 0,73 (0,55; 0,95) 	<u>1,05 (0,71; 1,58)</u>
Populacja ITT	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana: 21,0 vs 18,7 ▪ HR = 0,87 (0,75; 1,02) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana: bd. ▪ HR = 0,89 (0,76; 1,05) 	<u>0,98 (0,78; 1,22)</u>
PD-L1, CPS \geq 1 (test 22C3) w <i>KEYNOTE-355</i> , PD-L1+ (IC \geq 1%, test SP142) w <i>IMpassion130</i> – analiza wrażliwości	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana: 25,4 vs 17,9 ▪ HR = 0,67 (0,53; 0,86) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana: bd. ▪ HR = 0,86 (0,72; 1,04) 	<u>0,78 (0,57; 1,06)</u>
PD-L1, CPS \geq 10 (test 22C3) w <i>KEYNOTE-355</i> , PD-L1+ (IC \geq 1%, test SP142) w <i>IMpassion130</i> – analiza wrażliwości	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana: 25,4 vs 17,9 ▪ HR = 0,67 (0,53; 0,86) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana: 23,0 vs 16,1 ▪ HR = 0,73 (0,55; 0,95) 	<u>0,92 (0,64; 1,32)</u>

Podobnie jak w porównaniu ATEZO+nabPx z PEM+nabPx, nie odnotowano żadnych istotnych różnic pomiędzy ATEZO+nabPx a ogólnie schematem PEM+CHT w zakresie oceny przeżycia całkowitego. W podgrupie chorych z ekspresją PD-L1 \geq 1 według wskaźnika CPS ryzyko zgonu w grupie otrzymującej schemat oparty na atezolizumabie względem grupy otrzymującej schematy leczenia oparte na pembrolizumabie wynosiło 0,91 (95% CI: 0,67; 1,22), natomiast w podgrupie z wynikiem CPS \geq 10 HR = 1,05 (95% CI: 0,71; 1,58). Wynik w populacjach ITT analizowanych badań również był bliski jedności i nieistotny statystycznie, HR = 0,98 (95% CI: 0,78; 1,22). Podobnie, w analizach wrażliwości, w których po stronie atezolizumabu wykorzystano klasyfikację chorych do podgrupy PD-L1+ według wyniku oceny ekspresji na komórkach naciekających guz (\geq 1%, test SP142), nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy rozpatrywanymi grupami.

Uzyskane w porównaniu pośrednim wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 21. Przeżycie całkowite (OS), wyniki porównania pośredniego ATEZO+nabPx vs PEM+CHT.



6.3.2 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

6.3.2.1 ATEZO+nabPx vs PEM+nabPx

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego atezolizumabu z pembrolizumabem (skojarzonych z nab-paklitakselem) w populacji chorych z potrójnie ujemnym rakiem piersi.

Tabela 56. Porównanie pośrednie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), ATEZO+nabPx vs PEM+nabPx, badania *IMpassion130* oraz *KEYNOTE-355*.

Wariant analizy	ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx mediana [miesiące] HR (95% CI)	PEM+nabPx vs PBO+nabPx mediana [miesiące] HR (95% CI)	ATEZO+nabPx vs PEM+nabPx HR (95% CI)
PD-L1, CPS \geq 1 (test 22C3)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana: 7,5 vs 5,4 ▪ HR = 0,68 (0,56; 0,82) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana: 6,3 vs 5,3 ▪ HR = 0,66 (0,47; 0,92) 	<u>1,03 (0,70; 1,52)</u>
PD-L1, CPS \geq 10 (test 22C3)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana: 7,5 vs 5,5 ▪ HR = 0,71 (0,56; 0,91) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana: 9,9 vs 5,5 ▪ HR = 0,57 (0,34; 0,95) 	<u>1,25 (0,71; 2,20)</u>
Populacja ITT	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana: 7,2 vs 5,5 ▪ HR = 0,80 (0,69; 0,92) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana: 7,5 vs 5,4 ▪ HR = 0,69 (0,51; 0,93) 	<u>1,16 (0,83; 1,62)</u>
PD-L1, CPS \geq 1 (test 22C3) w <i>KEYNOTE-355</i> , PD-L1+ (IC \geq 1%, test SP142) w <i>IMpassion130</i> – analiza wrażliwości	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana: 7,5 vs 5,0 ▪ HR = 0,62 (0,49; 0,78) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana: 6,3 vs 5,3 ▪ HR = 0,66 (0,47; 0,92) 	<u>0,94 (0,62; 1,41)</u>
PD-L1, CPS \geq 10 (test 22C3) w <i>KEYNOTE-355</i> , PD-L1+ (IC \geq 1%, test SP142) w <i>IMpassion130</i> – analiza wrażliwości	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana: 7,5 vs 5,0 ▪ HR = 0,62 (0,49; 0,78) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana: 9,9 vs 5,5 ▪ HR = 0,57 (0,34; 0,95) 	<u>1,09 (0,62; 1,91)</u>

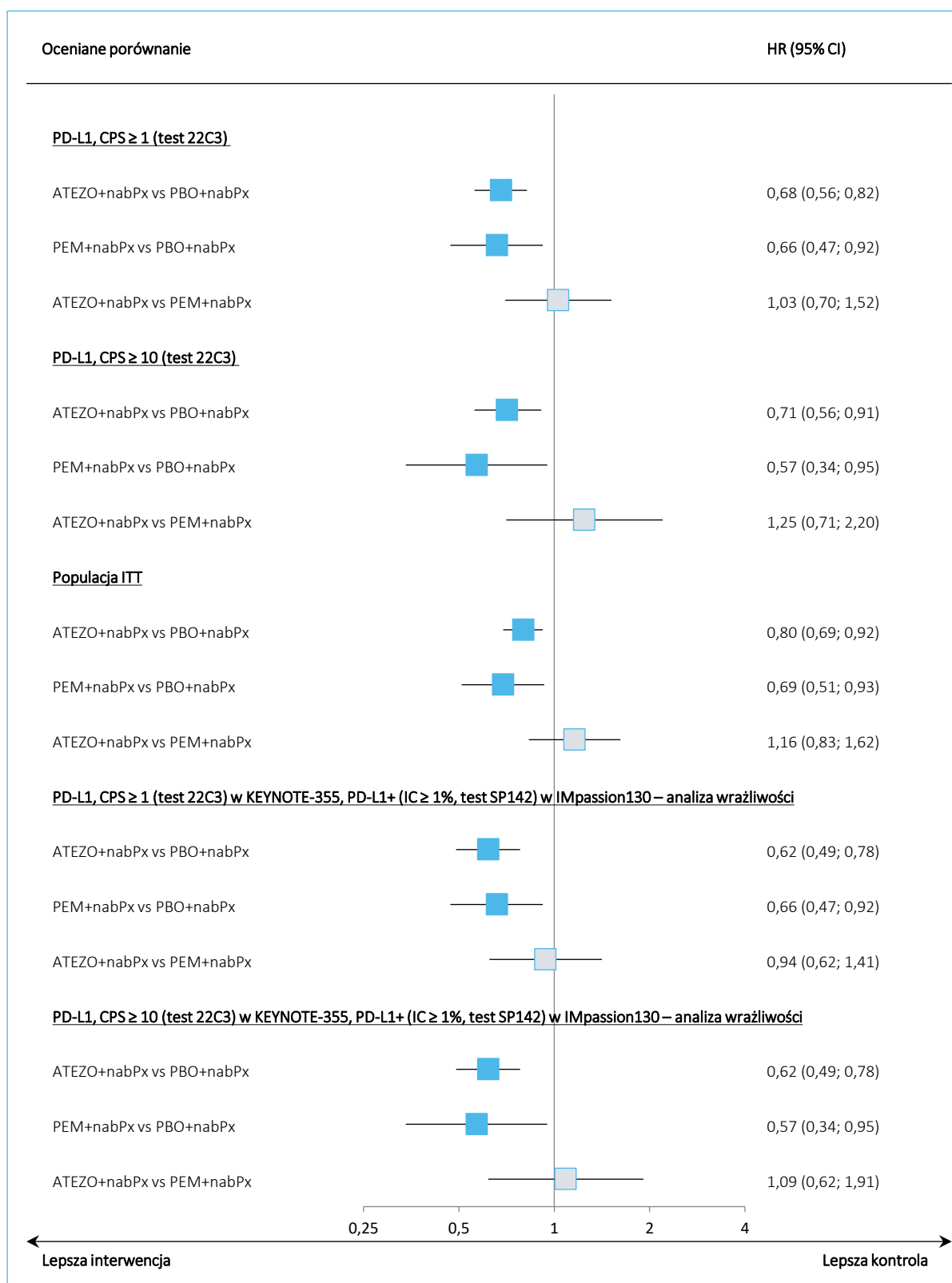
Ryzyko progresji choroby lub zgonu w danym czasie nie różniło się istotnie pomiędzy pacjentami otrzymującymi atezolizumab skojarzony z nab-paklitakselem oraz pacjentami leczonymi pembrolizumabem skojarzonym z nab-paklitakselem: w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 na poziomie przynajmniej 1 według wskaźnika CPS (ocena testem 22C3) hazard względny progresji lub zgonu dla porównania obu terapii wyniósł HR = 1,03 (95% CI: 0,70; 1,52), natomiast w podgrupie z wyższą ekspresją PD-L1 (określoną wynikiem wskaźnika CPS \geq 10) parametr ten wyniósł 1,25 (95% CI: 0,71; 2,20).

Podobnie, w całej ocenianej populacji analizowanych badań (populacje ITT), obserwowano podobną skuteczność obu analizowanych schematów, HR = 1,16 (95% CI: 0,83; 1,62). Również analiza wrażliwości, w ramach której po stronie atezolizumabu wykorzystano dane w populacji chorych z ekspresją PD-L1 zdefiniowaną jako obecność przynajmniej 1% komórek immunologicznych naciekających tkankę guza (według testu SP142), wskazywała na podobną skuteczność atezolizumabu skojarzonego z nab-paklitak-

selem, co pembrolizumabu skojarzonego z tym taksoidem: HR = 0,94 (95% CI: 0,62; 1,41) przy uwzględnieniu po stronie pembrolizumabu podgrupy PD-L1 CPS \geq 1, oraz HR = 1,09 (95% CI: 0,62; 1,91) przy uwzględnieniu podgrupy PD-L1 CPS \geq 10.

Porównanie pośrednie ATEZO+nabPx vs PEM+nabPx podsumowano również na wykresie poniżej.

Wykres 22. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), wyniki porównania pośredniego ATEZO+nabPx vs PEM+nabPx.



6.3.2.2 ATEZO+nabPx vs PEM+CHT

W ramach porównania pośredniego wykonano również porównanie ze schematem leczenia opartym na pembrolizumabie i chemioterapii z wyboru lekarza. W ramach tej analizy przyjęto, że wspólnym komparatorem jest ogólnie definiowana chemioterapia standardowa (i nie występują różnice pomiędzy poszczególnymi schematami). Wyniki obliczeń porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 57. Porównanie pośrednie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), ATEZO+nabPx vs PEM+CHT, badania *IMpassion130* oraz *KEYNOTE-355*.

Wariant analizy	ATEZO+nabPx vs PBO+CHT mediana [miesiące] HR (95% CI)	PEM+CHT vs PBO+CHT mediana [miesiące] HR (95% CI)	ATEZO+nabPx vs PEM+CHT HR (95% CI)
PD-L1, CPS \geq 1 (test 22C3)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana: 7,6 vs 5,6 ▪ HR = 0,68 (0,56; 0,82) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana: 7,6 vs 5,6 ▪ HR = 0,74 (0,61; 0,90) 	<u>0,92 (0,70; 1,21)</u>
PD-L1, CPS \geq 10 (test 22C3)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana: 9,7 vs 5,6 ▪ HR = 0,71 (0,56; 0,91) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana: 9,7 vs 5,6 ▪ HR = 0,65 (0,49; 0,86) 	<u>1,09 (0,75; 1,58)</u>
Populacja ITT	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana: 7,5 vs 5,5 ▪ HR = 0,80 (0,69; 0,92) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana: 7,5 vs 5,6 ▪ HR = 0,82 (0,69; 0,97) 	<u>0,98 (0,78; 1,22)</u>
PD-L1, CPS \geq 1 (test 22C3) w <i>KEYNOTE-355</i> , PD-L1+ (IC \geq 1%, test SP142) w <i>IMpassion130</i> – analiza wrażliwości	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana: 7,5 vs 5,5 ▪ HR = 0,62 (0,49; 0,78) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana: 7,6 vs 5,6 ▪ HR = 0,74 (0,61; 0,90) 	<u>0,84 (0,62; 1,13)</u>
PD-L1, CPS \geq 10 (test 22C3) w <i>KEYNOTE-355</i> , PD-L1+ (IC \geq 1%, test SP142) w <i>IMpassion130</i> – analiza wrażliwości	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana: 7,5 vs 5,5 ▪ HR = 0,62 (0,49; 0,78) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana: 9,7 vs 5,6 ▪ HR = 0,65 (0,49; 0,86) 	<u>0,95 (0,66; 1,37)</u>

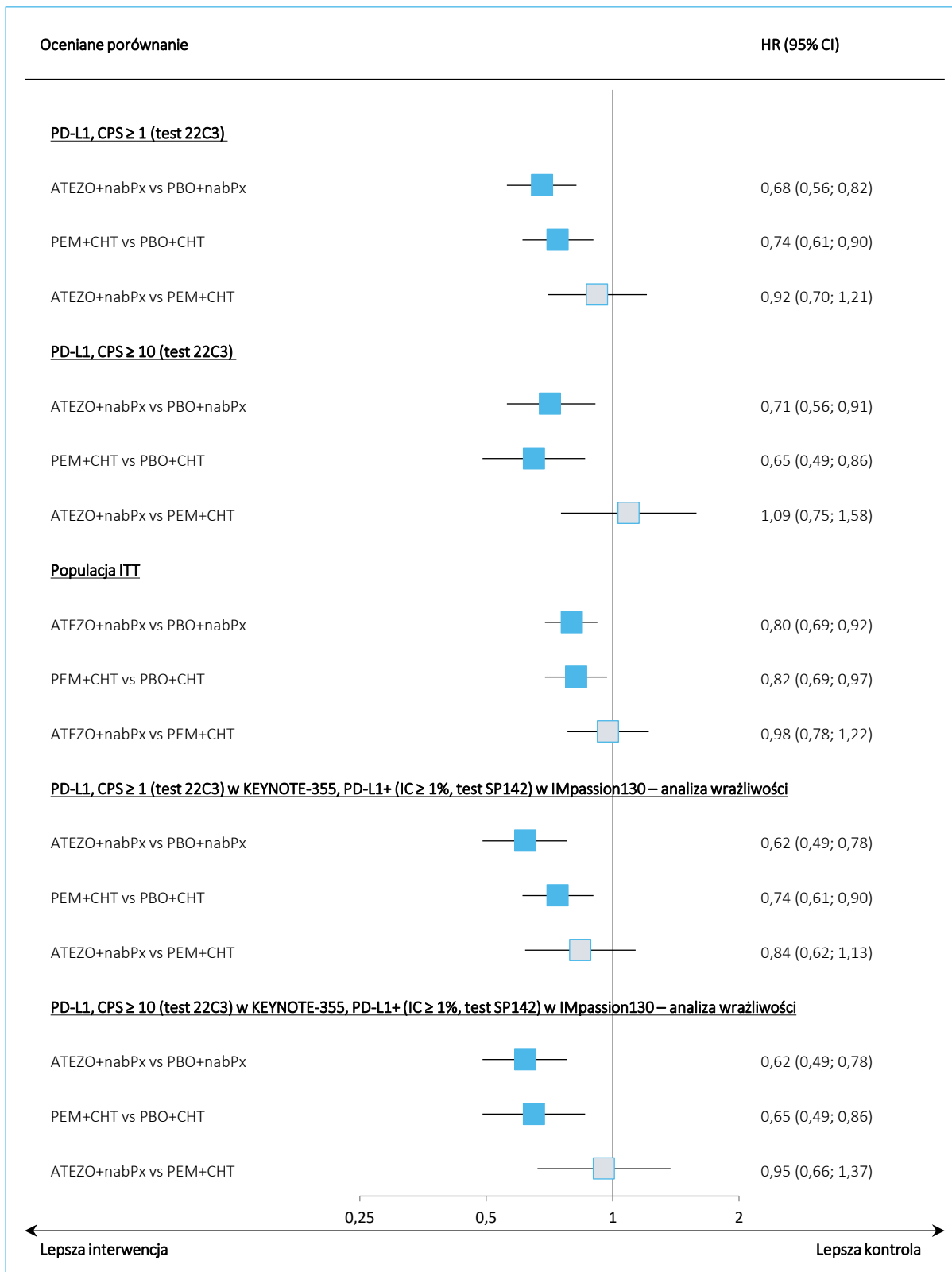
Podobnie jak w porównaniu atezolizumabu i pembrolizumabu w skojarzeniu z odpowiadającą sobie chemioterapią (nab-paklitaksel), porównanie z pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią wskazywało na podobną skuteczność obu schematów leczenia. Zarówno wśród pacjentów z podgrupy PD-L1 CPS \geq 1, jak i wśród pacjentów z podgrupy PD-L1 CPS \geq 10, uzyskany w porównaniu pośrednim hazard względny progresji lub zgonu pomiędzy analizowanymi grupami nie był znamieny statystycznie, odpowiednio HR = 0,92 (95% CI: 0,70; 1,21) oraz HR = 1,09 (95% CI: 0,75; 1,58).

Również w populacji ITT obu badań, przeżycie wolne od progresji choroby było podobne w grupach otrzymujących atezolizumab lub pembrolizumab, dodane do chemioterapii: HR = 0,98 (95% CI: 0,78; 1,22). Przeprowadzono także analizę wrażliwości, w której po stronie atezolizumabu wykorzystano dane dla podgrupy ogólnie PD-L1+ badania *IMpassion130*, definiowanej przez wynik oceny ekspresji tego markera na powierzchni komórek immunologicznych naciekających guz (\geq 1%, według testu SP142):

wyniki nie były istotne, zarówno gdy po stronie pembrolizumabu wykorzystano dane dla podgrupy PD-L1 CPS ≥ 1 , HR = 0,84 (95% CI: 0,62; 1,13) oraz podgrupy PD-L1 CPS ≥ 10 , HR = 0,95 (95% CI: 0,66; 1,37).

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 23. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), wyniki porównania pośredniego ATEZO+nabPx vs PEM+CHT.



6.3.3 Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)

6.3.3.1 ATEZO+nabPx vs PEM+nabPx

W tabeli poniżej zestawiono dane dotyczące prawdopodobieństwa wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) podczas terapii atezolizumabem lub pembrolizumabem (oba dodane do nab-paklitakselu), a także wyniki prowadzonego porównania pośredniego.

Tabela 58. Porównanie pośrednie prawdopodobieństwa wystąpienia ORR, ATEZO+nabPx vs PEM+nabPx, badania *IMpassion130* oraz *KEYNOTE-355*.

Wariant analizy	ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx RB, RD, NNT (95% CI)*	PEM+nabPx vs PBO+nabPx RB, RD, NNT (95% CI)*	ATEZO+nabPx vs PEM+nabPx RB, RD, NNT (95% CI)*
PD-L1, CPS \geq 10 (test 22C3) w <i>KEYNOTE-355</i> , PD-L1+ (IC \geq 1%, test SP142) w <i>IMpassion130</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RB = 1,38 (1,12; 1,70) ▪ RD = 0,16 (0,06; 0,26) ▪ NNT = 7 (4; 17) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RB = 1,49 (0,91; 2,44) ▪ RD = 0,18 (-0,02; 0,38) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RB = 0,92 (0,54; 1,58) ▪ RD = -0,02 (-0,24; 0,21)
Populacja ITT	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RB = 1,22 (1,07; 1,39) ▪ RD = 0,10 (0,04; 0,17) ▪ NNT = 10 (7; 28) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RB = 1,42 (0,99; 2,05) ▪ RD = 0,12 (0,00; 0,24) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RB = 0,86 (0,58; 1,27) ▪ RD = -0,02 (-0,15; 0,11)

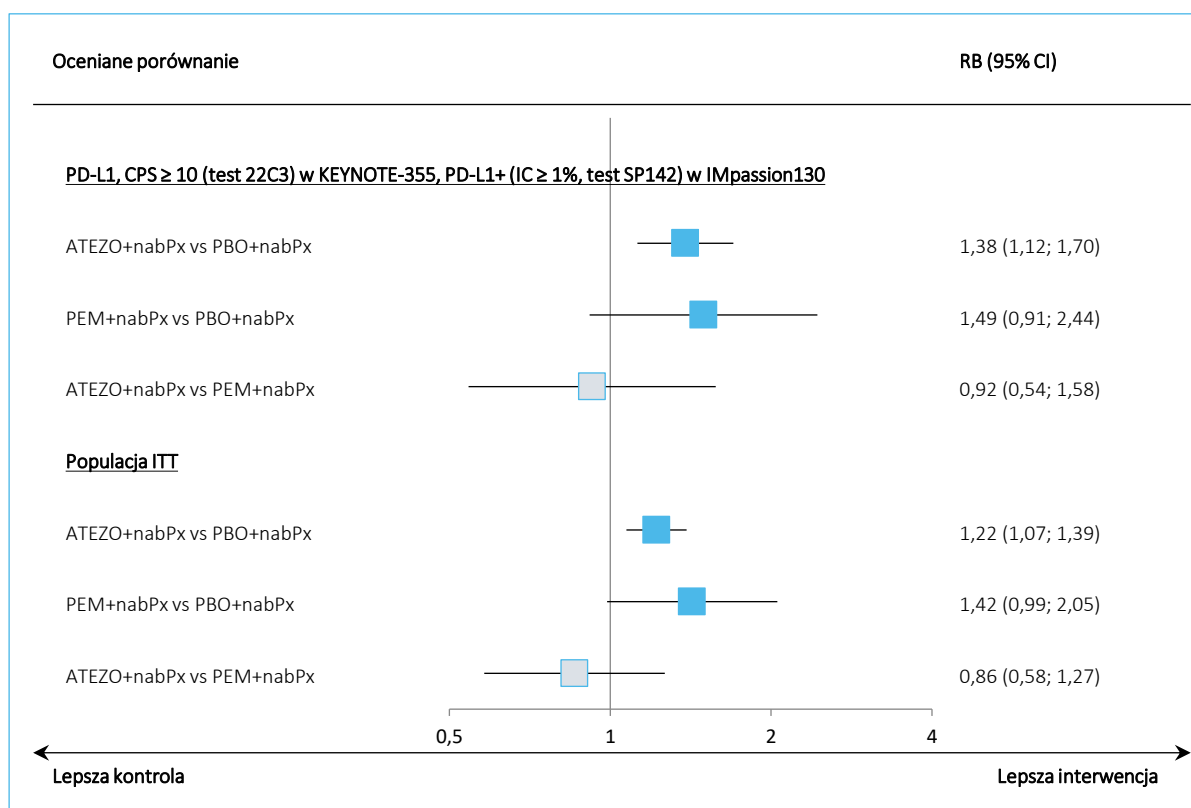
* przedstawione parametry to obliczenia własne w oparciu o dane o liczbie i odsetku pacjentów uzyskujących ORR w każdym z badań; w przypadku próby *IMpassion130* liczba chorych uzyskujących obiektywną odpowiedź wyniosła 109/185 (58,9%) w grupie ATEZO+nabPx oraz 78/183 (42,6%) w grupie PBO+nabPx, w populacji PD-L1+, natomiast w ITT liczby te wyniosły odpowiednio 252/450 (56,0%) oraz 206/449 (45,9%); w badaniu *KEYNOTE-355* (dane z dokumentu *EPAR Keytruda 2021*) podano odsetki chorych z ORR, na podstawie których obliczono liczbę pacjentów: 54,0% (34/63) w grupie PEM+nabPx oraz 36,1% (13/36) w grupie PBO+nabPx wśród chorych z PD-L1 CPS \geq 10, oraz odpowiednio 40,5% (70/173) i 28,4% (27/95) w populacji ITT.

Atezolizumab skojarzony z nab-paklitakselem istotnie zwiększał prawdopodobieństwo uzyskania przez pacjenta obiektywnej odpowiedzi na leczenie w porównaniu nab-paklitakselu podawanego razem z placebo, zarówno w populacji PD-L1+, jak i w populacji ITT. Z kolei, porównanie pembrolizumabu skojarzonego z nab-paklitakselem z samym nab-paklitakselem nie wskazywało na istotne statystycznie różnice.

Ogółem, porównanie atezolizumabu z pembrolizumabem (oba w skojarzeniu z nab-paklitakselem) wskazywało na podobną skuteczność obu tych terapii, w zakresie wpływu na uzyskiwanie przez pacjentów obiektywnej odpowiedzi na leczenie – zarówno w analizie podgrup z ekspresją PD-L1 (CPS \geq 10, test 22C3 w badaniu *KEYNOTE-355*, oraz IC \geq 1%, test SP142 w badaniu *IMpassion130*) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w prawdopodobieństwie uzyskania ORR pomiędzy analizowanymi terapiami, odpowiednio RB = 0,92 (95% CI: 0,54; 1,58) oraz RB = 0,86 (95% CI: 0,58; 1,27).

Wyniki porównania pośredniego przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 24. Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), wyniki porównania pośredniego ATEZO+nabPx vs PEM+nabPx.



6.3.3.2 ATEZO+nabPx vs PEM+CHT

W ramach prowadzonego porównania pośredniego wykonano również porównanie skuteczności atezolizumabu skojarzonego z nab-paklitakselem (jako przedstawicielem chemioterapii) z pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią z wyboru lekarza. W ramach tej analizy przyjęto, że wspólnym komparatorem jest ogólnie definiowana chemioterapia standardowa (i nie występują różnice pomiędzy poszczególnymi schematami). Dane wykorzystane w obliczeniach i wyniki analizy podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 59. Porównanie pośrednie prawdopodobieństwa wystąpienia ORR, ATEZO+nabPx vs PEM+CHT, badania *IMpassion130* oraz *KEYNOTE-355*.

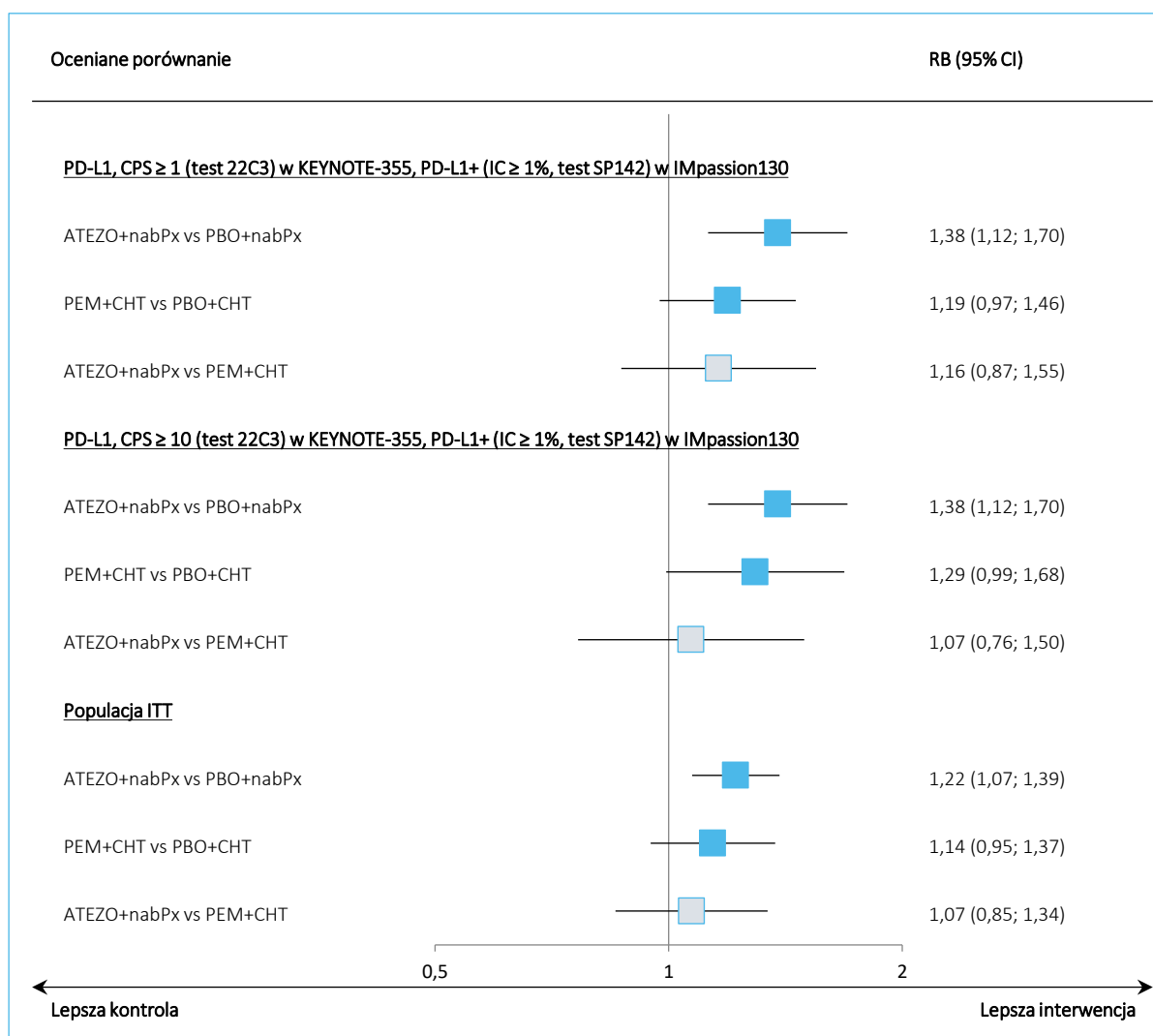
Wariant analizy	ATEZO+nabPx vs PBO+CHT RB, RD, NNT (95% CI)*	PEM+nabPx vs PBO+CHT RB, RD, NNT (95% CI)*	ATEZO+nabPx vs PEM+CHT RB, RD, NNT (95% CI)*
PD-L1, CPS \geq 1 (test 22C3) w <i>KEYNOTE-355</i> , PD-L1+ (IC \geq 1%, test SP142) w <i>IMpassion130</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RB = 1,38 (1,12; 1,70) ▪ RD = 0,16 (0,06; 0,26) ▪ NNT = 7 (4; 17) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RB = 1,19 (0,97; 1,46) ▪ RD = 0,07 (-0,01; 0,15) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RB = 1,16 (0,87; 1,55) ▪ RD = 0,09 (-0,04; 0,22)
PD-L1, CPS \geq 10 (test 22C3) w <i>KEYNOTE-355</i> , PD-L1+ (IC \geq 1%, test SP142) w <i>IMpassion130</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RB = 1,38 (1,12; 1,70) ▪ RD = 0,16 (0,06; 0,26) ▪ NNT = 7 (4; 17) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RB = 1,29 (0,99; 1,68) ▪ RD = 0,12 (0,00; 0,24) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RB = 1,07 (0,76; 1,50) ▪ RD = 0,04 (-0,11; 0,20)
Populacja ITT	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RB = 1,22 (1,07; 1,39) ▪ RD = 0,10 (0,04; 0,17) ▪ NNT = 10 (7; 28) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RB = 1,14 (0,95; 1,37) ▪ RD = 0,05 (-0,02; 0,12) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RB = 1,07 (0,85; 1,34) ▪ RD = 0,05 (-0,04; 0,15)

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Prawdopodobieństwo wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie było podobne wśród chorych otrzymujących terapię opartą na atezolizumabie oraz chorych leczonych terapią opartą na pembrolizumabie – w żadnej z analiz nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic.

Wyniki porównania pośredniego podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 25. Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), wyniki porównania pośredniego ATEZO+nabPx vs PEM+CHT.



6.3.4 Czas do pogorszenia jakości życia (TTD) wg wskaźnika GHS kwestionariusza EORTC QLQ-C30

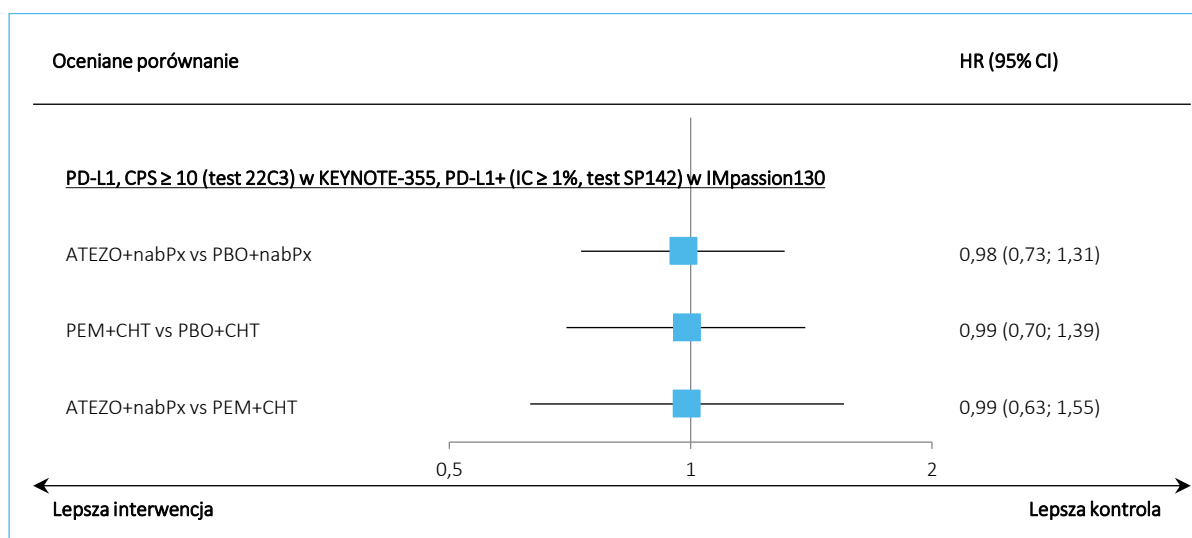
Porównanie pośrednie oceny jakości życia było możliwe jedynie w kontekście oceny czasu do pogorszenia jakości życia według wskaźnika GHS (ang. *global health status*), w zakresie porównania ATEZO+nabPx z PEM+CHT. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach oraz wynik porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 60. Porównanie pośrednie czasu do pogorszenia jakości życia (TTD), ATEZO+nabPx vs PEM+CHT, badania *IMpassion130* oraz *KEYNOTE-355*.

Wariant analizy	ATEZO+nabPx vs PBO+CHT mediana [miesiące] HR (95% CI)	PEM+CHT vs PBO+CHT mediana [miesiące] HR (95% CI)	ATEZO+nabPx vs PEM+CHT HR (95% CI)
PD-L1, CPS \geq 10 (test 22C3) w <i>KEYNOTE-355</i> , PD-L1+ (IC \geq 1%, test SP142) w <i>IMpassion130</i>	<ul style="list-style-type: none"> ■ mediana: 7,6 vs 6,4 ■ HR = 0,98 (0,73; 1,31) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ mediana: 6,4 vs 5,6 ■ HR = 0,99 (0,70; 1,39) 	<u>0,99 (0,63; 1,55)</u>

Nie stwierdzono różnic w czasie do pogorszenia jakości życia według ogólnego wskaźnika stanu zdrowia kwestionariusza EORTC QLQ-C30 pomiędzy grupą ATEZO+nabPx, a grupą PEM+CHT: HR = 0,99 (95% CI: 0,63; 1,55). Wyniki porównania pośredniego podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 26. Porównanie pośrednie czasu do pogorszenia jakości życia (TTD), ATEZO+nabPx vs PEM+CHT, badania *IMpassion130* oraz *KEYNOTE-355*.



6.4 Bezpieczeństwo

6.4.1 Ogólne kategorie AEs bez względu na stopień nasilenia

W tabeli poniżej zebrano wyniki porównania pośredniego bezpieczeństwa dla obu porównywanych schematów leczenia – atezolizumabu oraz pembrolizumabu skojarzonych z chemioterapią (nab-paklitaksemem w przypadku ATEZO oraz chemioterapią z wyboru lekarza w przypadku PEM – osobne wyniki dla poszczególnych schematów chemioterapii nie były dostępne), w zakresie oceny ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych, bez względu na stopień nasilenia.

Tabela 61. Wyniki porównania pośredniego ryzyka wystąpienia ogólnych kategorii AEs bez względu na stopień nasilenia; ATEZO+nabPx vs PEM+CHT; badania *IMpassion130* oraz *KEYNOTE-355*.

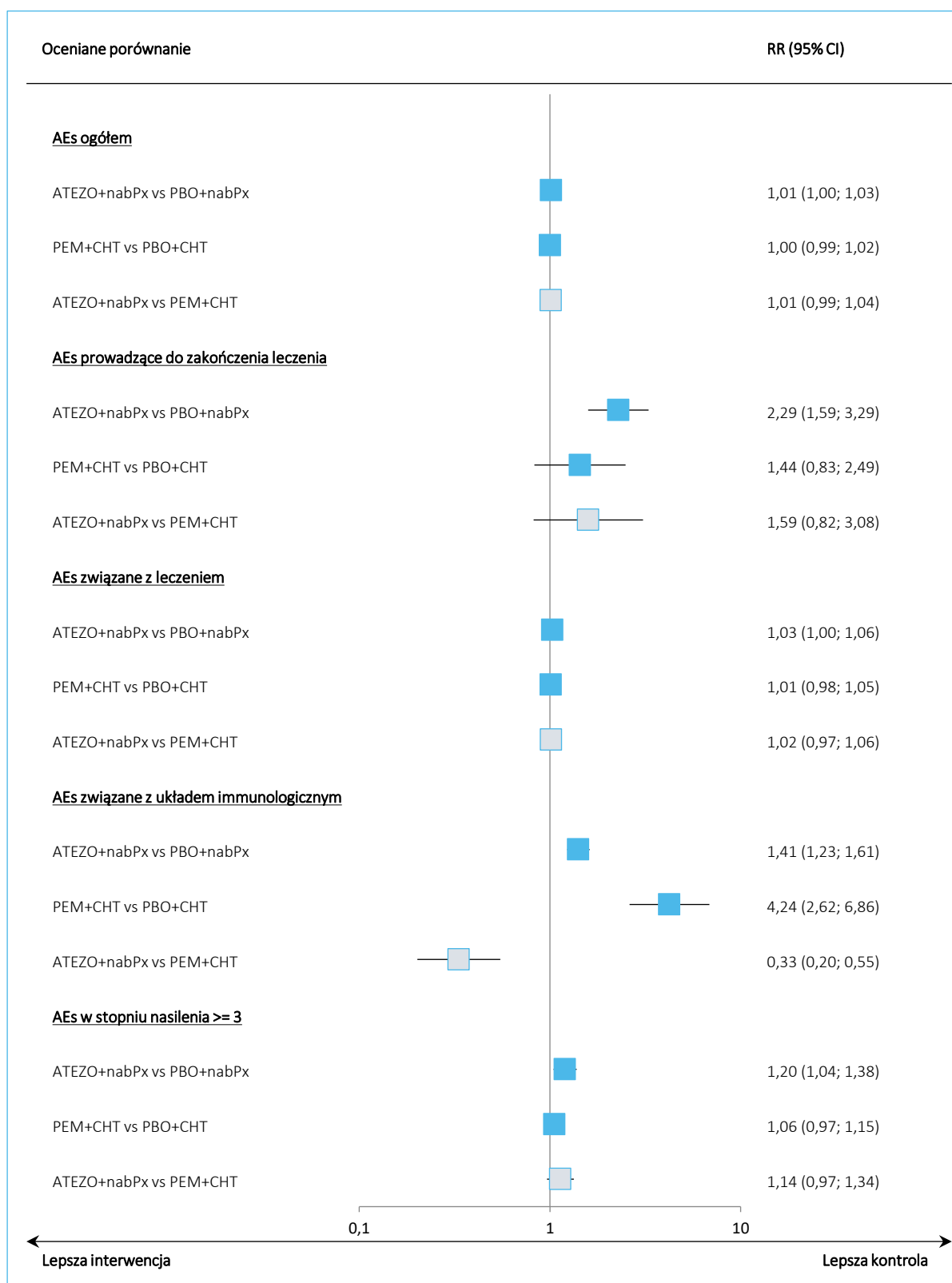
Oceniana kategoria	ATEZO+nabPx vs PBO+CHT RB, RD, NNT (95% CI)*	PEM+nabPx vs PBO+CHT RB, RD, NNT (95% CI)*	ATEZO+nabPx vs PEM+CHT RB, RD, NNT (95% CI)*
AEs ogółem	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 457/460 (99,3%) vs 421/430 (97,9%) ▪ RR = 1,01 (1,00; 1,03) ▪ RD = 0,01 (0,00; 0,03) ▪ NNH = 70 (34; 1009) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 554/562 (98,6%) vs 276/281 (98,2%) ▪ RR = 1,00 (0,99; 1,02) ▪ RD = 0,00 (-0,01; 0,02) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RR = 1,01 (0,99; 1,04) ▪ RD = 0,01 (-0,01; 0,03)
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 88/460 (19,1%) vs 36/430 (8,4%) ▪ RR = 2,29 (1,59; 3,29) ▪ RD = 0,11 (0,06; 0,15) ▪ NNH = 10 (7; 16) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 46/562 (8,2%) vs 16/281 (5,7%) ▪ RR = 1,44 (0,83; 2,49) ▪ RD = 0,02 (-0,01; 0,06) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RR = 1,59 (0,82; 3,08) ▪ RD = 0,08 (0,03; 0,14)
AEs związane z leczeniem	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 444/460 (96,5%) vs 403/430 (93,7%) ▪ RR = 1,03 (1,00; 1,06) ▪ RD = 0,03 (0,00; 0,06) ▪ NNH = 36 (18; 2607) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 541/562 (96,3%) vs 267/281 (95,0%) ▪ RR = 1,01 (0,98; 1,05) ▪ RD = 0,01 (-0,02; 0,04) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RR = 1,02 (0,97; 1,06) ▪ RD = 0,02 (-0,03; 0,06)
AEs związane z układem immunologicznym	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 270/460 (58,7%) vs 179/430 (41,6%) ▪ RR = 1,41 (1,23; 1,61) ▪ RD = 0,17 (0,11; 0,24) ▪ NNH = 6 (5; 10) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 144/562 (25,6%) vs 17/281 (6,0%) ▪ RR = 4,24 (2,62; 6,86) ▪ RD = 0,20 (0,15; 0,24) ▪ NNH = 6 (5; 7) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RR = 0,33 (0,20; 0,55) ▪ RD = -0,03 (-0,10; 0,05)

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Atezolizumab oraz pembrolizumab, stosowane razem z chemioterapią, charakteryzowały się podobnym profilem bezpieczeństwa. W większości przypadków nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy rozpatrywanymi terapiami w ryzyku wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego – istotne różnice odnotowano dla ryzyka względnego pojawiania się AEs związanych z układem immunologicznym, który świadczył o istotnie mniejszym ryzyku wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu terapii opartej na atezolizumabie: RR = 0,33 (95% CI: 0,20; 0,55), choć obliczona wartość różnicy ryzyka wskazywała na brak istotnych różnic: RD = -0,03 (95% CI: -0,10; 0,05).

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 27. Wyniki porównania pośredniego ryzyka wystąpienia ogólnych kategorii AEs bez względu na stopień nasilenia; ATEZO+nabPx vs PEM+CHT; badania *IMpassion130* oraz *KEYNOTE-355*.



6.4.2 Ogólne kategorie AEs w ≥ 3 stopniu nasilenia

Tabela poniżej przedstawia wyniki porównania pośredniego bezpieczeństwa atezolizumabu oraz pembrolizumabu, dodanych do chemioterapii, w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w ogólnych kategoriach (zdarzenia ogółem, związane z leczeniem, związane z układem immunologicznym), w przynajmniej 3 stopniu nasilenia.

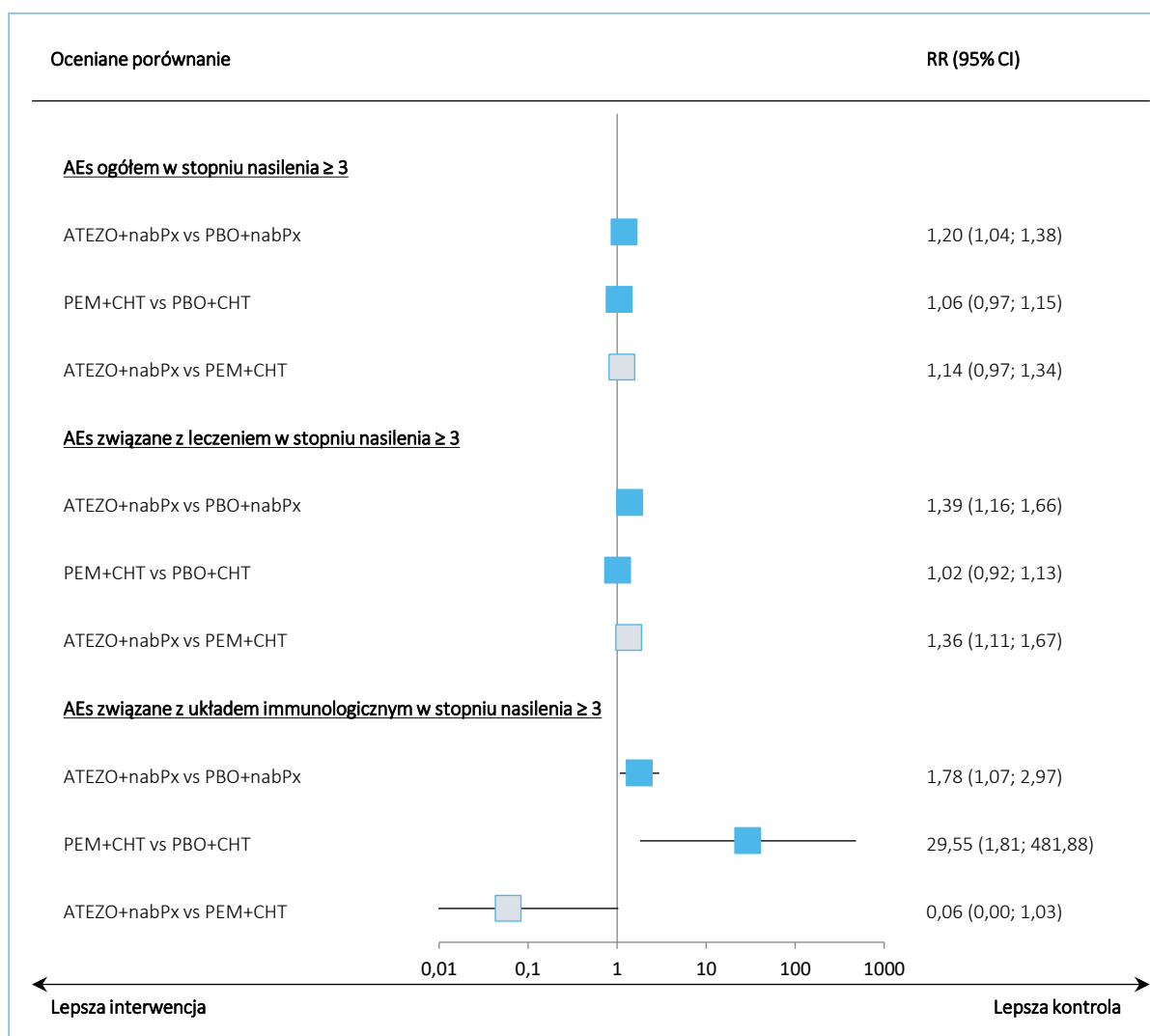
Tabela 62. Wyniki porównania pośredniego ryzyka wystąpienia ogólnych kategorii AEs ≥ 3 stopnia nasilenia; ATEZO+nabPx vs PEM+CHT; badania *IMpassion130* oraz *KEYNOTE-355*.

Oceniana kategoria	ATEZO+nabPx vs PBO+CHT RB, RD, NNT (95% CI)*	PEM+nabPx vs PBO+CHT RB, RD, NNT (95% CI)*	ATEZO+nabPx vs PEM+CHT RB, RD, NNT (95% CI)*
AEs ogółem	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 239/460 (52,0%) vs 186/430 (43,3%) ▪ RR = 1,20 (1,04; 1,38) ▪ RD = 0,09 (0,02; 0,15) ▪ NNH = 12 (7; 47) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 438/562 (77,9%) vs 207/281 (73,7%) ▪ RR = 1,06 (0,97; 1,15) ▪ RD = 0,04 (-0,02; 0,10) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RR = 1,14 (0,97; 1,34) ▪ RD = 0,04 (-0,05; 0,13)
AEs związane z leczeniem	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 193/460 (42,0%) vs 130/430 (30,2%) ▪ RR = 1,39 (1,16; 1,66) ▪ RD = 0,12 (0,05; 0,18) ▪ NNH = 9 (6; 19) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 383/562 (68,1%) vs 188/281 (66,9%) ▪ RR = 1,02 (0,92; 1,13) ▪ RD = 0,01 (-0,05; 0,08) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RR = 1,36 (1,11; 1,67) ▪ RD = 0,10 (0,01; 0,20) ▪ NNH = 10 (6; 78)
AEs związane z układem immunologicznym	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 40/460 (8,7%) vs 21/430 (4,9%) ▪ RR = 1,78 (1,07; 2,97) ▪ RD = 0,04 (0,01; 0,07) ▪ NNH = 27 (15; 190) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 29/562 (5,2%) vs 0/281 (0,0%) ▪ RR = 29,55 (1,81; 481,88) ▪ RD = 0,05 (0,03; 0,07) ▪ NNH = 20 (15; 31) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RR = 0,06 (0,00; 1,03) ▪ RD = -0,01 (-0,05; 0,02)

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Jedynie w przypadku oceny ryzyka wystąpienia AEs uznanych za związane z leczeniem odnotowano jego zwiększenie po zastosowaniu terapii opartej na atezolizumabie, RR = 1,36 (95% CI: 1,11; 1,67), NNH = 10 (95% CI: 6; 78). W przypadku pozostałych ocenianych kategorii, nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

Wykres 28. Wyniki porównania pośredniego ryzyka wystąpienia ogólnych kategorii AEs ≥ 3 stopnia nasilenia; ATEZO+nabPx vs PEM+CHT; badania *IMpassion130* oraz *KEYNOTE-355*.



6.4.3 Poszczególne AEs związane z układem immunologicznym bez względu na stopień nasilenia

W tabeli poniżej zebrano informacje o ryzyku pojawienia się zdarzeń niepożądanych określanych jako związane z układem immunologicznym (ang. *immune-mediated*) – dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 63. Wyniki porównania pośredniego ryzyka wystąpienia poszczególnych AEs związanych z układem immunologicznym, bez względu na stopień nasilenia; ATEZO+nabPx vs PEM+CHT; badania *IMpassion130* oraz *KEYNOTE-355*.

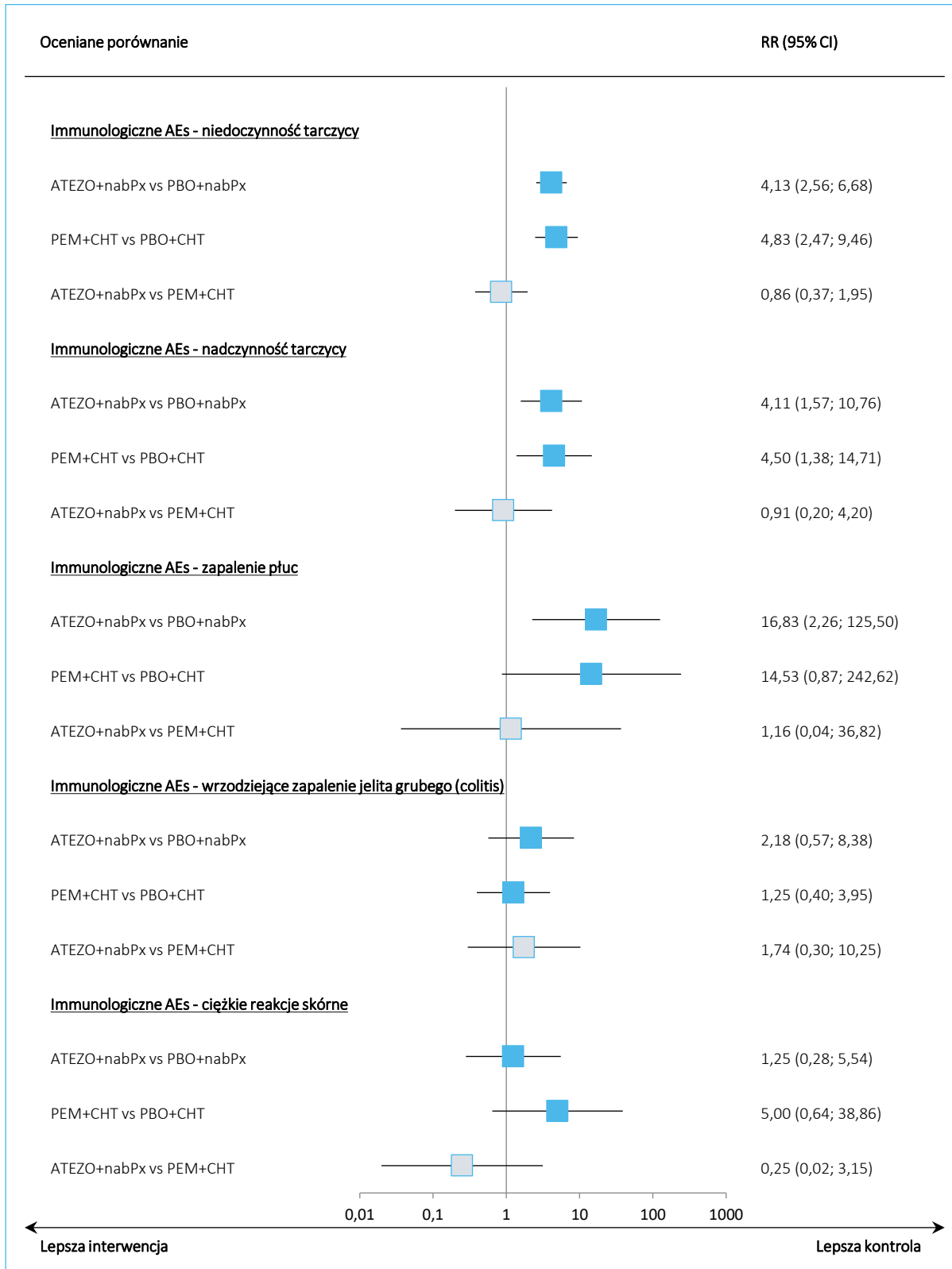
Oceniane AEs	ATEZO+nabPx vs PBO+CHT RB, RD, NNT (95% CI)*	PEM+nabPx vs PBO+CHT RB, RD, NNT (95% CI)*	ATEZO+nabPx vs PEM+CHT RB, RD, NNT (95% CI)*
Niedoczynność tarczycy	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 84/460 (18,3%) vs 19/430 (4,4%) ▪ RR = 4,13 (2,56; 6,68) ▪ RD = 0,14 (0,10; 0,18) ▪ NNH = 8 (6; 11) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 87/562 (15,5%) vs 9/281 (3,2%) ▪ RR = 4,83 (2,47; 9,46) ▪ RD = 0,12 (0,09; 0,16) ▪ NNH = 9 (7; 12) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RR = 0,86 (0,37; 1,95) ▪ RD = 0,02 (-0,04; 0,07)
Nadczynność tarczycy	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 22/460 (4,8%) vs 5/430 (1,2%) ▪ RR = 4,11 (1,57; 10,76) ▪ RD = 0,04 (0,01; 0,06) ▪ NNH = 28 (18; 71) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 27/562 (4,8%) vs 3/281 (1,1%) ▪ RR = 4,50 (1,38; 14,71) ▪ RD = 0,04 (0,02; 0,06) ▪ NNH = 27 (18; 63) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RR = 0,91 (0,20; 4,20) ▪ RD = 0,00 (-0,03; 0,03)
Zapalenie płuc	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 18/460 (3,9%) vs 1/430 (0,2%) ▪ RR = 16,83 (2,26; 125,50) ▪ RD = 0,04 (0,02; 0,06) ▪ NNH = 28 (19; 55) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 14/562 (2,5%) vs 0/281 (0,0%) ▪ RR = 14,53 (0,87; 242,62) ▪ RD = 0,02 (0,01; 0,04) ▪ NNH = 41 (26; 92) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RR = 1,16 (0,04; 36,82) ▪ RD = 0,01 (-0,01; 0,03)
Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (<i>ang. colitis</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 7/460 (1,5%) vs 3/430 (0,7%) ▪ RR = 2,18 (0,57; 8,38) ▪ RD = 0,01 (-0,01; 0,02) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 10/562 (1,8%) vs 4/281 (1,4%) ▪ RR = 1,25 (0,40; 3,95) ▪ RD = 0,00 (-0,01; 0,02) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RR = 1,74 (0,30; 10,25) ▪ RD = 0,00 (-0,02; 0,03)
Ciężkie reakcje skórne	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 4/460 (0,9%) vs 3/430 (0,7%) ▪ RR = 1,25 (0,28; 5,54) ▪ RD = 0,00 (-0,01; 0,01) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 10/562 (1,8%) vs 1/281 (0,4%) ▪ RR = 5,00 (0,64; 38,86) ▪ RD = 0,01 (0,00; 0,03) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RR = 0,25 (0,02; 3,15) ▪ RD = -0,01 (-0,03; 0,00)

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

W przypadku oceny ryzyka wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych, określanych jako związane z układem odpornościowym, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy schematem terapii opartym na atezolizumabie, a schematem zawierającym pembrolizumab.

Wyniki prowadzonych porównań pośrednich podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 29. Wyniki porównania pośredniego ryzyka wystąpienia poszczególnych AEs związanych z układem immunologicznym, bez względu na stopień nasilenia; ATEZO+nabPx vs PEM+CHT; badania *IMpassion130* oraz *KEYNOTE-355*.



6.4.4 Poszczególne AEs związane z układem immunologicznym w ≥ 3 stopniu nasilenia

W tabeli poniżej podsumowano ryzyko wystąpienia poszczególnych AEs związanych z układem odpornościowym (ang. *immune-mediated*), obserwowanych w przynajmniej 3 stopniu nasilenia.

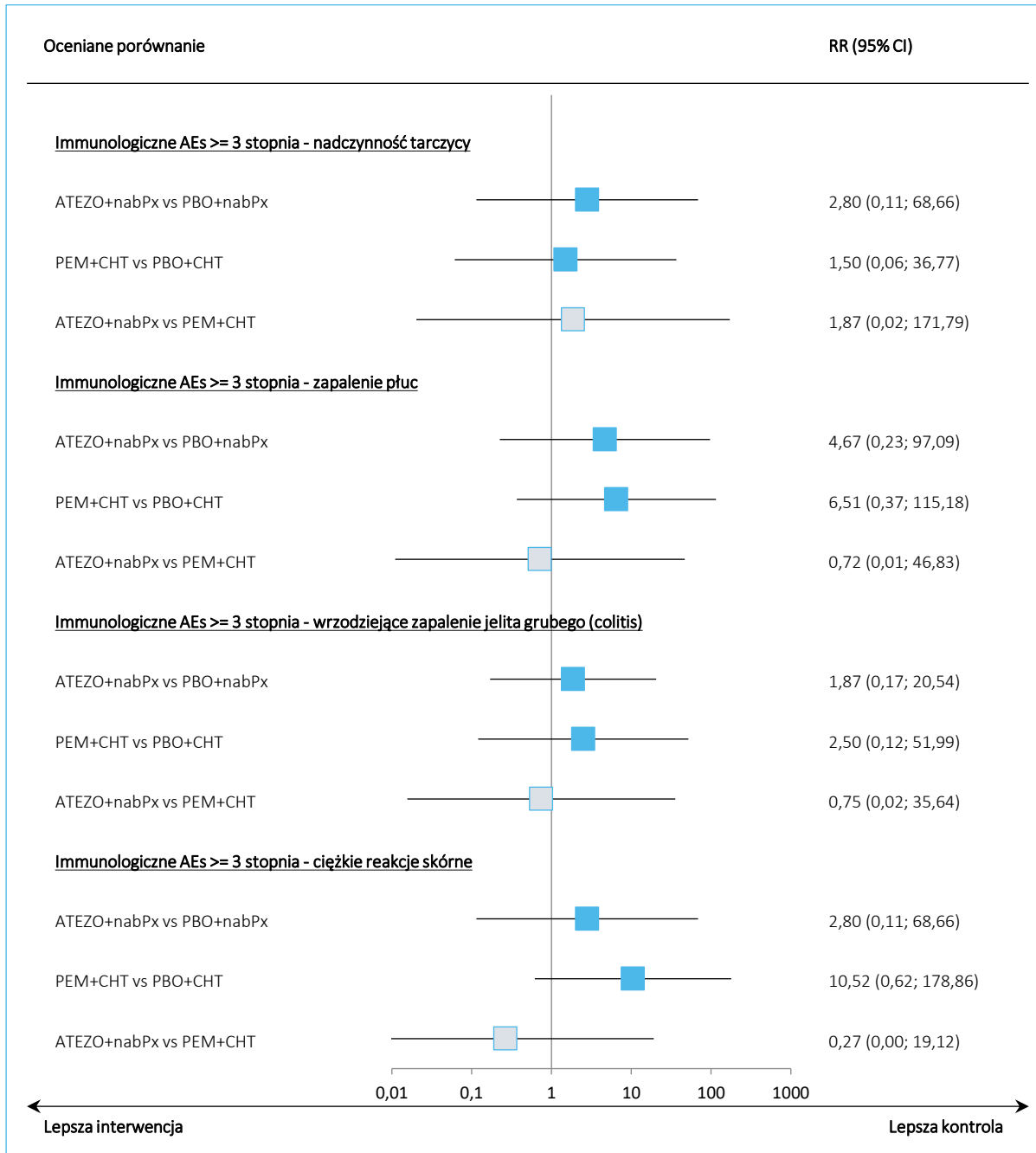
Tabela 64. Wyniki porównania pośredniego ryzyka wystąpienia poszczególnych AEs związanych z układem immunologicznym w ≥ 3 stopnia nasilenia; ATEZO+nabPx vs PEM+CHT; badania *Impassion130* oraz *KEYNOTE-355*.

Oceniane AEs	ATEZO+nabPx vs PBO+CHT RB, RD, NNT (95% CI)*	PEM+nabPx vs PBO+CHT RB, RD, NNT (95% CI)*	ATEZO+nabPx vs PEM+CHT RB, RD, NNT (95% CI)*
Nadczynność tarczycy	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1/460 (0,2%) vs 0/430 (0,0%) ▪ RR = 2,80 (0,11; 68,66) ▪ RD = 0,00 (0,00; 0,01) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1/562 (0,2%) vs 0/281 (0,0%) ▪ RR = 1,50 (0,06; 36,77) ▪ RD = 0,00 (0,00; 0,01) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RR = 1,87 (0,02; 171,79) ▪ RD = 0,00 (-0,01; 0,01)
Zapalenie płuc	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 2/460 (0,4%) vs 0/430 (0,0%) ▪ RR = 4,67 (0,23; 97,09) ▪ RD = 0,00 (0,00; 0,01) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 6/562 (1,1%) vs 0/281 (0,0%) ▪ RR = 6,51 (0,37; 115,18) ▪ RD = 0,01 (0,00; 0,02) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RR = 0,72 (0,01; 46,83) ▪ RD = -0,01 (-0,02; 0,01)
Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ang. <i>colitis</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 2/460 (0,4%) vs 1/430 (0,2%) ▪ RR = 1,87 (0,17; 20,54) ▪ RD = 0,00 (-0,01; 0,01) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 2/562 (0,4%) vs 0/281 (0,0%) ▪ RR = 2,50 (0,12; 51,99) ▪ RD = 0,00 (0,00; 0,01) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RR = 0,75 (0,02; 35,64) ▪ RD = 0,00 (-0,01; 0,01)
Ciężkie reakcje skórne	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1/460 (0,2%) vs 0/430 (0,0%) ▪ RR = 2,80 (0,11; 68,66) ▪ RD = 0,00 (0,00; 0,01) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 10/562 (1,8%) vs 0/281 (0,0%) ▪ RR = 10,52 (0,62; 178,86) ▪ RD = 0,02 (0,01; 0,03) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RR = 0,27 (0,00; 19,12) ▪ RD = -0,02 (-0,03; 0,00)

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

W żadnym z prowadzonych porównań nie stwierdzono istotnych różnic w ryzyku wystąpienia AEs uznanych za związane z układem odpornościowym w 3 lub wyższym stopniu nasilenia. Wyniki obliczeń podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 30. Wyniki porównania pośredniego ryzyka wystąpienia poszczególnych AEs związanych z układem immunologicznym w ≥ 3 stopnia nasilenia; ATEZO+nabPx vs PEM+CHT; badania *IMpassion130* oraz *KEYNOTE-355*.



7 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Opracowanie wykonano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Tecentriq z dnia 25 października 2021 roku (*ChPL Tecentriq 2021*).

Bezpieczeństwo stosowania atezolizumabu w monoterapii określono w oparciu o zbiorcze dane pochodzące od 3 854 pacjentów z licznymi rodzajami guzów. Do najczęstszych działań niepożądanych (>10%) należało uczucie zmęczenia (33,1%), zmniejszony apetyt (23,5%), nudności (21,8%), gorączka (29,7%), wysypka (19,7%), kaszel (19,3%), biegunka (19,3%), duszność (18,7%), bóle mięśniowo-szkieletowe (14,3%), ból pleców (14,0%), osłabienie (13,9%), wymioty (13,6%), świąd (13,5%), bóle stawów (13,1%), zakażenia układu moczowego (12,4%) i ból głowy (10,9%).

Bezpieczeństwo stosowania atezolizumabu podawanego w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi było oceniane u 4 371 pacjentów z wieloma typami guzów. Do najczęstszych działań niepożądanych ($\geq 20\%$) należały: niedokrwistość (36,8%), neutropenia (35,8%), nudności (34,4%), uczucie zmęczenia (33,0%), małopłytkowość (27,7%), biegunka (27,1%), wysypka (27,0%), łysienie (26,4%), zaparcie (25,7%), zmniejszony apetyt (25,0%), neuropatia obwodowa (23,0%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały przedstawione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania dla atezolizumabu podawanego w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym. Działania niepożądane, o których wiadomo, że mogą wystąpić po stosowaniu atezolizumabu lub chemioterapii podawanych oddzielnie, mogą wystąpić podczas leczenia tymi produktami leczniczymi łącznie, nawet jeśli reakcji tych nie odnotowano w badaniach klinicznych z zastosowaniem leczenia skojarzonego. 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 ($< 1/10\ 000$). Działania niepożądane w obrębie każdej kategorii częstości występowania wymieniono według malejącego stopnia ciężkości.

Tabela 65. Podsumowanie działań niepożądanych występujących u pacjentów leczonych atezolizumabem w badaniach klinicznych.

Częstość występowania	Atezolizumab w monoterapii	Atezolizumab w leczeniu skojarzonym
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Bardzo często	zakażenia układu moczowego ¹	zakażenie płuc ²
Często	-	posocznica ^{2, 10}
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Bardzo często	-	niedokrwistość, małopłytkowość ⁴ , neutropenia ⁵ , leukopenia ⁶
Często	małopłytkowość ⁵	limfopenia ⁷
Zaburzenia układu immunologicznego		
Często	reakcja związana z wlewem ⁸	reakcja związana z wlewem ⁸
Zaburzenia endokrynologiczne		
Bardzo często	-	niedoczynność tarczycy ⁹
Często	niedoczynność tarczycy ⁹ , nadczynność tarczycy ¹⁰	nadczynność tarczycy ¹⁰
Niezbyt często	cukrzyca ¹¹ , niedoczynność nadnerczy ¹²	-
Rzadko	zapalenie przysadki mózgowej ¹³	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Bardzo często	zmniejszony apetyt	zmniejszony apetyt
Często	hipokaliemia ³¹ , hiponatremia ³² , hiper-glikemia	hipokaliemia ³¹ , hiponatremia ³² , hipomagnezemia ¹⁴
Zaburzenia układu nerwowego		
Bardzo często	ból głowy	neuropatia obwodowa ¹⁵ , ból głowy
Często	-	omdlenie, zawroty głowy
Niezbyt często	zespół Guillaina-Barrégo ¹⁶ , zapalenie opon i mózgu ¹⁷	-
Rzadko	zespół miasteniczny ¹⁸	-
Zaburzenia oka		
Rzadko	zapalenie błony naczyniowej oka	-
Zaburzenia serca		
Rzadko	zapalenie mięśnia sercowego ¹⁹	-
Zaburzenia naczyniowe		
Bardzo często	-	nadciśnienie ³⁵
Często	hipotensja	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Bardzo często	kaszel, duszność	duszność, kaszel

Częstość występowania	Atezolizumab w monoterapii	Atezolizumab w leczeniu skojarzonym
Często	zapalenie płuc ²⁰ , niedotlenienie narządów i tkanek ³³ , przekrwienie błony śluzowej nosa, zapalenie nosogardła	dysfonia
Zaburzenia żołądka i jelit		
Bardzo często	nudności, wymioty, biegunka ²¹	nudności, biegunka ²¹ , zaparcie, wymioty
Często	ból brzucha, zapalenie jelita grubego ²² , dysfagia, ból jamy ustnej i gardła ²³	zapalenie jamy ustnej, zaburzenia smaku
Niezbyt często	zapalenie trzustki ²⁴	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
Często	wzrost aktywności AspAT, wzrost aktywności ALAT, zapalenie wątroby ²⁵	zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności ALAT
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Bardzo często	wysypka ²⁶ , świąd	wysypka ²⁶ , świąd, łysienie ³⁴
Często	suchość skóry	-
Niezbyt często	łuszczyca, ciężkie niepożądane reakcje skórne ³⁷	łuszczyca, ciężkie niepożądane reakcje skórne ³⁷
Rzadko	pemfigoid	pemfigoid
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Bardzo często	ból stawów, ból pleców, bóle mięśniowo-szkieletowe ²⁷	ból stawów, bóle mięśniowo-szkieletowe ²⁷ , ból pleców
Niezbyt często	zapalenie mięśni ²⁸	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
Często	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	białkomocz, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
Niezbyt często	zapalenie nerek ²⁷	-
Częstość nieznana	niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego ³⁸	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Bardzo często	gorączka, uczucie zmęczenia, osłabienie	gorączka, uczucie zmęczenia, osłabienie, obrzęki obwodowe
Często	choroba grypopodobna, dreszcze	-
Badania diagnostyczne		
Często		zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi

1 W tym zgłoszenia przypadków zakażenia układu moczowego, zapalenia pęcherza moczowego, odmiedniczkowego zapalenia nerek, zakażenia układu moczowego pałeczkami *Escherichia*, bakteryjnego zakażenia układu moczowego, zakażenia nerek, ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek, przewlekłego odmiedniczkowego zapalenia nerek, odmiedniczkowego zapalenia nerek, ropnia nerki, paciorkowcowego zakażenia układu moczowego, zapalenia cewki moczowej, grzybiczego zakażenia układu moczowego, zakażenia układu moczowego bakterią *Pseudomonas*;

2 W tym zgłoszenia przypadków zapalenia płuc, zapalenia oskrzeli, zakażenia płuc, zakażenia dolnych dróg oddechowych, infekcyjnego zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, infekcyjnego wysięku w jamie opłucnej, zapalenia tchawicy i drzewa oskrzelowego, paronotworowego zapalenia płuc, atypowego zapalenia płuc, ropnia płuc, zakażenia opłucnej i ropnia opłucnej z odmą;

3 W tym zgłoszenia przypadków zwiększenia stężenia kreatyniny we krwi, hiperkreatyninemii;

- 4 W tym zgłoszenia przypadków małopłytkowości, zmniejszonej liczby płytek krwi;
- 5 W tym zgłoszenia przypadków neutropenii, zmniejszenia liczby neutrofilii, gorączki neutropenicznej, posocznicy neutropenicznej, granulocytopenii;
- 6 W tym zgłoszenia przypadków zmniejszenia liczby białych krwinek, leukopenii;
- 7 W tym zgłoszenia przypadków limfopenii, zmniejszenia liczby limfocytów;
- 8 W tym zgłoszenia przypadków reakcji związanej z wlewem, zespołu uwalniania cytokin, nadwrażliwości, anafilaksji;
- 9 W tym zgłoszenia przypadków autoimmunologicznej niedoczynności tarczycy, autoimmunologicznego zapalenia tarczycy, nieprawidłowego stężenia tyreotropiny we krwi, zmniejszenia stężenia tyreotropiny we krwi, wzrostu stężenia tyreotropiny we krwi, zespołu niskiej FT3 i FT4 (ang. *euthyroid sick syndrome*), wola, niedoczynności tarczycy, niedoczynności tarczycy o podłożu immunologicznym, obrzęku śluzowatego, śpiączki w przebiegu obrzęku śluzowatego, choroby tarczycy, nieprawidłowych wyników badań czynności tarczycy, zapalenia tarczycy, ostrego zapalenia tarczycy, zmniejszenia stężenia tyroksyny, zmniejszenia stężenia wolnej tyroksyny, wzrostu stężenia wolnej tyroksyny, wzrostu stężenia tyroksyny, zmniejszenia stężenia trijodotyroniny, nieprawidłowego stężenia wolnej trijodotyroniny, zmniejszenia stężenia wolnej trijodotyroniny, wzrostu stężenia wolnej trijodotyroniny, bezobjawowego zapalenia tarczycy, przewlekłego zapalenia tarczycy.
- 10 W tym zgłoszenia przypadków nadczynności tarczycy, choroby Basedowa, oftalmopatii endokrynej, wytrzeszczu;
- 11 W tym zgłoszenia cukrzycy, cukrzycy typu 1, cukrzycowej kwasicy ketonowej, kwasicy ketonowej;
- 12 W tym zgłoszenia niedoczynności nadnerczy, niedoboru glukokortykoidów, pierwotnej niedoczynności nadnerczy;
- 13 W tym zgłoszenia zapalenia przysadki mózgowej, zaburzenia regulacji termicznej;
- 14 W tym zgłoszenia przypadków hipomagnezemu, zmniejszenia stężenia magnezu we krwi;
- 15 W tym zgłoszenia przypadków neuropatii obwodowej, neuropatii autoimmunologicznej, obwodowej neuropatii czuciowej, polineuropatii, zakażenia Herpes zoster, obwodowej neuropatii ruchowej, neuralgii amiotroficznej, obwodowej neuropatii czuciowo-ruchowej, neuropatii toksycznej, neuropatii aksonalnej, pleksopatii łędźwiowokrzyżowej, neuropatii artropatycznej, zakażenia nerwów obwodowych;
- 16 W tym zgłoszenia zespołu Guillaina-Barrégo, polineuropatii demielinizacyjnej;
- 17 W tym przypadki zapalenia mózgu, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, światłowstrętu;
- 18 W tym przypadki miastonii (ang. *myasthenia gravis*);
- 19 W tym zgłoszenia zapalenia mięśnia sercowego o podłożu autoimmunologicznym;
- 20 W tym zgłoszenia zapalenia płuc, nacieków w płucach, zapalenia oskrzelików, zapalenia płuc o podłożu immunologicznym, choroby śródmiąższowej płuc, zągęszczenia o typie matowej szyby, toksyczności płucnej, popromiennego zapalenia płuc;
- 21 W tym zgłoszenia przypadków biegunki, konieczności nagłych wypróżnień, nadmiernej aktywności układu pokarmowego, biegunki z krwią, przyspieszonej motoryki przewodu pokarmowego;
- 22 W tym zgłoszenia zapalenia jelita grubego, autoimmunologicznego zapalenia jelita grubego, niedokrwienne zapalenie jelita grubego, mikroskopowego zapalenia jelita grubego, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, zapalenia jelit o podłożu immunologicznym;
- 23 W tym zgłoszenia przypadków bólu jamy ustnej i gardła, uczucia dyskomfortu jamy ustnej i gardła, podrażnienia gardła;
- 24 W tym zgłoszenia autoimmunologicznego zapalenia trzustki, zapalenia trzustki, ostrego zapalenia trzustki, zwiększenia aktywności lipazy, zwiększenia aktywności amylazy;
- 25 W tym zgłoszenia przypadków wodobrzusza, autoimmunologicznego zapalenia wątroby, uszkodzenia komórek wątroby, zapalenia wątroby, ostrego zapalenia wątroby, toksycznych działań na wątrobę, zaburzeń czynności wątroby, polekowego uszkodzenia wątroby, niewydolności wątroby, stłuszczenia wątroby, zmian w wątrobie, krwotoku z żyłaków przełyku, żyłaków przełyku;
- 26 W tym zgłoszenia przypadków trądziku, trądziku krostkowego, pęcherzy, pęcherzy wypełnionych krwią, zapalenia skóry, trądzikopodobnego zapalenia skóry, alergicznego zapalenia skóry, złuszczonego zapalenia skóry, wysypki polekowej, wyprysku, zakażonego wyprysku, rumienia, rumienia powiek, wysypki powiek, utrwalonej wysypki, zapalenia mieszków włosowych, czyraków, zapalenia skóry dłoni, pęcherzy wargowych, pęcherzy jamy ustnej wypełnionych krwią, zespołu erytrodyzesteji dłoniowo-podeszwowej, wysypki, wysypki rumieniowej, wysypki okołomieszkowej, wysypki uogólnionej, wysypki plamkowej, wysypki plamkowogrudkowej, wysypki grudkowej, wysypki grudkowo-krostkowej, wysypki ze świądem, wysypki krostkowej, wysypki pęcherzowej, zapalenia skóry moszny, tojotokowego zapalenia skóry, złuszczenia się skóry, toksyczności skórnej, owrzodzeń skóry;
- 27 W tym zgłoszenia bólów mięśniowo-szkieletowych, bólów mięśni, bólu kości;
- 28 W tym zgłoszenia przypadków zapalenia mięśni, rhabdomyolizy, polimialgii reumatycznej, zapalenia skórnomięśniowego, ropnia mięśni, obecności mioglobiny w moczu;
- 29 W tym zgłoszenia przypadków białkomoczu, obecności białka w moczu, hemoglobinurii, nieprawidłowości w badaniach moczu, zespołu nerczycowego, albuminurii;
- 30 W tym zgłoszenia przypadków zapalenia nerek o podłożu autoimmunologicznym, zapalenia nerek, zapalenia nerek w przebiegu plamicy Schönleina-Henocha, glomerulopatii paranowotworowej, cewkowośródmiażdżowego zapalenia nerek;
- 31 W tym zgłoszenia przypadków hipokaliemii, zmniejszenia stężenia potasu we krwi, zmniejszenia ciśnienia parcjalnego tlenu;
- 32 W tym zgłoszenia przypadków hiponatremii, zmniejszenia stężenia sodu we krwi;
- 33 W tym zgłoszenia przypadków niedotlenienia narządów i tkanek, zmniejszonej saturacji tlenem.
- 34 W tym zgłoszenia przypadków łysienia, wypadania brwi lub rzęs, łysienia plackowatego, łysienia całkowitego, skąpego owłosienia;
- 35 W tym zgłoszenia przypadków nadciśnienia, zwiększonego ciśnienia krwi, przełomu nadciśnieniowego, zwiększonego ciśnienia skurczowego krwi, nadciśnienia rozkurczowego, niedostatecznie kontrolowanego ciśnienia krwi, retinopatii nadciśnieniowej, nefropatii nadciśnieniowej, nadciśnienia piertwotnego;
- 36 W tym zgłoszenia przypadków posocznicy, wstrząsu septycznego, posocznicy moczopochodnej, posocznicy z neutropenią, posocznicy płucnej, posocznicy bakteryjnej, posocznicy wywołanej przez bakterie z rodzaju *Klebsiella*, posocznicy jamy brzusznej, posocznicy wywołanej przez: grzyby z rodzaju *Candida*, bakterie z rodzaju *Escherichia*, bakterie z rodzaju *Pseudomonas*, bakterie z rodzaju gronkowców;
- 37 W tym zgłoszenia pęcherzowego zapalenia skóry, wysypki złuszczonej, rumienia wielopostaciowego, uogólnionego złuszczonego zapalenia skóry, toksycznych zmian skórnych, zespołu Stevensa-Johnsona, reakcji na lek przebiegających z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi, toksycznej nekrolizy naskórka, zapalenia naczyń skórnych;
- 38 W tym zgłoszenia niezakaźnego zapalenia pęcherza moczowego i zapalenia pęcherza moczowego o podłożu immunologicznym.

Opis wybranych działań niepożądanych

Poniższe dane odzwierciedlają informacje o istotnych działaniach niepożądanych występujących po zastosowaniu atezolizumabu w monoterapii w badaniach klinicznych. Szczegółowe informacje o istotnych działaniach niepożądanych po podaniu atezolizumabu w leczeniu skojarzonym zostały przedstawione w sytuacji klinicznie istotnych różnic w porównaniu z monoterapią atezolizumabem.

Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym

Zapalenie płuc występowało u 2,9% (111/3 854) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Odnotowano jeden przypadek zgonu na 111 pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 4,0 miesiąca (zakres: 3 dni do 29,8 miesiąca). Mediana czasu trwania wyniosła 1,6 miesiąca (zakres: 1 dzień do 21,7+ miesiące; + oznacza wartość odciętą). Zapalenie płuc było przyczyną przerwania leczenia atezolizumabem u 18 (0,5%) pacjentów. Zapalenie płuc wymagające podania kortykosteroidów wystąpiło u 1,7% (64/3 854) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym

Zapalenie wątroby wystąpiło u 1,8% (68/3 854) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. U dwóch z 66 pacjentów wystąpił zgon. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 1,5 miesiąca (zakres: 7 dni do 18,8 miesiąca). Mediana czasu trwania zdarzenia wyniosła 2,1 miesiąca (zakres: 1 dzień do 22,0+ miesiące; + oznacza wartość odciętą). Zapalenie wątroby prowadziło do przerwania leczenia atezolizumabem u 10 (0,3%) pacjentów. Zapalenie wątroby wymagające podania kortykosteroidów wystąpiło u 0,5% (19/3 854) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym

Zapalenie jelita grubego wystąpiło u 1,2% (46/3 854) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 4,8 miesiąca (zakres: 15 dni do 17,2 miesiąca). Mediana czasu trwania zdarzenia wyniosła 1,2 miesiąca (zakres: 4 dni do 35,9+ miesiące; + oznacza wartość odciętą). Zapalenie jelita grubego było przyczyną przerwania leczenia atezolizumabem u 15 (0,4%) pacjentów. Zapalenie jelita grubego wymagające podania kortykosteroidów wystąpiło u 0,5% (21/3 854) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Choroby endokrynologiczne o podłożu immunologicznym

Zaburzenia tarczycy

Niedoczynność tarczycy wystąpiła u 6,3% (244/3 854) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 4,6 miesiąca (zakres 1 dzień do 34,5 miesiąca). Nadczynność tarczycy wystąpiła u 1,6% (61/3 854) pacjentów leczonych atezolizumabem w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 2,4 miesiąca (zakres: 21 dni do 24,3 miesiąca).

Niedoczynność nadnerczy

Niedoczynność nadnerczy wystąpiła u 0,4% (15/3 854) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 5,9 miesiąca (zakres: 1 dzień do 21,4 miesięcy). Mediana czasu trwania zdarzenia wyniosła 16,8 miesiąca (zakres: 2 dni do 35,4 miesiąca + oznacza wartość odciętą). Niedoczynność nadnerczy była przyczyną zakończenia leczenia atezolizumabem u 2 (< 0,1%) pacjentów. Niedoczynność nadnerczy wymagająca zastosowania kortykosteroidów wystąpiła u 0,3% (12/3 854) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Zapalenie przysadki mózgowej

Zapalenie przysadki mózgowej wystąpiło u <0,1% (3/3 854) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia tego zdarzenia wyniosła 7,2 miesiąca (zakres: 24 dni do 13,7 miesiąca). Jeden pacjent wymagał zastosowania kortykosteroidów i zakończył leczenie atezolizumabem.

Zapalenie przysadki mózgowej wystąpiło u 0,8% (3/393) pacjentów otrzymujących atezolizumab z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatyną. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 7,7 miesiąca (zakres: 5,0 do 8,8 miesiąca). Dwóch pacjentów wymagało zastosowania kortykosteroidów.

Zapalenie przysadki mózgowej wystąpiło u 0,4% (2/473) pacjentów otrzymujących atezolizumab w skojarzeniu z nab-paklitakselem i karboplatyną. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 5,2 miesiąca (zakres: 5,1 do 5,3 miesiąca). Obaj pacjenci wymagali zastosowania kortykosteroidów.

Cukrzyca

Cukrzyca wystąpiła u 0,4% (16/3 854) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 5,3 miesiąca (zakres: 4 dni do 29,0 miesiąca). Cukrzyca była przyczyną przerwania leczenia atezolizumabem u < 0,1% (3/3 854) pacjentów.

Cukrzyca wystąpiła u 2,0% (10/493) pacjentów z HCC otrzymujących atezolizumab w skojarzeniu z be-wacyzumabem. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 4,4 miesiąca (zakres: 1,2 miesiąca do 8,3 miesiąca). W żadnym przypadku cukrzyca nie była przyczyną przerwania leczenia atezolizumabem.

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu o podłożu immunologicznym

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu wystąpiło u 0,4% (14/3 854) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 16 dni (zakres: 1 dzień do 12,5 miesiąca). Mediana czasu trwania zdarzenia wyniosła 22 dni (zakres: 6 dni do 14,5+ miesiąca; + oznacza wartość odciętą).

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu wymagające zastosowania kortykosteroidów wystąpiło u 0,2% (6/3 854) pacjentów otrzymujących atezolizumab i czterej (0,1%) pacjenci zakończyli leczenie atezolizumabem.

Neuropatie o podłożu immunologicznym

Zespół Guillaina-Barrégo i polineuropatia demielinizacyjna wystąpiły u 0,1% (5/3 854) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń wyniosła 7,0 miesięcy (zakres: 17 dni do 8,1 miesiąca). Mediana czasu trwania zdarzeń wyniosła 8,0 miesięcy (zakres 19 dni do 8,3+ miesiąca; + oznacza wartość odciętą). Zespół Guillaina-Barrégo doprowadził do zakończenia leczenia atezolizumabem u 1 pacjenta (< 0,1%). Zespół Guillaina-Barrégo wymagający zastosowania kortykosteroidów wystąpił u < 0,1% (2/3 854) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Zespół miasteniczny

Myasthenia gravis wystąpiła u <0,1% (1/3 854) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Czas do początku zdarzenia wyniósł 1,2 miesiąca.

Zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym

Zapalenie trzustki, w tym wzrost aktywności amylazy i wzrost aktywności lipazy, wystąpiło u 0,8% (30/3 854) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 5,0 miesiąca (zakres: 1 dzień do 24,8 miesiąca). Mediana czasu trwania zdarzenia wyniosła 24

dni (zakres: 3 dni do 22,4+ miesięcy; + oznacza wartość odciętą). Zapalenie trzustki było przyczyną zakończenia leczenia atezolizumabem u 3 (< 0,1%) pacjentów. Zapalenie trzustki wymagające zastosowania kortykosteroidów wystąpiło u 0,1% (5/3 854) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym

Zapalenie mięśnia sercowego stwierdzono u < 0,1% (1/3 854) pacjentów, którzy otrzymywali atezolizumab w monoterapii. Czas do wystąpienia zdarzenia wyniósł 4,9 miesiąca. Czas trwania wyniósł 14 dni. Zapalenie mięśnia sercowego było przyczyną zakończenia leczenia atezolizumabem u 1 (< 0,1%) pacjenta.

Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym

Zapalenie nerek stwierdzono u 0,2% (9/3 854) pacjentów, którzy otrzymali atezolizumab. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 5,1 miesiąca (zakres: 2 dni do 17,5 miesiąca). Zapalenie nerek było przyczyną zakończenia leczenia atezolizumabem u 4 (0,1%) pacjentów. Trzech (< 0,1%) pacjentów wymagało podawania kortykosteroidów.

Zapalenie mięśni o podłożu immunologicznym

Zapalenie mięśni stwierdzono u 0,4% (16/3 854) pacjentów, którzy otrzymywali atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 3,3 miesiąca (zakres: 12 dni do 11,0 miesiąca). Mediana czasu trwania zdarzenia wyniosła 4,4 miesiąca (zakres 2 dni do 22,6+ miesiąca; + oznacza wartość odciętą). Zapalenie mięśni było przyczyną zakończenia leczenia atezolizumabem u 1 (< 0, 1%) pacjenta. Siedmioro (0,2%) pacjentów wymagało podawania kortykosteroidów.

Ciężkie niepożądane reakcje skórne o podłożu immunologicznym

Ciężkie niepożądane reakcje skórne (SCARs) wystąpiły u 0,7% (26/3 854) pacjentów, którzy otrzymywali atezolizumab w monoterapii. Spośród 26 pacjentów, u jednego wystąpiło zdarzenie ze skutkiem śmiertelnym. Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 5,9 miesiąca (zakres 4 dni do 15,5 miesiąca). Mediana czasu trwania wyniosła 2,3 miesiąca (zakres 1 dzień do 22,1+ miesiąca; + oznacza wartość od-

ciętą). SCARs doprowadziły do przerwania stosowania atezolizumabu u 3 (<0,1%) pacjentów. SCARs wymagające użycia systemowych kortykosteroidów wystąpiły u 0,2% (8/3854) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Stosowanie atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatiną

W badaniu oceniającym leczenie pierwszego rzutu NDRP (*IMpower150*) zaobserwowano ogólną większą częstość zdarzeń niepożądanych podczas stosowania schematu czterolekowego obejmującego atezolizumab, bewacyzumab, paklitaksel i karboplatinę w porównaniu ze schematem obejmującym atezolizumab, paklitaksel i karboplatinę, w tym zdarzenia 3 i 4 stopnia (63,6% w porównaniu do 57,5%), zdarzenia 5 stopnia (6,1% w porównaniu do 2,5%), zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu dla atezolizumabu (52,4% w porównaniu do 48,0%), a także zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania jakiegokolwiek leczenia w badaniu (33,8% w porównaniu do 13,3%). Nudności, biegunkę, zapalenie jamy ustnej, zmęczenie, gorączkę, zapalenie błon śluzowych, zmniejszenie łaknienia, zmniejszenie masy ciała, nadciśnienie i białkomocz zgłaszano częściej (różnica $\geq 5\%$) u pacjentów otrzymujących atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatiną. Innymi zdarzeniami niepożądanymi o znaczeniu klinicznym, jakie występowały częściej podczas stosowania atezolizumabu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatiną, było krwawienie z nosa, krwioplucie i zdarzenia naczyniowo-mózgowe, włącznie ze zdarzeniami zakończonymi zgonem.

Immunogenność

W wielu badaniach II i III fazy u 13,1 % do 54,1% pacjentów doszło do powstania przeciwciał przeciwlukowych (ADA) wywołanego leczeniem. U pacjentów tych występowała tendencja do ogólnie gorszego stanu zdrowia i gorszej wyjściowej charakterystyki choroby. Te dysproporcje w stanie zdrowia i wyjściowej charakterystyce choroby mogą zakłócać interpretację analiz farmakokinetycznych (PK), skuteczności i bezpieczeństwa. Aby ocenić wpływ ADA na skuteczność przeprowadzono analizy eksploracyjne z uwzględnieniem dysproporcji w wyjściowej charakterystyce zdrowia i choroby. Analizy te nie wykluczyły możliwego osłabienia korzyści w zakresie skuteczności u pacjentów, u których powstały ADA w porównaniu z pacjentami, u których nie doszło do ich wytworzenia. Mediana czasu do wystąpienia ADA wynosiła od 3 tygodni do 5 tygodni.

W danych zbiorczych obejmujących pacjentów leczonych atezolizumabem w monoterapii (N=2972) oraz w terapii skojarzonej (N=2285) odnotowano następujące odsetki zdarzeń niepożądanych (AE) odpowiednio w populacji pacjentów z ADA w porównaniu z populacją pacjentów bez ADA: AE w stopniu nasilenia 3.-4.: 48,6% w por. z 42,6%, ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE): 42,2% w por. z 36,0%, AE prowadzące do zakończenia leczenia: 6,2% w por. z 6,5% (w przypadku monoterapii); AE w stopniu nasilenia 3.-4.: 63,9% w por. z 60,9%, SAE: 43,9% w por. z 35,6%, AE prowadzące do zakończenia leczenia: 22,8% w por. z 18,4% (w przypadku leczenia skojarzonego). Dostępne dane nie pozwalają jednak na sformułowanie pewnych wniosków na temat możliwych wzorców występowania działań niepożądanych.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania atezolizumabu u dzieci i młodzieży nie zostało ustalone. W badaniu klinicznym z udziałem 69 dzieci i młodzieży (w wieku < 18 lat) nie obserwowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa, a profil bezpieczeństwa był porównywalny z profilem bezpieczeństwa u dorosłych.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie obserwowano ogólnych różnic dotyczących bezpieczeństwa stosowania pomiędzy pacjentami w wieku ≥ 65 lat a młodszymi pacjentami otrzymującymi atezolizumab w monoterapii. W badaniu *IMpower150* wiek ≥ 65 lat wiązał się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych u pacjentów otrzymujących atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem, karboplatiną i paklitakselem.

W badaniach *IMpower150* i *IMpower133* dane dotyczące pacjentów w wieku ≥ 75 lat są zbyt ograniczone, by móc sformułować wnioski dla tej populacji.

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

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania atezolizumabu, 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*).

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych odnaleziono dwa dokumenty. Jeden komunikat dotyczył stosowania ocenianej interwencji, jednak nie dotyczył on działań niepożądanych, a zawężenia wskazania innego niż rozpatrywane (rak urotelialny) (URPL 2018). W drugim komunikacie skierowanym do fachowych pracowników ochrony zdrowia wskazano, że u pacjentów leczonych produktem leczniczym Tecentriq (atezolizumab) zgłaszano ciężkie niepożądane reakcje skórne (SCARs), w tym przypadki zespołu Stevensa-Johnsona (z ang. *StevensJohnson syndrome, SJS*) oraz toksycznej nekrolizy naskórka (z ang. *toxic epidermal necrolysis, TEN*). Pacjentów należy monitorować pod kątem podejrzewanych ciężkich reakcji skórnych oraz wykluczyć inne przyczyny. W przypadku podejrzenia SCAR należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq i skierować pacjenta do specjalisty w celu diagnostyki i leczenia. W potwierdzonym przypadku SJS lub TEN oraz jakiegokolwiek wysypki lub SCAR 4. stopnia należy na stałe odstawić leczenie produktem leczniczym Tecentriq. Należy zachować ostrożność w przypadku rozważania użycia produktu leczniczego Tecentriq u pacjentów, u których w przeszłości wystąpiło ciężkie lub zagrażające życiu SCAR po zastosowaniu innych immunostymulujących leków przeciwnowotworowych (URPL 2021). Dokument ten stanowi bezpośrednie tłumaczenie informacji zawartych na stronach *European Medicines Agency* (EMA) (EMA 2021).

Na portalu EMA odnaleziono informację, iż najczęstsze zdarzenia niepożądane (mogące wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób) związane z zastosowaniem leku Tecentriq w monoterapii obejmowały zmęczenie, zmniejszenie apetytu, nudności (mdłości), wymioty, kaszel, trudności w oddychaniu, biegunkę, wysypkę, gorączkę, ból stawów, pleców, mięśni i kości, osłabienie, świąd i zakażenie dróg moczowych. Najczęstsze zdarzenia niepożądane (które mogą dotyczyć więcej niż 2 na 10 osób) związane ze stosowaniem leku

Tecentriq w połączeniu z lekami przeciwnowotworowymi to neuropatia obwodowa, nudności, niedokrwistość, neutropenia, łysienie, trombocytopenia, wysypka, zmęczenie, zaparcia, zmniejszenie apetytu, biegunka (EMA 2022).

Na stronie *Food and Drug Administration* (FDA) odnaleziono informację, że najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi (występującymi u $\geq 20\%$ leczonych) podczas stosowania atezolizumabu w monoterapii były zmęczenie/astenia, zmniejszenie apetytu, nudności, kaszel oraz duszność. Z kolei najczęstsze zdarzenia niepożądane (występujące u $\geq 20\%$ chorych) występujące podczas stosowania leku Tecentriq w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi u pacjentów z niedrobnokomórkowym i drobnokomórkowym rakiem płuca to zmęczenie/astenia, nudności, łysienie, zaparcia, biegunka oraz zmniejszenie apetytu (FDA 2021).

Zastosowanie leku Tecentriq może powodować zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym, które mogą być ciężkie lub śmiertelne i występować w dowolnym narządzie lub tkance, w tym: zapalenie płuc o podłożu immunologicznym, zapalenie okrężnicy o podłożu immunologicznym, zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, endokrynopatie o podłożu immunologicznym (niewydolność nadnerczy, zapalenie przysadki, zaburzenia tarczycy [zapalenie tarczycy, nadczynność i niedoczynność tarczycy], cukrzycę typu 1), dermatologiczne reakcje niepożądane o podłożu immunologicznym, zapalenie nerek i niewydolność nerek o podłożu immunologicznym, dysfunkcja i odrzucenie przeszczepu narządu litego. Należy monitorować pacjentów pod kątem wczesnego wystąpienia oznak i objawów zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym. Należy wyjściowo, a następnie okresowo monitorować enzymy wątrobowe, poziom kreatyniny i funkcje tarczycy. W zależności od nasilenia i typu zdarzenia niepożądanego należy wstrzymać lub przerwać terapię. Ogółem, do czasu poprawy do stopnia 1. lub ustąpienia zdarzenia zaleca się przerwanie stosowania leku Tecentriq oraz podawanie kortykosteroidów systemowych (prednizon 1-2 mg/kg/dobę lub jego ekwiwalent). Po uzyskaniu opisanej poprawy należy zmniejszać dawki kortykosteroidów w okresie 1 miesiąca. U pacjentów, w przypadku których nie udało się osiągnąć poprawy po podaniu kortykosteroidów należy rozważyć zastosowanie innych systemowych leków immunosupresyjnych (FDA 2022). Poniżej szczegółowo opisano wymienione w dokumencie zdarzenia niepożądane.

Zastosowanie leku Tecentriq może powodować zapalenie płuc (z ang. *pneumonitis*) o podłożu immunologicznym. Przypadki zapalenia płuc są częstsze u osób wcześniej poddawanych radioterapii (FDA 2022).

Tecentriq może powodować zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym. Zapalenie jelita grubego może objawiać się biegunką, bólem brzucha i krwawieniem z dolnego odcinka przewodu pokarmowego. Odnotowano również przypadki zakażenia/reaktywacji wirusa cytomegalii (CMV) u pacjentów z opornym na kortykosteroidy zapaleniem jelita grubego o podłożu immunologicznym. W przypadkach zapalenia jelita grubego opornego na kortykosteroidy, należy rozważyć powtórzenie badań pozwalających na wykrycie infekcji, aby wykluczyć alternatywę etiologiczną (FDA 2022).

Zastosowanie leku Tecentriq może powodować zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym (FDA 2022).

Podawanie atezolizumabu może powodować endokrynopatie o podłożu immunologicznym:

- Lek Tecentriq może powodować pierwotną lub wtórną niewydolność nadnerczy. Dla niedoczynności nadnerczy stopnia ≥ 2 należy rozpocząć leczenie objawowe, w tym hormonalną terapię zastępczą wg wskazań klinicznych. Należy także wstrzymać lub trwale zaprzestać podawania atezolizumabu w zależności od stopnia ciężkości.
- Tecentriq może powodować zapalenie przysadki o podłożu immunologicznym, które może objawiać się ostrymi objawami tj.: ból głowy, światłowstręt lub zawężenie pola widzenia. Zapalenie przysadki może powodować także niedoczynność przysadki. Należy rozpocząć hormonalną terapię zastępczą zgodnie ze wskazaniami klinicznymi oraz wstrzymać lub trwale zaprzestać podawania atezolizumabu w zależności od stopnia ciężkości.
- Tecentriq może powodować zaburzenia tarczycy o podłożu immunologicznym. Zapalenie tarczycy może przebiegać z lub bez endokrynopatii. Niedoczynność tarczycy może następować po nadczynności tarczycy. Należy zainicjować hormonalną terapię zastępczą w przypadku niedoczynności tarczycy lub postępowanie medyczne wg wskazań klinicznych w przypadku nadczynności tarczycy. W zależności od stopnia ciężkości należy wstrzymać lub trwale zaprzestać podawania atezolizumabu.
- Zastosowanie leku Tecentriq może powodować cukrzycę typu 1, która może przebiegać z kwasicy ketonową. Pacjentów należy monitorować pod kątem hiperglikemii lub innych oznak i objawów cukrzycy i gdy istnieją wskazania kliniczne rozpocząć leczenie insuliną zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Wstrzymać lub trwale zakończyć Tecentriq, w zależności od stopnia ciężkości. Leczenie insuliną było konieczne u wszystkich pacjentów z potwierdzoną cukrzycą typu 1 i insulinoterapia była kontynuowana długoterminowo. W badaniach, spośród 2 pacjentów, u których wstrzymano podawanie leku Tecentriq z uwagi na cukrzycę typu 1, obydwaj ponownie

rozpoczęli leczenie atezolizumabem. Zastosowanie leku Tecentriq może powodować zapalenie nerek i niewydolność nerek o podłożu immunologicznym (FDA 2022).

Lek Tecentriq może powodować wysypkę lub zapalenie skóry o podłożu immunologicznym. Podczas leczenia przeciwciałami blokującymi PD-1/PD-L1 może występować złuszczące zapalenie skóry, w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS), zespół nadwrażliwości na lek (z ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic syndrome*, DRESS) i toksyczna nekroliza naskórka (z ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN). W leczeniu łagodnych do umiarkowanych wysypek niezłuszczących odpowiednie mogą być miejscowe emolienty i (lub) kortykosteroidy stosowane miejscowe (FDA 2022).

Podczas stosowania atezolizumabu lub innych przeciwciał blokujących PD-1/PD-L1 u < 1% występowały także inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym: zdarzenia sercowo-naczyniowe (zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia, zapalenie naczyń), zdarzenia związane z układem nerwowym (zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie mózgu, zapalenie rdzenia kręgowego i demielinizacja, zespół miasteniczny/*myasthenia gravis* [w tym zaostrzenie], zespół Guillain-Barré, niedowład nerwów, neuropatia autoimmunologiczna), zdarzenia dotyczące oka (może wystąpić zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie tęczówki i inne zapalne toksyny oczne; niektóre przypadki mogą być związane z odwarstwieniem siatkówki; mogą wystąpić różne stopnie upośledzenia wzroku, w tym ślepota; jeśli zapalenie błony naczyniowej oka występuje w połączeniu z innymi zdarzeniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym należy rozważyć zespół Vogta-Koyanagi-Harady, ponieważ mogą wymagać leczenia sterydami systemowymi zmniejszającymi ryzyko trwałej utraty wzroku), zdarzenia dotyczące przewodu pokarmowego (zapalenie trzustki, w tym wzrost poziomu amylazy i lipazy w surowicy, zapalenie żołądka, zapalenie dwunastnicy), zdarzenia dotyczące tkanki mięśniowo-szkieletowej i łącznej (zapalenie mięśni/zapalenie wielomięśniowe, rabdomioliza i towarzyszące jej następstwa, w tym niewydolność nerek, zapalenie stawów, polimialgia reumatyczna), zaburzenia endokrynologiczne (niedoczynność przytarczyc), inne zdarzenia hematologiczne/związane z układem odpornościowym (niedokrwistość hemolityczna, niedokrwistość aplastyczna, limfocytopenia, hemofagocytarna, zespół ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej, martwica histiocytarna, zapalenie węzłów chłonnych [zapalenie węzłów chłonnych Kikuchi], sarkoidoza, immunologiczna plamica małopłytkowa, odrzucenie przeszczepu narządu litego) (FDA 2022).

Podanie leku Tecentriq może powodować ciężkie lub zagrażające życiu reakcje związane z infuzją. Pacjentów należy monitorować pod kątem oznak i objawów reakcji związanych z infuzją. Wlew należy przerwać, spowalnić lub trwale zakończyć w zależności od ciężkości. W przypadku reakcji związanych z

infuzją stopnia 1. lub 2. należy rozważyć zastosowanie premedykacji przed kolejnymi dawkami (FDA 2022).

U pacjentów poddawanych allogenicznemu przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (z ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*, allo-HSCT) mogą wystąpić śmiertelne i inne poważne (*serious*) powikłania przed lub po leczeniu przeciwciałami blokującymi PD-1/PD-L1. Powikłania związane z przeszczepieniem obejmują nadostrą chorobę przeszczep przeciw gospodarzowi (z ang. *graft-versus-host disease*, GVHD), ostrą GVHD, przewlekłą GVHD, zarostowa choroba żył wątrobowych (z ang. *veno-occlusive disease*, VOD) po kondycjonowaniu zmniejszeniu intensywności i zespół gorączkowy wymagający steroidów (bez zidentyfikowanej przyczyny zakażenia). Powikłania te mogą wystąpić pomimo leczenia interwencyjnego pomiędzy zastosowaniem przeciwciał PD-1/PD-L1 i allo-HSCT. Pacjentów należy uważnie obserwować pod kątem powikłań związanych z przeszczepem i niezwłocznie podejmować interwencję. Przed rozpoczęciem terapii przeciwciałami blokującym PD-1/PD-L1 u pacjentów przed lub po allo-HSCT należy rozważyć korzyści w porównaniu z ryzykiem leczenia (FDA 2022).

Z uwagi na mechanizm działania produktu leczniczego Tecentriq może powodować uszkodzenie płodu po jego podaniu kobiecie w ciąży. Brak jest dostępnych danych dotyczących stosowania tego produktu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały, że hamowanie szlaku PD-L1/PD-1 może prowadzić do zwiększonego ryzyka odrzucenia przez układ odpornościowy rozwijającego się płodu, skutkującego śmiercią płodu. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać próby ciążowe, a kobietom w wieku rozrodczym udzielić informacji o potencjalnym ryzyku uszkodzenia płodu i konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji podczas leczenia lekiem Tecentriq i przez co najmniej 5 miesięcy po ostatniej jego dawce (FDA 2022).

Dodatkowo na stronach FDA odnaleziono także informacje, że podczas leczenia atezolizumabem zgłoszono przypadki: zespołu rozpadu guza (FDA 2021), twardziny skóry i stwardniającego zapalenia dróg żółciowych (FDA 2021a) oraz odrzucenia przeszczepienia narządów litych (FDA 2019). Jak wskazano, FDA ocenia jakie działania regulacyjne należy podjąć w tym zakresie. Należy jednak zauważyć, że dane o wymienionych zdarzeniach niepożądanych raportowane są w bazie FDA *Adverse Event Reporting System* (FAERS), dla której dane podsumowano poniżej.

W bazie FDA *Adverse Event Reporting System* (FAERS) (stan na 30 września 2021 r.; wynik łączny dla kwerend Tecentriq i atezolizumab) odnotowano łącznie 13 394 przypadków zdarzeń niepożądanych, w tym 12 617 przypadki poważnych (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 2 950 zgonów.

Spośród nich najczęstsze były zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 3641; 27,2%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 2513; 18,8%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 2135; 15,9%), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 2026; 15,1%), zaburzenia krwi i układu chłonnego (n = 1718; 12,8%) (FDA 2021b).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA zgromadzono zgłoszenia o działaniach niepożądanych u 6 441 pacjentów stosujących atezolizumab (na dzień 5 lutego 2022 r.). Najwięcej zgłoszeń dotyczyło zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (n = 1 529; 23,7%), zaburzeń żołądka i jelit (n = 1 072; 16,6%), zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 1 023; 15,9%), zaburzeń krwi i układu chłonnego (n = 790; 12,3%), badania diagnostyczne (n = 746; 11,6%) (*EudraVigilance 2022*).

W bazie *VigiAccess™*, prowadzonej przez *WHO Uppsala Monitoring Centre* zgromadzono zgłoszenia o działaniach niepożądanych u 10 100 chorych stosujących produkt leczniczy Tecentriq. Najwięcej zgłoszeń dotyczyło zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (n = 3 299; 32,7%), zaburzeń żołądka i jelit (n = 1 768; 17,5%), zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 1 569; 15,5%), zakażeń i zarażeń pasożytniczych (n = 1 324; 13,1%), zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (n = 1 145; 11,3%) (*WHO-UMC 2022*).

Data ostatniego dostępu: 9 lutego 2022 r.

9 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających atezolizumab, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*. W celu znalezienia aktualnie trwających badań oceniających skuteczność i/lub bezpieczeństwo atezolizumabu (w skojarzeniu z chemioterapią) w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnym i wcześniej nieleczonym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi potrójnie ujemnym (TNBC) w pole wyszukiwania wpisano kwerendę ([TNBC OR triple negative breast cancer] AND [atezolizumab OR ATEZO OR tecentriq]). Z wyszukiwania wykluczono badania I fazy. Wyszukiwanie przeprowadzono 9 lutego 2022 r. i otrzymano 53 trafienia w bazie *clinicaltrials.gov* oraz 32 wyniki w bazie *clinicaltrialsregister.eu*.

Włączano badania w toku lub próby zakończone, ale bez opublikowanych wyników; wykluczano badania przedwcześnie zakończone (przerwana dalsza rekrutacja lub leczenie chorych) (ang. *terminated*), badania przerwane przed włączeniem pierwszego pacjenta (ang. *withdrawn*), badania, w których zawieszono rekrutację pacjentów krótko po jego rozpoczęciu, jednak rekrutacja może być wznowiona (ang. *suspended*), próby których status oznaczono jako „nieznany” (ang. *unknown*), a także badania, dla których podano informację o końcowych wynikach (ang. *has results*).

Ostatecznie uwzględniono 8 badań spełniające przedstawione powyżej kryteria. Charakterystykę włączonych prób zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 66. Badania w toku oceniające atezolizumab.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT04148911 EudraCT: 2019-002488-91	An Open-Label, Phase IIIb, Single Arm, Multicenter Safety Study of Atezolizumab (Tecentriq) Plus Nab-Paclitaxel in the Treatment of Unresectable Locally Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer	Metodyka: badanie interwencyjne fazy IIIb, bez randomizacji i grupy kontrolnej bez zaślepienia (<i>open-label</i>) Cel: ocena bezpieczeństwa stosowania skojarzenia atezolizumab + nab-paklitaksel w leczeniu pacjentów nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym TNBC	Rozpoczęcie: 17.12.2019 r. Zakończenie: 29.10.2024 r. Liczba uczestników: 180 Sponsor: Hoffmann-La Roche Status: w trakcie rekrutacji
NCT04177108 EudraCT: 2019-000810-12	A Phase III, Double-blind, Placebo-controlled, Randomized Study Of Ipatasertib in Combination With Atezolizumab and Paclitaxel as a Treatment for Participants With Locally Advanced Unresectable or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer.	Metodyka: badanie interwencyjne III fazy, randomizowane z podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo, w układzie równoległym Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania skojarzenia ipatasertyb + atezolizumab + paklitaksel vs ipatasertyb + paklitak-	Rozpoczęcie: 25.11.2019 r. Zakończenie: 10.10.2025 r. Liczba uczestników: 242 Sponsor: Hoffmann-La Roche Status: aktywne, aktualnie brak rekrutacji

Tecentriq (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
		sel + PBO vs atezolizumab + paklitaksel + PBO w leczeniu pacjentów nieoperacyjnym miejscowo-zaawansowanym lub przerzutowym, wcześniej nieleczonym TNBC	
NCT04739670 (BELLA)	A Single Arm Phase II Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Bevacizumab, Carboplatin, Gemcitabine and Atezolizumab in Early Relapsing Metastatic Triple Negative Breast Cancer	<p>Metodyka: wieloośrodkowe badanie interwencyjne fazy II, bez randomizacji i grupy kontrolnej bez zaślepienia (<i>open-label</i>)</p> <p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania skojarzenia atezolizumab + bewacyzumab + gemcytabina + karboplatyna w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnym miejscowo-zaawansowanym lub przerzutowym TNBC z wczesnym nawrotem</p>	<p>Rozpoczęcie: 02.2021 r.</p> <p>Zakończenie: 30.09.2025 r.</p> <p>Liczba uczestników: 31</p> <p>Sponsor: Peter MacCallum Cancer Centre, Australia</p> <p>Status: aktualnie brak rekrutacji</p>
NCT03371017 EudraCT:2016-005119-42 (IMpassion132)	A Phase III, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre Study Of The Efficacy And Safety Of Atezolizumab Plus Chemotherapy For Patients With Early Relapsing Recurrent (Inoperable Locally Advanced Or Metastatic) Triple-Negative Breast Cancer	<p>Metodyka: wieloośrodkowe badanie interwencyjne III fazy, randomizowane z podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym</p> <p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania skojarzenia atezolizumab + chemioterapia vs PBO + chemioterapia w leczeniu pacjentów z wczesnym nawrotem TNBC (stadium nieoperacyjne miejscowo-zaawansowane lub przerzutowe)</p>	<p>Rozpoczęcie: 11.01.2018 r.</p> <p>Zakończenie: 30.03.2024 r.</p> <p>Liczba uczestników: 572</p> <p>Sponsor: Hoffmann-La Roche</p> <p>Status: w trakcie rekrutacji</p>
NCT04408118 EudraCT: 2019-001503-20 (ATRACTIB)	Phase II Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of First Line Atezolizumab in Combination With Paclitaxel and Bevacizumab (Avastin®) in Patients With Advanced or Metastatic Triple-negative Breast Cancer	<p>Metodyka: wieloośrodkowe badanie interwencyjne III fazy, randomizowane z podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym</p> <p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania skojarzenia atezolizumab + bewacyzumab + paklitaksel w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnym miejscowo-zaawansowanym lub przerzutowym wcześniej nieleczonym TNBC</p>	<p>Rozpoczęcie: 05.10.2020 r.</p> <p>Zakończenie: 04.2023 r.</p> <p>Liczba uczestników: 100</p> <p>Sponsor: Hoffmann-La Roche</p> <p>Status: w trakcie rekrutacji</p>
NCT01898117 EudraCT: 2013-001484-23 (Triple-B)	Biomarker Discovery Randomized Phase IIb Trial With Carboplatin-cyclophosphamide Versus Paclitaxel With or Without Atezolizumab as First-line Treatment in Advanced Triple Negative Breast Cancer	<p>Metodyka: badanie interwencyjne, randomizowane bez zaślepienia (<i>open-label</i>)</p> <p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania atezolizumabu dodanego do chemioterapii pierwszej linii TNBC (karboplatyna/cyklofosfamid lub paklitaksel) u chorych z podtypem molekularnym BRCA lub innym niż BRCA</p>	<p>Rozpoczęcie: 07.2013 r.</p> <p>Zakończenie: 12.2030 r.</p> <p>Liczba uczestników: 304</p> <p>Sponsor: The Netherlands Cancer Institute</p> <p>Status: w trakcie rekrutacji</p>

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
<p>NCT03424005 EudraCT: 2017-002038-21 (<i>Morpheus-TNBC</i>)</p>	<p>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 Triple-Negative Breast Cancer (<i>Morpheus-TNBC</i>)</p>	<p>Metodyka: wieloośrodkowe badanie interwencyjne fazy Ib/II, typu parasolkowego (<i>umbrella</i>) z randomizacją i grupą kontrolną bez zaślepienia (<i>open-label</i>)</p> <p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania skojarzenia różnych terapii (kohorta 1L PD-L1+: atezolizumab + nab-paklitaksel vs atezolizumab + nab-paklitaksel + tocilizumab vs atezolizumab + aacituzumab govitecan; kohorta 2L CIT-<i>naive</i>: kapecytabina vs atezolizumab + ipatasertyb vs atezolizumab + SGN-LIV1A vs atezolizumab + selikrelumab + bewacyzumab vs atezolizumab + chemioterapia [gemcytabina + karboplatyna lub erybulina) w leczeniu pacjentów nieoperacyjnym miejscowo-zaawansowanym lub przerzutowym TNBC wcześniej nieleczonym (kohorta 1L PD-L1+) lub z progresją po 1 linii leczenia/nieotrzymujących immunoterapii (kohorta 2L CIT-<i>naive</i>)</p>	<p>Rozpoczęcie: 02.04.2018 r. Zakończenie: 03.01.2023 r. Liczba uczestników: 280 Sponsor: Hoffmann-La Roche Status: w trakcie rekrutacji</p>
<p>NCT03232593</p>	<p>Post-Marketing Surveillance of Tecentriq in MFDS-Approved Indication(s)</p>	<p>Metodyka: wieloośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne (kohortowe)</p> <p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa atezolizumabu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej wśród chorych stosujących lek w ramach zarejestrowanych wskazań klinicznych dopuszczonych przez Ministerstwo Zdrowia w Korei (w tym TNBC).</p>	<p>Rozpoczęcie: 29.11.2017 r. Zakończenie: 11.01.2023 r. Liczba uczestników: 1500 Sponsor: Hoffmann-La Roche Status: w trakcie rekrutacji</p>

Data ostatniego wyszukiwania: 9 luty 2022 r.

10 Wyniki

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania włączono 2 przeglądy systematyczne bez metaanalizy: *Hermes 2019* i *Kang 2020*. W obydwu PS oceniano leczenie atezolizumabem chorych na zaawansowanego potrójnie ujemnego raka piersi (TNBC). Odnaleziono również 7 przeglądów systematycznych, *Huo 2021*, *Ji 2021*, *Latif 2022*, *Li 2019*, *Simmons 2020*, *Tavares 2021*, *Xiao 2020*, w których terapia atezolizumabem nie była głównym celem oceny, a stanowiła jedynie jedną z opcji terapeutycznych, dla których prezentowano wyniki. Odnalezione przeglądy potwierdziły trafność strategii zastosowanej w niniejszym raporcie strategii wyszukiwania – nie uwzględniono w nich żadnych badań, które spełniałyby kryteria włączenia niniejszego raportu, a nie zostałyby do niego włączone. W PS opisano wyniki próby *IMpassion130*, w którym dla populacji ogółem w grupie ATEZO+nabPx vs PBO-nabPx odnotowano istotne wydłużenie PFS, 7,2 vs 5,5 miesiąca ($p = 0,002$), które było także obserwowane w podgrupie pacjentów PD-L1 (+) 7,5 vs 5 miesięcy ($p < 0,001$). U pacjentów z tej podgrupy stwierdzono także znamienne dłuższe przeżycie całkowite, odpowiednio 25,0 vs 15,5 miesiąca, HR – 0,62 (95% CI: 0,45; 0,86). Atezolizumab uznano za dobrze tolerowaną opcję leczenia chorych z TNBC.

Atezolizumab + nab-paklitaksel vs placebo + nab-paklitaksel

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano 1 wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem – *IMpassion130*, opisane w publikacjach: *Schmid 2018* (ostateczna analiza dla PFS, pierwsza analiza *interim* dla OS; odcięcie danych: 17.04.2018), *Schmid 2020* (zaktualizowane wyniki, druga analiza *interim* dla OS; odcięcie danych: 2.01.2019), *Emens 2021* (końcowa analiza OS i bezpieczeństwa; odcięcie danych: 14.04.2020), *Adams 2020* (ocena jakości życia zależnej od zdrowia, HRQoL; punkty końcowe oceniane przez pacjenta, PROs) oraz *Rugo 2021* (*post-hoc*; analiza zgodności analitycznej i klinicznej użyteczności testów VENTANA SP142, VENTANA SP263 i Dako 22C3 PD-L1 IHC). Badanie prowadzono w populacji dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym potrójnie ujemnym rakiem piersi, którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii z powodu choroby rozsianej. W badaniu porównywano bezpośrednio terapię atezolizumabem w skojarzeniu z taksoidami (nab-paklitaksel) z chemioterapią standardową (nab-paklitaksel) i placebo.

Populację ITT stanowiło 451 pacjentów w grupie interwencji i 451 w kontroli. W badaniu w ocenie skuteczności klinicznej wyróżniono także podgrupę z ekspresją PD-L1 na komórkach immunologicznych naciekających guz $\geq 1\%$, zgodną z ostatecznymi wskazaniami rejestracyjnymi i kryteriami programu lekowego (185 vs 184 chorych).

Mediana okresu obserwacji w analizie pierwotnej wynosiła 12,9 miesięcy dla wszystkich pacjentów, a w drugiej analizie *interim* przeżycia całkowitego 18,5 miesiąca w grupie interwencji i 17,5 miesiąca w grupie kontrolnej, a w końcowej analizie OS mediana okresu obserwacji wyniosła 18,8 miesięcy (IQR: 8,9-34,7).

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oraz przeżycie całkowite (OS). Dodatkowo oceniono również obiektywną odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie, punkty końcowe oceniane przez pacjentów (jakość życia), a także bezpieczeństwo.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). W podgrupie chorych **PD-L1 (+)** już w analizie pierwotnej (*Schmid 2018*) przeżycie bez progresji było znacząco dłuższe w grupie ATEZO+nabPx w porównaniu do PBO+nabPx, różnica median 2,5 miesiąca: 7,5 miesiąca (95% CI: 6,7; 9,2) vs 5,0 miesiąca (95% CI: 3,8; 5,6); HR = 0,62 (95% CI: 0,49; 0,78), $p < 0,001$. Prawdopodobieństwo 1-rocznego przeżycia wolnego od progresji lub zgonu w grupie ATEZO+nabPx wynosiło 29,1% (95% CI: 22,2; 36,1), a w grupie PBO+nabPx 16,4% (95% CI: 10,8; 22,). Wyniki potwierdzono również w ocenie centralnej: HR = 0,63 (95% CI: 0,49; 0,81). Zaktualizowane analizy *post-hoc* w dłuższym okresie obserwacji potwierdziły powyższe wnioski: HR = 0,63 (95% CI: 0,50; 0,80), $p < 0,0001$ w momencie drugiej analizy *interim* (*Schmid 2020*), a w momencie odcięcia danych dla końcowej analizy przeżycia (*Emens 2021*) HR = 0,63 (95% CI: 0,50; 0,79).

Podobnie, w populacji ITT mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu w momencie analizy pierwotnej (*Schmid 2018*) była dłuższa u chorych leczonych ATEZO+nabPx, niż u chorych otrzymujących PBO+nabPx – 7,2 (95% CI: 5,6; 7,5) vs 5,5 (95% CI: 5,3; 5,6) miesięcy, efekt był nieco mniejszy niż wśród chorych z ekspresją PD-L1: HR = 0,80 (95% CI: 0,69; 0,92), $p = 0,0025$. Jednoroczny PFS wyniósł 23,7% (95% CI: 19,6; 27,9) w grupie ATEZO+nabPx oraz 17,7% (95% CI: 14,0; 21,4) w grupie PBO+nabPx. Wyniki potwierdzono również w ocenie centralnej: HR = 0,78 (95% CI: 0,67; 0,91). Autorzy wykonali również dwie analizy wrażliwości z cenzorowaniem danych dla brakujących dwóch kolejnych pomiarów guza oraz cenzorowaniem danych dla stosowania terapii spoza protokołu – obydwie potwierdziły wynik głównej analizy, odpowiednio HR = 0,79 (95% CI: 0,68; 0,92) i HR = 0,79 (95% CI: 0,68; 0,91). W zaktualizowanej analizie *post-hoc* potwierdzono skuteczność terapii skojarzonej ATEZO+nabPx (*Schmid 2020*): HR = 0,80 (95% CI: 0,69; 0,92), $p = 0,0021$.

Również w populacji CPS ≥ 1 i CPS ≥ 10 uzyskane wyniki były zbliżone do uzyskanych w populacji ITT (Rugo 2021). Mediany PFS u chorych z populacji CPS ≥ 1 wyniosły 7,5 vs 5,4 miesiący, odpowiednio w grupach ATEZO+nabPx i PBO+nabPx, a w populacji CPS ≥ 10 wyniosły odpowiednio 7,5 vs 5,5 miesiący. W obydwu podgrupach oszacowane ryzyko progresji choroby lub zgonu było istotnie mniejsze w grupie ATEZO+nabPx niż PBO+nabPx: w populacji CPS ≥ 1 HR = 0,68 (95% CI: 0,56; 0,82), a w populacji CPS ≥ 10 HR = 0,71 (95% CI: 0,56; 0,91).

Analizy wykonane w ramach podgrup wyróżnionych względem wybranych charakterystyk wyjściowych wskazywały spójnie na korzyść skojarzonej terapii atezolizumab/nab-paklitaksel, choć istotność statystyczna nie została osiągnięta w niektórych przypadkach.

Przeżycie całkowite (OS). W głównej publikacji badania *IMpassion130* (Schmid 2018) opisano pierwszą analizę *interim* przeżycia całkowitego. Zgodnie z założeniami hierarchicznej analizy statystycznej w protokole, w związku z brakiem istotnego wyniku w populacji ITT nie wykonano formalnej analizy w podgrupie chorych PD-L1 (+), jednak nieformalnie podano mediany przeżycia i wartości HR wraz z odpowiednimi przedziałami ufności pozwalające wnioskować o znamienności wyniku. W publikacji *Emens 2021* przedstawiono wyniki końcowej analizy przeżycia, zgodnie z ustalonym planem analizy.

W populacji **PD-L1 (+)** mediana OS była dłuższa o 9,5 miesiąca: 25,0 (95% CI: 22,6; NO) vs 15,5 (95% CI: 13,1; 19,4), odpowiednio dla ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx, podane wartości HR wskazują na istotność statystyczną – 0,62 (95% CI: 0,45; 0,86). Prawdopodobieństwo 1-rocznego przeżycia całkowitego wśród pacjentów w grupie interwencji wyniosło 53,5% (95% CI: 42,3; 64,6), a w grupie kontrolnej 36,6% (95% CI: 26,4; 46,7).

W populacji ITT mediana OS była większa u chorych leczonych ATEZO+nabPx w porównaniu do chorych leczonych PBO+nabPx: 21,3 (95% CI: 17,3; 23,4) vs 17,6 (95% CI: 15,9; 20,0) miesiący, jednak obserwowane różnice nie osiągnęły istotności statystycznej: HR = 0,84 (95% CI: 0,69; 1,02), $p = 0,08$. Prawdopodobieństwo 1-rocznego przeżycia całkowitego wśród pacjentów w grupie interwencji wyniosło 29,1% (95% CI: 22,2; 36,1), a w grupie kontrolnej 16,4% (95% CI: 10,8; 22,0).

W publikacji *Schmid 2020* przedstawiono wyniki drugiej analizy *interim*, wykonanej po uzyskaniu 255 zgonów w grupie interwencji oraz 279 zgonów w grupie kontrolnej. W podgrupie **PD-L1(+)** mediany OS wyniosły 25,0 (95% CI: 19,6; 30,7) vs 18,0 (95% CI: 13,6; 20,1) miesiący, HR = 0,71 (95% CI: 0,54; 0,93). Natomiast 2-letnie przeżycie wyniosło odpowiednio 51% (95% CI: 43; 59) oraz 37% (95% CI: 29; 45) w grupie interwencji oraz kontroli. **W populacji ITT** mediany OS wyniosły 21,0 (95% CI: 19,0; 22,6) i 18,7

(95% CI: 16,9; 20,3) miesiąca, HR = 0,86 (95% CI: 0,72; 1,02), a odsetki 2-letniego przeżycia całkowitego: 42,4% (95% CI: 37; 47) i 38,7% (95% CI: 34; 44), odpowiednio w grupach ATEZO+nabPx i PBO+nabPx.

W analizie końcowej również uzyskano spójne wyniki z poprzednimi analizami (*Emens 2021*). W podgrupie **PD-L1(+)** mediana OS była większa w grupie ATEZO+nabPx niż w grupie PBO+nabPx: 25,4 (95% CI: 19,6; 30,7) vs 17,9 (95% CI: 13,6; 20,3) miesięcy. Prawdopodobieństwo zgonu było istotnie statystycznie mniejsze u chorych otrzymujących ATEZO+nabPx niż u chorych w grupie kontrolnej: HR = 0,67 (95% CI: 0,53; 0,86). 36-miesięczne OS wyniosło odpowiednio 35,8% (95% CI: 28,8; 42,9) vs 22,2% (95% CI: 15,9; 28,5). **W populacji ITT** mediana OS wyniosła, podobnie jak w drugiej analizie *interim*, 21,0 (95% CI: 19,0; 23,4) miesięcy w grupie ATEZO+nabPx i 18,7 (95% CI: 16,9; 20,8) miesięcy w grupie PBO+nabPx; nie uzyskano istotnej statystycznie różnicy przeżycia: HR = 0,87 (95% CI: 0,75; 1,02), p = 0,077. Prawdopodobieństwo 36-miesięcznego przeżycia wyniosło odpowiednio 28,1% (95% CI: 23,8; 32,4) vs 24,9% (95% CI: 20,8; 29,0).

Również **w populacji CPS ≥ 1 i CPS ≥ 10** uzyskane wyniki były zbliżone do uzyskanych w populacji ITT (*Rugo 2021*). Mediany OS u chorych z populacji CPS ≥ 1 wyniosły 21,6 vs 19,2 miesięcy, odpowiednio w grupach ATEZO+nabPx i PBO+nabPx, a w populacji CPS ≥ 10 – 22,0 vs 18,7 miesięcy. Ryzyko zgonu było mniejsze u chorych otrzymujących atezolizumab w porównaniu do placebo (obydwa w skojarzeniu z nab-paklitakselem) – w populacji CPS ≥ 1 wynik był istotny statystycznie: HR = 0,78 (95% CI: 0,62; 0,99), a w mniejszej liczebnościowo populacji CPS ≥ 10 był zbliżony, ale wynik nie osiągnął znamienności statystycznej: HR = 0,77 (95% CI: 0,57; 1,03).

Analizy wykonane w ramach podgrup wyróżnionych względem wybranych charakterystyk wyjściowych wskazywały spójnie na korzyść skojarzonej terapii atezolizumab/nab-paklitaxel, choć istotność statystyczna nie została osiągnięta w niektórych przypadkach.

Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) (*Schmid 2018*). W podgrupie chorych **PD-L1 (+)** obiektywną odpowiedź na leczenie stwierdzono u 58,9% chorych w grupie ATEZO+nabPx oraz 42,6% chorych w grupie PBO+nabPx: RB = 1,38 (95% CI: 1,12; 1,70), p = 0,0021, NNT = 7 (95% CI: 4; 17). Wyniki były statystycznie znamienne. Odpowiedź całkowitą (CR) zaobserwowano u 10,3% chorych z grupy ATEZO+nabPx oraz 1,1% w grupie PBO+nabPx, RB = 9,40 (95% CI: 2,22; 39,77), p 0,0023, NNT = 11 (95% CI: 8; 22), natomiast większość zdarzeń składających się na odpowiedź obiektywną stanowiła odpowiedź częściowa (48,6% vs 41,5%). Siedmiu (3,8%) pacjentów z grupy ATEZO+nabPx oraz 10 (5,5%) z grupy PBO+nabPx nie zostało poddanych ocenie odpowiedzi na leczenie.

W populacji ITT obiektywną odpowiedź na leczenie ogółem uzyskało 56% chorych w grupie ATEZO+nabPx oraz 46% w grupie PBO+nabPx, a różnice pomiędzy analizowanymi grupami były istotne statystycznie: RB = 1,22 (95% CI: 1,07; 1,39), p = 0,0026, NNT = 10 (95% CI: 7; 28). Większość przypadków odpowiedzi stanowiła odpowiedź częściowa, natomiast całkowitą odpowiedź odnotowano u 7,1% chorych z grupy interwencji oraz 1,6% z grupy kontrolnej: RB = 4,56 (95% CI: 2,03; 10,23), p = 0,0002, NNT = 19 (95% CI: 13; 35). Autorzy podali, że w populacji ITT 16 (3,6%) pacjentów z grupy ATEZO+nabPx oraz 20 (4,5%) z grupy PBO+nabPx nie zostało poddanych ocenie odpowiedzi na leczenie.

Czas trwania odpowiedzi (DoR) (*Schmid 2018*). Wśród chorych **PD-L1 (+)** mediana czasu trwania odpowiedzi w grupie otrzymującej ATEZO+nabPx wyniosła 8,5 (95% CI: 7,3; 9,7) miesięcy, a w grupie PBO+nabPx wyniosła 5,5 (95% CI: 3,7; 7,1) miesiąca. Różnice pomiędzy analizowanymi grupami osiągnęły istotność statystyczną: HR = 0,60 (95% CI: 0,43; 0,86). Autorzy podali również odsetki pacjentów z utrzymującą się odpowiedzią na leczenie w momencie odcięcia danych (17.04.2018 r.), ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx: 35,8% vs 24,4%.

W populacji ITT, wśród pacjentów, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie mediana czasu jej trwania wynosiła 7,4 (95% CI: 6,9; 9,0) miesiąca w grupie interwencji oraz 5,6 (95% CI: 5,5; 6,9) miesięcy w kontroli, co stanowiło o istotnym statystycznie wydłużeniu trwania odpowiedzi w grupie interwencji: HR = 0,78 (95% CI: 0,63; 0,96). Autorzy podali również odsetki pacjentów z utrzymującą się odpowiedzią na leczenie w momencie odcięcia danych: 31% vs 25,2%.

Jakość życia. Wyniki dotyczące PROs (z ang. *patient-reported outcomes*) przedstawiono w publikacji *Adams 2020* oraz w *Emens 2021* zaktualizowane wyniki, w postaci oceny czasu do pogorszenia objawów klinicznych (TTD, z ang. *time to deterioration*) według oceny kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Nie wykazano różnic między grupami w ryzyku pogorszenia objawów klinicznych choroby w ogólnej ocenie HRQoL, zarówno wśród pacjentów z podgrupy **PD-L1 (+)**: HR = 0,94 (95% CI: 0,69; 1,28), jak również w populacji ITT: HR = 0,97 (95% CI: 0,80; 1,18). W zaktualizowanej analizie potwierdzono uzyskane wyniki, HR = 0,98 (95% CI: 0,81; 1,18) w populacji ITT i HR = 0,98 (95% CI: 0,73; 1,31) w podgrupie PD-L1 (+). Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic między grupami w ocenie poszczególnych składowych kwestionariusza (funkcjonowanie fizyczne, rola społeczna, funkcje poznawcze).

Bezpieczeństwo

W analizie bezpieczeństwa przedstawiono wyniki z najdłuższego okresu obserwacji badania *IMpassion130* (odcięcie danych: 14.04.2020 r.), publikacja *Emens 2021*.

W grupie ATEZO+nabPx w porównaniu PBO+nabPx odnotowano:

- **brak znamienych różnic** pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem bez względu na stopień nasilenia, TRAEs ogółem (AEs związane z leczeniem), SAEs ogółem (ciężkie AEs), zgonów ogółem jak i związanych z leczeniem.

Istotnie statystycznie częściej w grupie ATEZO+nabPx w porównaniu PBO+nabPx raportowano:

- AEs o nasileniu 3. lub 4. stopnia: 50,0% vs 42,1%, RR = 1,19 (95% CI: 1,03; 1,37), p = 0,0189, NNH = 13 (95% CI: 7; 73);
- TRAEs o nasileniu 3. lub 4. stopnia: 41,5% vs 30,0%, RR = 1,38 (95% CI: 1,16; 1,66), p = 0,004, NNH = 9 (95% CI: 6; 19);
- SAEs związane z leczeniem: 12,6% vs 7,2%, RR = 1,75 (95% CI: 1,15; 2,65), p = 0,0084, NNH = 19 (95% CI: 11; 67);
- AESi (AEs specjalnego zainteresowania): 58,7% vs 41,6%, RR = 1,41 (95% CI: 1,23; 1,61), p < 0,0001, NNH = 6 (95% CI: 5; 10);
- AESi o nasileniu 3. lub 4. stopnia: 8,5% vs 4,7%, RR = 1,82 (95% CI: 1,08; 3,07), p = 0,0244, NNH = 27 (95% CI: 15; 168);
- AEs prowadzące do przerwania leczenia ogółem: 19,1% vs 8,4%, RR = 2,29 (95% CI: 1,59; 3,29), p < 0,0001, NNH = 10 (95% CI: 7; 16); w tym również do przerwania leczenia ATEZO/PBO oraz nabPx.

Spośród poszczególnych AEs najczęściej występowało (ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx) łysienie (57,2% vs 57,4%), zmęczenie (47,0% vs 45,1%) oraz nudności (46,7% vs 38,4%). **Znamiennie częściej w grupie ATEZO+nabPx** w porównaniu do grupy kontrolnej występowały:

- nudności: 46,7% vs 38,4%, RR = 1,22 (95% CI: 1,04; 1,42), p = 0,0123; NNH = 12 (95% CI: 7; 53),
- świąd: 15,9% vs 10,5%, RR = 1,52 (95% CI: 1,07; 2,15), p = 0,0188, NNH = 19 (95% CI: 11; 102),
- gorączka: 20,2% vs 10,7%, RR = 1,89 (95% CI: 1,36; 2,62), p = 0,0001, NNH = 11 (95% CI: 8; 21),
- neutropenia: 22,2% vs 15,1%, RR = 1,47 (95% CI: 1,11; 1,94), p = 0,0077, NNH = 15 (95% CI: 9; 51),
- kaszel: 27,4% vs 18,6%, RR = 1,47 (95% CI: 1,15; 1,89), p = 0,0022, NNH = 12 (95% CI: 8; 31),
- zawroty głowy: 15,0% vs 10,0%, RR = 1,50 (95% CI: 1,05; 2,14), p = 0,0262, NNH = 20 (95% CI: 11; 148),

- niedoczynność tarczycy: 14,3% vs 3,5%, RR = 4,11 (95% CI: 2,38; 7,09), $p < 0,0001$, NNH = 10 (95% CI: 7; 14),
- hipokaliemia: 6,5% vs 2,3%, RR = 2,80 (95% CI: 1,39; 5,67), $p = 0,0041$, NNH = 24 (95% CI: 15; 66),
- zapalenie jamy ustnej: 10,7% vs 4,9%, RR = 2,18 (95% CI: 1,33; 3,57), $p = 0,0020$, NNH = 18 (95% CI: 11; 44),
- zapalenie płuc: 7,0% vs 2,3%, RR = 2,99 (95% CI: 1,49; 6,01), $p = 0,0021$, NNH = 22 (95% CI: 14; 53);
- w przypadku AEs 3. lub 4. stopnia statystycznie istotnie częściej w grupie interwencji występowały:
 - neuropatia obwodowa: 5,7% vs 2,8, RR = 2,03 (95% CI: 1,04; 3,96), $p = 0,0325$, NNH = 35 (95% CI: 19; 419),
 - zapalenie płuc: 2,6% vs 0,7%, RR = 3,74 (95% CI: 1,06; 13,16), $p = 0,0399$, NNH = 53 (95% CI: 29; 392);
- w ocenie AESi (AEs specjalnego zainteresowania) statystycznie znamienni częściej w grupie ATEZO+nabPx względem PBO+nabPx występowały:
 - wysypka: RR = 35,9% vs 26,0%, RR = 1,38 (95% CI: 1,13; 1,68), $p < 0,0018$, NNH = 11 (95% CI: 7, 27),
 - niedoczynność tarczycy: 18,3% vs 4,4%, RR = 4,13 (95% CI: 2,56; 6,68), $p = 0,0001$, NNH = 8 (95% CI: 6; 11),
 - nadczynność tarczycy: 4,8% vs 1,2%, RR = 4,11 (95% CI: 1,57; 10,76), $p = 0,0040$, NNH = 28 (95% CI: 18; 71),
 - zapalenie płuc (*pneumonitis*): 3,9% vs 0,2%, RR = 16,83 (95% CI: 2,26; 125,50), $p = 0,0059$, NNH = 28 (95% CI: 19; 55);
- AESi były również przyczyną przerwania leczenia ATEZO/PBO u znamienne większego odsetkach chorych z grupy interwencji (względem kontroli): 2,4% vs 0,5%, RR = 5,14 (95% CI: 1,15; 23,06), $p = 0,0325$, NNH = 52 (95% CI: 29; 258).

Atezolizumab + nab-paklitaksel vs pembrolizumab + chemioterapia – porównanie pośrednie

Porównanie pośrednie atezolizumabu z pembrolizumabem (skojarzonych z chemioterapią standardową) przeprowadzono na podstawie danych z badań *IMpassion130* oraz *KEYNOTE-355*, wykorzystując

metodę Buchera. Obie próby były badaniami klinicznymi z randomizacją, prowadzonymi z podwójnym zaślepieniem. W badaniu uwzględniono podobne liczby pacjentów (902 vs 847), choć randomizację wykonano w różnych proporcjach: w próbie *IMpassion130* 1:1, natomiast w próbie *KEYNOTE-355* w stosunku 2:1. W obu badaniach wymagano rozpoznania przerzutowego lub nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego potrójnie ujemnego raka piersi, a pacjenci kwalifikowani do badania musieli się charakteryzować mierzalną zmianą chorobową, z ECOG 0-1. Pacjenci uwzględnieni w obu badaniach nie mogli wcześniej otrzymywać chemioterapii systemowej ukierunkowanej na leczenie raka piersi w stopniu zaawansowanym.

W badaniu *IMpassion130* standardową chemioterapią stosowaną w obu ramionach badania był nab-paklitaksel, natomiast w badaniu *KEYNOTE-355* była to chemioterapia z wyboru lekarza, jedna z trzech dostępnych: nab-paklitaksel (n = 63 [29%] vs n = 36 [35%]; PEM+CHT vs CHT), paklitaksel (n = 33 [15%] vs n = 11 [11%]; PEM+CHT vs CHT) oraz gemcytabina skojarzona z karboplatyną (n = 124 [56%] vs n = 56 [54%]; PEM+CHT vs CHT). Przedstawione odsetki dotyczyły populacji ITT – w wyróżnionych podgrupach kształtowały się podobnie.

Porównanie pośrednie wykonano dla porównania schematu ATEZO+nabPx ze schematem PEM+nabPx oraz ogólnie dla łącznej grupy chemioterapii standardowej PEM+CHT; w ramach porównania pośredniego wyróżniono następujące grupy chorych, w których prowadzono porównanie:

- populacja ITT obu badań (451 vs 451 badanie *IMpassion130*, 566 vs 281 badanie *KEYNOTE-355*)
- populacja PD-L1 CPS ≥ 1 (test 22C3) obu badań (247 vs 250 badanie *IMpassion130*, 425 vs 211 badanie *KEYNOTE-355*)
- populacja PD-L1 CPS ≥ 10 (test 22C3) obu badań (325 łącznie w badaniu *IMpassion130*, 220 vs 103 badanie *KEYNOTE-355*)
- populacja PD-L1 CPS ≥ 1 (test 22C3) w badaniu *KEYNOTE-355*, populacja PD-L1(+) (test SP142) w badaniu *IMpassion130* (185 vs 185 badanie *IMpassion130*, 425 vs 211 badanie *KEYNOTE-355*)
- populacja PD-L1 CPS ≥ 10 (test 22C3) w badaniu *KEYNOTE-355*, populacja PD-L1(+) (test SP142) w badaniu *IMpassion130* – czyli populacje rejestracyjne (refundacyjne) obu leków (185 vs 185 badanie *IMpassion130*, 220 vs 103 badanie *KEYNOTE-355*)

Skuteczność kliniczna

W porównaniu ze schematem PEM+nabPx, schemat ATEZO+nabPx charakteryzował się:

Tecentriq (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozsiaśanego potrójnie ujemnego raka piersi

- podobnym ryzykiem zgonu (ocena OS), zarówno w podgrupie PD-L1 CPS ≥ 10 , HR = 1,22 (95% CI: 0,69; 2,16), jak i w populacji ITT, HR = 1,06 (95% CI: 0,74; 1,53);
- podobnym ryzykiem progresji lub zgonu (ocena PFS): HR = 1,03 (95% CI: 0,70; 1,52) w podgrupie PD-L1 CPS ≥ 1 , HR = 1,25 (95% CI: 0,71; 2,20) w podgrupie PD-L1 CPS ≥ 10 oraz HR = 1,16 (95% CI: 0,83; 1,62);
- brakiem różnic w prawdopodobieństwie uzyskania przez leczonych pacjentów obiektywnej odpowiedzi na leczenie: RB = 0,92 (95% CI: 0,54; 1,58) w analizie podgrup z ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 10 , test 22C3 w badaniu *KEYNOTE-355*, oraz IC $\geq 1\%$, test SP142 w badaniu *IMpassion130*) oraz RB = 0,86 (95% CI: 0,58; 1,27) w populacji ITT

Podobne zależności obserwowano dla porównania schematu ATEZO+nabPx vs PEM+CHT – w porównaniu tym schemat z atezolizumabem charakteryzował się:

- podobnym ryzykiem zgonu (ocena OS): HR = 0,91 (95% CI: 0,67; 1,22) w podgrupie PD-L1 CPS ≥ 1 , HR = 1,05 (95% CI: 0,71; 1,58) w podgrupie PD-L1 CPS ≥ 10 oraz HR = 0,98 (95% CI: 0,78; 1,22) w populacji ITT;
- podobnym ryzykiem progresji lub zgonu (ocena PFS): HR = 0,92 (95% CI: 0,70; 1,21) oraz HR = 1,09 (95% CI: 0,75; 1,58) i HR = 0,98 (95% CI: 0,78; 1,22) odpowiednio w podgrupach PD-L1 CPS ≥ 1 , ≥ 10 oraz w populacji ITT;
- brakiem różnic w prawdopodobieństwie uzyskania przez leczonych pacjentów obiektywnej odpowiedzi na leczenie: RB = 1,16 (95% CI: 0,87; 1,55) w podgrupie PD-L1 CPS ≥ 1 (test 22C3) w *KEYNOTE-355*, PD-L1+ (IC $\geq 1\%$, test SP142) w *IMpassion130*, RB = 1,07 (95% CI: 0,76; 1,50) w podgrupie PD-L1, CPS ≥ 10 (test 22C3) w *KEYNOTE-355*, PD-L1+ (IC $\geq 1\%$, test SP142) w *IMpassion130* oraz RB = 1,07 (95% CI: 0,85; 1,34) w populacji ITT
- brakiem różnic w czasie do pogorszenia jakości życia: HR = 0,99 (95% CI: 0,63; 1,55)

Dodatkowe analizy (porównanie z PEM+Px) ogółem prowadziły do tych samych wniosków co wynik podstawowych analiz (brak różnic w skuteczności ocenianych schematów), przy czym w ocenie OS przy założeniu takiej samej skuteczności taksanów wynik był istotny statystycznie, ale znajdował się na granicy istotności (HR = 2,26 [95% CI: 1,01; 5,08], ATEZO+nabPx vs PEM+Px).

Bezpieczeństwo

W ocenie bezpieczeństwa, w przeważającej większości przeprowadzonych porównań nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami (w tym w ryzyku wystąpienia poszczególnych zdarzeń związanych z układem immunologicznym w 3 lub wyższym stopniu nasilenia). Odnotowano jedynie istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia AEs związanych z leczeniem po zastosowaniu atezolizumabu, RR = 1,36 (95% CI: 1,11; 1,67), NNH = 10 (95% CI: 6; 78).

11 Dyskusja

Potrójnie ujemny rak piersi (TNBC) jest nowotworem charakteryzującym się agresywnym przebiegiem klinicznym, z częstymi przerzutami, zwłaszcza do narządów trzewnych i mózgu. W przypadku potrójnie ujemnego raka piersi istnieje wyższe ryzyko wznowy odległej w porównaniu z innymi postaciami tego nowotworu, przy szybkiej progresji od wznowy do zgonu. Komórki TNBC charakteryzują się brakiem ekspresji (lub obniżoną ekspresją) receptorów estrogenowych (ER), progesteronowych (PgR) oraz brakiem nadekspresji receptora HER2 (stąd nazwa – potrójnie ujemny rak piersi), co znacznie ogranicza możliwość zastosowania hormonoterapii lub terapii celowanej na receptor HER2 u pacjentek chorych na tę postać raka, pozostawiając w praktyce chemioterapię jako jedyną opcję terapeutyczną choroby przerzutowej. Z uwagi na szybką progresję i brak skutecznych opcji terapii, mediana przeżycia u chorych z przerzutowym potrójnie ujemnym rakiem piersi leczonych chemioterapią wynosi obecnie 9-12 miesięcy (*Aestimo APD 2022*). Bardzo agresywny przebieg choroby, ograniczone opcje terapeutyczne oraz słabe efekty leczenia chorych z przerzutowym TNBC stwarzają obszar niezaspokojonych potrzeb, gdzie konieczne jest opracowanie nowych metod leczenia, które przyniosłyby wydłużenie przeżycia bez progresji choroby oraz całkowitego przeżycia, przy jednoczesnym braku ujemnego wpływu na jakość życia pacjentek.

W szczególnie niekorzystnej sytuacji znajdują się pacjentki, u których nie można już zastosować leczenia radykalnego, ze względu na obecność przerzutów odległych lub brak operacyjności miejscowo zaawansowanego guza. W przypadku tej grupy pacjentek obecnie stosowaną opcją terapeutyczną jest chemioterapia standardowymi lekami cytotoksycznymi, przy czym wybór określonego schematu jest wysoce zindywidualizowany. Wybór komparatorów do analizy klinicznej uzasadniono szczegółowo w analizie problemu decyzyjnego. Mając na uwadze brak zgodności towarzystw naukowych co do wyboru schematu chemioterapii w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego TNBC, silnie zaznaczoną indywidualizację postępowania w rozpatrywanym wskazaniu, jak również wysoce niesatysfakcjonujące wyniki terapii dostępnymi lekami cytotoksycznymi (bez względu na schemat, o czym świadczyło m.in. częste w wytycznych zalecenie kierowania pacjentek do leczenia w ramach badań klinicznych) oraz leki refundowane w rozpatrywanej grupie chorych, za zasadne uznano zdefiniowanie komparatora dla wnioskowanej terapii jako chemioterapii z zastosowaniem klasycznych leków cytotoksycznych. Ponadto ze względu na zdecydowane wskazanie taksoidów i antracyklin w europejskich wytycznych jako leków pierwszego wyboru (w monoterapii, jako opcji równoważnych) oraz uwzględnienie monoterapii lekami wymienionych grup także w polskich wytycznych, można przyjąć, że chemioterapia taksoidem lub antracykliną będzie jedną z najczęściej stosowanych. Wśród opcji chemioterapii standardowej można rozważyć także

inne schematy monochemioterapii zaawansowanego HER2-ujemnego raka piersi, zalecane w polskich wytycznych PTOK, jak również stosowane w Polsce schematy wielolekowe, stosowane wśród polskich pacjentek – gemcytabinę oraz schemat AC. Dodatkowo wśród komparatorów uwzględniono inną immunoterapię zarejestrowaną ostatnio w tym wskazaniu – pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią (*Aestimo APD 2022*). W trakcie oceny leku Tecentriq przez NICE wskazano (*NICE 2020*), że pacjenci nie mają dostępu do innych terapii celowanych ani immunoterapii stosowanych w leczeniu potrójnie ujemnego raka piersi, a jedyną opcją leczenia jest chemioterapia (zwykle monoterapia taksanem). Jednocześnie w dokumencie wskazano, że nie są dostępne wyniki porównania bezpośredniego terapii atezolizumab + nab-paklitaksel z taksanami stosowanymi w ramach NHS (paklitakselem i docetakselem). Zamieszczono również informację o próbie przeprowadzenia przez Wnioskodawcę metaanalizy sieciowej (NMA) określanej jako porównanie pośrednie z uwzględnieniem dopasowania na populację („*population-adjusted indirect comparison*”), mającej na celu porównanie skojarzenia atezolizumab + nab-paklitaksel z wymienionymi taksanami. W tej NMA wykazano różnice liczbowe w całkowitym czasie przeżycia między paklitakselem i docetakselem a nab-paklitakselem. Komisja ERG zauważyła jednak szereg ograniczeń przeprowadzonej metaanalizy, a uzyskane wyniki określiła jako obarczone dużą niepewnością i mało wiarygodne. Jednocześnie kierując się opiniami ekspertów klinicznych wskazano, że założenie o zbliżonej efektywności nab-paklitakselu i paklitakselu jest uprawnione. W związku z brakiem możliwości przeprowadzenia wiarygodnego, szerszego porównania ATEZO + nabPx z innymi chemioterapiami należy uznać stanowisko NICE, stwierdzające, że porównanie z nab-paklitakselem jest wystarczające i odpowiada porównaniu z innymi chemioterapiami.

W analizie klinicznej uwzględniono jedynie porównanie z taksoidem – nab-paklitakselem; nie odnaleziono żadnego badania pozwalającego na bezpośrednie porównanie wnioskowanej terapii do monoterapii antracykliną. Niemniej, ponieważ zarówno w europejskich, jak i polskich wytycznych monoterapia taksoidem, jak i antracykliną przedstawiane są jako opcje równorzędne (żadna z nich nie jest wskazywana jako skuteczniejsza), należy uznać, że porównanie z jedną z tych opcji (tu: taksoidem) jest wystarczające dla wykazania efektywności klinicznej proponowanej terapii.

Atezolizumab (Tecentriq) jest stosunkowo nowym lekiem immunologicznym, który może poprawić skuteczność chemioterapii stosowanej w zaawansowanym TNBC. Jest to przeciwciało monoklonalne wiążące się bezpośrednio z ligandem (PD-L1) receptora programowalnej śmierci komórki typu 1 (PD-1), przez co blokuje jego aktywność, która z kolei odpowiada za hamowanie aktywności antynowotworowej limfocytów T. Innymi słowy, atezolizumab znosi efekt hamowania limfocytów T, przywracając przeciwnowotworową aktywność immunologiczną tych komórek. Ligand PD-L1 może występować zarówno na

komórkach nowotworu, jak również na komórkach układu odpornościowego naciekających guza – w przypadku TNBC, ekspresja PD-L1 dotyczy głównie komórek naciekających guza (*Schmid 2018, Aestimo APD 2022*).

W celu poprawy sytuacji kobiet z zaawansowanym TNBC poprzez poszerzenie dostępnych opcji terapeutycznych o skuteczne leczenie ukierunkowane molekularnie, zaproponowano program lekowy w ramach którego planowane jest leczenie terapią skojarzoną atezolizumab + taksoid w przypadku uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego (jeśli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania), potrójnie ujemnego raka piersi z ekspresją PD-L1 na komórkach immunologicznych naciekających guz. Wymogiem uczestnictwa w programie jest brak wcześniejszego leczenia systemowego (chemioterapią lub terapią ukierunkowaną molekularnie) – dopuszczono wcześniejszą chemioterapię neoadjuwantową lub adjuwantową (w tym terapię opartą na taksoidach), jeśli została zakończona się co najmniej 12 miesięcy przed rozpoczęciem planowanego leczenia w programie. W ramach niniejszego opracowania ocenie poddano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania skojarzenia atezolizumabu i taksoidu (nab-paklitakselu) w leczeniu populacji chorych spełniającej kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego. Należy zaznaczyć, że w zakresie dawkowania leków program lekowy odwołuje się do charakterystyki produktu leczniczego, gdzie jest wskazane jako skojarzenie jedynie zastosowanie nab-paklitakselu, zatem należy uznać, że z takim taksoidem będzie stosowany atezolizumab w ramach programu lekowego.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono opublikowaną próbę kliniczną – badanie z randomizacją *IMpassion130*, które spełniło przyjęte kryteria wyszukiwania. W badaniu tym oceniono skojarzenie atezolizumabu z taksoidem (nab-paklitaksel) względem standardowej chemioterapii taksoidem (nab-paklitaksel) i placebo, u chorych na nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, potrójnie ujemnego raka piersi, które nie otrzymały wcześniej leczenia systemowego. Populacja uwzględniona w badaniu obejmowała chore zarówno z ekspresją PD-L1, jak i bez ekspresji tego ligandu na komórkach immunologicznych naciekających guz, jednak autorzy od początku zaplanowali analizę w podgrupie chorych z ekspresją PD-L1, zapewniając odpowiednią moc statystyczną dla takiej oceny. W badaniu zaplanowano ocenę PFS i OS jako równorzędnych punktów końcowych (w momencie ostatecznej oceny PFS wykonano pierwszą analizę *interim* dla OS) zarówno w populacji ITT jak i w podgrupie chorych z PD-L1, przy czym analizę OS zaplanowano w sposób hierarchiczny – ocena tego punktu końcowego w podgrupie PD-L1 była uzależniona od istotności oceny w populacji ITT (tzn. formalnie miała zostać wykonana po wykazaniu istotnego efektu w populacji ITT) (*Schmid 2018*).

W odnalezionej publikacji *Schmid 2018* przedstawiono wyniki końcowej oceny PFS oraz pierwszej analizy śródkresowej OS, z odcięciem danych w dniu 17 kwietnia 2018 roku. Wykazano istotne zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu w grupie otrzymującej atezolizumab skojarzony z nab-paklitakselem, w porównaniu do samej chemioterapii nab-paklitakselem, wśród chorych z ekspresją PD-L1 na komórkach immunologicznych naciekających guz oraz w populacji ITT, przy czym obserwowany efekt terapeutyczny we wspomnianej podgrupie był znacznie większy niż w populacji ITT (HR = 0,62 vs 0,80). W przypadku oceny OS nie wykazano jednak istotnych różnic między analizowanymi grupami w populacji ITT, pomimo zaobserwowania dłuższej mediany przeżycia w grupie atezolizumabu skojarzonego z nab-paklitakselem. Z uwagi na brak istotnego efektu w całej populacji badania, nie wykonano formalnej oceny OS w podgrupie chorych z ekspresją PD-L1 na komórkach immunologicznych naciekających guz – podano jednak, że mediana przeżycia w tej podgrupie była dłuższa u chorych otrzymujących terapię skojarzoną w porównaniu do samej chemioterapii. Przedstawiono także wartości HR wraz z odpowiednimi przedziałami ufności pozwalające wnioskować o istotności statystycznej wyniku na poziomie 0,05. W populacji chorych z ekspresją PD-L1 dodanie atezolizumabu do chemioterapii skutkowało redukcją ryzyka zgonu o ok. 30% i wydłużeniem mediany całkowitego przeżycia o 9,5 mies. w pierwszej i 7,5 miesięcy w końcowej analizie przeżycia, a także zmniejszeniem ryzyka zgonu lub progresji choroby o blisko 40% i wydłużeniem mediany przeżycia wolnego od progresji o 2,5 miesiąca. Różnice obserwowano również w odsetkach chorych z rocznym PFS i dwuletnim OS, które były konsekwentnie wyższe u pacjentek w grupie z atezolizumabem, odpowiednio 29,1% vs 16,4% oraz 51% vs 37%. Potwierdzały to analizy *post-hoc* z dłuższego okresu obserwacji – 1-letnie PFS wyniosło odpowiednio 30,3% vs 17,3%, a 2-letnie PFS odpowiednio 12,4% vs 7,4%. W końcowej analizie przeżycia potwierdzono istotne statystycznie wydłużenie OS u chorych leczonych atezolizumabem w skojarzeniu z nab-paklitakselem względem stosowania samego nab-paklitakselu o 23%, a 3-letnie przeżycie całkowite wyniosło odpowiednio 35,8% vs 22,2%. Biorąc pod uwagę stopień zaawansowania choroby, złe rokowanie i ograniczone opcje terapeutyczne wspomniane wyniki należy ocenić jako wysoce istotne klinicznie. W badaniu wykazano ponadto istotne zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (58,9% vs 42,6%; RB = 1,38), przy czym prawdopodobieństwo uzyskania całkowitej odpowiedzi w grupie leczonej z udziałem atezolizumabu było aż 9-krotnie wyższe niż w grupie kontrolnej (10,3% vs 1,1%; RB = 9,40).

Bardziej agresywna terapia skojarzona atezolizumabem z taksoidem związana jest ze zwiększeniem ryzyka niektórych działań niepożądanych, w tym AEs związanych z leczeniem w 3 lub 4 stopniu nasilenia (41,5% vs 30,0%), ciężkich AEs związanych z leczeniem (12,6% vs 7,2%), AEs prowadzących do przerwania leczenia (19,1% vs 8,4%) oraz AEs o przypuszczalnym podłożu immunologicznym (58,7% vs 41,6%).

Pomimo opisywanego zwiększenia ryzyka działań niepożądanych terapii stosunek korzyści do ryzyka wnioskowanej terapii pozostaje dodatni, z uwagi na wysoką kliniczną istotność uzyskanych efektów terapeutycznych, obejmujących znaczące wydłużenie całkowitego przeżycia. Ponadto ocena wyników zorientowanych na pacjenta (PROs) nie wykazała istotnego, ujemnego wpływu zwiększenia ryzyka działań niepożądanych na jakość życia leczonych pacjentek w porównaniu do grupy kontrolnej.

Badanie *IMpassion130* jest obecnie jedyną opublikowaną dużą próbą kliniczną z randomizacją, oceniającą skojarzenie atezolizumabu z taksoidem w populacji chorych na potrójnie ujemnego raka piersi, wcześniej nieleczonych, co stanowi pewne ograniczenie w ocenie stawianego pytania klinicznego. W badaniu oceniono skojarzenie z nab-paklitakselem, a więc tylko jednym z przedstawicieli taksoidów. Wybór takiego skojarzenia podyktowany był faktem, że w momencie projektowania próby istniały przesłanki wskazujące na hipotetyczną możliwość ograniczenia efektywności immunologicznej terapii przez glikokortykoidy podawane w ramach premedykacji, a w przypadku nab-paklitakselu taka premedykacja nie była wymagana (*Schmid 2018*). Jednak dowody w tym zakresie są ograniczone i obecnie nie ma badań potwierdzających lub zaprzeczających tej hipotezie. Jeśli chodzi o wzajemną efektywność nab-paklitakselu oraz paklitakselu w leczeniu 1 linii chorych z mTNBC, opublikowano dwa badania obserwacyjne badające ten problem w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (*Luhn 2019, Mahtani 2018*). Badanie *Luhn 2019* to badanie retrospektywne obejmujące łącznie 200 chorych: 105 leczonych nab-paklitakselem oraz 95 otrzymujących paklitaksel. Obie grupy były dobrze zbalansowane względem większości ocenianych charakterystyk wyjściowych, choć z uwagi na brak randomizacji obecne były pewne istotne różnice – w stadium choroby (chore otrzymujące nab-paklitaksel na ogół diagnozę raka piersi otrzymały we wcześniejszym stadium zaawansowania) oraz w częstości wznowy po wcześniejszym zabiegu (więcej chorych z grupy nab-paklitakselu miało wznowę po wcześniejszym zabiegu operacyjnym w porównaniu do grupy paklitakselu, gdzie przeważała diagnoza raka przerzutowego *de novo*) – w przypadku tych chorych, pacjentki otrzymujące nab-paklitaksel istotnie częściej otrzymywały wcześniej taksoidy w ramach terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej. Badanie oceniało przeżycie całkowite oraz czas do konieczności zastosowania kolejnej linii leczenia. Zarówno ocena przeżycia, jak i czasu do kolejnej linii leczenia wskazywały na brak istotnych różnic pomiędzy analizowanymi taksoidami, co skłoniło autorów do przyjęcia konkluzji, że nab-paklitaksel oraz paklitaksel w leczeniu chorych na mTNBC mogą być stosowane wymiennie. Badanie *Mahtani 2018* również zostało przeprowadzone retrospektywnie, a nab-paklitaksel porównano z paklitakselem w szerszym ujęciu – wśród chorych na raka piersi o różnej histologii i w różnych liniach leczenia, niemniej przedstawiono wyniki w podgrupie chorych z rozpoznaniem mTNBC,

leczonych w 1 linii (N = 77 vs N = 62, nab-paklitaksel vs paklitaksel). W badaniu oceniano czas do przerwania leczenia oraz czas do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia i w obu przypadkach nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy analizowanymi grupami ($p = 0,3496$ i $p = 0,0675$ w analizie bez dopasowania względem wyjściowych charakterystyk, oraz $p = 0,1508$ i $p = 0,2372$ w analizie z dopasowaniem).

Jako dodatkowy komparator dla terapii atezolizumabem w skojarzeniu z taksoidami wskazano również terapię skojarzoną pembrolizumabu i chemioterapii (*Aestimo APD 2022*) – brak jest jednak badań bezpośrednio porównujących takie schematy leczenia. W ramach uzupełnienia niniejszej analizy o porównanie z tym komparatorem zdecydowano się więc na wykonanie porównania pośredniego, wykorzystując badanie *KEYNOTE-355* jako źródło informacji po stronie pembrolizumabu. Badanie to pozwoliło na porównanie atezolizumabu skojarzonego z nab-paklitakselem z pembrolizumabem skojarzonym z nab-paklitakselem przez wspólny komparator, którym był nab-paklitaksel, a przy założeniu efektu nab-paklitakselu jako reprezentatywnego dla ogólnie chemioterapii – również na porównanie z ogólnie grupą PEM+CHT. Porównanie pośrednie wykonano zarówno dla populacji ITT, jak i różnie definiowanych podgrup pacjentów z ekspresją PD-L1. Ogółem, nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie oceny PFS, OS oraz ORR i jakości życia, a także w większości punktów oceny bezpieczeństwa, co wskazuje na podobną skuteczność i bezpieczeństwo atezolizumabu skojarzonego z nab-paklitakselem, co pembrolizumabu skojarzonego z chemioterapią.

Wyniki badania *IMpassion130* potwierdzają korzystny efekt dodania atezolizumabu do chemioterapii w leczeniu zaawansowanego TNBC, w szczególności u pacjentek z ekspresją PD-L1 na komórkach układu odpornościowego naciekających guz. Przyjęcie proponowanego programu lekowego umożliwi pacjentkom z rozpoznaniem zaawansowanego, potrójnie ujemnego raka piersi, mającym obecnie ograniczone możliwości terapii, dostęp do nowoczesnego i bezpiecznego leczenia, o wykazanej skuteczności w wydłużeniu przeżycia wolnego od choroby oraz przeżycia całkowitego.

12 Ograniczenia

Ograniczenia analizy

- W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano tylko jedno badanie z randomizacją *IMpassion130* oceniające skuteczność atezolizumabu w skojarzeniu z nab-paklitakselem u pacjentek z rozpoznaniem nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozsialego potrójnie ujemnego raka piersi, które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii z powodu choroby zaawansowanej. Należy jednak zaznaczyć, że jest to poprawnie przeprowadzone badanie kliniczne, pozwalające wiarygodnie ocenić skuteczność analizowanego leczenia w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych oraz jego bezpieczeństwo.
- W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie znaleziono odpowiednich badań obserwacyjnych, umożliwiających ocenę skuteczności praktycznej atezolizumabu z taksoidem w rozpatrywanym wskazaniu. Wynika to z upływu krótkiego czasu od rejestracji wnioskowanej terapii (rejestracja w Unii Europejskiej 29 sierpnia 2019 roku, w USA 28 marca 2019 roku).
- Porównanie pośrednie ze schematem będącym dodatkowym komparatorem rozpatrywanym w niniejszej analizie (pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią) było możliwe jedynie na drodze porównania pośredniego, na podstawie jednego badania oceniającego pembrolizumab w poszukiwanym skojarzeniu.

Ograniczenia odnalezionych badań

- Do badania rejestracyjnego *IMpassion130* włączano chorych bez względu na obecność ekspresji PD-L1 na komórkach immunologicznych naciekających guz (populacja ITT), ostatecznie jednak zarejestrowane wskazania dla atezolizumabu obejmują populację z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ [PD-L1 (+)] i takie też są wymogi kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego. Należy zaznaczyć, że wyniki w podgrupie PD-L1 (+) były korzystniejsze, zatem ocena w populacji ITT ma charakter konserwatywny. Populacja PD-L1 (+), będąca populacją docelową wnioskowanego programu lekowego, stanowiła 40,9% całkowitej populacji w badaniu *IMpassion130* (185 vs 184). Ograniczenie to jest w dużej części znoszone przez fakt, że autorzy badania przeprowadzili analizy oddzielnie dla tej populacji dla wszystkich ocenionych punktów końcowych dotyczących skuteczności leczenia. Ocena w tej populacji została zaplanowana *a priori* w protokole badania i przedstawiono dla niej oddzielnie charakterystyki wyjściowe. Dodatkowo, status PD-L1 był jednym z

kryteriów stratyfikacji chorych podczas randomizacji, co minimalizuje ryzyko błędu wynikającego z obecności dodatkowych czynników zakłócających w obrębie tej populacji (jest ono takie samo jak w populacji ITT).

- W ocenie OS w protokole badania założono hierarchiczną analizę statystyczną i warunkiem przeprowadzenia obliczeń w populacji PD-L1 (+) było uzyskanie wyniku istotnego statystycznie w populacji ITT. W związku z brakiem istotnego wyniku w populacji ITT, zgodnie z protokołem nie wykonano formalnej analizy w podgrupie chorych PD-L1 (+), jednak w publikacji podano mediany przeżycia i wartości HR wraz z odpowiednimi przedziałami ufności pozwalające wnioskować o znamienności wyniku na poziomie istotności 0,05.
- W badaniu *IMpassion130* komparatorem jest terapia taksoidem (nab-paklitakselem), która jest jedną z możliwych form chemioterapii standardowej – zalecanej przez wytyczne kliniczne monoterapii taksoidem. Nie znaleziono innych badań umożliwiających porównanie bezpośrednie z paklitakselem lub antracyklinami, lub innymi schematami chemioterapii standardowej. Porównanie nab-paklitakselu oraz paklitakselu w leczeniu 1 linii chorych z mTNBC zostało przeprowadzone w dwóch obserwacyjnych badaniach przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (*Luhn 2019, Mahtani 2018*). Zarówno ocena przeżycia, jak i czasu do konieczności zastosowania kolejnej linii leczenia wskazywały na brak istotnych różnic pomiędzy analizowanymi taksoidami, co skłoniło autorów do przyjęcia konkluzji, że nab-paklitaksel oraz paklitaksel mogą być wymiennie stosowane w leczeniu chorych z mTNBC. Także w trakcie oceny leku Tecentriq przez NICE wskazano (*NICE 2020*), że pacjenci nie mają dostępu do innych terapii celowanych ani immunoterapii stosowanych w leczeniu potrójnie ujemnego raka piersi, a jedyną opcją leczenia jest chemioterapia (zwykle monoterapia taksanem). Jednocześnie w dokumencie wskazano, że nie są dostępne wyniki porównania bezpośredniego terapii atezolizumab + nab-paklitaksel z taksanami stosowanymi w ramach NHS (paklitakselem i docetakselem). Zamieszczono również informację o próbie przeprowadzenia przez Wnioskodawcę metaanalizy sieciowej (NMA) określanej jako porównanie pośrednie z uwzględnieniem dopasowania na populację („*population-adjusted indirect comparison*”), mającej na celu porównanie skojarzenia atezolizumab + nab-paklitaksel z wymienionymi taksanami. W tej NMA wykazano różnice w całkowitym czasie przeżycia między paklitakselem i docetakselem a nab-paklitakselem. Komisja ERG zauważyła jednak szereg ograniczeń przeprowadzonej metaanalizy, a uzyskane wyniki określiła jako obarczone dużą niepewnością i mało wiarygodne. Jednocześnie kierując się opiniami ekspertów klinicznych wskazano, że założenie o zbliżonej efektywności nab-paklitakselu i paklitakselu jest

uprawnione. W związku z brakiem możliwości przeprowadzenia wiarygodnego, szerszego porównania ATEZO + nabPx z innymi chemioterapiami należy uznać stanowisko NICE, stwierdzające że porównanie z nab-paklitakselem jest wystarczające i odpowiada porównaniu z innymi chemioterapiami.

- Interwencję leczniczą we wnioskowanym programie lekowym stanowi terapia systemowa atezolizumabem, stosowana w skojarzeniu z chemioterapią taksoidem zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego. Natomiast zgodnie z zapisami ChPL Tecentriq, do którego odwołuje się Program Lekowy, w leczeniu potrójnie ujemnego raka piersi atezolizumab należy stosować w skojarzeniu z nab-paklitakselem (na dzień złożenia wniosku jest to jedyny taksoid wskazany jako skojarzenie dla atezolizumabu), zatem takie skojarzenie uznano jako objęte wnioskowaniem.
- W badaniu *IMpassion130* atezolizumab podawano jedynie w jednym z dostępnych obecnie schematów dawkowania, niemniej zgodnie z zapisami ChPL właściwości farmakokinetyczne atezolizumabu w postaci dożylniej w dawce 840 mg podawanego co 2 tygodnie, w dawce 1200 mg podawanego co 3 tygodnie oraz w dawce 1680 mg podawanego co 4 tygodnie są takie same; oczekuje się, że przy tych trzech schematach dawkowania zostaną osiągnięte porównywalne ekspozycje całkowite (*ChPL Tecentriq® 2021*).
- W badaniu *KEYNOTE-355*, wykorzystanym w ramach porównania pośredniego z dodatkowym komparatorem (pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią), wyniki dla w pełni zgodnej interwencji z tą ocenianą w badaniu *IMpassion130* (skojarzenie z nab-paklitakselem) były dostępne jedynie dla podgrupy chorych (pacjenci otrzymujących nab-paklitaksel stanowili podgrupę chorych z chemioterapią tego badania, około 32% - w ramach chemioterapii pacjenci mogli otrzymać jeszcze paklitaksel [13%] oraz gemcytabinę z karboplatyną [około 55%]), co mogło ograniczać wiarygodność oszacowania, a sama analiza była ograniczona dostępnością danych dla tej podgrupy.
- W badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim, w ogólnej analizie różnie definiowano podgrupy z ekspresją PD-L1 – po stronie badania *IMpassion130* ekspresję oceniano testem SP142, przyjmując próg >1% komórek immunologicznych naciekających tkankę guza (populacja opisywana jako PD-L1(+)), podczas gdy w próbie *KEYNOTE-355* ekspresję oceniano testem 22C3 stosując wskaźnik CPS (stosunek liczby komórek z ekspresją PD-L1 [komórki guza i układu odpornościowego] do komórek guza, pomnożony przez 100) oraz 2 progi ekspresji: CPS \geq 10 oraz CPS \geq 1. Odnaleziono dodatkową publikację do badania *IMpassion130* (*Rugo 2021*), w której oceniono najważniejsze punkty końcowe (PFS, OS) w podgrupie z ekspresją PD-L1 według testu

22C3 oraz wskaźnika CPS (a więc w podgrupach zgodnych z tymi prezentowanymi w próbie *KEYNOTE-355*) – w zakresie oceny PFS oraz OS dysponowano więc wynikami w zgodnych publikacjach, natomiast w przypadku pozostałych punktów końcowych (ORR, jakość życia) konieczne było zestawienie wyników dla podgrupy PD-L1(+) badania *IMpassion130* z wynikami podgrup $CPS \geq 10$ oraz $CPS \geq 1$, co stanowiło organicznie analizy, gdyż podgrupy te nie są ze sobą w pełni zgodne (według *Rugo 2021*, około 64% chorych kwalifikowanych jako PD-L1(+) byłoby również kwalifikowanych jako $CPS \geq 1$, oraz około 74% jako $CPS \geq 10$).

- W badaniu *KEYNOTE-355* ocenę bezpieczeństwa przedstawiono jedynie w całej ocenianej populacji chorych (bez podziału na podgrupy wyróżnione pod względem ekspresji PD-L1 oraz podgrupy wyróżnione względem otrzymywanego schematu chemioterapii), co ograniczało możliwość porównania pośredniego i zawężyło je do oceny w ogólnej populacji.

13 Wnioski końcowe

Bardzo agresywny przebieg kliniczny, ograniczone opcje terapii i złe wyniki leczenia wskazują, że potrójnie ujemny rak piersi stanowi obszar istotnych, niezaspokojonych potrzeb klinicznych. W szczególnie trudnej sytuacji pozostają pacjentki, u których ze względu na przerzuty odległe lub brak operacyjności w stadium zaawansowania miejscowego leczenie radykalne nie jest już możliwe. Aktualnie jedynym postępowaniem stosowanym i refundowanym w Polsce w leczeniu pierwszej linii chorych na zaawansowanego TNBC jest chemioterapia. Obecnie w Polsce chore na raka piersi, w tym raka zaawansowanego, mogą korzystać z innowacyjnych terapii ukierunkowanych molekularnie w ramach dwóch programów lekowych, jednak żaden z leków dostępnych we wspomnianych programach nie jest wskazany do stosowania u chorych z rozpoznaniem TNBC.

Porównawcza ocena efektywności klinicznej, przeprowadzona metodą przeglądu systematycznego wykazała, że atezolizumab dodany do chemioterapii (nab-paklitakselu) w pierwszej linii leczenia zaawansowanego, potrójnie ujemnego raka piersi z ekspresją PD-L1 istotnie wydłuża przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby oraz zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie w porównaniu do samej chemioterapii. Efektywność terapii jest wyraźnie wyższa wśród pacjentek z ekspresją PD-L1, w porównaniu do ogólnej populacji chorych z zaawansowanym TNBC, co wynika z mechanizmu działania ocenianego leku. Pomimo zwiększenia ryzyka niektórych działań niepożądanych znacząca korzyść zdrowotna, wynikająca z dodania atezolizumabu do dotychczas stosowanej chemioterapii, jest uzyskiwana przy niepogorszonej jakości życia pacjentek. Ponadto wykazano, że atezolizumab skojarzony z nab-paklitakselem charakteryzuje się zbliżoną skutecznością kliniczną i bezpieczeństwem w porównaniu z dodatkowym komparatorem – pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią.

Kliniczna istotność korzyści uzyskiwanych z dodania atezolizumabu do chemioterapii w leczeniu zaawansowanego TNBC jest powszechnie uznana i leczenie to jest rekomendowane w najnowszych wytycznych praktyki klinicznej: polskich (PTOK), niemieckich (AGO) i międzynarodowych (ESMO, ESO-ESMO, NICE, ASCO).

14 Załączniki

14.1 Dodatkowe wyniki porównania pośredniego ATEZO+nabPx vs PEM+Px

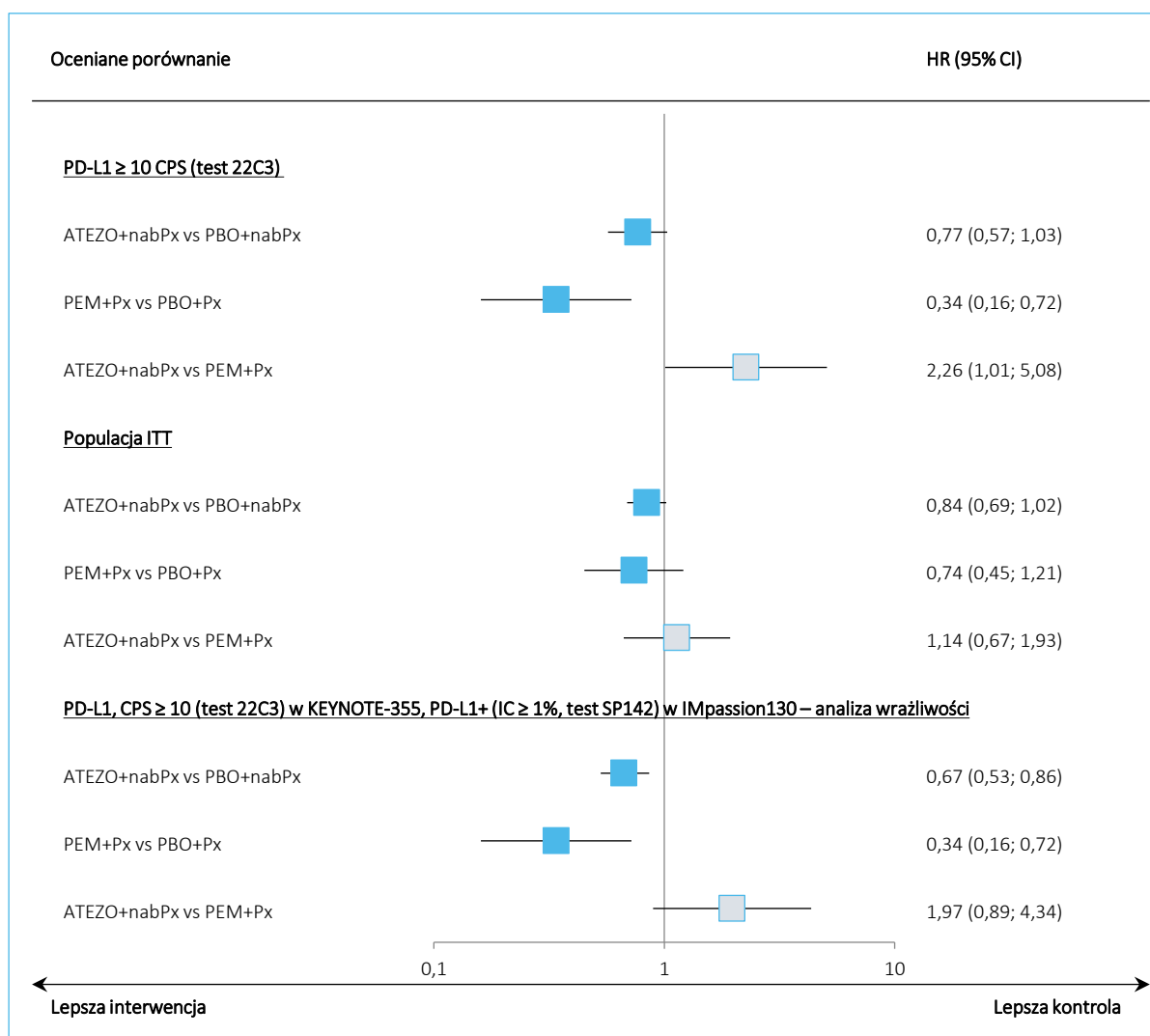
14.1.1 Wyniki przy założeniu takiej samej skuteczności taksoidów

14.1.1.1 Przeżycie całkowite (OS)

Tabela 67. Porównanie pośrednie przeżycia całkowitego (OS), ATEZO+nabPx vs PEM+Px, badania *IMpassion130* oraz *KEYNOTE-355*.

Wariant analizy	ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx mediana [miesiące] HR (95% CI)	PEM+Px vs PBO+Px mediana [miesiące] HR (95% CI)	ATEZO+nabPx vs PEM+Px HR (95% CI)
PD-L1, CPS \geq 10 (test 22C3)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana: 22,0 vs 18,7 ▪ HR = 0,77 (0,57; 1,03) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana: 28,6 vs 8,5 ▪ HR = 0,34 (0,16; 0,72) 	<u>2,26 (1,01; 5,08)</u>
Populacja ITT	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana: 21,0 vs 18,7 ▪ HR = 0,84 (0,69; 1,02) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana: 20,7 vs 16,6 ▪ HR = 0,74 (0,45; 1,21) 	<u>1,14 (0,67; 1,93)</u>
PD-L1, CPS \geq 10 (test 22C3) w <i>KEYNOTE-355</i> , PD-L1+ (IC > 1%, test SP142) w <i>IMpassion130</i> – analiza wrażliwości	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana: 25,4 vs 17,9 ▪ HR = 0,67 (0,53; 0,86) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana: 28,6 vs 8,5 ▪ HR = 0,34 (0,16; 0,72) 	<u>1,97 (0,89; 4,34)</u>

Wykres 31. Porównanie pośrednie przeżycia całkowitego (OS), ATEZO+nabPx vs PEM+Px, badania *IMpassion130* oraz *KEYNOTE-355*.



14.1.1.2 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Tabela 68. Porównanie pośrednie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), ATEZO+nabPx vs PEM+Px, badania *IMpassion130* oraz *KEYNOTE-355*.

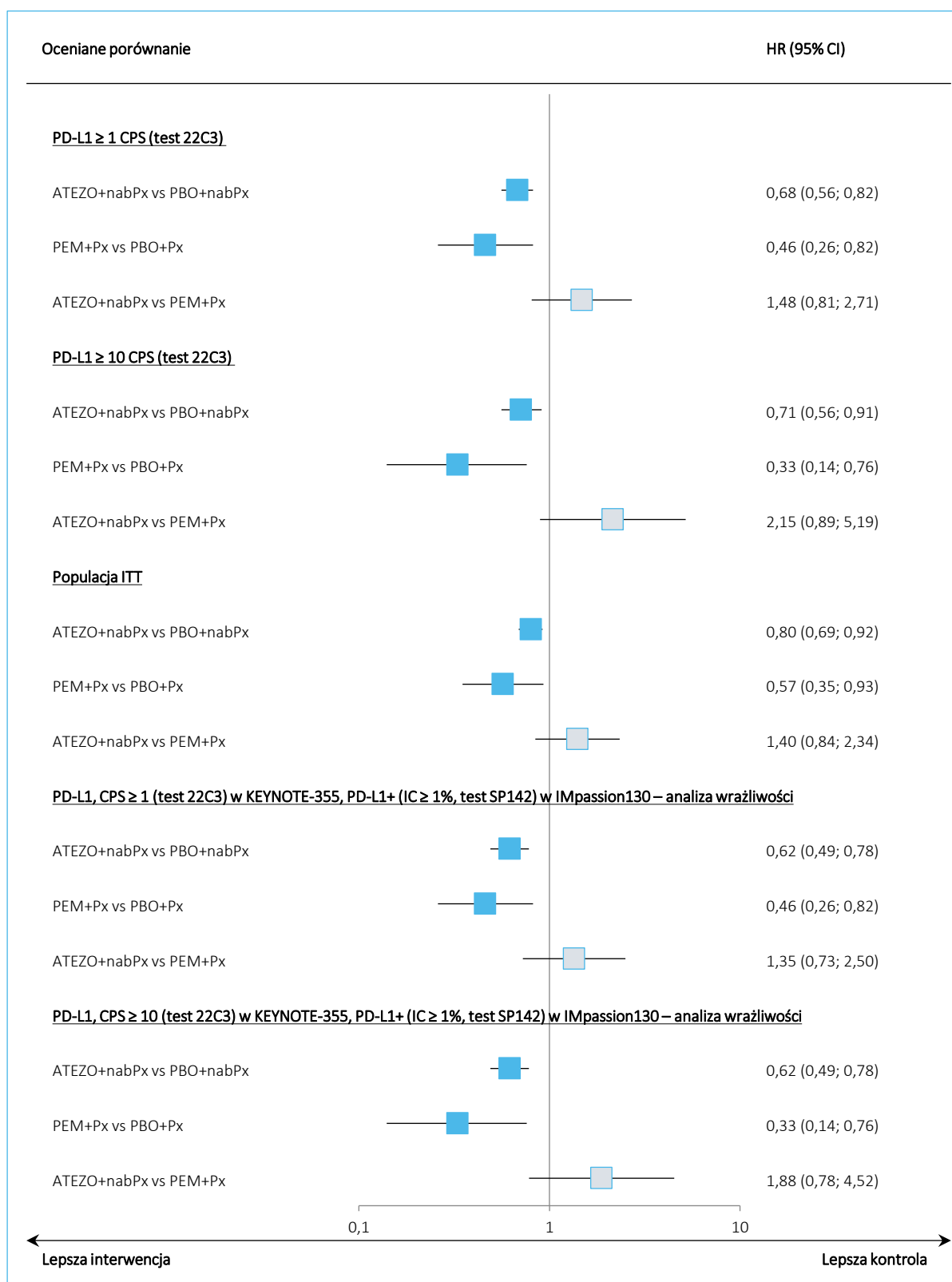
Wariant analizy	ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx mediana [miesiące] HR (95% CI)	PEM+Px vs PBO+Px mediana [miesiące] HR (95% CI)	ATEZO+nabPx vs PEM+Px HR (95% CI)
PD-L1, CPS ≥ 1 (test 22C3)	▪ mediana: 7,5 vs 5,4 ▪ HR = 0,68 (0,56; 0,82)	▪ mediana: 9,4 vs 3,8 ▪ HR = 0,46 (0,26; 0,82)	<u>1,48 (0,81; 2,71)</u>
PD-L1, CPS ≥ 10 (test 22C3)	▪ mediana: 7,5 vs 5,5 ▪ HR = 0,71 (0,56; 0,91)	▪ mediana: 9,6 vs 3,6 ▪ HR = 0,33 (0,14; 0,76)	<u>2,15 (0,89; 5,19)</u>
Populacja ITT	▪ mediana: 7,2 vs 5,5 ▪ HR = 0,80 (0,69; 0,92)	▪ mediana: 8,0 vs 3,8 ▪ HR = 0,57 (0,35; 0,93)	<u>1,40 (0,84; 2,34)</u>

Tecentriq (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

Wariant analizy	ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx mediana [miesiące] HR (95% CI)	PEM+Px vs PBO+Px mediana [miesiące] HR (95% CI)	ATEZO+nabPx vs PEM+Px HR (95% CI)
PD-L1, CPS \geq 1 (test 22C3) w KEY-NOTE-355, PD-L1+ (IC \geq 1%, test SP142) w <i>IMpassion130</i> – analiza wrażliwości	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana: 7,5 vs 5,0 ▪ HR = 0,62 (0,49; 0,78) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana: 9,4 vs 3,8 ▪ HR = 0,46 (0,26; 0,82) 	<u>1,35 (0,73; 2,50)</u>
PD-L1, CPS \geq 10 (test 22C3) w KEY-NOTE-355, PD-L1+ (IC \geq 1%, test SP142) w <i>IMpassion130</i> – analiza wrażliwości	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana: 7,5 vs 5,0 ▪ HR = 0,62 (0,49; 0,78) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana: 9,6 vs 3,6 ▪ HR = 0,33 (0,14; 0,76) 	<u>1,88 (0,78; 4,52)</u>

Wykres 32. Porównanie pośrednie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), ATEZO+nabPx vs PEM+Px, badania *IMpassion130* oraz *KEYNOTE-355*.



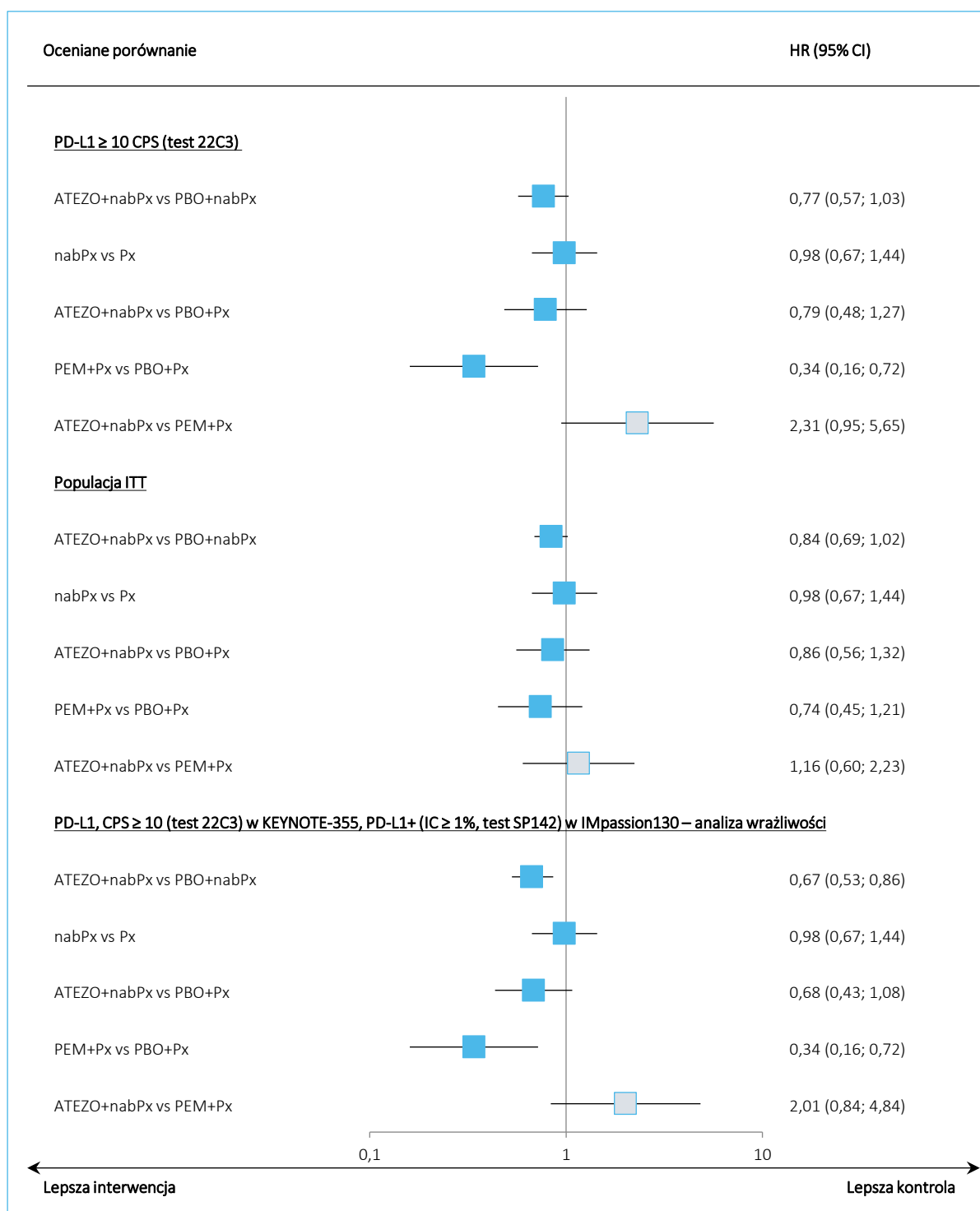
14.1.2 Wyniki uwzględniające wzajemną skuteczność taksoidów

14.1.2.1 Przeżycie całkowite (OS)

Tabela 69. Porównanie pośrednie przeżycia całkowitego (OS), ATEZO+nabPx vs PEM+Px, badania *IMPASSION130* oraz *KEYNOTE-355*, uwzględnienie porównania taksoidów.

Wariant analizy	ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx mediana [miesiące] HR (95% CI)	nabPx vs Px mediana [miesiące] HR (95% CI)	ATEZO+nabPx vs PBO+Px HR (95% CI)	PEM+Px vs PBO+Px mediana [miesiące] HR (95% CI)	ATEZO+nabPx vs PEM+Px HR (95% CI)
PD-L1, CPS ≥ 10 (test 22C3)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana: 22,0 vs 18,7 ▪ HR = 0,77 (0,57; 1,03) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana: 11,2 vs 10,8 ▪ HR = 0,98 (0,67; 1,44) 	0,79 (0,48; 1,27)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana: 28,6 vs 8,5 ▪ HR = 0,34 (0,16; 0,72) 	<u>2,31 (0,95; 5,65)</u>
Populacja ITT	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana: 21,0 vs 18,7 ▪ HR = 0,84 (0,69; 1,02) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana: 11,2 vs 10,8 ▪ HR = 0,98 (0,67; 1,44) 	0,86 (0,56; 1,32)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana: 20,7 vs 16,6 ▪ HR = 0,74 (0,45; 1,21) 	<u>1,16 (0,60; 2,23)</u>
PD-L1, CPS ≥ 10 (test 22C3) w <i>KEYNOTE-355</i> , PD-L1+ (IC > 1%, test SP142) w <i>IMPASSION130</i> – analiza wrażliwości	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana: 25,4 vs 17,9 ▪ HR = 0,67 (0,53; 0,86) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana: 11,2 vs 10,8 ▪ HR = 0,98 (0,67; 1,44) 	0,68 (0,43; 1,08)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana: 28,6 vs 8,5 ▪ HR = 0,34 (0,16; 0,72) 	<u>2,01 (0,84; 4,84)</u>

Wykres 33. Tabela 70. Porównanie średnie przeżycia całkowitego (OS), ATEZO+nabPx vs PEM+Px, badania *IMpassion130* oraz *KEYNOTE-355*, uwzględnienie porównania taksoidów.



Tecentriq (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

14.2 Opis skal wykorzystanych w raporcie

14.2.1 Narzędzie Cochrane Risk of Bias (ROB2)

Narzędzie ROB 2 Cochrane Collaboration służy do oceny ryzyka błędu systematycznego (*bias*) dla określonych punktów końcowych badania. Ryzyko to określane jest na podstawie uchybień metodologicznych próby w zakresie 5 domen: procesu randomizacji, odstępstw od zaplanowanych interwencji, brakujących danych dla punktu końcowego, pomiaru punktu końcowego i selekcji raportowanego wyniku. Dla każdej domeny określona jest seria pytań sygnalizujących (z ang. *signalling questions*), a udzielone przez badacza odpowiedzi mają wskazywać na ocenę ryzyka błędu systematycznego w ramach danej domeny dla danego punktu końcowego na niskie, pośrednie lub wysokie. Autorzy skali zaproponowali również algorytm oceny ryzyka błędu na podstawie udzielonych odpowiedzi, lecz ostateczną decyzję co do oceny pozostawiono badaczowi. W ramach narzędzia ROB 2 określa się również ogólne ryzyko błędu systematycznego dla danego punktu końcowego, które nie może być niższe niż najwyższa spośród ocen ryzyka błędu dla poszczególnych domen dla tego punktu końcowego (*Sterne 2019, Higgins 2020*).

Tabela 71. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
Domena 1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji	
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu rekrutacji i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami wskazywały na istnienie problemu z procesem randomizacji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
Domena 2. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji	
2.1a [^] . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
2.2a. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli T/PT/BI w 2.1a. lub 2.2a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.3a. Czy z powodu kontekstu badania zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji/</u>
(Jeśli T/PT w 2.3a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.4a. Czy zaistniałe odstępstwa mogły w dużym prawdopodobieństwie wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli T/PT/BI w 2.4a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.5a. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
2.6a. Czy do oszacowania efektu przydzielenia do interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli N/PN/BI w 2.6a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.7a. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
2.1b ^{&} . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
2.2b. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli dotyczy)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.3b. Czy stosowanie istotnych interwencji nieuwzględnionych w protokole badania było zbalansowane między badanymi grupami?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli dotyczy)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.4b. Czy występowały niepowodzenia związane z zastosowaniem interwencji, które mogły wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli dotyczy)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.5b. Czy występowały problemy ze stosowaniem się pacjentów do przydzielonych interwencji i czy mogło to wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli N/PN/BI w 2.3b. lub T/PT/BI w 2.4b. lub 2.5b.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.6b. Czy do oszacowania efektu stosowania interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
Domena 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego	
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli N/PN/BI w 3.1.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
3.2. Czy istniały dowody, że brakujące dane nie spowodowały zmiany wyniku?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie</u>
(Jeśli N/PN w 3.2.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł wynikać z prawdziwej wartości jego wyniku?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli T/PT/BI w 3.3.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego wynikał z prawdziwej wartości jego wyniku?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
Domena 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli N/PN/BI w 4.1. i 4.2.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli T/PT/BI w 4.3.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
(Jeśli T/PT/BI w 4.4.) 4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
Domena 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku	
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem, który został ostatecznie uzgodniony przed odświeżeniem danych do analizy?	<u>tak/prawdopodobnie tak</u> /prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
5.2. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych odpowiednich metod pomiaru w obrębie domeny danego punktu końcowego?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
5.3. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych analiz uzyskanych danych?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji

BI – brak informacji, N -nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Podkreślone odpowiedzi wskazują na niskie ryzyko błędu systematycznego.

^ pytania 2.1a.-2.7a. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu przydzielenia pacjentów do danej interwencji;

& pytania 2.1b.-2.6b. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu stosowania danej interwencji u pacjentów.

Proponowane przez autorów skali algorytmy określania ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 72. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
1.1.	1.2.	1.3.	
T/PT/BI	T/PT	BI/N/PN	Niskie
T/PT	T/PT	T/PT	Pośrednie
N/PN/BI	T/PT	T/PT	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN/BI	Pośrednie
Dowolna	BI	T/PT	Wysokie
Dowolna	N/PN	Dowolna	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 73. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Część pierwsza: pytania 2.1a.-2.5a.					
2.1a.	2.2a.	2.3a.	2.4a.	2.5a.	-
Obydwe N/PN		ND	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		BI	ND	ND	Pośrednie

Tecentriq (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	ND	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	T/PT/BI	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Część druga: pytania 2.6a.-2.7a.				
2.6a.		2.7a.		-
T/PT		ND		Niskie
N/PN/BI		N/PN		Pośrednie
N/PN/BI		T/PT/BI		Wysokie
Ostateczna ocena				
Ocena w części pierwszej		Ocena w części drugiej		-
Niskie		Niskie		Niskie
Pośrednie w co najmniej jednej części, ale w żadnej wysokiej				Pośrednie
		Wysokie w którejkolwiek części		Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 74. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące						Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
2.1b.	2.2b.	2.3b.	2.4b.	2.5b.	2.6b.	
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	N/PN/BI	Dowolna		T/PT	Pośrednie	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	N/PN/BI	Dowolna		N/PN/BI	Wysokie	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tecentriq (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozsiazanego potrójnie ujemnego raka piersi

Tabela 75. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
3.1.	3.2.	3.3.	3.4.	
T/PT	ND	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	T/PT	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 76. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
4.1.	4.2.	4.3.	4.4.	4.5.	
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
N/PN/BI	BI	N/PN	ND	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	N/PN	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie
Dowolna	T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 77. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
5.1.	5.2.	5.3.	
T/PT	N/PN	N/PN	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	Pośrednie
Dowolna	N/PN	BI	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN	Pośrednie
Dowolna	BI	BI	Pośrednie
Dowolna	Co najmniej jedna T/PT		Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

14.2.2 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 78. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
<ul style="list-style-type: none"> • Czy badanie opisano jako randomizowane? • Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie? • Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?[^]
Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:
<ul style="list-style-type: none"> • W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy. • W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.
Punkty można odjąć gdy:
<ul style="list-style-type: none"> • 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.

14.2.3 Skala AMSTAR 2

Narzędzie AMSTAR 2 (*Shea 2017*) służy do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (PS), do których włączono badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Po udzieleniu odpowiedzi na 16 pytań, ocena przeglądu systematycznego, wg autorów, mieści się w następującym zakresie poziomów wiarygodności (zakres ten można jednak rozbudować, w zależności od potrzeb):

- wysoka wiarygodność – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie (ang. *non-critical weaknesses*) i dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- umiarkowana wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;

- niska wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie (ang. *critical flaw*) z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez PS podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;
- krytycznie niska wiarygodność: PS zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

Według autorów narzędzia AMSTAR 2, kluczowymi/krytycznymi pozycjami/ domenami poddawany mi ocenie w przeglądzie systematycznym są:

- rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu (pyt. 2),
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych (pyt. 4),
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu czytanych w pełnym tekście (pyt. 7),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z włączonych badań (pyt. 9),
- poprawność zastosowanej metodyki metaanalizy (pyt. 11),
- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pyt. 15).

Wymienione powyżej domeny w pewnych okolicznościach nie są uznawane za kluczowe. Przykładowo, w przeglądzie, na który składają się wyłącznie wysokiej jakości badania RCT, ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (pyt. 9, 13) nie jest uznana za pozycję krytyczną. Podobnie w sytuacji, kiedy autorzy przeglądu włączają do metaanalizy wyniki pracy powszechnie uznanych środowisk naukowych (np. *Cancer Cooperative Trials Groups*), następujące pozycje mogą nie być rozważane jako kluczowe: poprawność przeprowadzenia wyszukiwania literatury (pyt. 4), lista wykluczonych badań z przeglądu (pyt. 7) oraz ryzyko wystąpienia błędu publikacji (pyt. 15).

Jeśli metaanaliza nie została wykonana, wówczas ocena poprawności metody przeprowadzonej metaanalizy nie jest zasadna (pyt. 11). Istotne jest wówczas, aby osoba oceniająca przegląd zwróciła szczególną uwagę na ocenę wystąpienia ryzyka błędu publikacji podczas selekcji badań do przeglądu, których wyniki autorzy PS podkreślili w podsumowaniu.

Jeśli PS dotyczy oceny zdarzeń niepożądanych, krytyczną domeną będzie również domena uzasadniająca rodzaj włączanych badań do PS (pyt. 3), ponieważ w takim przypadku nie włączanie badań nie-RCT z powodu nieprawidłowej metodyki (włączanie wyłącznie badań RCT) będzie stanowiło kluczowe ograniczenie, podobnie jak brak próby wytłumaczenia dużej heterogeniczności badań włączonych do przeglądu (pyt. 14).

Autorzy narzędzia AMSTAR 2 podkreślają, że stworzona przez nich lista domen jest sugerowaną, ale może być modyfikowana przez osobę oceniającą przegląd, jeśli zostanie to uznane za stosowne.

Poniższa tabela przedstawia 16 pytań, na jakie osoba oceniająca przegląd powinna rozważyć odpowiedzi. Na każde z pytań istnieje możliwość udzielenia odpowiedzi „tak” lub „nie”, dodatkowo niektóre z nich uwzględniają częściowo pozytywną odpowiedź (z ang. „*partial yes*”). Obok każdego pytania znajdują się jego składowe, których spełnienie przez przegląd warunkuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi pozytywnej lub częściowo pozytywnej, należy przydzielić odpowiedź „nie”.

Tabela 79. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
1.	Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniły komponenty PICO? <i>Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</i>	–	<ul style="list-style-type: none"> • populacja • interwencja • komparator • punkty końcowe ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane) <i>Komentarz:</i> czasami, np. gdy efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach, zalecane jest podanie dodatkowo ram czasowych dla okresu obserwacji.
2.	Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla wszystkich istotnych modyfikacji protokołu? <i>Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</i>	Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, <i>guide</i>), który zawiera wszystkie poniższe: pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć strategia wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia ocena ryzyka błędu systematycznego	Składowe dla <i>partial yes</i> oraz: protokół jest zarejestrowany i zawiera: plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana plan badania przyczyn heterogeniczności uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu?	–	W przeglądzie uwzględniono <u>jedno</u> z poniższych:

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
	<i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i>		uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT
4.	Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania? <i>Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</i>	Spełnione wszystkie z poniższych: przeszukano ≥ 2 bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego) podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania w przypadku zastosowania restrykcji (np. językowe) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania	Zawiera składowe z <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych: przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań przeszukano rejestry badań klinicznych konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę† wyszukiwanie przeprowadzono w okresie ≤ 24 mies. do zakończenia tworzenia przeglądu
5.	Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform study selection in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby dokonały niezależnie selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone 2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali dobrą zgodność ($\geq 80\%^\ddagger$), pozostała część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę
6.	Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform data extraction in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby wykonały ekstrakcję danych i uzyskały konsensus w przypadku wystąpienia różnic 1 osoba wykonała ekstrakcję danych, druga osoba sprawdziła zgodność dokonując ekstrakcji z próby badań, uzyskano wysoką zgodność, wsp. Kappa $\geq 0,80\%^\ddagger$
7.	Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami? <i>Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</i>	przedstawiono listę wszystkich badań analizowanych w pełnym tekście i wykluczonych z przeglądu	uzasadniono wykluczenie z przeglądu każdego z analizowanych badań
8.	Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? <i>Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</i>	Opisano wszystkie z poniższych: • populacja • interwencja • komparatory • punkty końcowe metodykę badań (<i>studies design</i>)	Opisano wszystkie dla <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych [^] : szczegółowo populację szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne) warunki, w jakich przeprowadzano badania (<i>study's setting</i>)

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
			ramy czasowe okresu obserwacji
			RCTs
		Ocena RoB wynikającego z: nieukrytej alokacji chorych do grup (<i>unconcealed allocation</i>) oraz braku zaślepienia pacjentów i personelu w czasie oceny wyników leczenia (niewymagane dla obiektywnych punktów końcowych, jak np. ocena całkowitej śmiertelności)	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: nieprawidłowej techniki randomizacji oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
			nie-RCT
		Ocena RoB wynikającego z: obecności czynników zakłócających oraz błędu systematycznego doboru próby (<i>selection bias</i>)	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
9.	Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach? <i>Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</i>		
10.	Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS? <i>Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?</i>	–	podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano informację o braku takich danych w poszczególnych badaniach
			RCTs
		–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi zbadano przyczyny heterogeniczności
			nie-RCT
		–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi dokonano syntezy wyników z nie-RCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynników zakłócających RoB lub wykonano syntezę surowych danych uzasadniając, brak
11.	Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników? <i>If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</i>		

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
			możliwości uwzględnienia czynników dopasowania dla czynników zakłócających przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań
12.	Jeśli metaanaliza została przeprowadzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych? <i>If meta-analysis was performed did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</i>	–	przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB lub autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu w przypadku gdy wykonano syntezę danych z badań o różnym RoB (RCTs i/lub nie-RCT)
13.	Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się RoB? <i>Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?</i>	–	do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB lub jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub włączono badania nie-RCT, przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu
14.	Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali <u>każdą heterogeniczność</u> zaobserwowaną w wynikach przeglądu? <i>Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</i>	–	brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu
15.	Jeśli wykonano ilościową syntezę danych, czy autorzy przeglądu zbadali RoB związanego z wybiórczym publikowaniem badań i przedyskutowali potencjalny wpływ i jego wielkość na wyniki przeglądu? <i>If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</i>	–	wynik oceny ryzyka błędu publikacji (<i>publication bias</i>) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu
16.	Czy autorzy przeglądu przedstawili każde źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem, jakie otrzymali za wykonanie PS? <i>Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</i>	–	autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku występowania potencjalnego konfliktu interesów

† szara literatura uwzględnia: strony internetowe (np. rządowe, pozarządowe, strony agencji oceny technologii medycznych), rejestry badań, abstrakty konferencyjne, dysertacje, nieopublikowane raporty lub prywatne strony internetowe (np. uniwersytetów, ResearchGate), informacje zaczerpnięte od sponsorów badania/badaczy w przypadku, gdy artykuł badania nie został jeszcze opublikowany;

‡ rekomendowane jest osiągnięcie wartości współczynnika Kappa $\geq 0,80$ wskazującego na dużą zgodność;

^ autorzy podali informacje o zakresie heterogeniczności efektów interwencji jako istotną;

RoB – ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, *Risk of Bias*.

Tecentriq (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

W publikacji *Shea 2017* nie sprecyzowano jakie narzędzia powinny służyć do oceny RoB w badaniach bez randomizacji. Powszechnie do oceny RoB w pojedynczych badaniach nie-RCT wykorzystuje się *Newcastle Ottawa Scale*, *the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* i *Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT)*, a uznanym za najbardziej wyczerpujący, jest wprowadzony przez *Cochrane* – *ROBINS-I*.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego z powodu czynników zakłócających (ang. *confounding*) w badaniach nie-RCT związane może być z:

- nieodseparowaniem dwóch skojarzonych interwencji (lub ekspozycji) w czasie analizy wyników (efektem tego może być przyporządkowanie efektu do jednej interwencji/ekspozycji, podczas gdy jest rezultatem innej),
- preferencyjnym wskazaniem do leczenia, np. kiedy jeden lek podawany jest preferencyjnie pacjentom z wyższym wskaźnikiem chorób współwystępujących (ang. *co-morbidities*) niż lek będący komparatorem i kiedy choroby współwystępujące mają wpływ na wyniki będące przedmiotem badania.

Błędna klasyfikacja ekspozycji/leczenia występuje najczęściej wtedy, gdy dane nie były precyzyjnie odnotowywane w czasie realnym. Przykładowo, w celu zebrania informacji o stosowanym w danym badaniu leczeniu, autorzy wykorzystują dane z wydanych recept oraz zapisów przepisane leczenia (ang. *dispensing records*) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zalecone leczenie nie musi pokrywać się w 100% z rzeczywistym przestrzeganiem zaleceń. W takiej sytuacji zastosowane leczenie może być błędnie sklasyfikowane.

Autorzy przeglądu powinni określić, czy w poszczególnych badaniach (najlepiej w zarejestrowanym przed przeprowadzeniem badania protokole) określono punkty końcowe i sposób analizy danych, w przeciwnym razie autorzy przeglądu mogą opublikować wyniki tych punktów końcowych z dostępnych baz danych, które wykazują istotne różnice w porównywanych grupach.

Podanie informacji o źródłach finansowania poszczególnych badań umożliwia autorom przeglądu przeprowadzenie odrębnych analiz dla wyników badań finansowanych przez sponsora ocenianego produktu oraz finansowanych ze źródeł niezależnych.

W przypadku, gdy wykonanie metaanalizy uznano za zasadne, wymagane jest uzasadnienie wyboru modelu statystycznego (model efektów stałych lub losowych) oraz przedstawienie metody wykorzystanej do zbadania heterogeniczności.

14.2.4 Kwestionariusz EORTC QLQ-C30

Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 (*Quality-of-Life Questionnaire Core*) to zwalidowane i wiarygodne narzędzie do samodzielnej oceny, składające się z 30 pytań oceniających 5 aspektów funkcjonowania pacjenta (fizyczne, emocjonalne, rolę społeczną, poznawcze i funkcjonowanie społeczne), 8 oceniające objawy (zmęczenie, nudności i wymioty, ból, duszności, bezsenność, utratę apetytu, zaparcia, biegunka), problemy finansowe oraz ogólny stan zdrowia (GHS) i jakość życia (HRQoL). Wyniki skali można uzyskać dla skal wielopunktowych. Za klinicznie istotną zmianę uznano pogorszenie ogólnej punktacji o ≥ 10 punktów względem wartości wyjściowych. Moduł QLQ-BC23 (*Quality-of-Life Questionnaire Breast Cancer Module*) składa się z 23 pytań oceniających obraz ciała, funkcjonowanie seksualne, przyjemność seksualną, perspektywę na przyszłość, efekty uboczne terapii systemowej, objawy ze strony piersi, objawy ze strony ramion i zaniepokojenie wypadaniem włosów. Funkcjonowanie fizyczne i punkty dotyczące objawów ocenia się za pomocą 4-punktowej skali (1 – w ogóle, 4 – bardzo), podczas gdy podskala GHS/HRQoL kwestionariusza składa się z dwóch pytań na 7-punktowej skali (1 – bardzo źle, 7 – wspólnie). Wyższe wyniki oceny HRQoL i funkcjonowania fizycznego oznaczają lepszy status pacjenta, natomiast wyższe wyniki oceny objawów wskazują gorszy status pacjenta (*Adams 2020*).

14.3 Pełna ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego według skali RoB2

14.3.1 IMpassion130

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	<i>IMpassion130</i>	
Oceniane porównanie	ATEZO+nabPx vs PEM+nabPx	
Oceniany punkt końcowy	Przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), jakość życia, bezpieczeństwo	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, doniesienia konferencyjne	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	randomizacja przy użyciu permutowanych bloków (<i>permuted block method</i>)
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	randomizację prowadzono przy użyciu interaktywnego systemu komputerowego (interfejs głosowy/sieciowy)
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	charakterystyki wyjściowe pacjentów były dobrze zbalansowane
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	brak
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Ocena w populacji ITT (chorych poddanych randomizacji)

Tecentriq (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozsiaśanego potrójnie ujemnego raka piersi

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
		Ocenę bezpieczeństwa prowadzono w populacji chorych otrzymujących przynajmniej 1 dawkę ocenianych interwencji, według przydzielenia do tych interwencji, co wydaje się właściwym postępowaniem w ramach oceny bezpieczeństwa
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Ocenę OS i PFS wykonano w populacji ITT Ocenę ORR prowadzono w populacji chorych z ITT, którzy mieli wyjściowo mierzalną chorobę- tacy pacjenci stanowili znaczną większość populacji ITT: 450/451 (99,8%) w grupie ATEZO+nabPx, oraz 449/451 (99,6%) w grupie PBO+nabPx Ocenę jakości życia prowadzono w populacji chorych z ITT, którzy uzupełnili wymagane kwestionariusze- tacy pacjenci stanowili znaczną większość populacji ITT: 403/451 (89,4%) w grupie ATEZO+nabPx, oraz 397/451 (88,0%) w grupie PBO+nabPx Ocenę bezpieczeństwa prowadzono według otrzymanego leczenia: 452/451 (100,2%) w przypadku ATEZO+nabPx oraz 438/451 (97,1%) w dla grupy PBO+nabPx (niektórzy pacjenci z grupy kontrolnej otrzymali atezolizumab)
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Ocenę progresji prowadziła centralna komisja, w oparciu o kryteria RECIST 1.1
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

14.3.2 KEYNOTE-355

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	<i>IMpassion130</i>	
Oceniane porównanie	ATEZO+nabPx vs PEM+nabPx	
Oceniany punkt końcowy	Przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), jakość życia, bezpieczeństwo	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, dokumenty regulacyjne (np. CSR)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	randomizacja komputerowa, z wykorzystaniem stratyfikacji, w stosunku 2:1
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	randomizacja wykonana centralnie przy wykorzystaniu interaktywnych systemów głosowych/sieciovych
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyki wyjściowe pacjentów były dobrze zbalansowane pomiędzy analizowanymi grupami
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	brak
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Ogółem, analizy prowadzono w populacji ITT, obejmującej wszystkich chorych poddanych randomizacji Analizę bezpieczeństwa prowadzono w populacji chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę ocenianej terapii

Tecentriq (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozsiaanego potrójnie ujemnego raka piersi

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Ocenę OS, PFS i ORR wykonano w populacji ITT Ocenę jakości życia przedstawiono dla podgrupy PD-L1 ≥ 10 , pacjenci z oceną stanowili znaczną większość populacji: 217/220 (98,6%) w grupie PEM+CHT, oraz 100/103 (97,1%) w grupie PBO+CHT Populacja oceny bezpieczeństwa stanowiła większość populacji ITT: 562/566 (99,3%) vs 281/281 (100%), PEM+CHT vs PBO+CHT
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Ocenę progresji prowadziła centralna komisja, w oparciu o kryteria RECIST 1.1
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

14.4 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą

Heimes 2019	Kang 2020
Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]	
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]	
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]	
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Do opisu skuteczności i bezpieczeństwa włączono badania RCT i badania I-III fazy. Nie przedstawiono uzasadnienia.	Do opisu skuteczności i bezpieczeństwa włączono badanie RCT. Nie przedstawiono uzasadnienia.
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]	
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Przeszukiwane bazy danych: <i>MEDLINE</i> . Nie korzystano z dodatkowych źródeł informacji. Nie zastosowano ograniczeń językowych i czasowych.	Przeszukiwane bazy danych: <i>EMBASE, MEDLINE, PubMed</i> , od 1946 roku do daty przeprowadzenia wyszukiwania (4.03.2020). Dodatkowo przeszukano rejestr badań klinicznych, strony internetowe w poszukiwaniu istotnych danych. Podano słowa kluczowe. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano tylko opracowania w języku angielskim.
Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]	
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Nie podano takich informacji.	Nie podano takich informacji.
Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]	
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Nie podano takich informacji.	Nie podano takich informacji.
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]	
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]	
NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO

Heimes 2019	Kang 2020
Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z: dla badań RCT zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem, dla badań bez randomizacji czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i>) oraz doborem próby [pyt. 9]	
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]	
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]	
nie dotyczy	nie dotyczy
Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]	
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Nie przeprowadzono analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych.	Nie przeprowadzono analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych.
Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]	
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Nie odniesiono się do RoB w czasie interpretacji/dyskusji wyników.	Nie odniesiono się do RoB w czasie interpretacji/dyskusji wyników.
Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]	
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i>) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]	
nie dotyczy	nie dotyczy
Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]	
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów i wykazali brak finansowania opracowania.	Autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów i wykazali brak finansowania opracowania.
KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ

14.5 Ocena bezpieczeństwa z pierwszego odcięcia danych w badaniu IMpassion130

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki oceny bezpieczeństwa z pierwszej analizy *interim* badania *IMpassion130* (odcięcie danych: 17.04.2018 r., publikacja *Schmid 2018*).

14.5.1 Poszczególne AEs

W badaniu *IMpassion130* przedstawiono informacje dotyczące częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych ogółem. Wyniki poniżej dotyczą zdarzeń niepożądanych niezależnie od stopnia ciężkości i zostały przedstawione w podziale na poszczególne kategorie wg klasyfikacji MedDra od najczęściej do najrzadziej zgłaszanych. Wyniki istotne statystycznie zaznaczono pogrubionym drukiem.

Tabela 80. Poszczególne AEs; ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx; badanie *IMpassion130* (*Schmid 2018*).

Klasyfikacja wg MedDra	AEs	ATEZO+nabPx, n/N (%)	PBO+nabPx, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	AEs ogółem	449/452 (99,3%)	429/438 (97,9%)	1,01 (1,00; 1,03%) p = 0,0749	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,0738
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	łyseń	255/452 (56,4%)	252/438 (57,5%)	0,98 (0,87; 1,10) p = 0,7362	-0,01 (-0,08; 0,05) p = 0,7362
	wysypka	78/452 (17,3%)	72/438 (16,4%)	1,05 (0,78; 1,41) p = 0,7445	0,01 (-0,04; 0,06) p = 0,7443
	świąd	62/452 (13,7%)	45/438 (10,3%)	1,34 (0,93; 1,91) p = 0,1163	0,03 (-0,01; 0,08) p = 0,1132
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie	211/452 (46,7%)	196/438 (44,7%)	1,04 (0,90; 1,20) p = 0,5631	0,02 (-0,05; 0,08) p = 0,5628
	gorączka	85/452 (18,8%)	47/438 (10,7%)	1,75 (1,26; 2,44) p = 0,0009	0,08 (0,03; 0,13) NNH = 13 (8; 29) p = 0,0006
	obrzęki obwodowe	66/452 (14,6%)	68/438 (15,5%)	0,94 (0,69; 1,29) p = 0,7002	-0,01 (-0,06; 0,04) p = 0,7003
	ból pleców	69/452 (15,3%)	58/438 (13,2%)	1,15 (0,83; 1,59) p = 0,3889	0,02 (-0,03; 0,07) p = 0,3876
	astenia	56/452 (12,4%)	50/438 (11,4%)	1,09 (0,76; 1,55) p = 0,6540	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,6536
	nudności	208/452 (46,0%)	167/438 (38,1%)	1,21 (1,03; 1,41) p = 0,0178	0,08 (0,01; 0,14) NNH = 13 (7; 71) p = 0,0168
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka	147/452 (32,5%)	150/438 (34,2%)	0,95 (0,79; 1,14) p = 0,5855	-0,02 (-0,08; 0,04) p = 0,5855
	zaparcia	113/452 (25,0%)	108/438 (24,7%)	1,01 (0,81; 1,27) p = 0,9059	0,00 (-0,05; 0,06) p = 0,9059

Klasyfikacja wg MedDRA	AEs	ATEZO+nabPx, n/N (%)	PBO+nabPx, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	wymioty	88/452 (19,5%)	74/438 (16,9%)	1,15 (0,87; 1,52) p = 0,3206	0,03 (-0,02; 0,08) p = 0,3191
	ból brzucha	46/452 (10,2%)	53/438 (12,1%)	0,84 (0,58; 1,22) p = 0,3623	-0,02 (-0,06; 0,02) p = 0,3619
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niedokrwistość	125/452 (27,7%)	115/438 (26,3%)	1,05 (0,85; 1,31) p = 0,6383	0,01 (-0,04; 0,07) p = 0,6381
	zmniejszenie liczby neutrofilów	57/452 (12,6%)	48/438 (11,0%)	1,15 (0,80; 1,65) p = 0,4457	0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,4445
	neutropenia	94/452 (20,8%)	67/438 (15,3%)	1,36 (1,02; 1,81) p = 0,0343	0,05 (0,00; 0,11) NNH = 19 (10; 216) p = 0,0323
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	kaszel	112/452 (24,8%)	83/438 (18,9%)	1,31 (1,02; 1,68) p = 0,0367	0,06 (0,00; 0,11) NNH = 18 (9; 241) p = 0,0348
	duszność	72/452 (15,9%)	64/438 (14,6%)	1,09 (0,80; 1,49) p = 0,5852	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,5848
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	105/452 (23,2%)	96/438 (21,9%)	1,06 (0,83; 1,35) p = 0,6399	0,01 (-0,04; 0,07) p = 0,6396
	neuropatia obwodowa	98/452 (21,7%)	97/438 (22,1%)	0,98 (0,76; 1,25) p = 0,8669	0,00 (-0,06; 0,05) p = 0,8669
	obwodowa neuropatia czuciowa	72/452 (15,9%)	52/438 (11,9%)	1,34 (0,96; 1,87) p = 0,0823	0,04 (0,00; 0,09) p = 0,0795
	zawroty głowy	63/452 (13,9%)	47/438 (10,7%)	1,30 (0,91; 1,85) p = 0,1478	0,03 (-0,01; 0,08) p = 0,1449
	zaburzenia smaku	62/452 (13,7%)	60/438 (13,7%)	1,00 (0,72; 1,39) p = 0,9937	0,00 (-0,05; 0,05) p = 0,9937
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszenie apetytu	91/452 (20,1%)	79/438 (18,0%)	1,12 (0,85; 1,46) p = 0,4269	0,02 (-0,03; 0,07) p = 0,4260
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból stawów	81/452 (17,9%)	70/438 (16,0%)	1,12 (0,84; 1,50) p = 0,4416	0,02 (-0,03; 0,07) p = 0,4406
	ból mięśni	64/452 (14,2%)	67/438 (15,3%)	0,93 (0,67; 1,27) p = 0,6321	-0,01 (-0,06; 0,04) p = 0,6322
	ból kończyn	49/452 (10,8%)	43/438 (9,8%)	1,10 (0,75; 1,63) p = 0,6164	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,6158
Zaburzenia endokrynologiczne	niedoczynność tarczycy	62/452 (13,7%)	15/438 (3,4%)	4,01 (2,31; 6,93) p < 0,0001	0,10 (0,07; 0,14) NNH = 10 (8; 15) p < 0,0001
Badania diagnostyczne	wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej	47/452 (10,4%)	40/438 (9,1%)	1,14 (0,76; 1,70) p = 0,5254	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,5245
Zaburzenia psychiczne	bezsennaść	51/452 (11,3%)	51/438 (11,6%)	0,97 (0,67; 1,40) p = 0,8659	0,00 (-0,05; 0,04) p = 0,8659

Klasyfikacja wg MedDRa	AEs	ATEZO+nabPx, n/N (%)	PBO+nabPx, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	49/452 (10,8%)	37/438 (8,4%)	1,28 (0,85; 1,93) p = 0,2287	0,02 (-0,01; 0,06) p = 0,2258
	zakażenie górnych dróg oddechowych	48/452 (10,6%)	40/438 (9,1%)	1,16 (0,78; 1,73) p = 0,4581	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4569
	zakażenie dróg moczowych	53/452 (11,7%)	46/438 (10,5%)	1,12 (0,77; 1,62) p = 0,5620	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,5613

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *IMpassion130* jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane było odnotowane u ponad 99% chorych w grupie interwencji oraz u ponad 97% w grupie kontrolnej. Najczęściej obserwowano zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx) w postaci łysienia (56,4% vs 57,5%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu w postaci zmęczenia (46,7% vs 44,7%) oraz zaburzenia żołądka i jelit w postaci nudności (46,0% vs 38,1%), ale tylko w przypadku tych ostatnich częstość była istotnie wyższa w grupie atezolizumabu, RR = 1,21 (95% CI: 1,03; 1,41), p = 0,0178, NNH = 13 (95% CI: 7; 71). Znamienne częstsze statystycznie występowanie w grupie ATEZO+nabPx w porównaniu do grupy kontrolnej dotyczyło także gorączki (18,8% vs 10,7%, RR = 1,75 [95% CI: 1,26; 2,44], p = 0,0009, NNH = 13 [95% CI: 8; 29]), neutropenii (20,8% vs 15,3%, RR = 1,36 [95% CI: 1,02; 1,81], p = 0,0343, NNH = 19 [95% CI: 10; 216]), kaszlu (24,8% vs 18,9%, RR = 1,31 [95% CI: 1,02; 1,68], p = 0,0367, NNH = 18 [95% CI: 9; 241]) oraz niedoczynności tarczycy (13,7% vs 3,4%, RR = 4,01 [95% CI: 2,31; 6,93], p < 0,0001, NNH = 10 [95% CI: 8; 15]). Przeciwnie, rzadsze występowanie wśród pacjentów w grupie ATEZO+nabPx w porównaniu do grupy PBO+nabPx, zaobserwowano dla łysienia (56,4% vs 57,5%), obrzęków obwodowych (14,6% vs 15,5%), biegunki (32,5% vs 34,5%), bólu brzucha (10,2% vs 12,1%), neuropatii obwodowej (21,7% vs 22,1%), bólu brzucha (10,2% vs 21,1%), neuropatii obwodowej (21,7% vs 22,1%), bólów mięśni (14,2% vs 15,3%) oraz bezsenności (11,3% vs 11,6%). Różnice pomiędzy analizowanymi grupami nie osiągnęły jednak istotności statystycznej.

14.5.2 AEs 3. lub 4. stopnia

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia nasilenia ciężkości. Wyniki poniżej zostały przedstawione w podziale na poszczególne kategorie wg klasyfikacji MedDRa od najczęściej do najrzadziej zgłaszanych. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 81. AEs 3. lub 4. stopnia; ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx; badanie *IMpassion130* (Schmid 2018).

Klasyfikacja wg MedDRA	AEs	ATEZO+nabPx, n/N (%)	PBO+nabPx, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AEs ogółem		220/452 (48,7%)	185/438 (42,2%)	1,15 (1,00; 1,33%) p = 0,0549	0,06 (0,00; 0,13) p = 0,0534
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka	2/452 (0,4%)	2/438 (0,5%)	0,97 (0,14; 6,85) p = 0,9748	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9748
	świąd	0/452 (0,0%)	0/438 (0,0%)	–	–
	łysienie	3/452 (0,7%)	1/438 (0,2%)	2,91 (0,30; 27,84) p = 0,3546	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,3277
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie	18/452 (4,0%)	15/438 (3,4%)	1,16 (0,59; 2,28) p = 0,6602	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,6594
	gorączka	3/452 (0,7%)	0/438 (0,0%)	6,78 (0,35; 130,95) p = 0,2049	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1330
	obrzęki obwodowe	1/452 (0,2%)	6/438 (1,4%)	0,16 (0,02; 1,34) p = 0,0908	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,0547
	ból pleców	6/452 (1,3%)	2/438 (0,5%)	2,91 (0,59; 14,33) p = 0,1897	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1651
	astenia	2/452 (0,4%)	4/438 (0,9%)	0,48 (0,09; 2,63) p = 0,4013	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,3933
	nudności	5/452 (1,1%)	8/438 (1,8%)	0,61 (0,20; 1,84) p = 0,3757	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,3722
	biegunka	6/452 (1,3%)	9/438 (2,1%)	0,65 (0,23; 1,80) p = 0,4033	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4007
Zaburzenia żołądka i jelit	zaparcia	3/452 (0,7%)	1/438 (0,2%)	2,91 (0,30; 27,84) p = 0,3546	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,3277
	wymioty	4/452 (0,9%)	5/438 (1,1%)	0,78 (0,21; 2,87) p = 0,7029	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,7026
	ból brzucha	2/452 (0,4%)	1/438 (0,2%)	1,94 (0,18; 21,30) p = 0,5885	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5796
	niedokrwistość	13/452 (2,9%)	13/438 (3,0%)	0,97 (0,45; 2,07) p = 0,9351	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9351
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	zmniejszenie liczby neutrofilów	21/452 (4,6%)	15/438 (3,4%)	1,36 (0,71; 2,60) p = 0,3573	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,3538
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	neutropenia	37/452 (8,2%)	36/438 (8,2%)	1,00 (0,64; 1,55) p = 0,9855	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9855
	kaszel	0/452 (0,0%)	0/438 (0,0%)	–	–
Zaburzenia układu nerwowego	duszność	4/452 (0,9%)	3/438 (0,7%)	1,29 (0,29; 5,74) p = 0,7363	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7351
	ból głowy	2/452 (0,4%)	4/438 (0,9%)	0,48 (0,09; 2,63) p = 0,4013	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,3933

Klasyfikacja wg MedDRa	AEs	ATEZO+nabPx, n/N (%)	PBO+nabPx, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	neuropatia obwodowa	25/452 (5,5%)	12/438 (2,7%)	2,02 (1,03; 3,97) p = 0,0416	0,03 (0,00; 0,05) NNH = 36 (19; 533) p = 0,0356
	obwodowa neuropatia czuciowa	9/452 (2,0%)	8/438 (1,8%)	1,09 (0,42; 2,80) p = 0,8577	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,8575
	zawroty głowy	0/452 (0,0%)	0/438 (0,0%)	–	–
	zaburzenia smaku	0/452 (0,0%)	0/438 (0,0%)	–	–
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszenie apetytu	3/452 (0,7%)	3/438 (0,7%)	0,97 (0,20; 4,78) p = 0,9692	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9692
	ból stawów	1/452 (0,2%)	1/438 (0,2%)	0,97 (0,06; 15,44) p = 0,9822	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9822
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból mięśni	2/452 (0,4%)	3/438 (0,7%)	0,65 (0,11; 3,85) p = 0,6313	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6296
	ból kończyn	2/452 (0,4%)	1/438 (0,2%)	1,94 (0,18; 21,30) p = 0,5885	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5796
Zaburzenia endokrynologiczne	niedoczynność tarczycy	0/452 (0,0%)	0/438 (0,0%)	–	–
Badania diagnostyczne	wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej	8/452 (1,8%)	5/438 (1,1%)	1,55 (0,51; 4,70) p = 0,4386	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4330
Zaburzenia psychiczne	bezsenna	0/452 (0,0%)	3/438 (0,7%)	0,14 (0,01; 2,67) p = 0,1905	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,1299
	zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	0/452 (0,0%)	0/438 (0,0%)	–	–
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenie górnych dróg oddechowych	5/452 (1,1%)	0/438 (0,0%)	10,66 (0,59; 192,21) p = 0,1088	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0402
	zakażenie dróg moczowych	4/452 (0,9%)	2/438 (0,5%)	1,94 (0,36; 10,53) p = 0,4435	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4325

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *IMpassion130* częstość występowania zdarzeń niepożądanych w stopniu 3. lub 4. ogółem wyniosła 48,7% w grupie ATEZO+nabPx oraz 42,2% w grupie PBO+nabPx, a różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie. Najczęściej obserwowano (ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx) zmęczenie (4,0% vs 3,4%), zmniejszenie liczby neutrofilów (4,65 vs 3,4%), neutropenię (8,2% vs 8,2%) i neuropatię obwodową (5,5% vs 2,7%). Istotnie częściej w grupie interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej odnotowano występowanie tej ostatniej – RR = 2,02 (95% CI: 1,03; 3,97), p = 0,0416, NNH = 36 (95% CI: 19;

533). Wśród zdarzeń niepożądanych, które nieznacznie rzadziej były obserwowane w grupie chorych otrzymujących ATEZO+nabPx w porównaniu do PBO+nabPx wyróżniono: wysypkę (0,4% vs 0,5%), obrzęki obwodowe (0,2% vs 1,4%), astenię (0,4% vs 0,9%), nudności (1,1% vs 1,8%), biegunkę (1,3% vs 2,1%), wymioty (0,9% vs 1,1%), niedokrwistość (2,9% vs 3,0%), ból głowy (0,4% vs 0,9%) i ból mięśni (0,4% vs 0,7%) – różnice między grupami dla tych AEs nie były istotne.

W rozszerzonej analizie bezpieczeństwa częstość zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub 4 była zbliżona do ich częstości w analizie pierwotnej. Ich wystąpienie stwierdzono u 49% pacjentów z grupy ATEZO+nabPx i u 43% chorych z grupy PBO+nabPx. Szczegółowe dane dotyczące rozszerzonej analizy bezpieczeństwa umieszczono w załączniku w rozdziale 0.

14.5.3 Poszczególne AEs związane z leczeniem (TRAEs) ogółem

W badaniu *IMpassion130* oceniono związek występujących AEs niezależnie od stopnia ciężkości z zastosowanym leczeniem. W tabeli poniżej zestawiono otrzymane wyniki. Pogrubiona czcionka oznacza wyniki istotne statystycznie.

Tabela 82. Poszczególne AEs związane z leczeniem (TRAEs) ogółem; ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx; badanie *IMpassion130* (Schmid 2018).

Klasyfikacja MedDRa	AEs	ATEZO+nabPx, n/N (%)	PBO+nabPx, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	ogółem	436/452 (96,5%)	410/438 (93,6%)	1,03 (1,00; 1,06%) p = 0,0512	0,03 (0,00; 0,06) p = 0,0502
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	łysienie	253/452 (56,0%)	251/438 (57,3%)	0,98 (0,87; 1,10) p = 0,6884	-0,01 (-0,08; 0,05) p = 0,6884
	wysypka	59/452 (13,1%)	54/438 (12,3%)	1,06 (0,75; 1,49) p = 0,7456	0,01 (-0,04; 0,05) p = 0,7455
	świąd	46/452 (10,2%)	36/438 (8,2%)	1,24 (0,82; 1,88) p = 0,3140	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,3117
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie	181/452 (40,0%)	167/438 (38,1%)	1,05 (0,89; 1,24) p = 0,5583	0,02 (-0,04; 0,08) p = 0,5579
	gorączka	48/452 (10,6%)	23/438 (5,3%)	2,02 (1,25; 3,27) p = 0,0040	0,05 (0,02; 0,09) NNH = 19 (12; 55) p = 0,0028
	obrzęki obwodowe	41/452 (9,1%)	44/438 (10,0%)	0,90 (0,60; 1,35) p = 0,6210	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,6210
	astenia	45/452 (10,0%)	39/438 (8,9%)	1,12 (0,74; 1,68) p = 0,5919	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,5913
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	186/452 (41,2%)	148/438 (33,8%)	1,22 (1,03; 1,45) p = 0,0241	0,07 (0,01; 0,14) NNH = 14 (8; 99) p = 0,0229

Klasyfikacja MedDRa	AEs	ATEZO+nabPx, n/N (%)	PBO+nabPx, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	biegunka	106/452 (23,5%)	108/438 (24,7%)	0,95 (0,75; 1,20) p = 0,6738	-0,01 (-0,07; 0,04) p = 0,6738
	zaparcia	59/452 (13,1%)	52/438 (11,9%)	1,10 (0,78; 1,56) p = 0,5942	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,5937
	wymioty	53/452 (11,7%)	49/438 (11,2%)	1,05 (0,73; 1,51) p = 0,8010	0,01 (-0,04; 0,05) p = 0,8009
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niedokrwistość	112/452 (24,8%)	99/438 (22,6%)	1,10 (0,87; 1,39) p = 0,4458	0,02 (-0,03; 0,08) p = 0,4450
	zmniejszenie liczby neutrofilów	57/452 (12,6%)	47/438 (10,7%)	1,18 (0,82; 1,69) p = 0,3835	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,3820
	neutropenia	93/452 (20,6%)	66/438 (15,1%)	1,37 (1,03; 1,82) p = 0,0333	0,06 (0,00; 0,11) NNH = 19 (10; 202) p = 0,0313
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	47/452 (10,4%)	42/438 (9,6%)	1,08 (0,73; 1,61) p = 0,6876	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,6873
	neuropatia obwodowa	98/452 (21,7%)	94/438 (21,5%)	1,01 (0,79; 1,30) p = 0,9364	0,00 (-0,05; 0,06) p = 0,9363
	obwodowa neuropatia czuciowa	71/452 (15,7%)	52/438 (11,9%)	1,32 (0,95; 1,85) p = 0,0991	0,04 (-0,01; 0,08) p = 0,0962
	zaburzenia smaku	56/452 (12,4%)	57/438 (13,0%)	0,95 (0,67; 1,34) p = 0,7797	-0,01 (-0,05; 0,04) p = 0,7798
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszenie apetytu	70/452 (15,5%)	58/438 (13,2%)	1,17 (0,85; 1,61) p = 0,3409	0,02 (-0,02; 0,07) p = 0,3393
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból stawów	51/452 (11,3%)	42/438 (9,6%)	1,18 (0,80; 1,73) p = 0,4096	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,4081
	ból mięśni	49/452 (10,8%)	50/438 (11,4%)	0,95 (0,66; 1,38) p = 0,7851	-0,01 (-0,05; 0,04) p = 0,7852
Zaburzenia endokrynologiczne	niedoczynność tarczycy	57/452 (12,6%)	12/438 (2,7%)	4,60 (2,50; 8,46) p < 0,0001	0,10 (0,06; 0,13) NNH = 11 (8; 16) p < 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs) ogółem występowały nieznacznie częściej w grupie ATEZO+nabPx w porównaniu do grupy PBO+nabPx – odpowiednio 96,5% vs 93,6%, ale różnice te nie były istotne statystycznie. Odnotowano istotnie częstsze występowanie gorączki (10,6% vs 5,3%), nudności (41,2% vs 33,8%), neutropenii (20,6% vs 15,2%) oraz niedoczynności tarczycy (12,6% vs 2,7%) w grupie otrzymującej ATEZO+nabPx w odniesieniu do grupy, która otrzymywała PBO+nabPx, odpowiednio: RR = 2,02 (95% CI: 1,25; 3,27), p = 0,0040, NNH = 19 (95% CI: 12; 55); RR = 1,22 (95% CI: 1,03; 1,45),

p = 0,0241, NNH = 14 (95% CI: 8; 99); RR = 1,37 (95% CI: 1,03; 1,82), p = 0,333, NNH = 19 (95% CI: 10; 202); RR = 4,60 (95% CI: 2,50; 8,46), p < 0,0001, NNH = 11 (95% CI: 8; 16).

14.5.4 Poszczególne AEs związane z leczeniem (TRAEs) 3. i 4. stopnia

W badaniu *IMpassion130* oceniono związek występujących AEs w 3. i 4. stopniu ciężkości z zastosowanym leczeniem. W tabeli poniżej zestawiono otrzymane wyniki. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono pogrubionym drukiem.

Tabela 83. Poszczególne AEs związane z leczeniem (TRAEs) w st. 3. i 4.; ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx; *IMpassion130* (Schmid 2018).

Klasyfikacja wg MedDRA	AEs	Interwencja, n/N (%)	Interwencja, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	ogółem	179/452 (39,6%)	132/438 (30,1%)	1,31 (1,09; 1,58) p = 0,0033	0,09 (0,03; 0,16) NNH = 11 (7; 31) p = 0,0029
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	łyseń	3/452 (0,7%)	1/438 (0,2%)	2,91 (0,30; 27,84) p = 0,3546	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,3277
	wysypka	2/452 (0,4%)	2/438 (0,5%)	0,97 (0,14; 6,85) p = 0,9748	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9748
	świąd	0/452 (0,0%)	0/438 (0,0%)	–	–
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie	16/452 (3,5%)	15/438 (3,4%)	1,03 (0,52; 2,06) p = 0,9254	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,9253
	gorączka	1/452 (0,2%)	0/438 (0,0%)	2,91 (0,12; 71,17) p = 0,5131	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4815
	obrzęki obwodowe	1/452 (0,2%)	5/438 (1,1%)	0,19 (0,02; 1,65) p = 0,1334	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,0964
	astenia	2/452 (0,4%)	2/438 (0,5%)	0,97 (0,14; 6,85) p = 0,9748	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9748
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	4/452 (0,9%)	5/438 (1,1%)	0,78 (0,21; 2,87) p = 0,7029	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,7026
	biegunka	6/452 (1,3%)	6/438 (1,4%)	0,97 (0,31; 2,98) p = 0,9562	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,9563
	zaparcia	2/452 (0,4%)	1/438 (0,2%)	1,94 (0,18; 21,30) p = 0,5885	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5796
	wymioty	2/452 (0,4%)	3/438 (0,7%)	0,65 (0,11; 3,85) p = 0,6313	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6296
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niedokrwistość	7/452 (1,5%)	7/438 (1,6%)	0,97 (0,34; 2,74) p = 0,9527	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9527
	zmniejszenie liczby neutrofilów	21/452 (4,6%)	15/438 (3,4%)	1,36 (0,71; 2,60) p = 0,3573	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,3538

Klasyfikacja wg MedDRA	AEs	Interwencja, n/N (%)	Interwencja, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	neutropenia	37/452 (8,2%)	35/438 (8,0%)	1,02 (0,66; 1,60) p = 0,9151	0,00 (-0,03; 0,04) p = 0,9151
	ból głowy	1/452 (0,2%)	1/438 (0,2%)	0,97 (0,06; 15,44) p = 0,9822	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9822
Zaburzenia układu nerwowego	neuropatia obwodowa	25/452 (5,5%)	12/438 (2,7%)	2,02 (1,03; 3,97) p = 0,0416	0,03 (0,00; 0,05) NNH = 36 (19; 533) p = 0,0356
	obwodowa neuropatia czuciowa	9/452 (2,0%)	8/438 (1,8%)	1,09 (0,42; 2,80) p = 0,8577	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,8575
	zaburzenia smaku	0/452 (0,0%)	0/438 (0,0%)	–	–
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszenie apetytu	2/452 (0,4%)	2/438 (0,5%)	0,97 (0,14; 6,85) p = 0,9748	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9748
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból stawów	1/452 (0,2%)	0/438 (0,0%)	2,91 (0,12; 71,17) p = 0,5131	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4815
	ból mięśni	1/452 (0,2%)	2/438 (0,5%)	0,48 (0,04; 5,32) p = 0,5535	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5468
Zaburzenia endokrynologiczne	niedoczynność tarczycy	0/452 (0,0%)	0/438 (0,0%)	–	–

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *IMpassion130* odnotowano występowanie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs) w st. 3. i 4. wśród 39,6% w grupie interwencji oraz 30,1% w grupie kontrolnej, a różnice pomiędzy analizowanymi grupami były znamienne statystycznie, RR = 1,31 (95% CI: 1,09; 1,58), p = 0,003, NNH = 11 (95% CI: 7; 31). W przypadku poszczególnych zdarzeń w większości nie stwierdzono istotnych różnic między grupami, jedynie neuropatia obwodowa występowała istotnie częściej (5,5% vs 2,7%), RR = 2,02 (95% CI: 1,03; 3,97), p = 0,0416, NNH = 36 (95% CI: 19; 533).

14.5.5 Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)

W badaniu *IMpassion130* analizowano występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs, z ang. *serious adverse events*) oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. W tabeli poniżej przedstawiono otrzymane wyniki, których istotność zaznaczono pogrubionym drukiem.

Tabela 84. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs); ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx; badanie *IMpassion130* (Schmid 2018).

AEs	ATEZO+nabPx, n/N (%)	PBO+nabPx, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
SAEs ogółem	103/452 (22,8%)	80/438 (18,3%)	1,25 (0,96; 1,62) p = 0,0965	0,05 (-0,01; 0,10) p = 0,0942
SAEs związane z leczeniem	56/452 (12,4%)	32/438 (7,3%)	1,70 (1,12; 2,57) p = 0,0124	0,05 (0,01; 0,09) NNH = 20 (12; 85) p = 0,0105

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 22,8% pacjentów otrzymujących atezolizumab z nab-paklitakselem oraz u 18,3% chorych leczonych placebo z nab-paklitakselem. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami, RR = 1,25 (95% CI: 0,96; 1,62), p = 0,0965. W przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem zaobserwowano istotnie większe ryzyko ich występowania wśród pacjentów w grupie interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej, odpowiednio 12,4% vs 7,3%, RR = 1,70 (95% CI: 1,12; 2,57), p = 0,0124, NNH = 20 (95% CI: 12; 85).

W rozszerzonej analizie bezpieczeństwa ciężkie zdarzenia niepożądane stwierdzono u 23% pacjentów z grupy interwencji i u 19% chorych z grupy PBO+nabPx, odsetki te są podobne do tych uzyskanych w analizie pierwotnej. Szczegółowe dane dotyczące rozszerzonej analizy bezpieczeństwa umieszczono w załączniku w rozdziale 0.

14.5.6 Zgony

Informacje dotyczące zdarzeń niepożądanych w 5. stopniu nasilenia (zgonów) podczas terapii atezolizumabem z nab-paklitakselem lub placebo z nab-paklitakselem w ramach badania *IMpassion130* zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 85. Zgon; ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx; badanie *IMpassion130* (Schmid 2018).

AEs	ATEZO+nabPx, n/N (%)	PBO+nabPx, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zgon	6/452 (1,3%)	3/438 (0,7%)	1,94 (0,49; 7,70) p = 0,3472	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3355
Zgon związany z leczeniem	3/452 (0,7%)	1/438 (0,2%)	2,91 (0,30; 27,84) p = 0,3546	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,3277

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem, odnotowano 6 (1,3%) zgonów w grupie ATEZO+nabPx oraz 3 (0,7%) zgonów w grupie PBO+nabPx – różnice nie były znamienne statystycznie, RR = 1,94 (95% CI: 0,49; 7,70), p = 0,3472. Za związane z leczeniem uznano 3 zgony (0,7%) w grupie ATEZO+nabPx oraz 1 zgon (0,2%) w grupie PBO+nabPx, a

obserwowane różnice również nie osiągnęły progu znamienności statystycznej, RR = 2,91 (95% CI: 0,30; 27,84), p = 0,3546. Autorzy zaznaczyli, że w grupie interwencji trzy zgony wynikały z autoimmunologicznego zapalenia wątroby, zapalenia błony śluzowej oraz wstrząsu septycznego u każdego pacjenta, a jeden zgon w grupie kontrolnej był związany z niewydolnością wątroby. Wśród tych zgonów autoimmunologiczne zapalenie wątroby i niewydolność wątroby zostały uznane za zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESi, z ang. *adverse events of special interest*) 5. stopnia ciężkości.

Częstość zgonów związanych z leczeniem w rozszerzonej analizie bezpieczeństwa wynosiła 1% w grupie ATEZO+nabPx i <1% w grupie kontrolnej, co jest zgodne z wynikami analizy pierwotnej. Szczegółowe dane dotyczące rozszerzonej analizy bezpieczeństwa umieszczono w załączniku w rozdziale O.

14.5.7 Przerwanie leczenia, czasowe wstrzymanie lub redukcja dawki z powodu AEs

W badaniu *IMpassion130* przedstawiono dane dotyczące częstości zdarzeń niepożądanych będących przyczyną przedwczesnego zakończenia leczenia, jego czasowego wstrzymania bądź redukcji dawki. Szczegółowe wyniki analizy zostały przedstawione w tabeli poniżej. Wyniki istotne statystycznie pogrubiono.

Tabela 86. AEs prowadzące do przerwania leczenia, czasowego wstrzymania lub redukcji dawki; ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx; badanie *IMpassion130* (Schmid 2018).

AEs	ATEZO+nabPx, n/N (%)	PBO+nabPx, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AEs prowadzące do przerwania leczenia				
Ogółem	72/452 (15,9%)	36/438 (8,2%)	1,94 (1,33; 2,83) p = 0,0006	0,08 (0,03; 0,12) NNH = 13 (9; 29), p = 0,0004
ATEZO lub PBO	29/452 (6,4%)	6/438 (1,4%)	4,68 (1,96; 11,17) p = 0,0005	0,05 (0,03; 0,08) NNH = 20 (14; 40), p < 0,0001
nabPx	72/452 (15,9%)	36/438 (8,2%)	1,94 (1,33; 2,83) p = 0,0006	0,08 (0,03; 0,12) NNH = 13 (9; 29), p = 0,0004
AEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia lub redukcji dawki				
Ogółem	212/452 (46,9%)	177/438 (40,4%)	1,16 (1,00; 1,35) p = 0,0519	0,06 (0,00; 0,13) p = 0,0504
ATEZO lub PBO [^]	139/452 (30,8%)	103/438 (23,5%)	1,31 (1,05; 1,63) p = 0,0160	0,07 (0,01; 0,13) NNH = 14 (8; 71), p = 0,0148
nabPx	195/452 (43,1%)	172/438 (39,3%)	1,10 (0,94; 1,29) p = 0,2415	0,04 (-0,03; 0,10) p = 0,2402

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w badaniu możliwe było jedynie czasowe wstrzymanie atezolizumabu lub placebo, redukcja dawki nie była dozwolona.

W badaniu *IMpassion130* w grupie otrzymującej ATEZO+nabPx ogółem u 15,9% chorych wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia w porównaniu do 8,2% pacjentów w grupie PBO+nabPx. Różnice pomiędzy analizowanymi grupami były istotne statystycznie, RR = 1,94 (95% CI: 1,33; 2,83), p = 0,0006, NNH = 13 (95% CI: 9; 29). Podobnie, istotnie częściej chorzy przerywali leczenie atezolizumabem z powodu zdarzeń niepożądanych w grupie ATEZO+nabPx (6,4%) w porównaniu z przerywaniem terapii placebo w grupie PBO+nabPx (1,4%), RR = 4,68 (95% CI: 1,96; 11,17), p = 0,0005, NNH = 20 (95% CI: 14; 40). Znamienne częściej odnotowywano również występowanie zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii nab-paklitakselem w grupie interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej, RR = 1,94 (95% CI: 1,33; 2,83), p = 0,0006, NNH = 13 (95% CI: 9; 29). W przypadku zdarzeń niepożądanych prowadzących do czasowego wstrzymania atezolizumabu lub placebo istotnie częściej odnotowywano występowanie AEs prowadzące do wstrzymania podawania atezolizumabu w grupie ATEZO+nabPx (30,8%) w porównaniu do AEs prowadzących do wstrzymania podawania placebo w grupie PBO+nabPx (23,5%), RR = 1,31 (95% CI: 1,05; 1,63), p = 0,0160, NNH = 14 (95% CI: 8; 71). AEs prowadzące do czasowego wstrzymania lub redukcji dawki nab-paklitakselu częściej odnotowywano w grupie interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej (43,1% vs 39,3%), ale różnice te nie były znamienne.

W rozszerzonej analizie bezpieczeństwa autorzy podali, że najczęstszą przyczyną przerwania leczenia była neuropatia obwodowa, która w stopniu 3 wystąpiła u 6% pacjentów z grupy ATEZO+nabPx i u 3% chorych z grupy PBO+nabPx. Szczegółowe dane dotyczące rozszerzonej analizy bezpieczeństwa umieszczono w załączniku w rozdziale 0.

14.5.8 Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESi) ogółem

W badaniu *IMpassion130* podano dane dotyczące zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (AESi, z ang. *adverse events of special interest*). Wyniki zostały przedstawione w tabeli poniżej. Wyniki istotne statystycznie pogrubiono.

Tabela 87. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESi) o podłożu immunologicznym ogółem; ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx; badanie *IMpassion130* (Schmid 2018).

AESi	ATEZO+nabPx, n/N (%)	PBO+nabPx, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ważne AESi o podłożu immunologicznym pojawiające się jakiegokolwiek pacjenta				
ogółem	259/452 (57,3%)	183/438 (41,8%)	1,37 (1,20; 1,57) p < 0,0001	0,16 (0,09; 0,22) NNH = 7 (5; 12) p < 0,0001
zapalenie wątroby	69/452 (15,3%)	62/438 (14,2%)	1,08 (0,79; 1,48) p = 0,6404	0,01 (-0,04; 0,06) p = 0,6400
zapalenie wątroby (rozpoznane)	10/452 (2,2%)	7/438 (1,6%)	1,38 (0,53; 3,60) p = 0,5053	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,5022
zapalenie wątroby (nieprawidłowości w badania laboratoryjnych)	62/452 (13,7%)	58/438 (13,2%)	1,04 (0,74; 1,45) p = 0,8358	0,00 (-0,04; 0,05) p = 0,8357
niedoczynność tarczycy	78/452 (17,3%)	19/438 (4,3%)	3,98 (2,45; 6,45) p < 0,0001	0,13 (0,09; 0,17) NNH = 8 (6; 12) p < 0,0001
nadczynność tarczycy	20/452 (4,4%)	6/438 (1,4%)	3,23 (1,31; 7,97) p = 0,0109	0,03 (0,01; 0,05) NNH = 33 (20; 116) p = 0,0062
zapalenie płuc	14/452 (3,1%)	1/438 (0,2%)	13,57 (1,79; 102,73) p = 0,0116	0,03 (0,01; 0,05) NNH = 35 (23; 83) p = 0,0007
zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	5/452 (1,1%)	2/438 (0,5%)	2,42 (0,47; 12,42) p = 0,2887	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,2693
zapalenie jelita grubego	5/452 (1,1%)	3/438 (0,7%)	1,62 (0,39; 6,72) p = 0,5098	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5039
niedoczynność nadnerczy	4/452 (0,9%)	0/438 (0,0%)	8,72 (0,47; 161,52) p = 0,1458	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0726
zapalenie trzustki	2/452 (0,4%)	0/438 (0,0%)	4,85 (0,23; 100,64) p = 0,3079	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2486
cukrzyca	1/452 (0,2%)	2/438 (0,5%)	0,48 (0,04; 5,32) p = 0,5535	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5468
zapalenie nerek	1/452 (0,2%)	0/438 (0,0%)	2,91 (0,12; 71,17) p = 0,5131	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4815
Inne AESi o podłożu immunologicznym pojawiające się u ≥ 1% pacjentów w każdym z ramion badania				
wysypka	154/452 (34,1%)	114/438 (26,0%)	1,31 (1,07; 1,60) p = 0,0095	0,08 (0,02; 0,14) NNH = 13 (8; 49) p = 0,0086
stany związane z infuzją	5/452 (1,1%)	5/438 (1,1%)	0,97 (0,28; 3,32) p = 0,9601	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9601

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *IMpassion130* przedstawiono zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania o podłożu immunologicznym (AESi) niezależnie od stopnia ciężkości w grupie ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx –

odpowiednio ogółem wystąpiły one u 57,3% vs 41,8% chorych. Różnica pomiędzy analizowanymi grupami była znamienna statystycznie, RR = 1,37 (95% CI: 1,20; 1,57), $p < 0,0001$, NNH = 7 (95% CI: 5; 12). Ogółem, wśród ważnych AESi pojawiających się u jakiegokolwiek pacjenta większość występowała częściej w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej, z wyjątkiem cukrzycy, którą odnotowano nieznacznie rzadziej w grupie ATEZO+nabPx w porównaniu do PBO+nabPx (0,2% vs 0,5%). W grupie otrzymującej atezolizumab z nab-paklitakselem obserwowano istotnie częstsze występowanie niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy oraz zapalenia płuc w porównaniu do grupy chorych leczonych placebo z nab-paklitakselem, odpowiednio: RR = 3,98 (95% CI: 2,45; 6,45), $p < 0,0001$; RR = 3,23 (95% CI: 1,31; 7,97), $p = 0,0109$; RR = 13,57 (95% CI: 1,79; 102,73), $p = 0,0116$. Wśród innych zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania o podłożu immunologicznym pojawiających się u co najmniej 1% pacjentów istotnie statystycznie częściej obserwowano wysypkę wśród chorych z grupy ATEZO+nabPx (34,1%) w porównaniu do pacjentów w grupie PBO+nabPx (26,0%), RR = 1,31 (95% CI: 1,07; 1,60), $p = 0,0095$, NNH = 13 (95% CI: 8; 49).

W rozszerzonej analizie bezpieczeństwa częstość zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania dowolnego wyniosła 58% w grupie ATEZO+nabPx i 42% w grupie PBO+nabPx i różnice te były znamienne. Poszczególnymi zdarzeniami, dla których stwierdzono istotne statystycznie różnice między badanymi grupami były wysypka, niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy i zapalenie płuc (z ang. *pneumonitis*). Wyniki te są podobne do tych uzyskanych w analizie pierwotnej. Szczegółowe dane dotyczące rozszerzonej analizy bezpieczeństwa umieszczono w załączniku w rozdziale 0.

14.5.9 Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESi) 3. i 4. st.

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania w stopniu 3. i 4. Wyniki istotne statystycznie zaznaczono pogrubionym drukiem.

Tabela 88. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESi) o podłożu immunologicznym ogółem; ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx; badanie *IMpassion130* (Schmid 2018).

AESi	ATEZO+nabPx, n/N (%*)	PBO+nabPx, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ważne AESi o podłożu immunologicznym pojawiające się jakiegokolwiek pacjenta				
ogółem	34/452 (7,5%)	19/438 (4,3%)	1,73 (1,00; 2,99) p = 0,0481	0,03 (0,00; 0,06) NNH = 32 (16; 1068) p = 0,0434

AESi	ATEZO+nabPx, n/N (%*)	PBO+nabPx, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
zapalenie wątroby	23/452 (5,1%)	13/438 (3,0%)	1,71 (0,88; 3,34) p = 0,1133	0,02 (0,00; 0,05) p = 0,1065
zapalenie wątroby (rozpoznane)	6/452 (1,3%)	1/438 (0,2%)	5,81 (0,70; 48,10) p = 0,1025	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0601
zapalenie wątroby (nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych)	17/452 (3,8%)	12/438 (2,7%)	1,37 (0,66; 2,84) p = 0,3931	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3896
niedoczynność tarczycy	0/452 (0,0%)	0/438 (0,0%)	–	–
nadczynność tarczycy	1/452 (0,2%)	0/438 (0,0%)	2,91 (0,12; 71,17) p = 0,5131	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4815
zapalenie płuc	1/452 (0,2%)	0/438 (0,0%)	2,91 (0,12; 71,17) p = 0,5131	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4815
zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	0/452 (0,0%)	0/438 (0,0%)	–	–
zapalenie jelita grubego	1/452 (0,2%)	1/438 (0,2%)	0,97 (0,06; 15,44) p = 0,9822	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9822
niedoczynność nadnerczy	1/452 (0,2%)	0/438 (0,0%)	2,91 (0,12; 71,17) p = 0,5131	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4815
zapalenie trzustki	1/452 (0,2%)	0/438 (0,0%)	2,91 (0,12; 71,17) p = 0,5131	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4815
cukrzyca	1/452 (0,2%)	1/438 (0,2%)	0,97 (0,06; 15,44) p = 0,9822	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9822
zapalenie nerek	0/452 (0,0%)	0/438 (0,0%)	–	–
Inne AESi o podłożu immunologicznym pojawiające się u ≥ 1% pacjentów w każdym z ramion badania				
wysypka	4/452 (0,9%)	2/438 (0,5%)	1,94 (0,36; 10,53) p = 0,4435	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4325
stany związane z infuzją	0/452 (0,0%)	0/438 (0,0%)	–	–

W badaniu *IMpassion130* ważne AESi o podłożu immunologicznym w stopniu 3. i 4. pojawiające się jakiegokolwiek pacjenta stwierdzono u 7,5% pacjentów w grupie ATEZO+nabPx oraz u 4,3% pacjentów w grupie PBO+nabPx. Różnice pomiędzy analizowanymi grupami były istotne statystycznie, RR = 1,73 (95% CI: 1,00; 2,99), p = 0,0481, NNH = 32 (95% CI: 16; 1068). Częstość występowania pozostałych zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania w stopniu 3. i 4. była równa lub wyższa w grupie interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej (ale żaden z wyników nie osiągnął istotności statystycznej).

14.6 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

Schmid 2018 (IMpassion130)	Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, Diéras V, Hegg R, Im SA, Shaw Wright G, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. <i>New England journal of medicine</i> 2018; 379(22):2108-2121.
Adams 2020 (IMpassion130)	Adams S, Diéras V, Barrios CH, Winer EP, Schneeweiss A, Iwata H, Loi S, Patel S, Henschel V, Chui SY, Rugo HS, Emens LA, Schmid P. Patient-reported outcomes from the phase III IMpassion130 trial of atezolizumab plus nab-paclitaxel in metastatic triple-negative breast cancer. <i>Ann Oncol</i> 2020; 31(5):582-589
Emens 2021 (IMpassion130)	Emens LA, Adams S, Barrios CH, Diéras V, Iwata H, Loi S, Rugo HS, Schneeweiss A, Winer EP, Patel S, et al. First-line atezolizumab plus nab-paclitaxel for unresectable, locally advanced, or metastatic triple-negative breast cancer: iMpassion130 final overall survival analysis. <i>Annals of oncology : official journal of the european society for medical oncology</i> 2021; 32(8):983-993
Rugo 2021 (IMpassion130)	Rugo HS, Loi S, Adams S, Schmid P, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, Diéras V, Winer EP, Kockx MM, Peeters D, Chui SY, Lin JC, Duc AN, Viale G, Molinero L, Emens LA. PD-L1 Immunohistochemistry Assay Comparison in Atezolizumab plus nab-Paclitaxel-Treated Advanced Triple-Negative Breast Cancer. <i>J Natl Cancer Inst</i> 2021
Schmid 2020 (IMpassion130)	Schmid P, Rugo HS, Adams S, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, Dieras V, Henschel V, Molinero L, Chui SY, et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. <i>The lancet Oncology</i> 2019
Schmid 2019 (IMpassion130)	Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, Dieras V, Henschel V, Molinero L, Chui SY, Husain A, Winer EP, Loi S, Emens LA. IMpassion130: Updated overall survival (OS) from a global, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of atezolizumab (atezo) + nab-paclitaxel (nP) in previously untreated locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). <i>JCO</i> . 2019;37(15_suppl):1003-1003. doi:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.1003.
Schneeweiss 2019 (IMpassion130)	Schneeweiss A, Rugo HS, Winer EP, Barrios CH, Iwata H, Dieras V, Loi S, Maiya V, Bond J, Lei G, Chui SY, Adams S, Emens LA, Schmid P. IMpassion130: Expanded safety analysis from a P3 study of atezolizumab (A) + nab-paclitaxel (nP) in patients (pts) with treatment (tx)-naïve, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). <i>JCO</i> . 2019;37(15_suppl):1068-1068. doi:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.1068.
Cortes 2020 (KEYNOTE-355)	Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im SA, Yusof MM, Gallardo C, Lipatov O, Barrios CH, Holgado E, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. <i>Lancet (london, england)</i> 2020; 396(10265):1817-1828

14.7 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Adams S, Diamond JR, Hamilton E, Pohlmann PR, Tolaney SM, Chang CW, Zhang W, Iizuka K, Foster PG, Molinero L, Funke R, Powderly J. Atezolizumab Plus nab-Paclitaxel in the Treatment of Metastatic Triple-Negative Breast Cancer With 2-Year Survival Follow-up: A Phase 1b Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019; 5(3):334-342.

Emens LA, Molinero L, Loi S, Rugo HS, Schneeweiss A, Dieras V, Iwata H, Barrios CH, Nechaeva M, Duc AN, et al. Atezolizumab and nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer: biomarker Evaluation of the IMpassion130 Study. *Journal of the National Cancer Institute* 2021

Iwata H, Inoue K, Kaneko K, Ito Y, Tsugawa K, Hasegawa A, Nakagawa S, Kuratomi H, Tamura K. Subgroup analysis of Japanese patients in a Phase 3 study of atezolizumab in advanced triple-negative breast cancer (IMpassion130). *Japanese journal of clinical oncology* 2019; 49(12):1083-1091

Nieodpowiednia populacja – badanie 1 fazy *GP28328* oceniające atezolizumab skojarzony z nab-paklitakselem w populacji kobiet z potrójnie ujemnym rakiem piersi, otrzymujących wcześniej 0-2 linii leczenia systemowego; główne wyniki przedstawiono w całej analizowanej populacji natomiast analiza w podgrupie względem linii leczenia (porównanie 1 linia vs kolejne) miała charakter eksploracyjny; ponadto, w badaniu zastosowano dawkę 800 mg atezolizumabu zamiast obecnie zalecanej 840 mg, oraz wyższą dawkę nab-paklitakselu (125 mg zamiast 100 mg/m² p.c.)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa publikacja do badania IMpassion130; analiza eksploracyjna; ocena potencjalnych biomarkerów wskazujących chorych z korzyścią ze stosowanej terapii - dodatkowa ocena według biomarkerów i różnej ekspresji PD-L1 (takie dane dostępne również w publikacji Rugo 2021 wraz z definicją ekspresji PD-L1 bardziej zgodną z oceną dla pembrolizumabu, więc w porównaniu pośrednim wykorzystano te dane)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – dodatkowa publikacja do badania IMpassion130, analiza w podgrupie japońskich pacjentów

14.8 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

- Heimes 2019** Heimes A-S, Schmidt M. Atezolizumab for the treatment of triple-negative breast cancer. *Expert Opin Invest Drugs* 2019; 28(1):1-5
- Kang 2020** Kang C, Syed YY. Atezolizumab (in Combination with Nab-Paclitaxel): A Review in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *Drugs* 2020; 80(6):601-607
- Huo 2021** Huo X, Shen G, Liu Z, Liang Y, Li J, Zhao F, Ren D, Zhao J. Addition of immunotherapy to chemotherapy for metastatic triple-negative breast cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 2021; 168
- Ji 2021** Ji Q, Ding J, Hao M, Luo N, Huang J, Zhang. Immune Checkpoint Inhibitors Combined With Chemotherapy Compared With Chemotherapy Alone for Triple-Negative Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology* 2021; 11
- Latif 2022** Latif F, Bint Abdul Jabbar H, Malik H, Sadaf H, Sarfraz A, Sarfraz Z, Cherrez-Ojeda . Atezolizumab and pembrolizumab in triple-negative breast cancer: a meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther* 2022; 22(2):229-235
- Li 2019** Li CH, Karantza V, Aktan G, Lala M. Current treatment landscape for patients with locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer: A systematic literature review. *Breast Cancer Res* 2019; 21(1)
- Simmons 2020** Simmons CE, Brezden-Masley C, McCarthy J, McLeod D, Joy AA. Positive progress: current and evolving role of immune checkpoint inhibitors in metastatic triple-negative breast cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2020; 12
- Tavares 2021** Tavares DF, Chaves Ribeiro V, Andrade MAV, Moreira Cardoso-Júnior L, Rhangel Gomes Teixeira T, Ramos Varrone G, Lopes Britto. Immunotherapy using PD-1/PDL-1 inhibitors in metastatic triple-negative breast cancer: A systematic review. *Oncol Rev* 2021; 15(2):497
- Xiao 2020** Xiao B-Y, Lin G-H, Zhao Y-X, Wang B-C. The efficacy and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors in breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Transl Cancer Res* 2020; 9(6):3804-3818

14.9 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

<p>Basile D, Pelizzari G, Vitale MG, Lisanti C, Cinausero M, Iacono D, Puglisi F. Atezolizumab for the treatment of breast cancer. <i>Expert Opin Biol Ther</i> 2018; 18(5):595-603</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego – monografia na temat atezolizumabu stosowanego w leczeniu raka piersi; nie przedstawiono informacji o przeprowadzonym procesie wyszukiwania badań klinicznych</p>
<p>Gumusay O, Wabl CA, Rugo HS. Trials of Immunotherapy in Triple Negative Breast Cancer. <i>Curr Breast Cancer Rep</i> 2021; 13(3):171-185</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego – opracowanie wtórne opisujące badania oceniające immunoterapię stosowaną w TNBC; nie przedstawiono informacji o przeprowadzonym procesie wyszukiwania badań klinicznych</p>
<p>Gupta GK, Collier AL, Lee D, Hoefler RA, Zheleva V, van Reesema LLS, Tang-Tan AM, Guye ML, Chang DZ, Winston JS, Samli B, Jansen RJ, Petricoin EF, Goetz MP, Bear HD, Tang AH. Perspectives on triple-negative breast cancer: Current treatment strategies, unmet needs, and potential targets for future therapies. <i>Cancers</i> 2020; 12(9):1-33</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego – opracowanie wtórne opisujące aktualne strategie lecznicze w TNBC, niezaspokojone potrzeby i potencjalne cele dla przyszłych terapii; nie przedstawiono informacji o przeprowadzonym procesie wyszukiwania badań klinicznych</p>
<p>Kagihara JA, Andress M, Diamond JR. Nab-paclitaxel and atezolizumab for the treatment of PD-L1-positive, metastatic triple-negative breast cancer: review and future directions. <i>Expert Rev Precis Med Drug Dev</i> 2020; 5(2):59-65</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego – opracowanie wtórne opisujące stosowanie nab-paklitakselu i atezolizumabu w leczeniu mTNBC PD-L1(+); nie przedstawiono informacji o przeprowadzonym procesie wyszukiwania badań klinicznych</p>
<p>Kagihara JA, Shagisultanova E, Afghahi A, Diamond JR. Moving Towards Targeted Therapies for Triple-Negative Breast Cancer. <i>Curr Breast Cancer Rep</i> 2021; 13(3):216-226</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego – opracowanie wtórne opisujące cele zainteresowania w TNBC, w opracowaniu omówiono zatwierdzone leki celowane stosowane w TNBC i wyniki badań klinicznych, na podstawie których leki zostały dopuszczone do obrotu oraz trwające badania kliniczne dotyczące nowych leków celowanych w leczeniu TNBC; nie przedstawiono informacji o przeprowadzonym procesie wyszukiwania badań klinicznych</p>
<p>Kim I, Sanchez K, McArthur HL, Page D. Immunotherapy in Triple-Negative Breast Cancer: Present and Future. <i>Curr Breast Cancer Rep</i> 2019; 11(4):259-271</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego – opracowanie wtórne prezentujące dane kliniczne dotyczące immunoterapii stosowanej w TNBC oraz wskazujące kierunek badań na przyszłość; nie przedstawiono informacji o przeprowadzonym procesie wyszukiwania badań klinicznych</p>
<p>Kwapisz D. Pembrolizumab and atezolizumab in triple-negative breast cancer. <i>Cancer Immunol Immunother</i> 2021; 70(3):607-617</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego – opracowanie wtórne opisujące postępy w stosowaniu atezolizumabu i pembrolizumabu we wczesnym i zaawansowanym TNBC; nie przedstawiono informacji o przeprowadzonym procesie wyszukiwania badań klinicznych</p>
<p>Marra A, Viale G, Curigliano G. Recent advances in triple negative breast cancer: The immunotherapy era. <i>BMC Med</i> 2019; 17(1)</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego – opracowanie wtórne opisujące postępy w terapii TNBC związane ze stosowaniem immunoterapii; nie przedstawiono informacji o przeprowadzonym procesie wyszukiwania badań klinicznych</p>
<p>Mavratzas A, Seitz J, Smetanay K, Schneeweiss A, Jäger D, Fremd C. Atezolizumab for use in PD-L1-positive unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer. <i>Future Oncol</i> 2019; 16(3):4439-4453</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego – opracowanie wtórne opisujące stosowanie atezolizumabu w terapii nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego TNBC PD-L1(+); nie przedstawiono informacji o przeprowadzonym procesie wyszukiwania badań klinicznych</p>
<p>Nagayama A, Vidula N, Bardia A. Novel Therapies for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: Spotlight on Immunotherapy and Antibody-Drug Conjugates. <i>Oncology (Williston Park)</i> 2021; 35(5):249-254</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego – opracowanie wtórne opisujące rozwój nowych terapii stosowanych w leczeniu przerzutowego TNBC PD-L1(+); nie przedstawiono informacji o przeprowadzonym procesie wyszukiwania badań klinicznych</p>

Pérez-García J, Soberino J, Racca F, Gion M, Stradella A, Cortés J. Atezolizumab in the treatment of metastatic triple-negative breast cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2020; 20(9):981-989

Reddy SM, Carroll E, Nanda R. Atezolizumab for the treatment of breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2020; 20(3):151-158

Stirrup R. Atezolizumab for metastatic triple-negative breast cancer. *Lancet Oncol* 2018; 19(10):e519

Torres ETR, Emens L. Emerging combination immunotherapy strategies for breast cancer: dual immune checkpoint modulation, antibody-drug conjugates and bispecific antibodies. *Breast Cancer Research and Treatment* 2022; 191(2):291-302

Brak znamion przeglądu systematycznego – opracowanie wtórne opisujące stosowanie atezolizumabu w leczeniu mTNBC; nie przedstawiono informacji o przeprowadzonym procesie wyszukiwania badań klinicznych

Brak znamion przeglądu systematycznego – opracowanie wtórne opisujące stosowanie atezolizumabu w leczeniu raka piersi; nie przedstawiono informacji o przeprowadzonym procesie wyszukiwania badań klinicznych

Brak znamion przeglądu systematycznego – krótka notatka opisująca stosowanie atezolizumabu w mTNBC na podstawie wyników badania I fazy; nie przedstawiono informacji o przeprowadzonym procesie wyszukiwania badań klinicznych

Brak znamion przeglądu systematycznego – opracowanie wtórne opisujące nowe strategie skojarzonej immunoterapii stosowane w raku piersi; nie przedstawiono informacji o przeprowadzonym procesie wyszukiwania badań klinicznych

14.10 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 8 lutego 2022 roku.

Tabela 89. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	atezolizumab[nm] OR atezolizumab[all]	2081
2	"breast neoplasms"[mh] OR breast cancer[all]	456892
3	triple[all] AND negative[all]	23196
4	#1 AND #2 AND #3	178
5	pembrolizumab[nm] OR pembrolizumab[all]	6781
6	#2 AND #3 AND #5	108
7	randomized controlled trial[pt]	559369
8	random allocation[mh]	106575
9	random*[tiab]	1292332
10	controlled[tiab]	875932
11	#7 OR #8 OR #9 OR #10	1955273
12	#6 AND #11	15
13	#4 OR #12	186

Tabela 90. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	('atezolizumab'/exp OR 'atezolizumab') AND [embase]/lim	9888
2	('breast cancer'/exp OR (breast AND cancer)) AND [embase]/lim	625781
3	triple AND negative AND [embase]/lim	43736
4	#1 AND #2 AND #3	835
5	('pembrolizumab'/exp OR 'pembrolizumab') AND [embase]/lim	25674
6	#2 AND #3 AND #5	960
7	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim	563345
8	random*:ab,ti AND [embase]/lim	1461185
9	controlled:ab,ti AND [embase]/lim	924511
10	randomization:de AND [embase]/lim	63492
11	#7 OR #8 OR #9 OR #10	2014547
12	#6 AND #11	132
13	#4 OR #12	932

Tecentriq (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozsiaanego potrójnie ujemnego raka piersi

Tabela 91. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	[mh "atezolizumab"] OR atezolizumab	1081
2	[mh "breast cancer"] OR breast cancer	41609
3	triple negative	3854
4	#1 AND #2 AND #3	144
5	[mh "pemrolizumab"] OR pembrolizumab in Trials	2145
6	#2 AND #3 AND #5 in Trials	106
7	#4 OR #6	238

14.11 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do analizy

14.11.1 Atezolizumab

Tabela 92. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *IMpassion130*.

IMpassion130 (NCT02425891, publikacje: Schmid 2018, Schmid 2020; Emens 2021, Adams 2020, Rugo 2021)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Badanie z randomizacją, III fazy, w układzie równoległym		
Zaślepienie	Podwójne		
Skala Jadad	5 (R2, B2, W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	246 ośrodków w 41 krajach (w tym w Polsce)	Sponsor	Hoffmann-La Roche
Okres obserwacji	<p>W momencie odcięcia danych (17.04.2018 r.), publikacja Schmid 2018:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mediana okresu obserwacji w populacji ITT wynosiła 12,9 mies.: 13,0 mies. w grupie ATEZO+nabPx oraz 12,5 mies. w grupie PBO+nabPx. Wyniki badań obrazowych guza oceniano na początku badania oraz co 8 tyg. przez 12 miesięcy, a następnie co 12 tygodni. <p>Ocenę przeżycia całkowitego po przerwaniu leczenia przeprowadzano co 3 miesiące.</p> <p>W momencie odcięcia danych (2.01.2019 r.), publikacja Schmid 2020:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mediana okresu obserwacji w grupie ATEZO+nabPx wynosiła 18,5 (IQR: 9,6; 22,8) miesiąca, a w grupie PBO+nabPx wynosiła 17,5 (IQR: 8,4; 22,4) miesiąca <p>W momencie odcięcia danych (14.04.2020 r.), publikacja Emens 2021:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mediana okresu obserwacji w populacji ITT wynosiła 18,8 (zakres: 8,9-34,7) miesiąca 		
Oszacowanie wielkości próby	<p>Początkowo zaplanowano zakwalifikowanie 350 pacjentów w celu oceny pierwszorzędnego punktu końcowego – czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS). Podczas trwania badania zmodyfikowano protokół (listopad 2015) i zwiększono kwalifikację do 900 chorych, w celu uwzględnienia przeżycia całkowitego (OS) jako drugiego pierwszorzędnego punktu końcowego. Oszacowano, że dla takiej liczebności populacji ITT możliwe jest osiągnięcie 95% mocy statystycznej dla PFS oraz 88% mocy dla OS.</p> <p>Ostatecznie do analizy włączono ogółem 902 chorych.</p>		
Analiza statystyczna	<p>W badaniu <i>IMpassion130</i> poziom istotności α został podzielony na PFS (0,01) oraz OS (0,04). W momencie ostatecznej analizy PFS (data odcięcia danych 17.04.2018 r.) przeprowadzona została równocześnie wstępna (<i>interim</i>) analiza OS dla populacji ITT. Analiza OS w podgrupie PD-L1 była zaplanowana po spełnieniu założonych w protokole warunków.</p> <p><u>Analiza skuteczności</u> – przeprowadzona wśród wszystkich pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji oraz w populacji pacjentów w podgrupach uwzględniających status PD-L1.</p> <p><u>Analiza bezpieczeństwa</u> – przeprowadzona wśród wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku.</p> <ul style="list-style-type: none"> w badaniu weryfikowano hipotezę wyższości (<i>superiority</i>) atezolizumabu z nab-paklitaksem nad nab-paklitaksem we wpływie na przeżycie wolne od progresji i przeżycie całkowite do oszacowania mediany PFS i OS użyto metody Kaplana-Meier'a HR (z ang. <i>hazard ratio</i>) – uzyskano przy użyciu modelu regresji Cox'a porównanie stratyfikowane pod względem obecności przerzutów w wątrobie, wcześniejszego leczenia taksoidami oraz statusu PD-L1 skuteczność analizowano w populacji ITT oraz w podgrupie ekspresją PD-L1 na komórkach guza 		
Punkty końcowe	<u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u>		

IMpassion130 (NCT02425891, publikacje: Schmid 2018, Schmid 2020; Emens 2021, Adams 2020, Rugo 2021)

- **Czas przeżycia bez progresji choroby (PFS, z ang. *progression-free survival*)** – zdefiniowany jako czas od randomizacji do pojawienia się progresji choroby lub zgonu niezależnie od przyczyny; ocena badacza
- **Przeżycie całkowite (OS, z ang. *overall survival*)** – zdefiniowane jako czas od randomizacji do zgonu niezależnie od przyczyny

Drugorzędowe punkty końcowe:

- **Odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. *objective response rate*)** – odsetek pacjentów, u których uzyskano obiektywną odpowiedź na leczenie, zdefiniowaną jako odpowiedź całkowita (CR, z ang. *complete response*), odpowiedź częściowa (PR, z ang. *partial response*), choroba stabilna (StD, z ang. *stable disease*) oraz progresja choroby (PD, z ang. *progressive disease*)
- **Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR, z ang. *duration of response*)** – ocenione zgodnie z kryteriami RECIST v1.1, zdefiniowany jako czas od pierwszego pojawienia się udokumentowanej odpowiedzi na leczenie do radiologicznej progresji choroby lub zgonu niezależnie od przyczyny
- **Punkt końcowe oceniane przez pacjenta (PROs, z ang. *patient-reported outcomes*)** – ocena stanu zdrowia i jakości życia za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30: ocena TTD (z ang. *time to deterioration*) zdefiniowanego jako minimalne istotne zmniejszenie ≥ 10 pkt. w skali EORTC QLQ-C30
- **Bezpieczeństwo** – zgodnie z kategoriami *Common Terminology Criteria for Adverse Events, v4.0 the National Cancer Institute*

Interwencja i komparatory

▪ **atezolizumab + nab-paklitaksel [ATEZO+nabPx]**

atezolizumab w dawce 840 mg *i.v.* podawany w dniu 1 i 15

nab-paklitaksel w dawce 100 mg/m² *i.v.* w ciągu 30 minut w dniach: 1, 8 i 15 co 28 dni przez co najmniej 6 cykli (jeśli brak progresji choroby)

▪ **placebo + nab-paklitaksel [PBO+nabPx]**

placebo *i.v.* w 1 i 15 dniu

nab-paklitaksel w dawce 100 mg/m² *i.v.* w ciągu 30 minut w dniach: 1, 8 i 15 co 28 dni przez co najmniej 6 cykli (jeśli brak progresji choroby)

Redukcja dawki atezolizumabu i placebo nie była dozwolona. Modyfikacja lub przerwanie leczenia nab-paklitakselem były dozwolone zgodnie z założeniami protokołu po pojawieniu się toksyczności.

Dopuszczano zastosowanie premedykacji lekami przeciwhistaminowymi po 1 cyklu atezolizumabu lub placebo. W protokole do badania *IMpassion130* zdefiniowano szczegółowo preparaty dozwolone i niedozwolone do stosowania podczas trwania badania.

Brak możliwości przejścia pacjentów z grupy placebo i nab-paklitakselu do grupy otrzymującej atezolizumab z nab-paklitakselem (ang. *cross-over*)

Populacja

Kryteria włączenia

- pisemna zgoda na udział w badaniu
- kobiety lub mężczyźni, ≥ 18 rż.
- rozpoznanie przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego, potwierdzonego histopatologicznie raka piersi potrójnie ujemnego (brak ekspresji ER, PgR oraz HER2)
- zmiany mierzalne wg RECIST v1.1 (zmiany uprzednio napromieniane uznawano za mierzalne w sytuacjach, gdy progresja choroby została udokumentowana w napromienianym miejscu)
- brak wcześniejszej chemioterapii lub systemowej terapii celowanej w miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym lub przerzutowym TNBC (z wyjątkiem radioterapii choroby przerzutowej oraz wcześniejszej chemioterapii neoadjuwantowej/adjuwantowej, pod warunkiem jej zakończenia ≥ 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania)
- możliwość zastosowania monoterapii taksoidami (brak gwałtownej progresji klinicznej, zagrażających życiu przerzutów trzewnych, konieczności szybkiego uzyskania kontroli objawów i/lub choroby)
- dostępność reprezentatywnej próbki guza dobrej jakości do oznaczenia statusu receptorowego i nadekspresji HER2 (archiwalna lub pozyskana przed rozpoczęciem leczenia) w postaci bloczku parafinowego (preferowane) lub przynajmniej 15 niebarwionych slajdów wraz z raportem patologicznym dokumentującym status ER, PgR oraz HER2/ECOG 0 lub 1
- przewidywana dalsza długość życia ≥ 12 tygodni
- odpowiednia czynność układu hematologicznego oraz narządów wewnętrznych

Tecentriq (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

IMpassion130 (NCT02425891, publikacje: Schmid 2018, Schmid 2020; Emens 2021, Adams 2020, Rugo 2021)

**Kryteria
wykluczenia**

- w przypadku kobiet w wieku rozrodczym wymagano abstynencji seksualnej lub odpowiednio skutecznej (<1% częstości niepowodzenia zabezpieczenia w ciągu roku) antykoncepcji w trakcie leczenia oraz przynajmniej 5 miesięcy po jego zakończeniu terapii atezolizumabem/placebo lub 1 miesiąc po ostatniej dawce nab-paklitakselu, którekolwiek z nich nastąpi później
 - w przypadku mężczyzn wymagano abstynencji seksualnej (stosunki heteroseksualne z partnerkami w wieku rozrodczym lub w ciąży) lub odpowiednich metod antykoncepcji, oraz powstrzymania się od donacji spermy, w okresie przynajmniej 6 miesięcy po ostatniej dawce nab-paklitakselu
 - negatywny wynik testu ciążyowego w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania (w przypadku kobiet nie będących w wieku pomenopauzalnym lub nie poddanych sterylizacji chirurgicznej)
-
- ucisk rdzenia kręgowego nieleczonej operacyjnie i/lub radioterapią lub wcześniej rozpoznany i leczony ucisk rdzenia kręgowego bez klinicznych dowodów stabilizacji choroby przez > 2 tygodnie przed randomizacją
 - nieleczonej choroba OUN (z wyjątkiem pacjentów z leczonymi, bezobjawowymi przerzutami do OUN)
 - przerzuty do opon mózgowo-rdzeniowych
 - niekontrolowany wysięk w opłucnej, osierdziu lub otrzewnej
 - niekontrolowany ból związany z nowotworem
 - hiperkalcemia niekontrolowana lub objawowa wymagająca przewlekłej terapii bisfosfonianami (> 1,5 mmol/l wapń zjonizowany, > 12 mg/dl lub skorygowany poziom wapnia > GGN)
 - inne nowotwory złośliwe w ciągu 5 lat przed randomizacją, z wyjątkiem nowotworów o zaniebdywalnym ryzyku przerzutów lub zgonu, poddanych terapii z intencją wyleczenia (np. rak *in situ* szyjki macicy, rak podstawnokomórkowy lub płaskonabłonkowy skóry)
 - ciąża lub karmienie piersią
 - istotna choroba towarzysząca wpływająca na przestrzeganie protokołu lub interpretację wyników (np. marskość wątroby, niekontrolowane drgawki lub zespół żyły głównej górnej)
 - istotne zaburzenia sercowo-naczyniowe, w tym niewydolność serca w stopniu 2 lub wyżej według kryteriów NYHA, niedokrwienie mięśnia sercowego w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją, niestabilna arytmia serca lub niestabilna dławica piersiowa
 - ciężkie zakażenie w ciągu 4 tygodni przed randomizacją (w tym również hospitalizacje związane z powikłaniami zakażeń, bakteriemii lub ciężkich zapaleń płuc)
 - przyjęcie doustnych lub dożylnych antybiotyków przed pierwszym dniem pierwszego cyklu leczenia
 - duży zabieg chirurgiczny w ciągu 28 dni przed randomizacją, lub spodziewana konieczność przeprowadzenia takiego zabiegu w trakcie trwania badania (z innego niż diagnostyczny powodu; założenie dostępu żylnego nie było traktowane jako duży zabieg chirurgiczny)
 - znana nadwrażliwość na atezolizumab i nab-paklitaxsel lub którykolwiek ze stosowanych leków lub ich składników
 - ciężka reakcja alergiczna, anafilaktyczna lub inne reakcje nadwrażliwości na białka chimeryczne, humanizowane przeciwciała lub białka fuzyjne w wywiadzie
 - alergia na produkty otrzymywane w komórkach jajnika chomika chińskiego
 - choroba autoimmunologiczna w przeszłości (np. miastenia gravis, zapalenie mięśni, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, nieswoiste zapalenie jelit, zakrzepica żylna związana z zespołem antyfosfolipidowym, ziarniniak Wegenera, zespół Sjogrena, zespół Guillain-Barrego, stwardnienie rozsiane, zapalenie naczyń lub kłębuszkowe zapalenie nerek)
 - allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych lub przeszczep narządów litych w przeszłości
 - idiopatyczne zwłóknienie płuc w przeszłości, polekowe zapalenie płuc, organizujące się zapalenie płuc (z ang. *organising pneumonia*) lub oznaki aktywnego zapalenia płuc w przesiewowym obrazowaniu TK klatki piersiowej (dopuszczalne zapalenie płuc po radioterapii)
 - dodatni wynik na obecność HIV
 - aktywne zapalenie wątroby typu B (obecny antygen HBsAg) lub C
 - aktywna gruźlica
 - otrzymanie szczepienia żywą, atenuowaną szczepionką w ciągu 4 tygodni przed randomizacją lub planowanie szczepienia w ciągu badania (pacjent musiał wyrazić zgodę na brak szczepienia żywą, atenuowaną szczepionką w ciągu 28 dni przed randomizacją, w trakcie badania oraz w okresie do 5 miesięcy po ostatniej dawce atezolizumabu/placebo)

IMpassion130 (NCT02425891, publikacje: Schmid 2018, Schmid 2020; Emens 2021, Adams 2020, Rugo 2021)

- wcześniejsza terapia inhibitorami punktów kontrolnych lub agonistami CD137, w tym przeciwciałami anty-CTLA-4, anty PD-1 lub anty PD-L1
- leczenie preparatami immunostymulującymi w ciągu ostatnich 4 tyg.
- stosowanie leków stymulujących układ odpornościowy (w tym interferony oraz IL-2) w ciągu 4 tygodni lub w okresie 5-krotnego czasu półtrwania danego stymulanta (którekolwiek krótsze) przed randomizacją
- leczenie kortykosteroidami lub inną systemową terapią immunosupresyjną (np. prednizon, deksametazon, cyklofosfamid, azatiopryna, metotreksat, talidomid, anty-TNFα) w ciągu 2 tygodni przed randomizacją lub planowana terapia immunosupresyjna w trakcie badania

Charakterystyka populacji ITT	wiek, mediana (zakres) [lata]	płeć żeńska, n (%)	rasa biała, n (%)	ECOG, n/N (%)	stadium przerzutów odległych, n/N (%)	wcześniejsze terapie, n (%)
ATEZO+nabPx, N = 451	55 (20-82)	448 (99,3)	308 (68,3)	0: 256/450 (56,9) 1: 193/450 (42,9) 2: 1/450 (0,2)	404/450 (89,8)	neoadjuwantowe/adjuwantowe: 284 (63,0) taksoidy: 231 (51,2) antracykliny: 243 (53,9)
PBO+nabPx, N = 451	56 (26-86)	450 (99,8)	301 (66,7)	0: 270/450 (60,0) 1: 179/450 (39,8) 2: 1/450 (0,2)	408/450 (90,7)	neoadjuwantowe/adjuwantowe: 286 (63,4) taksoidy: 231 (51,2) antracykliny: 243 (53,9)

Wyjściowe różnice między grupami autorzy podają, że wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne pomiędzy analizowanymi grupami chorych były zbalansowane

Przeptyw chorych	Skryning	Randomizacja	Rozpoczęcie leczenia	Przerwanie leczenia	Analiza bezpieczeństwa	Kontynuacja leczenia w momencie odcięcia danych 17.04.2018 r.
ATEZO+nabPx, n (%*)		451	445 (98,7)	381 (84,5) 402 (89,1) [@]	452 ^{§§}	246 (54,5)
PBO+nabPx, n (%*)	1235	451	445 [§] (98,7)	392 (86,9) 410 (90,9) ^β	438 (97,1)	219 (48,6)
Ogółem, n (%*)		902	890 (98,7)	–	890 (98,7)	465 (51,6)

Wyniki

Analiza skuteczności:

Oceniana podgrupa	Punkt końcowy	Źródło danych	ATEZO+nabPX (95% CI)	PBO+nabPX (95% CI)	HR (95% CI)
Populacja ITT N = 451 vs N = 451	PFS, mediana [mies.]	Schmid 2018 (odcięcie danych: 17.04.2018 r.)	7,2 (5,6; 7,5)	5,5 (5,3; 5,6)	HR = 0,80 (0,69; 0,92), z uwzgl. czynn. stratyfikacji p = 0,0025
	1-roczy PFS [%]		23,7% (19,6%; 27,9%)	17,7% (14,0%; 21,4%)	-
	PFS, mediana [mies.]	Schmid 2020 (odcięcie danych: 2.01.2019 r.)	7,2 (5,6; 7,4)	5,5 (5,3; 5,6)	HR = 0,80 (0,69; 0,92) z uwzgl. czynn. stratyfikacji, p = 0,0021
	2-letni PFS [%]		10% (7%; 13%)	6% (4%; 9%)	-

Tecentriq (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozsiaśanego potrójnie ujemnego raka piersi

IMpassion130 (NCT02425891, publikacje: Schmid 2018, Schmid 2020; Emens 2021, Adams 2020, Rugo 2021)

OS, mediana [mies.]	<i>Schmid 2018</i> (odcięcie danych: 17.04.2018 r.)	21,3 (17,3; 23,4)	17,6 (15,9; 20,0)	HR = 0,84 (0,69; 1,02) z uwzgl. czynn. stratyfikacji p = 0,08	
2-letni OS [%]		42,1% (34,3%; 49,9%)	39,7% (33,2%; 46,3%)	-	
OS, mediana [mies.]	<i>Schmid 2020</i> (odcięcie danych: 2.01.2019 r.)	21,0 (19,0; 22,6)	18,7 (16,9; 20,3)	HR = 0,86 (0,73; 1,02), z uwzgl. czynn. stratyfikacji p = 0,078	
2-letni OS [%]		42,4% (37,3; 47,4%)	38,7% (33,7%; 43,6%)	-	
OS, mediana [mies.]	<i>Emens 2021</i> (odcięcie danych: 14.04.2020 r.)	21,0 (19,0; 23,4)	18,7 (16,9; 20,8)	HR = 0,87 (0,75; 1,02) z uwzgl. czynn. stratyfikacji, p = 0,077	
3-letni OS [%]		28,1% (23,8%; 32,4%)	24,9% (20,8%; 29,0%)	-	
ORR, n (%)		252 (56,0%)	206 (45,9%)	HR = 1,52 (1,16; 1,97), p = 0,002	
CR		32 (7,1%)	7 (1,6%)	-	
PR	<i>Schmid 2018</i> (odcięcie danych: 17.04.2018 r.)	220 (48,9%)	199 (44,3%)	-	
StD		113 (25,1%)	119 (26,5%)	-	
PD		69 (15,3%)	104 (23,2%)	-	
DoR, mediana [mies.]		7,4 (6,9; 9,0)	5,6 (5,5; 6,9)	HR = 0,78 (0,63; 0,98)	
TTD, mediana (ocena HRQoL) [mies.]		8,3	8,0	HR = 0,97 (0,80; 1,18) p = 0,77	
TTD, mediana (ocena funkcji fizycznych) [mies.]	<i>Adams 2020+</i>	6,1	7,4	HR = 1,04 (0,86; 1,26) p = 0,69	
TTD, mediana (ocena funkcji roli społecznej) [mies.]		5,9	6,8	HR = 1,01 (0,83; 1,22) p = 0,93	
TTD, mediana (ocena funkcji poznawczych) [mies.]		9,0	7,5	HR = 0,93 (0,76; 1,14) p = 0,49	
Populacja ITT N = 403 vs N = 397	TTD, mediana (ocena GHS/HRQoL) [mies.]	<i>Emens 2021</i> (odcięcie danych: 14.04.2020 r.)	8,18	7,98	HR = 0,98 (0,81; 1,18) z uwzgl. czynn. stratyfikacji p = 0,8078

IMpassion130 (NCT02425891, publikacje: Schmid 2018, Schmid 2020; Emens 2021, Adams 2020, Rugo 2021)

	TTD, mediana (ocena funkcji fizycznych) [mies.]		6,11	7,39	HR = 1,05 (0,87; 1,26) z uwzgl. czynn. stratyfikacji p = 0,6194
	TTD, mediana (ocena funkcji roli społecznej) [mies.]		5,62	6,77	HR = 1,00 (0,83; 1,20) z uwzgl. czynn. stratyfikacji p = 0,9855
	TTD, mediana (ocena funkcji poznawczych) [mies.]		8,80	7,52	HR = 0,90 (0,75; 1,10) z uwzgl. czynn. stratyfikacji p = 0,3083
Populacja PD-L1(+) N = 185 vs N = 184	PFS, mediana [mies.]	Schmid 2018 (odcięcie danych: 17.04.2018 r.)	7,5 (6,7; 9,2)	5,0 (3,8; 5,6)	HR = 0,62 (0,49; 0,78), z uwzgl. czynn. stratyfikacji p < 0,001
	1-roczy PFS [%]		29,1% (22,2%; 36,1%)	16,4% (10,8%; 22,0%)	-
	PFS, mediana [mies.]	Schmid 2020 (odcięcie danych: 2.01.2019 r.)	7,5 (6,7; 9,2)	5,3 (3,8; 5,6)	HR = 0,63 (0,50; 0,80) z uwzgl. czynn. stratyfikacji p < 0,0001
	1-roczy PFS [%]		30,3% (23,5%; 37,2%)	17,3% (11,7% vs 22,9%)	-
	2-letni PFS [%]		12,4% (6,5%; 18,3%)	7,4% (2,8%; 12,0%)	-
	PFS, mediana [mies.]	Emens 2021 (odcięcie danych: 14.04.2020 r.)	7,5 (6,7; 9,2)	5,3 (3,8; 5,6)	HR = 0,63 (0,50; 0,79) z uwzgl. czynn. stratyfikacji
	OS, mediana [mies.]	Schmid 2018 (odcięcie danych: 17.04.2018 r.)	25,0 (22,6; NO)	15,5 (13,1; 19,4)	HR = 0,62 (0,45; 0,86) z uwzgl. czynn. stratyfikacji
	2-letni OS [%]		53,5% (42,3%; 64,6%)	36,6% (26,4%; 46,7%)	-
	OS, mediana [mies.]	Schmid 2020 (odcięcie danych: 2.01.2019 r.)	25,0 (19,5; 30,7)	18,0 (13,6; 20,1)	HR = 0,71 (0,54; 0,94)
	2-letni OS [%]		50,7% (42,9%; 58,5%)	36,9% (29,0%; 44,9%)	-
	OS, mediana [mies.]	Emens 2021 (odcięcie danych: 14.04.2020 r.)	25,4 (19,6; 30,7)	17,9 (13,6; 20,3)	HR = 0,67 (0,53; 0,86) z uwzgl. czynn. stratyfikacji
	3-letni OS [%]		35,8% (28,8%; 42,9)	22,2% (15,9%; 28,5%)	-
	ORR, n (%)	Schmid 2020 (odcięcie danych: 2.01.2019 r.)	109 (58,9%)	78 (42,6%)	HR = 1,96 (1,29; 2,98), p = 0,002
CR		19 (10,3%)	2 (1,1%)	-	

Tecentriq (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozsiaśnego potrójnie ujemnego raka piersi

IMpassion130 (NCT02425891, publikacje: Schmid 2018, Schmid 2020; Emens 2021, Adams 2020, Rugo 2021)

	PR		90 (48,6%)	76 (41,5%)	-
	StD		38 (20,5%)	49 (26,8%)	-
	PD		31 (16,8%)	46 (25,1%)	-
	DoR, mediana [mies.]		8,5 (7,3; 9,7%)	5,5 (3,7; 7,1%)	HR = 0,60 (0,43; 0,86)
Populacja PD-L1(+) N = 164 vs N = 158	TTD, mediana (HRQoL) [mies.]	<i>Adams 2020+</i>	8,2	6,4	HR = 0,94 (0,69; 1,28) p = 0,71
	TTD, mediana (funkcjonowanie fizyczne) [mies.]		6,0	7,4	HR = 1,02 (0,76; 1,37) p = 0,91
	TTD, mediana (rola społeczna) [mies.]		6,8	4,9	HR = 0,77 (0,57; 1,04) p = 0,09
	TTD, mediana (funkcje poznawcze) [mies.]		7,9	7,3	HR = 0,95 (0,69; 1,29) p = 0,73
Populacja PD-L1(+) N = 167 vs N = 160	TTD, mediana (ocena GHS/HRQoL) [mies.]	<i>Emens 2021 (odcięcie danych: 14.04.2020 r.)</i>	7,56	6,41	HR = 0,98 (0,73; 1,31) ze stratyfikacją p = 0,8879
	TTD, mediana (funkcjonowanie fizyczne) [mies.]		6,01	7,39	HR = 1,01 (0,76; 1,34) ze stratyfikacją p = 0,9391
	TTD, mediana (rola społeczna) [mies.]		6,51	4,86	HR = 0,80 (0,60; 1,06) ze stratyfikacją p = 0,1203
	TTD, mediana (funkcje poznawcze) [mies.]		7,66	6,80	HR = 0,89 (0,66; 1,20) ze stratyfikacją p = 0,4524
Populacja CPS ≥1 N = 497 (80,9%) (test 22C3)	PFS, mediana [mies.]	<i>Rugo 2021 (odcięcie danych: 2.01.2019 r.)</i>	7,5	5,4	HR = 0,68 (0,56; 0,82)
	OS, mediana [mies.]		21,6	19,2	HR = 0,78 (0,62; 0,99)
Populacja CPS ≥10 N = 325 (52,9%) (test 22C3)	PFS, mediana [mies.]		7,5	5,5	HR = 0,71 (0,56; 0,91)
	OS mediana [mies.]		22,0	18,7	HR = 0,77 (0,57; 1,03)

Analiza bezpieczeństwa:

 Zaprezentowano dane z najdłuższego okresu obserwacji – dane dla odcięcia danych 14.04.2020 r., publ. *Emens 2021*

AEs	ATEZO+nabPx, N = 460	PBO+nabPx, N = 430
AEs ogółem	457 (99,3%)	421 (97,9%)
AEs 3 lub 4 stopnia	233 (50,7%)	183 (42,6%)
AEs 5 stopnia (zgon)	6 (1,3%)	3 (0,7%)
SAEs	110 (23,9%)	80 (18,6%)
AEs prowadzące do zakończenia leczenia ogółem	88 (19,1%)	36(8,4%)
AEs prowadzące do zakończenia leczenia ATEZO lub PBO	37 (8,0%)	4 (0,9%)

Tecentriq (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

IMpassion130 (NCT02425891, publikacje: Schmid 2018, Schmid 2020; Emens 2021, Adams 2020, Rugo 2021)

AEs prowadzące do zakończenia leczenia nabPx	85 (18,5%)	36 (8,4%)
TRAEs	444 (96,5%)	403 (93,7%)
TRAEs 3 lub 4 st.	191 (41,5%)	129 (30,0%)
TRAEs 5 st. ^	2 (0,4%)	1 (0,2%)
TR SAEs	58 (12,6%)	31 (7,2%)
AESi	270 (58,7%)	179 (41,6%)
AESi 3 lub 4 st.	39 (8,5%)	20 (4,7%)
AESi 5 st.	1 (0,2%)	1 (0,2%)
AESi prowadzące do zakończenia leczenia ATEZO lub PBO	11 (2,4%)	2 (0,5%)
Konieczność leczenia systemowego GKS ≤30 dni od wystąpienia AEs	73 (15,9%)	30 (7,0%)

Poszczególne AEs	ATEZO+nabPx, N = 460			PBO+nabPx, N = 430		
	ogółem	3 st.	4 st.	ogółem	3 st.	4 st.
Jakiegokolwiek AEs	457 (99,3%)	204 (44,3%)	26 (5,7%)	421 (97,9%)	151 (35,1%)	30 (7,0%)
Łysienie	263 (57,2%)	2 (0,4%)	0 (0,0%)	247 (57,4%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)
Zmęczenie	216 (47,0%)	18 (3,9%)	0 (0,0%)	194 (45,1%)	15 (3,5%)	0 (0,0%)
Nudności	215 (46,7%)	5 (1,1%)	0 (0,0%)	165 (38,4%)	8 (1,9%)	0 (0,0%)
Biegunka	151 (32,8%)	8 (1,7%)	0 (0,0%)	149 (34,7%)	9 (2,1%)	0 (0,0%)
Niedokrwistość	130 (28,3%)	16 (3,5%)	0 (0,0%)	116 (27,0%)	12 (2,8%)	0 (0,0%)
Kaszel	126 (27,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	80 (18,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Zaparcia	117 (25,4%)	3 (0,7%)	0 (0,0%)	108 (25,1%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)
Ból głowy	116 (25,2%)	3 (0,7%)	0 (0,0%)	93 (21,6%)	4 (0,9%)	0 (0,0%)
Neutropenia	102 (22,2%)	29 (6,3%)	10 (2,2%)	65 (15,1%)	22 (5,1%)	13 (3,0%)
Neuropatia obwodowa	100 (21,7%)	26 (5,7%)	0 (0,0%)	97 (22,6%)	12 (2,8%)	0 (0,0%)
Gorączka	93 (20,2%)	3 (0,7%)	0 (0,0%)	46 (10,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Wymioty	92 (20,2%)	5 (1,1%)	0 (0,0%)	75 (17,4%)	5 (1,2%)	0 (0,0%)
Zmniejszony apetyt	92 (20,2%)	3 (0,7%)	0 (0,0%)	80 (18,6%)	3 (0,7%)	0 (0,0%)
Ból stawów	89 (19,3%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	70 (16,3%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)
Wysypka	84 (18,3%)	2 (0,4%)	0 (0,0%)	71 (16,5%)	2 (0,5%)	0 (0,0%)
Obwodowa neuropatia czuciowa	75 (16,3%)	9 (2,0%)	0 (0,0%)	52 (12,1%)	8 (1,9%)	0 (0,0%)
Duszność	75 (16,3%)	3 (0,7%)	0 (0,0%)	62 (14,4%)	3 (0,7%)	0 (0,0%)
Ból pleców	74 (16,1%)	6 (1,3%)	0 (0,0%)	58 (13,5%)	2 (0,5%)	0 (0,0%)
Obrzęk obwodowy	73 (15,9%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	68 (15,8%)	6 (1,4%)	0 (0,0%)
Świąd	73 (15,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	45 (10,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Bóle mięśniowe	71 (15,4%)	2 (0,4%)	0 (0,0%)	67 (15,6%)	3 (0,7%)	0 (0,0%)
Zawroty głowy	69 (15,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	43 (10,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Niedoczynność tarczycy	66 (14,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	15 (3,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Zakażenie dróg moczowych	60 (13,0%)	4 (0,9%)	0 (0,0%)	43 (10,0%)	3 (0,7%)	0 (0,0%)
Astenia	60 (13,0%)	3 (0,7%)	0 (0,0%)	51 (11,9%)	5 (1,2%)	0 (0,0%)
Zmniejszona liczba neutrofilii	57 (12,4%)	17 (3,7%)	5 (1,1%)	49 (11,4%)	13 (3,0%)	3 (0,7%)
Zakażenie dróg moczowych	55 (12,0%)	5 (1,1%)	0 (0,0%)	38 (8,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Ból kończyn	55 (12,0%)	2 (0,4%)	0 (0,0%)	42 (9,8%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)
Zwiększona aktywność ALT	54 (11,7%)	10 (2,2%)	0 (0,0%)	38 (8,8%)	5 (1,2%)	0 (0,0%)
Bezsenność	54 (11,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	52 (12,1%)	3 (0,7%)	0 (0,0%)
Ból brzucha	53 (11,5%)	2 (0,4%)	0 (0,0%)	53 (12,3%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)

Tecentriq (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

IMpassion130 (NCT02425891, publikacje: Schmid 2018, Schmid 2020; Emens 2021, Adams 2020, Rugo 2021)

Zaburzenia smaku	52 (11,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	44 (10,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Zapalenie nosogardzieli	52 (11,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	36 (8,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Zwiększona aktywność AST	50 (10,9%)	8 (1,7%)	1 (0,2%)	42 (9,8%)	8 (1,9%)	1 (0,2%)
Zapalenie jamy ustnej	49 (10,7%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	21 (4,9%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)
Zapalenie płuc (<i>pneumonia</i>)	32 (7,0%)	12 (2,6%)	0 (0,0%)	10 (2,3%)	3 (0,7%)	0 (0,0%)
Hipokaliemia	30 (6,5%)	7 (1,5%)	4 (0,9%)	10 (2,3%)	4 (0,9%)	0 (0,0%)
Nadciśnienie tętnicze	25 (5,4%)	5 (1,1%)	0 (0,0%)	23 (5,3%)	8 (1,9%)	1 (0,2%)

Uwagi

- analiza pierwotna (*Schmid 2018*) – data odcięcia danych: 17.04.2018 r., ostateczna analiza dla PFS stanowi wstępną analizę dla OS (*interim*); koniec badania zaplanowano po około 53 miesiącach od rozpoczęcia badania;
- ramy czasowe badania: kwalifikacja pacjentów od czerwca 2015 r. do maja 2017 r.
- randomizacja blokowa w stosunku 1:1 z wykorzystaniem IVRS, czynniki stratyfikacyjne to: obecność przerzutów w wątrobie, wcześniejsze leczenie taksoidami oraz status PD-L1
- podwójne zaślepienie
- zmiana interwencji pomiędzy grupami (*cross-over*): niedozwolona
- zaktualizowane wyniki: druga analiza *interim* dla OS – odcięcie danych (2.01.2019 r.), publ. *Schmid 2020*; analiza końcowa OS i oceny bezpieczeństwa – odcięcie danych (14.04.2020 r.), publ. *Emens 2021*; wyniki dotyczące PROs: publ. *Adams 2020* i publ. *Emens 2021*, a także analizę post-hoc (analizę klinicznej użyteczności) testu 22C3 w podgrupie pacjentów CPS ≥ 1 i w podgrupie pacjentów CPS ≥ 10 , publ. *Rugo 2021*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ zgony związane z leczeniem: 2 zgony w grupie ATEZO-nabPx: autoimmunologiczne zapalenie wątroby oraz wstrząs septyczny u każdego pacjenta; jeden zgon w grupie PBO+nabPx z powodu niewydolności wątroby;

& ocena dla liczebności populacji: ATEZO+nabPx N = 450, PBO+nabPx N = 449;

&& ocena dla liczebności populacji: ATEZO+nabPx N = 185, PBO+nabPx N = 183;

\$ 7 pacjentów przyporządkowanych do grupy PBO+nabPx otrzymało 1 dawkę atezolizumabu;

\$\$ 6 pacjentów z każdego ramienia badania nie otrzymało leczenia, 7 pacjentów z PBO+nabPx omyłkowo otrzymało atezolizumab i zostało uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa dla ATEZO+nabPx – dane z suplementu do publikacji *Schmid 2018*;

@ przerwanie leczenia odpowiednio atezolizumabem i nab-paklitakselem;

β przerwanie leczenia odpowiednio placebo i nab-paklitakselem;

+ pacjenci wypełniali kwestionariusz ankiety w pierwszym dniu każdego cyklu, na końcu leczenia (*end of treatment*) oraz co 4 tyg. podczas 1 roku okresu obserwacji.

14.11.2 Pembrolizumab

Tabela 93. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania KEYNOTE-355

KEYNOTE-355 (NCT02819518, publikacja: Cortes 2020, EPAR Keytruda 2021)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy, z równoległą grupą kontrolną		
Zaślepienie	Podwójne		
Skala Jadad	5/5 (R2;B2;W1)	Klasyfikacja AOTMIT	IIA
Liczba ośrodków	209 w 29 krajach (w tym 8 w Polsce)	Sponsor	Merck Sharp & Dohme Corp, a subsidiary of Merck & Co, Inc.
Okres obserwacji	W momencie drugiej analizy <i>interim</i> (odcięcie danych 11 grudzień 2019 r.) mediana okresu obserwacji wynosiła: w grupie PEMBRO+CHT 25,9 (IQR: 22,8; 29,9) miesięcy, natomiast w grupie PBO+CHT 26,3 (IQR: 22,7; 29,7) miesięcy.		
Oszacowanie wielkości próby	Wielkość populacji obliczono na 828 pacjentów. Moc statystyczna badania wynosiła 86% dla analizy PFS u pacjentów z CPS ≥ 10 .		
Analiza statystyczna	<ul style="list-style-type: none"> Ocena skuteczności w populacji ITT, ocena bezpieczeństwa w populacji pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku. Analiza OS, PFS i DoR w każdej podgrupie przy użyciu nieparametrycznej metody Kaplana-Meiera. Analiza hipotezy pierwotnej (<i>primary hypotheses</i>) dotyczącej PFS i OS przy użyciu stratyfikowanego testu log-rank, HR i 95% CI oszacowane za pomocą stratyfikowanego modelu proporcjonalnych hazardów Coxa. Analiza dotycząca PFS w podgrupach, HR i 95% CI oszacowane za pomocą niestratyfikowanego modelu proporcjonalnych hazardów Coxa. Główny punkt końcowy PFS – analiza hierarchiczna: najpierw w podgrupie pacjentów z CPS ≥ 10 ($\alpha = 0,00411$ dla drugiej analizy <i>interim</i>), następnie w podgrupie pacjentów z CPS ≥ 1 ($\alpha = 0,00111$ dla drugiej analizy <i>interim</i>), a następnie w populacji ITT ($\alpha = 0,00111$ dla drugiej analizy <i>interim</i>). 		
Punkty końcowe	Główne punkty końcowe:		
	<ul style="list-style-type: none"> Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. <i>Progression-free survival</i>), według kryteriów RECIST wersja 1.1., w ocenie centralnej – w populacji pacjentów: CPS ≥ 10, CPS ≥ 1 i ITT Przeżycie całkowite (OS, z ang. <i>Overall survival</i>) – w populacji pacjentów: CPS ≥ 10, CPS ≥ 1 i ITT 		
	Drugorzędowe punkty końcowe:		
	<ul style="list-style-type: none"> Objektywna odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. <i>Objective response rate</i>), według kryteriów RECIST wersja 1.1., w ocenie centralnej – w populacji pacjentów: CPS ≥ 10, CPS ≥ 1 i ITT Czas trwania odpowiedzi (DOR, z ang. <i>Duration of response</i>) według kryteriów RECIST wersja 1.1., w ocenie centralnej – w populacji pacjentów: CPS ≥ 10, CPS ≥ 1 i ITT Kontrola choroby (DCR, z ang. <i>Disease control rate</i>), według kryteriów RECIST wersja 1.1., w ocenie centralnej – w populacji pacjentów: CPS ≥ 10, CPS ≥ 1 i ITT Ocena bezpieczeństwa – do 30 dni po zakończeniu leczenia (90 dni w przypadku SAEs) 		
Interwencja i komparatory			
	<ul style="list-style-type: none"> Interwencja: Pembrolizumab (PEMBRO)+chemioterapia (CHT): <ul style="list-style-type: none"> PEMBRO, IV podawany w dawce 200 mg, co 3 tyg. Jedna z trzech dopuszczonych chemioterapii (na podstawie decyzji badacza): <ul style="list-style-type: none"> nab-paklitaksel (nabPx), IV podawany w dawce 100 mg/m² p.c., na początku w dniach 1, 8 i 15, potem co 28 dni paklitaksel (Px), IV podawany w dawce 90 mg/m² pc. na początku w dniach 1, 8, 15, potem co 28 dni 		

Tecentriq (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozsiaśanego potrójnie ujemnego raka piersi

KEYNOTE-355 (NCT02819518, publikacja: Cortes 2020, EPAR Keytruda 2021)

– gemcytabina (GEM) IV podawana w dawce 1000 mg/m² + karboplatyna (KAR) IV (AUC = 2), podawana na początku w dniach 1 i 8, potem co 21 dni

▪ **Komparator: Placebo (PBO)+chemioterapia (CHT)**

- PBO zawierało sól fizjologiczną podawaną IV
- CHT, podawana tak samo jak w interwencji

Maksymalna liczba podań PEMBRO lub PBO – 35, podawanie CHT mogło być kontynuowane na podstawie decyzji badacza.

Wcześniejsze zakończenie leczenia w przypadku potwierdzenia progresji choroby, wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności, wycofania zgody na udział w badaniu lub na podstawie decyzji lekarza.

Crossover nie był dozwolony pomiędzy badanymi grupami

Populacja	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wiek ≥ 18 lat ▪ Miejscowo nawrotowy nieoperacyjny rak piersi wcześniej nieleczony chemioterapią, bez możliwości wyleczenia lub przerzutowy rak piersi wcześniej nieleczony chemioterapią ▪ Diagnoza potrójnie ujemnego raka piersi (TNBC) zgodnie z definicją wytycznych ASCO/CAP ▪ ≥ 1 mierzalna zmiana wg RECIST 1.1. w ocenie badacza (zmiany uprzednio napromieniane uznawano za mierzalne w sytuacjach, gdy progresja choroby została udokumentowana w napromienianym miejscu) ▪ Dostarczenie nowo uzyskanej próbki guza z miejscowo nawrotowej, nieoperacyjnej lub przerzutowej zmiany w celu potwierdzenia TNBC i ekspresji PD-L1 za pomocą immunohistochemii w centralnym laboratorium (w przypadku braku możliwości przeprowadzenia nowej biopsji guza, dopuszczono wykorzystanie archiwalnej próbki guza za zgodą sponsora badania) ▪ ECOG 0-1 ▪ Prawidłowa czynność narządów w ciągu 10 dni przed rozpoczęciem badania <ul style="list-style-type: none"> ○ Parametry hematologiczne: <ul style="list-style-type: none"> – ANC $\geq 1500/\mu\text{l}$ – Płytki krwi $\geq 100000/\mu\text{l}$ – Hemoglobina $\geq 9,0$ g/dl lub $\geq 5,6$ mmol/l ○ Parametry nerek: <ul style="list-style-type: none"> – Kreatynina $\leq 1,5 \times$ GGN lub klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min u osób z poziomem kreatyniny $> 1,5 \times$ GGN ○ Parametry wątrobowe: <ul style="list-style-type: none"> – bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times$ GGN lub bilirubina bezpośrednia \leq GGN u osób z całkowitą – AST, ALT $\leq 2,5 \times$ GGN ($\leq 5 \times$ GGN u osób z przerzutami do wątroby) – Albumina $\geq 3,0$ g/dl ○ Czynniki krzepnięcia: <ul style="list-style-type: none"> – INR lub PT i aPTT $\leq 1,5 \times$ GGN – kryterium dotyczy wyłącznie pacjentów, którzy nie otrzymują leczenia przeciwkrzepliwego; u pozostałych wartości powinny być utrzymywane na stałym poziomie ▪ Dopuszczono chorych na TNBC z przerzutami <i>de novo</i> ▪ Zakończenie leczenia raka piersi w stadium I-III, okres ≥ 6 miesięcy od zakończenia terapii z intencją wyleczenia (np. data operacji pierwotnego guza piersi lub data podania ostatniej dawki chemioterapii adiuwantowej, w tym kapecytabiną, – w zależności co wystąpiło później) a pierwszym potwierdzonym (biopsją lub badaniem radiologicznym) miejscowym lub odległym nawrotem choroby (nie dotyczy to adiuwantowej radioterapii)

KEYNOTE-355 (NCT02819518, publikacja: Cortes 2020, EPAR Keytruda 2021)

Kryteria
wykluczenia

- Pacjentki otrzymujące wcześniej taksan, gemcytabinę lub pochodne platyny w schemacie neoadjuwantowym lub adjuwantowym mogły otrzymywać taką samą chemioterapię (taksan lub gemcytabinę+karboplatinę), jeżeli od zakończenia terapii z intencją wyleczenia, a pierwszym potwierdzonym miejscowym lub odległym nawrotem choroby minęło ≥ 12 miesięcy
- Leczenie neo- lub adjuwantowe antracykliną, jeśli stosowano leczenie ogólnoustrojowe w ramach terapii neo- lub adjuwantowej, chyba że wystąpiły przeciwwskazania do podawania antracykliny lub w opinii lekarza prowadzącego nie została uznana za najlepszą opcję dla pacjenta
- Oczekiwana długość życia ≥ 12 tygodni od randomizacji
- Leczenie lekiem będącym w fazie badań w ciągu 4 tyg. przed randomizacją
- Wcześniejsza terapia skierowana na PD-1, PD-L1, PD-L2 lub inny koinhibitor receptora komórek T
- Brak powrotu do zdrowia (do nasilenia ≤ 1 stopnia lub wartości wyjściowej) z powodu AEs wynikających z wcześniejszych terapii
- Wystąpienie neuropatii o nasileniu ≥ 2 stopnia
- Aktywna choroba autoimmunologiczna wymagająca leczenia systemowego w ciągu poprzednich 2 lat
- Rozpoznanie niedoboru odporności lub terapia immunosupresyjna w ciągu poprzedniego tygodnia
- Aktywne przerzuty do OUN lub nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (dopuszczono pacjentów z wcześniej leczonymi stabilnymi przerzutami do mózgu)
- Niezakaźne zapalenie płuc wymagające podawania GKS w wywiadzie lub aktualne objawy zapalenia płuc
- Zakażenie HIV w wywiadzie
- Śródmiąższowa choroba płuc w wywiadzie
- Aktywna gruźlica
- Aktywne WZW typu B lub WZW typu C
- Zastoinowa niewydolność serca klasy II-IV lub zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją
- Jakiegokolwiek aktywne zakażenie wymagające leczenia systemowego

Charakterystyka populacji	Mediana				CHT podawana w trakcie badania, n (%)
	wieku (IQR) [lata]	Status ECOG, n (%)	Status menopauzy, n (%)	Status choroby, n (%)	
PEMBRO +CHT (N = 220)	52 (44; 62)	▪ 0: 134 (60,9%)	▪ przed: 74 (33,6%)	▪ Przerzuty, de novo: 68 (30,9%)	▪ nabPx: 63 (28,6%) ▪ Px: 33 (15,0%) ▪ GEM+KAR: 124 (56,4%)
		▪ 1: 86 (39,1%)	▪ po: 146 (66,4%)	▪ Przerzuty, choroba nawrotowa: 144 (65,5%)	
CPS ≥ 10	52 (44; 62)	▪ 2: 0 (0,0%)	▪ bd.: 0 (0,0%)	▪ Choroba miejscowo nawrotowa, nieoperacyjna: 7 (3,2%)	▪ Px: 33 (15,0%) ▪ GEM+KAR: 124 (56,4%)
		▪ bd.: 0 (0,0%)		▪ bd.: 1 (0,5%)	
PBO+CHT (N = 103)	55 (43; 63)	▪ 0: 62 (60,2%)	▪ przed: 34 (33,0%)	▪ Przerzuty, de novo: 35 (34,0%)	▪ nabPx: 36 (35,0%) ▪ Px: 11 (10,7%) ▪ GEM+KAR: 56 (54,4%)
		▪ 1: 41 (39,8%)	▪ po: 69 (67,0%)	▪ Przerzuty, choroba nawrotowa: 62 (60,2%)	
CPS ≥ 1	52 (43; 62)	▪ 2: 0 (0,0%)	▪ bd: 0 (0,0%)	▪ Choroba miejscowo nawrotowa, nieoperacyjna: 6 (5,8%)	▪ Px: 11 (10,7%) ▪ GEM+KAR: 56 (54,4%)
		▪ bd.: 0 (0,0%)		▪ bd.: 0 (0,0%)	
PEMBRO +CHT (N = 425)	52 (43; 62)	▪ 0: 253 (59,5%)	▪ przed: 146 (34,4%)	▪ Przerzuty, de novo: 135 (31,8%)	▪ nabPx: 130 (30,6%) ▪ Px: 62 (14,6%)
		▪ 1: 171 (40,2%)	▪ po: 278 (65,4%)	▪ Przerzuty, choroba nawrotowa: 274 (64,5%)	
CPS ≥ 1	52 (43; 62)	▪ 2: 0 (0,0%)	▪ bd: 1 (0,2%)		▪ Px: 62 (14,6%)

Tecentriq (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

KEYNOTE-355 (NCT02819518, publikacja: Cortes 2020, EPAR Keytruda 2021)

		▪ bd.: 1 (0,2%)		▪ Choroba miejscowo nawrotowa, nieoperacyjna: 13 (3,1%)	▪ GEM+KAR: 233 (54,8%)
				▪ bd.: 3 (0,7%)	
PBO+CHT (N = 211)	52	▪ 0: 134 (63,5%)	▪ przed: 76 (36,0%)	▪ Przerzuty, de novo: 65 (30,8%)	▪ nabPx: 74 (35,1%)
	(43; 63)	▪ 1: 77 (36,5%)	▪ po: 135 (64,0%)	▪ Przerzuty, choroba nawrotowa: 135 (64,0%)	▪ Px: 22 (10,4%)
		▪ 2: 0 (0,0%)	▪ bd: 0 (0,0%)	▪ Choroba miejscowo nawrotowa, nieoperacyjna: 11 (5,2%)	▪ GEM+KAR: 115 (54,5%)
		▪ bd.: 0 (0,0%)		▪ bd.: 0 (0,0%)	
PEMBRO +CHT (N = 566)	53	▪ 0: 332 (58,7%)	▪ przed: 178 (31,4%)	▪ Przerzuty, de novo: 167 (29,5%)	▪ nabPx: 173 (30,6%)
	(44; 63)	▪ 1: 232 (41,0%)	▪ po: 387 (68,4%)	▪ Przerzuty, choroba nawrotowa: 383 (67,7%)	▪ Px: 82 (14,5%)
		▪ 2: 1 (0,2%)	▪ bd: 1 (0,2%)	▪ Choroba miejscowo nawrotowa, nieoperacyjna: 13 (2,3%)	▪ GEM+KAR: 311 (54,9%)
		▪ bd.: 1 (0,2%)		▪ bd.: 3 (0,5%)	
PBO+CHT (N = 281)	53	▪ 0: 173 (61,6%)	▪ przed: 92 (32,7%)	▪ Przerzuty, de novo: 84 (29,9%)	▪ nabPx: 95 (33,8%)
	(43; 63)	▪ 1: 108 (38,4%)	▪ po: 189 (67,3%)	▪ Przerzuty, choroba nawrotowa: 185 (65,8%)	▪ Px: 32 (11,4%)
		▪ 2: 0 (0,0%)	▪ bd: 0 (0,0%)	▪ Choroba miejscowo nawrotowa, nieoperacyjna: 12 (4,3%)	▪ GEM+KAR: 154 (54,8%)
		▪ bd.: 0 (0,0%)		▪ bd.: 0 (0,0%)	

ITT

Wyjściowe różnice między grupami

Wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne były dobrze zbalansowane między grupami

Przeływ chorych	Skryning	Randomizacja	Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia, n (%)	Otrzymanie zaplanowanego leczenia, n (%)	Zakończenie leczenia, n (%)	Ukończenie leczenia [^] , n (%)	Kontynuacja leczenia, n (%)	Włączenie do analizy ITT
CPS ≥10 (N = 220)			1 (0,5%)	219 (99,5%)	190 (86,4%)	14 (6,4%)	15 (6,8%)	220 (100,0%)
PEMBRO +CHT (N = 566)		566	4 (0,9%)	421 (99,1%)	379 (89,2%)	16 (3,8%)	26 (6,1%)	425 (100,0%)
	ITT (N = 566)		4 (0,7%)	562 (99,3%)	513 (90,6%)	16 (2,8%)	33 (5,8%)	566 (100,0%)
PBO+CHT (N = 211)	1372		bd.	103 (100,0%)	95 (92,2%)	2 (1,9%)	6 (5,8%)	103 (100,0%)
	ITT (N = 281)		bd.	211 (100,0%)	200 (94,8%)	4 (1,9%)	7 (3,8%)	211 (100,0%)
Ogółem		847						

Wyniki

Analiza skuteczności, PEMBRO+CHT vs PBO+CHT (N = 566 vs N = 281):

Tecentriq (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

KEYNOTE-355 (NCT02819518, publikacja: Cortes 2020, EPAR Keytruda 2021)

Punkt końcowy	PEMBRO+CHT (95% CI^^)	PBO+CHT (95% CI^^)	HR (95% CI), p	
Podgrupa pacjentów CPS ≥10; N = 220 vs N = 103				
PFS, mediana [miesiące]	9,7 (7,6; 11,3)	5,6 (5,3; 7,5)	HR = 0,65 (0,49; 0,86), p = 0,0012 (test jednostronny)	
6-miesięczny PFS [%]	65,0% (58,1%; 71,2%)	46,9% (36,5%; 56,6%)	-	
12-miesięczny PFS [%]	39,1% (32,0%; 46,0%)	23,0% (14,7%; 32,3%)	-	
OS, mediana [miesiące]^^^	23,0 (18,8; 27,5)	16,1 (12,6; 18,8)	HR=0,69 (0,51; 0,93), p = 0,0066+	
Czas do pogorszenia jakości życia według EORTC QLQ-C30 GHS (TTD), mediana [miesiące]	6,4 (3,8; 9,3)	5,6 (3,7; 14,3)	HR = 0,99 (0,70; 1,39), p = 0,4834	
Podgrupa pacjentów CPS ≥1; N = 425 vs N = 211				
PFS, mediana [miesiące]	7,6 (6,6; 8,0)	5,6 (5,4; 7,4)	HR = 0,74 (0,61; 0,90), p = 0,0014++ (test jednostronny)	
6-miesięczny PFS [%]	56,4%	46,6%	-	
12-miesięczny PFS [%]	31,7%	19,4%	-	
OS, mediana [miesiące]^^^	17,6 (15,5; 19,5)	16,0 (12,8; 17,4)	HR = 0,82 (0,68; 1,00), p = 0,0263+++	
Populacja ITT; N = 566 vs N = 281				
PFS, mediana [miesiące]	7,5 (6,3; 7,7)	5,6 (5,4; 7,3)	HR = 0,82 (0,69; 0,97), p = 0,0112^^	
6-miesięczny PFS [%]	55,4%	47,8%	-	
12-miesięczny PFS [%]	29,8%	20,9%	-	
OS, mediana [miesiące]^^^	17,2 (15,3; 19,0)	15,5 (13,9; 17,2)	HR = 0,87 (0,73; 1,03), p=0,0579	
Analiza bezpieczeństwa, PEMBRO+CHT vs PBO+CHT (N = 562 vs N = 281)				
Zgłoszone zdarzenia niepożądane				
Zdarzenie niepożądane	PEMBRO+CHT, n (%)	PBO+CHT, n (%)	PEMBRO+CHT, n (%)	
			Jakikolwiek stopień nasilenia	≥3 stopnia nasilenia
Jakiegokolwiek TEAEs	554 (98,6%)	276 (98,2%)	438 (77,9%)	207 (73,7%)
TRAEs, ogółem	541 (96,3%)	267 (95,0%)	383 (68,1%)	188 (66,9%)
Niedokrwistość	275 (48,9%)	129 (45,9%)	92 (16,4%)	41 (14,6%)
Neutropenia	231 (41,1%)	107 (38,1%)	167 (29,7%)	84 (29,9%)
Nudności	221 (39,3%)	115 (40,9%)	9 (1,6%)	4 (1,4%)
Łysienie	186 (33,1%)	94 (33,5%)	5 (0,9%)	3 (1,1%)
Zmęczenie	160 (28,5%)	83 (29,5%)	16 (2,8%)	7 (2,5%)
Zmniejszenie liczby neutrofilów	125 (22,2%)	74 (26,3%)	98 (17,4%)	57 (20,3%)
Zwiększona aktywność ALT	115 (20,5%)	46 (16,4%)	33 (5,9%)	13 (4,6%)

KEYNOTE-355 (NCT02819518, publikacja: Cortes 2020, EPAR Keytruda 2021)

AEs o podłożu immunologicznym, ogółem	144 (25,6%)	17 (6,0%)	29 (5,2%)	0 (0,0%)
Niedoczynność tarczycy	87 (15,5%)	9 (3,2%)	2 (0,4%)	0 (0,0%)
Nadczynność tarczycy	27 (4,8%)	3 (1,1%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)
Zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>)	14 (2,5%)	0 (0,0%)	6 (1,1%)	0 (0,0%)
Zapalenie okrężnicy	10 (1,8%)	4 (1,4%)	2 (0,4%)	0 (0,0%)
Poważne (<i>severe</i>) reakcje skórne	10 (1,8%)	1 (0,4%)	10 (1,8%)	0 (0,0%)

Uwagi

- Badanie składało się z 2 etapów: w niniejszej tabeli przedstawiono dane dla 2 etapu badania – badanie fazy III
- Randomizacja w stosunku 2:1 PEMBRO+CHT vs PBO+CHT, bloki permutacyjne – wielkość bloków 6; przy użyciu IVRS i IWRS; stratyfikacja względem: podawanej w trakcie badania CHT (taksan vs gemcytabina+karboplatyna), ekspresji PD-L1 na początku badania (CPS ≥ 1 vs CPS < 1) oraz wcześniejszego leczenia tą samą klasą CHT w schemacie niedawuntowym lub adiuwantowym (tak vs nie)
- Badanie było podwójnie zaślepienie (PEMBRO vs CHT), przy czym schemat podawanej CHT nie był poddany zaślepieniu (*open-label*) – pacjenci, badacze, sponsor oraz personel medyczny (z wyjątkiem farmaceutów) nie byli świadomi stosowanej interwencji. Niezaślepieni farmaceuci przygotowywali identycznie zapakowane gotowe do użycia wlewy PEMBRO i PBO (sól fizjologiczna). Dodatkowo badacze, pacjenci, sponsor oraz personel medyczny byli zaślepieni względem poziomu ekspresji PD-L1 na guzie (*patient-level tumour PD-L1 biomarker results*)

[^] Obejmuje wszystkich pacjentów, którzy otrzymali 35 podań PEMBRO lub PBO i zakończyli otrzymywanie CHT;

^{^^} Na podstawie dokumentu EPAR Keytruda 2021;

⁺ Zaobserwowana wartość $p = 0,0066$ nie przekroczyła z góry określonej granicy skuteczności drugiej analizy *interim* (wielokrotnie skorygowany, jednostronny, nominalny poziom $\alpha = 0,00472$);

⁺⁺ Zaobserwowana wartość $p = 0,0014$ nie przekroczyła z góry określonej granicy skuteczności drugiej analizy *interim* (wielokrotnie skorygowany, jednostronny, nominalny poziom $\alpha = 0,00111$);

⁺⁺⁺ Zaobserwowana wartość $p = 0,0263$ nie przekroczyła z góry określonej granicy skuteczności drugiej analizy *interim* (wielokrotnie skorygowany, jednostronny, nominalny poziom $\alpha = 0,00221$).

14.12 Dodatkowe wyszukiwanie nab-paklitaksel vs paklitaksel

W celu dodatkowej oceny wzajemnej efektywności nab-paklitakselu oraz paklitakselu stosowanych w monoterapii w leczeniu zaawansowanego, potrójnie ujemnego raka piersi, wykonano dodatkowy przegląd pierwotnych badań klinicznych w bazach Embase, Pubmed oraz Cochrane. Przegląd ten wykonano jedynie w celu ustalenia, czy istnieją dowody naukowe na wzajemną skuteczność różnych taksoi-dów w ocenianej populacji; analiza ta traktowana była więc jako dodatkowa.

Wyszukiwanie przeprowadzono 8 lutego 2022 roku i uzyskano łącznie 915 trafień (475 w Embase, 174 w Pubmed oraz 266 w Cochrane). Zastosowaną strategię wraz z liczbą trafień podsumowano w tabelach poniżej.

Tabela 94. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dla porównania nab-paklitaksel vs paklitaksel w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	nab-paclitaxel[all] OR "130-nm albumin-bound paclitaxel"[nm] OR Albumin-Bound Paclitaxel[mh]	2052
2	paclitaxel[all] OR paclitaxel[mh]	41272
3	#1 AND #2	2052
4	"breast neoplasms"[mh] OR breast cancer[all]	456891
5	#3 AND #4	552
6	triple[all] AND negative[all]	23196
7	#5 AND #6	174

Tabela 95. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dla porównania nab-paklitaksel vs paklitaksel w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	('nab paclitaxel' OR 'nanoparticle albumin bound paclitaxel' OR 'albumin bound paclitaxel') AND [embase]/lim	4590
2	'paclitaxel' AND [embase]/lim	118628
3	#1 AND #2	4590
4	('breast cancer'/exp OR (breast AND cancer)) AND [embase]/lim	625781
5	#3 AND #4	1239
6	triple AND negative AND [embase]/lim	43736
7	#5 AND #6	475

Tabela 96. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dla porównania nab-paklitaksel vs paklitaksel w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	"nab paclitaxel" OR "nanoparticle albumin bound paclitaxel" OR "albumin bound paclitaxel"	2569
2	[mh "paclitaxel"] OR paclitaxel	11221
3	#1 AND #2	2569
4	[mh "breast cancer"] OR breast cancer	41609
5	#3 AND #4	765
6	triple negative	3853
7	#5 AND #6	266

Wyszukiwanie przeprowadzono do 8 lutego 2022 roku.

Poszukiwano opublikowanych w pełnym tekście pierwotnych badań klinicznych porównujących nab-paklitaksel z paklitaksem stosowanych w 1 linii leczenia zaawansowanego (miejscowo zaawansowany lub przerzutowy), potrójnie ujemnego raka piersi. Wśród tych rekordów zidentyfikowano 213 duplikatów, a pozostałe 702 analizowano w postaci tytułów oraz streszczeń. Kryteria włączenia/wykluczenia badań klinicznych stosowane w ramach dodatkowego wyszukiwania podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 97. Kryteria PICOS przyjęte w dodatkowym wyszukiwaniu dla porównania nab-paklitakselu z paklitaksem.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ dorośli pacjenci z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym potrójnie ujemnym rakiem piersi, którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii z powodu choroby rozlanej 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wczesny rak piersi, kwalifikujący się do leczenia radykalnego • wcześniejsze leczenie systemowe (chemioterapia lub leczenie ukierunkowane molekularnie) choroby rozlanej lub nieoperacyjnej, miejscowo zaawansowanej
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ nab-paklitaksel w zalecanym schemacie dawkowania 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ inne terapie
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ paklitaksel w zalecanym schematach dawkowania 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ inne terapie
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ nie definiowano 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ nie definiowano
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ badania kliniczne z grupą kontrolną 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ badania bez grupy kontrolnej

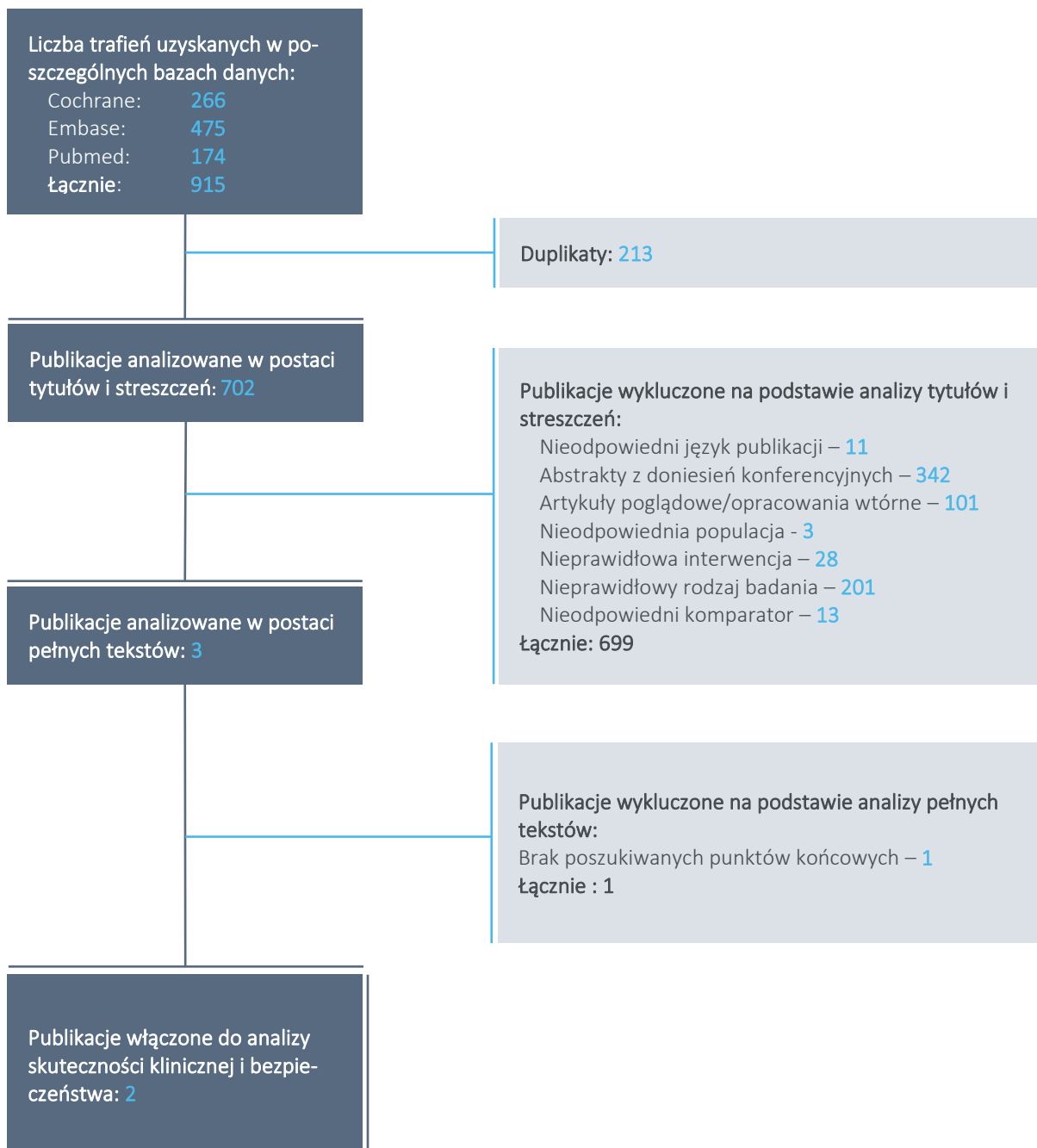
Tecentriq (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

Na tym etapie wykluczono łącznie 699 rekordów – 342 przedstawiało abstrakty z doniesień konferencyjnych, 101 dotyczyło opracowań wtórnych, a 11 rekordów dotyczyło publikacji w językach nieuwzględnianych w ocenie (inne niż polski lub angielski). Ponadto wykluczono 201 rekordów przedstawiających badania o nieodpowiedniej metodyce (najczęściej próby bez grupy kontrolnej), 28 które oceniały nieodpowiednią interwencję, 3 gdzie uwzględniono inną niż zakładana populację oraz 13 rekordów, w których zastosowano nieodpowiedni komparator.

Pozostałe trzy rekordy analizowano w postaci pełnych tekstów i dwa z nich zostały uwzględnione w dalszej ocenie. Były to próby kliniczne bez randomizacji *Luhn 2019* oraz *Mahtani 2018*. W obu przedstawiono wyniki porównania nab-paklitakselu z paklitakselem w 1 linii leczenia przerzutowego, potrójnie ujemnego raka piersi (w przypadku publikacji *Mahtani 2018* oceniano również inne linie leczenia oraz podtypy nowotworu, podano jednak osobne wyniki dla 1 linii leczenia mTNBC). Badanie *O'shaughnessy 2021* wykluczono z analizy, ponieważ nie prezentowało wyników oceny skuteczności czy bezpieczeństwa terapii nab-paklitakselem w porównaniu do paklitakselu (oceniano prawdopodobieństwo zastosowania jednego lub drugiego leku oraz czynniki na to wpływające). Podsumowanie procesu wyszukiwania przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 34. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dla porównania nab-paklitaksel vs paklitaksel.



Z uwagi na dodatkowy charakter analiz przedstawionych w niniejszym rozdziale, opis odnalezionych badań przedstawiono skrótowo, prezentując jedynie najważniejsze wyniki. Najważniejsze charakterystyki odnalezionych badań podsumowano w tabeli poniżej.

Tecentriq (atezolizumab)

w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi

Tabela 98. Charakterystyka badań *Luhn 2019* oraz *Mahtani 2018*, porównujących nab-paklitaksel z paklitakselem.

Charakterystyka	<i>Luhn 2019</i>	<i>Mahtani 2018</i>
Rodzaj badania	Obserwacyjne badanie retrospektywne z grupą kontrolną w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (dane z rejestru medycznego)	Retrospektywne badanie kohortowe prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (dane z rejestru medycznego)
Oceniana populacja	Dorośle (w momencie diagnozy choroby przerzutowej) chore na przerzutowego, potrójnie ujemnego raka piersi, leczone w 1 linii nab-paklitakselem lub paklitakselem	Dorośle chore z przerzutowym rakiem piersi, leczone nab-paklitakselem lub paklitakselem (wyróżniono podgrupę chorych z TNBC otrzymujących leczenie 1 linii)
Liczebność ocenianych grup (nabPx vs Px)	105 vs 95	77 vs 62 (podgrupa z TNBC leczona w 1 linii)
Stosowane interwencje	nabPx: nab-paklitaksel w dawce 100, 125 lub 150 mg/m ² co tydzień lub 260 mg/m ² co 3 tyg. (>90% otrzymywało lek co tydzień, najczęściej w dawce 100 mg/m ²) Px: paklitaksel w dawce 80 lub 90 mg/m ² podawany co tydzień, lub w dawce 175 mg/m ² podawany co 3 tyg (>90% otrzymywało lek co tydzień, najczęściej w dawce 80 mg/m ²)	nabPx: nab-paklitaksel podawany co tydzień (86,3% chorych) lub co 3 tygodnie (13,7%), nie podano informacji o dawce leku Px: paklitaksel podawany co tydzień (962% chorych) lub co 3 tygodnie (3,8%), nie podano informacji o dawce leku
Sponsor badania	Hoffmann-La Roche	Celgene

Obie próby były retrospektywnymi badaniami z grupą kontrolną – w próbie *Luhn 2019* oceniono pacjentki z mTNBC otrzymujące nab-paklitaksel lub paklitaksel w 1 linii leczenia, natomiast w drugim badaniu uwzględniono szerszą populację – chore ogólnie na przerzutowego raka piersi, otrzymujące terapię paklitakselem lub nab-paklitakselem; autorzy wyróżnili podgrupę chorych z mTNBC, otrzymujących leczenie w 1 linii. Ogółem w badaniu *Luhn 2019* uwzględniono 200 (105 vs 95, nabPx vs Px) chorych na mTNBC, natomiast w próbie *Mahtani 2018* takich chorych było 139 (N = 77 vs N = 62, nabPx vs Px). W przypadku obu badań stosowano taksonidy w różnych dawkach i różnej częstotliwości podania, przy czym najczęściej stosowano schemat cotygodniowego podania leku.

W przypadku obu badań autorzy zaznaczyli, że kohorty pacjentów były dobrze zbalansowane względem wybranych charakterystyk wyjściowych, choć odnotowano pewne odstępstwa. W przypadku próby *Luhn 2019*, obserwowano różnice w stadium choroby w momencie diagnozy (chore otrzymujące nab-paklitaksel na ogół diagnozę raka piersi otrzymały we wcześniejszym stadium zaawansowania) oraz w częstotliwości wznowy po wcześniejszym zabiegu (więcej chorych z grupy nab-paklitakselu miało wznowę po wcześniejszym zabiegu operacyjnym w porównaniu do grupy paklitakselu, gdzie przeważała diagnoza

raka przerzutowego *de novo*) – w przypadku tych chorych, pacjentki otrzymujące nab-paklitaksel istotnie częściej otrzymywały wcześniej taksoidy w ramach terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej. W badaniu *Mahtani 2018* z kolei charakterystyki rozpatrywano w obrębie całej kohorty z mTNBC i wśród takich chorych odnotowano różnice w stosowanej linii leczenia (więcej osób w grupie nab-paklitakselu otrzymywało leczenie w pierwszej linii, w porównaniu do osób z grupy paklitakselu); chorzy otrzymujących nab-paklitaksel mieli również więcej przerzutów do kości i częściej otrzymywali leczenie adjuwantowe z udziałem taksoidów w ciągu ostatniego roku. W tabeli poniżej podsumowano charakterystyki względem których odnotowano różnice między ocenianymi grupami.

Tabela 99. Wybrane charakterystyki wyjściowe badań *Luhn 2019* oraz *Mahtani 2018*, porównujących nab-paklitaksel z paklitakselem.

Charakterystyka	nabPx	Px
Luhn 2019, N = 105 vs N = 95		
Stadium w momencie diagnozy: I	9 (8,6%)	13 (13,7%)
Stadium w momencie diagnozy: II	28 (26,7%)	18 (19,0%)
Stadium w momencie diagnozy: III	31 (29,5%)	10 (10,5%)
Stadium w momencie diagnozy: IV	28 (26,7%)	48 (50,5%)
Stadium w momencie diagnozy: nieznane	9 (8,6%)	6 (6,3%)
Wznowa	77 (73,3%)	46 (48,4%)
Okres bez leczenia ≤ 12 miesięcy	32 (41,6%)	11 (23,9%)
Okres bez leczenia > 12 miesięcy	43 (55,8%)	33 (71,7%)
Rozpoznanie <i>de novo</i>	28 (26,7%)	49 (51,6%)
Mahtani 2018, N = 95 vs N = 133		
1 linia leczenia	77 (81,1%)	62 (46,6%)
2 linia leczenia	18 (18,9%)	71 (53,4%)
Przerzuty do kości	54/83 (65,1%)	40/107 (37,4%)
Stosowanie taksoidów jako terapia adjuwantowa w ciągu ostatniego roku	19 (20%)	10 (7,5%)

Najważniejsze wyniki obu badań w zakresie wzajemnej skuteczności nab-paklitakselu i paklitakselu podsumowano w tabeli poniżej. Badanie *Luhn 2019* oceniało przeżycie całkowite (OS) oraz czas do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia (TTNT, z ang. *Time To Next Treatment*), natomiast w próbie *Mahtani 2018* oceniano TTNT oraz czas do zakończenia leczenia (TTTD, z ang. *Time To Treatment Discontinuation*).

W próbie *Luhn 2019* ocenę przeprowadzono zarówno w całej analizowanej populacji, jak również w wybranych podgrupach (celem analizy wrażliwości), w tym podgrupie opisywanej jako populacja ITT, zdefiniowanej jako chorzy otrzymujący paklitaksel w dawce 80 mg/m² oraz nab-paklitaksel w dawce 100 mg/m² powierzchni ciała (w tabeli przedstawiono wyniki dla populacji ogólnej oraz podgrupy ITT).

Tabela 100. Najważniejsze wyniki badań porównujących nab-paklitaksel z paklitaksem w 1 linii leczenia mTNBC (*Luhn 2019, Mahtani 2018*).

Badanie	nabPx		Px		HR (95% CI); p
	N	mediana (95% CI) [mies.]	N	mediana (95% CI) [mies.]	
Przeżycie całkowite (OS)					
<i>Luhn 2019</i> (populacja ogólna)	105	11,2 (7,9; 12,8)	95	10,8 (8,1; 14,2)	0,98 (0,67; 1,44), p = 0,82
<i>Luhn 2019</i> (populacja ITT), ogółem N = 150	bd	bd	bd	bd	1,12 (0,71; 1,75)
Czas do następnej linii leczenia (TTNT)					
<i>Luhn 2019</i> (populacja ogólna)	105	4,7 (3,7; 6,4)	95	4,3 (3,4; 5,4)	0,89 (0,62; 1,29); p = 0,44
<i>Luhn 2019</i> (populacja ITT), ogółem N = 150	bd	bd	bd	bd	1,03 (0,66; 1,61)
<i>Mahtani 2018</i>	35	6,3 (bd.)	33	4,0 (bd.)	p = 0,0675 (bez dopasowania) p = 0,2372 (z dopasowaniem)
Czas do zakończenia leczenia (TTTD)					
<i>Mahtani 2018</i>	77	3,3 (bd.)	62	3,0 (bd.)	p = 0,3496 (bez dopasowania) p = 0,1508 (z dopasowaniem)

W przypadku obu zidentyfikowanych badań, nie stwierdzono by nab-paklitaksel różnił się w sposób istotny od paklitakselu w zakresie przeżycia całkowitego czy czasu do konieczności wprowadzenia następnej linii leczenia, a także czasu do przerwania terapii. Wyniki wskazują więc na możliwość wymiennego stosowania tych dwóch taksoidów w 1 linii leczenia mTNBC, a wybór danego taksoidu może być podyktowany innymi czynnikami niż skuteczność kliniczna.

W badaniu *Luhn 2019* przeprowadzono również dodatkowe analizy w podgrupach, które potwierdzały wynik analizy w całej populacji – wyjątek stanowiła ocena TTNT wśród chorych z okresem bez leczenia (przed wznową) wynoszącym rok lub dłużej (ogółem n = 153), gdzie ryzyko konieczności zastosowania kolejnego leczenia było istotnie mniejsze w grupie otrzymującej nab-paklitaksel w porównaniu do paklitakselu, HR = 0,58 95% CI: 0,37; 0,90).

Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKCYJA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, projekt metodologiczny, wnioski, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[REDAKCYJA]	ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu
[REDAKCYJA]	przegląd systematyczny, opracowanie badań wykluczonych z analizy, aktualizacja opisu badania <i>IMpassion130</i> , opis skrótowych wyników skuteczności i bezpieczeństwa, korekta i formatowanie tekstu
[REDAKCYJA]	przegląd systematyczny, opracowanie badań wykluczonych z analizy, opis skrótowych wyników skuteczności, porównanie pośrednie, dyskusja, wnioski, korekta i formatowanie tekstu
[REDAKCYJA]	opis badania <i>IMpassion130</i> (metodyka, skuteczność, bezpieczeństwo, charakterystyka tabelaryczna)
[REDAKCYJA]	opis badań wtórnych, opis skrótowych wyników bezpieczeństwa, aktualizacja wyszukiwania badań w toku korekta i formatowanie tekstu
[REDAKCYJA]	przegląd doniesień konferencyjnych, dodatkowa ocena bezpieczeństwa (FDA, EMA, URPL oraz na podstawie ChPL), ograniczenia analizy
[REDAKCYJA]	przegląd doniesień konferencyjnych, dodatkowa ocena bezpieczeństwa (FDA, EMA, URPL oraz na podstawie ChPL), badania w toku
[REDAKCYJA]	bieżące konsultacje statystyczne

Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.	25
Tabela 2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	26
Tabela 3. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Cochrane.	26
Tabela 4. Kryteria PICOS.	27
Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych bez metaanaliz.	34
Tabela 6. Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych, ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa atezolizumabu stosowanego w terapii potrójnie ujemnego raka piersi.	36
Tabela 7. Charakterystyka metodyki badania <i>IMpassion130</i> ; ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx (<i>Schmid 2018, Schmid 2020, Emens 2021</i>).	44
Tabela 8. Przepływ pacjentów w badaniu <i>IMpassion130</i> ; ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx (<i>Schmid 2018, Emens 2021</i>).	45
Tabela 9. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu <i>IMpassion130</i> , według skali ROB2.	47
Tabela 10. Kryteria selekcji chorych do badania <i>IMpassion130</i> ; ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx (<i>Schmid 2018</i>).	50
Tabela 11. Kryteria oceny ekspresji PD-L1 stosowane w badaniu <i>IMpassion130</i> ; ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx (<i>Schmid 2018</i>).	53
Tabela 12. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w populacji ITT i PD-L1 (+) w badaniu <i>IMpassion130</i> ; ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx (<i>Schmid 2018, Emens 2021</i>).	54
Tabela 13. Ocena zgodności metodologii badania <i>IMpassion130</i> z wnioskowanym programem lekowym – kryteria kwalifikacji pacjentów.	59
Tabela 14. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniu <i>IMpassion130</i> ; ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx (<i>Schmid 2018</i>).	64
Tabela 15. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniu <i>IMpassion130</i> – czas trwania leczenia; skumulowana dawka leku; ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx (<i>Emens 2021</i>).	66
Tabela 16. Kolejne linie leczenia stosowane w okresie <i>follow-up</i> w badaniu <i>IMpassion130</i> ; ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx (<i>Emens 2021</i>).	67
Tabela 17. Definicja poszczególnych punktów końcowych ocenianych w badaniu <i>IMpassion130</i> ; ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx (<i>Schmid 2018</i>).	69
Tabela 18. Przeżycie bez progresji choroby (PFS) w populacji ITT (ocena lokalna); ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx; badanie <i>IMpassion130</i> (<i>Schmid 2018, Schmid 2020</i>).	71
Tabela 19. Przeżycie bez progresji choroby (PFS) w populacji PD-L1 (+) (ocena lokalna); ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx; badanie <i>IMpassion130</i> (<i>Schmid 2018, Schmid 2020, Emens 2021</i>).	72
Tabela 20. Przeżycie bez progresji choroby (PFS) w populacji CPS ≥ 1 i CPS ≥ 10 ; ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx; badanie <i>IMpassion130</i> (<i>Rugo 2021</i>).	73

Tabela 21. Czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) w subpopulacjach pacjentów względem charakterystyk wyjściowych; populacja ITT; ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx; badanie <i>IMpassion130</i> (Schmid 2018).	74
Tabela 22. Czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) w subpopulacjach pacjentów względem charakterystyk wyjściowych; populacja PD-L1; ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx; badanie <i>IMpassion130</i> (Schmid 2018).	77
Tabela 23. Przeżycie całkowite (OS) w populacji ITT; ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx; badanie <i>IMpassion130</i> (Schmid 2018, Schmid 2020, Emens 2021).	80
Tabela 24. Przeżycie całkowite (OS) w populacji PD-L1 (+); ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx; badanie <i>IMpassion130</i> (Schmid 2018, Schmid 2020, Emens 2021).	81
Tabela 25. Przeżycie całkowite (OS) w populacji CPS ≥ 1 i CPS ≥ 10 ; ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx; badanie <i>IMpassion130</i> (Rugo 2021).	83
Tabela 26. Przeżycie całkowite (OS) w subpopulacjach pacjentów względem charakterystyk wyjściowych; populacja ITT; ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx; badanie <i>IMpassion130</i> (Emens 2021).	83
Tabela 27. Przeżycie całkowite (OS) w subpopulacjach pacjentów względem charakterystyk wyjściowych; populacja PD-L1 (+); ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx; badanie <i>IMpassion130</i> (Emens 2021).	86
Tabela 28. Odpowiedź na leczenie w populacji ITT; badanie <i>IMpassion130</i> ; ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx (Schmid 2018).	89
Tabela 29. Odpowiedź na leczenie w populacji PD-L1; badanie <i>IMpassion130</i> ; ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx (Schmid 2018).	90
Tabela 30. Czas trwania odpowiedzi na leczenie w populacji ITT; ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx; badanie <i>IMpassion130</i> (Schmid 2018).	91
Tabela 31. Czas trwania odpowiedzi na leczenie w populacji PD-L1; ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx; badanie <i>IMpassion130</i> (Schmid 2018).	92
Tabela 32. Czas do pogorszenia (TTD) HRQoL i funkcjonowania w populacji ITT; ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx; badanie <i>IMpassion130</i> (Adams 2020, Emens 2021).	93
Tabela 33. Ocena objawów związanych z chorobą w populacji ITT; ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx; badanie <i>IMpassion130</i> (Adams 2020).	94
Tabela 34. Czas do pogorszenia (TTD) HRQoL i funkcjonowania w populacji PD-L1 (+); ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx; badanie <i>IMpassion130</i> (Adams 2020, Emens 2021).	95
Tabela 35. Ocena objawów związanych z chorobą w populacji PD-L1 (+); ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx; badanie <i>IMpassion130</i> (Adams 2020).	96
Tabela 36. Poszczególne AEs; ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx; badanie <i>IMpassion130</i> (Emens 2021).	97
Tabela 37. AEs 3. lub 4. stopnia; ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx; badanie <i>IMpassion130</i> (Emens 2021).	100
Tabela 38. AEs związane z leczeniem (TRAEs); ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx; badanie <i>IMpassion130</i> (Emens 2021).	103
Tabela 39. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs); ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx; badanie <i>IMpassion130</i> (Emens 2021).	103

Tabela 40. Zgon; ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx; badanie <i>IMpassion130</i> (<i>Emens 2021</i>).	104
Tabela 41. AEs prowadzące do przerwania leczenia; ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx; badanie <i>IMpassion130</i> (<i>Emens 2021</i>).	105
Tabela 42. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESi) ogółem; ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx; badanie <i>IMpassion130</i> (<i>Emens 2021</i>).	106
Tabela 43. Czas do wystąpienia AESi, czas trwania AESi, odsetek AESi, które ustąpiły; ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx; badanie <i>IMpassion130</i> (<i>Emens 2021</i>).	108
Tabela 44. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESi) 3. lub 4. stopnia; ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx; badanie <i>IMpassion130</i> (<i>Emens 2021</i>).	109
Tabela 45. Zestawienie metodyki badań <i>IMpassion130</i> oraz <i>KEYNOTE-355</i>	110
Tabela 46. Najważniejsze dane odnośnie przepływu pacjentów w badaniu <i>IMpassion130</i> oraz <i>KEYNOTE-355</i> . ..	111
Tabela 47. Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach <i>IMpassion130</i> oraz <i>KEYNOTE-355</i> , narzędzie RoB2.	112
Tabela 48. Kryteria selekcji chorych w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim, <i>IMpassion130</i> oraz <i>KEYNOTE-355</i>	115
Tabela 49. Wybrane charakterystyki wyjściowe pacjentów uwzględnionych w badaniach włączonych do porównania pośredniego; badania <i>IMpassion130</i> i <i>KEYNOTE-355</i> , populacje ITT.	121
Tabela 50. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w populacji ITT i PD-L1 (+) w badaniu <i>IMpassion130</i> ; ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx (<i>Schmid 2018, Emens 2021</i>).	127
Tabela 51. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniu <i>IMpassion130</i> oraz <i>KEYNOTE-355</i>	133
Tabela 52. Udział poszczególnych schematów chemioterapii w ocenianych grupach pacjentów badania <i>KEYNOTE-355</i>	135
Tabela 53. Okresy obserwacji i rodzaje analiz, które wykorzystano w zestawieniu porównania pośredniego ocenianych punktów końcowych skuteczności klinicznej.	140
Tabela 54. Porównanie pośrednie przeżycia całkowitego (OS), ATEZO+nabPx vs PEM+nabPx, badania <i>IMpassion130</i> oraz <i>KEYNOTE-355</i>	143
Tabela 55. Porównanie pośrednie przeżycia całkowitego (OS), ATEZO+nabPx vs PEM+CHT, badania <i>IMpassion130</i> oraz <i>KEYNOTE-355</i>	146
Tabela 56. Porównanie pośrednie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), ATEZO+nabPx vs PEM+nabPx, badania <i>IMpassion130</i> oraz <i>KEYNOTE-355</i>	148
Tabela 57. Porównanie pośrednie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), ATEZO+nabPx vs PEM+CHT, badania <i>IMpassion130</i> oraz <i>KEYNOTE-355</i>	151
Tabela 58. Porównanie pośrednie prawdopodobieństwa wystąpienia ORR, ATEZO+nabPx vs PEM+nabPx, badania <i>IMpassion130</i> oraz <i>KEYNOTE-355</i>	154
Tabela 59. Porównanie pośrednie prawdopodobieństwa wystąpienia ORR, ATEZO+nabPx vs PEM+CHT, badania <i>IMpassion130</i> oraz <i>KEYNOTE-355</i>	156

Tabela 60. Porównanie pośrednie czasu do pogorszenia jakości życia (TTD), ATEZO+nabPx vs PEM+CHT, badania <i>IMpassion130</i> oraz <i>KEYNOTE-355</i> .	158
Tabela 61. Wyniki porównania pośredniego ryzyka wystąpienia ogólnych kategorii AEs bez względu na stopień nasilenia; ATEZO+nabPx vs PEM+CHT; badania <i>IMpassion130</i> oraz <i>KEYNOTE-355</i> .	159
Tabela 62. Wyniki porównania pośredniego ryzyka wystąpienia ogólnych kategorii AEs ≥ 3 stopnia nasilenia; ATEZO+nabPx vs PEM+CHT; badania <i>IMpassion130</i> oraz <i>KEYNOTE-355</i> .	161
Tabela 63. Wyniki porównania pośredniego ryzyka wystąpienia poszczególnych AEs związanych z układem immunologicznym, bez względu na stopień nasilenia; ATEZO+nabPx vs PEM+CHT; badania <i>IMpassion130</i> oraz <i>KEYNOTE-355</i> .	163
Tabela 64. Wyniki porównania pośredniego ryzyka wystąpienia poszczególnych AEs związanych z układem immunologicznym w ≥ 3 stopnia nasilenia; ATEZO+nabPx vs PEM+CHT; badania <i>IMpassion130</i> oraz <i>KEYNOTE-355</i> .	165
Tabela 65. Podsumowanie działań niepożądanych występujących u pacjentów leczonych atezolizumabem w badaniach klinicznych.	168
Tabela 66. Badania w toku oceniające atezolizumab.	183
Tabela 67. Porównanie pośrednie przeżycia całkowitego (OS), ATEZO+nabPx vs PEM+Px, badania <i>IMpassion130</i> oraz <i>KEYNOTE-355</i> .	207
Tabela 68. Porównanie pośrednie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), ATEZO+nabPx vs PEM+Px, badania <i>IMpassion130</i> oraz <i>KEYNOTE-355</i> .	208
Tabela 69. Porównanie pośrednie przeżycia całkowitego (OS), ATEZO+nabPx vs PEM+Px, badania <i>IMpassion130</i> oraz <i>KEYNOTE-355</i> , uwzględnienie porównania taksoidów.	211
Wykres 33. Tabela 70. Porównanie pośrednie przeżycia całkowitego (OS), ATEZO+nabPx vs PEM+Px, badania <i>IMpassion130</i> oraz <i>KEYNOTE-355</i> , uwzględnienie porównania taksoidów.	212
Tabela 71. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.	213
Tabela 72. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.	215
Tabela 73. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.	215
Tabela 74. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.	216
Tabela 75. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.	217
Tabela 76. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.	217
Tabela 77. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.	217

Tabela 78. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	218
Tabela 79. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (<i>Shea 2017</i>).....	220
Tabela 80. Poszczególne AEs; ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx; badanie <i>IMpassion130</i> (<i>Schmid 2018</i>).	233
Tabela 81. AEs 3. lub 4. stopnia; ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx; badanie <i>IMpassion130</i> (<i>Schmid 2018</i>).	236
Tabela 82. Poszczególne AEs związane z leczeniem (TRAEs) ogółem; ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx; badanie <i>IMpassion130</i> (<i>Schmid 2018</i>).....	238
Tabela 83. Poszczególne AEs związane z leczeniem (TRAEs) w st. 3. i 4.; ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx; <i>IMpassion130</i> (<i>Schmid 2018</i>).....	240
Tabela 84. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs); ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx; badanie <i>IMpassion130</i> (<i>Schmid 2018</i>).	242
Tabela 85. Zgon; ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx; badanie <i>IMpassion130</i> (<i>Schmid 2018</i>).	242
Tabela 86. AEs prowadzące do przerwania leczenia, czasowego wstrzymania lub redukcji dawki; ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx; badanie <i>IMpassion130</i> (<i>Schmid 2018</i>).	243
Tabela 87. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESi) o podłożu immunologicznym ogółem; ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx; badanie <i>IMpassion130</i> (<i>Schmid 2018</i>).	245
Tabela 88. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESi) o podłożu immunologicznym ogółem; ATEZO+nabPx vs PBO+nabPx; badanie <i>IMpassion130</i> (<i>Schmid 2018</i>).	246
Tabela 89. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	253
Tabela 90. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	253
Tabela 91. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane. ...	254
Tabela 92. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>IMpassion130</i>	255
Tabela 93. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>KEYNOTE-355</i>	264
Tabela 94. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dla porównania nab-paklitaksel vs paklitaksel w bazie MEDLINE przez PubMed.....	270
Tabela 95. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dla porównania nab-paklitaksel vs paklitaksel w bazie Embase przez Elsevier.....	270
Tabela 96. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dla porównania nab-paklitaksel vs paklitaksel w bazie Cochrane.	271
Tabela 97. Kryteria PICOS przyjęte w dodatkowym wyszukiwaniu dla porównania nab-paklitakselu z paklitakselem.	271
Tabela 98. Charakterystyka badań <i>Luhn 2019</i> oraz <i>Mahtani 2018</i> , porównujących nab-paklitaksel z paklitakselem.	274
Tabela 99. Wybrane charakterystyki wyjściowe badań <i>Luhn 2019</i> oraz <i>Mahtani 2018</i> , porównujących nab-paklitaksel z paklitakselem.	275

Tabela 100. Najważniejsze wyniki badań porównujących nab-paklitaksel z paklitakselem w 1 linii leczenia mTNBC (Luhn 2019, Mahtani 2018).	276
---	-----

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	41
Wykres 2. Podsumowanie oceny jakości badania <i>IMpassion130</i> dla oceny punktów końcowych skuteczności klinicznej, oceny bezpieczeństwa oraz punktów ocenianych przez pacjentów, według skali ROB2.	49
Wykres 3. Czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) w subpopulacjach pacjentów względem charakterystyk wyjściowych; populacja ITT, badanie <i>IMpassion130</i> (<i>Schmid 2018</i>).	76
Wykres 4. Czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) w subpopulacjach pacjentów względem charakterystyk wyjściowych; populacja PD-L1, badanie <i>IMpassion130</i> (<i>Schmid 2018</i>).	79
Wykres 5. Czas przeżycia całkowitego (OS) w subpopulacjach pacjentów względem charakterystyk wyjściowych; populacja ITT, badanie <i>IMpassion130</i> (<i>Emens 2021</i>).	85
Wykres 6. Czas przeżycia całkowitego (OS) w subpopulacjach pacjentów względem charakterystyk wyjściowych; populacja PD-L1, badanie <i>IMpassion130</i> (<i>Emens 2021</i>).	88
Wykres 7. Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach <i>IMpassion130</i> oraz <i>KEYNOTE-355</i> , narzędzie RoB2.	114
Wykres 8. Podsumowanie mediany wieku w ramionach badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim; <i>IMpower130</i> oraz <i>KEYNOTE-355</i> ; populacja ITT.	122
Wykres 9. Podsumowanie ogólnych charakterystyk w ramionach badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim; <i>IMpower130</i> oraz <i>KEYNOTE-355</i> ; populacja ITT.	123
Wykres 10. Podsumowanie stopnia sprawności ECOG w ramionach badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim; <i>IMpower130</i> oraz <i>KEYNOTE-355</i> ; populacja ITT.	124
Wykres 11. Podsumowanie wcześniejszego leczenia w ramionach badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim; <i>IMpower130</i> oraz <i>KEYNOTE-355</i> ; populacja ITT.	124
Wykres 12. Odsetek chorych z nowotworem w stadium przerzutowym w ramionach badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim; <i>IMpower130</i> oraz <i>KEYNOTE-355</i> ; populacja ITT.	125
Wykres 13. Podsumowanie umiejscowienia przerzutów w ramionach badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim; <i>IMpower130</i> oraz <i>KEYNOTE-355</i> ; populacja ITT.	126
Wykres 14. Podsumowanie mediany wieku w ramionach badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim; <i>IMpower130</i> oraz <i>KEYNOTE-355</i> ; populacje z ekspresją PD-L1.	129
Wykres 15. Podsumowanie ogólnych charakterystyk w ramionach badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim; <i>IMpower130</i> oraz <i>KEYNOTE-355</i> ; populacje z ekspresją PD-L1.	130
Wykres 16. Podsumowanie stopnia sprawności ECOG w ramionach badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim; <i>IMpower130</i> oraz <i>KEYNOTE-355</i> ; populacje z ekspresją PD-L1.	130
Wykres 17. Podsumowanie wcześniejszego leczenia w ramionach badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim; <i>IMpower130</i> oraz <i>KEYNOTE-355</i> ; populacje z ekspresją PD-L1.	131
Wykres 18. Odsetek chorych z nowotworem w stadium przerzutowym w ramionach badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim; <i>IMpower130</i> oraz <i>KEYNOTE-355</i> ; populacje z ekspresją PD-L1.	132

Wykres 19. Podsumowanie umiejscowienia przerzutów w ramionach badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim; <i>IMpower130</i> oraz <i>KEYNOTE-355</i> ; populacje z ekspresją PD-L1.	133
Wykres 20. Przeżycie całkowite (OS), wyniki porównania pośredniego ATEZO+nabPx vs PEM+nabPx.	145
Wykres 21. Przeżycie całkowite (OS), wyniki porównania pośredniego ATEZO+nabPx vs PEM+CHT.	147
Wykres 22. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), wyniki porównania pośredniego ATEZO+nabPx vs PEM+nabPx.	150
Wykres 23. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), wyniki porównania pośredniego ATEZO+nabPx vs PEM+CHT.	153
Wykres 24. Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), wyniki porównania pośredniego ATEZO+nabPx vs PEM+nabPx.	155
Wykres 25. Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), wyniki porównania pośredniego ATEZO+nabPx vs PEM+CHT.	157
Wykres 26. Porównanie pośrednie czasu do pogorszenia jakości życia (TTD), ATEZO+nabPx vs PEM+CHT, badania <i>IMpassion130</i> oraz <i>KEYNOTE-355</i>	158
Wykres 27. Wyniki porównania pośredniego ryzyka wystąpienia ogólnych kategorii AEs bez względu na stopień nasilenia; ATEZO+nabPx vs PEM+CHT; badania <i>IMpassion130</i> oraz <i>KEYNOTE-355</i>	160
Wykres 28. Wyniki porównania pośredniego ryzyka wystąpienia ogólnych kategorii AEs ≥ 3 stopnia nasilenia; ATEZO+nabPx vs PEM+CHT; badania <i>IMpassion130</i> oraz <i>KEYNOTE-355</i>	162
Wykres 29. Wyniki porównania pośredniego ryzyka wystąpienia poszczególnych AEs związanych z układem immunologicznym, bez względu na stopień nasilenia; ATEZO+nabPx vs PEM+CHT; badania <i>IMpassion130</i> oraz <i>KEYNOTE-355</i>	164
Wykres 30. Wyniki porównania pośredniego ryzyka wystąpienia poszczególnych AEs związanych z układem immunologicznym w ≥ 3 stopnia nasilenia; ATEZO+nabPx vs PEM+CHT; badania <i>IMpassion130</i> oraz <i>KEYNOTE-355</i>	166
Wykres 31. Porównanie pośrednie przeżycia całkowitego (OS), ATEZO+nabPx vs PEM+Px, badania <i>IMpassion130</i> oraz <i>KEYNOTE-355</i>	208
Wykres 32. Porównanie pośrednie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), ATEZO+nabPx vs PEM+Px, badania <i>IMpassion130</i> oraz <i>KEYNOTE-355</i>	210
Wykres 33. Tabela 70. Porównanie pośrednie przeżycia całkowitego (OS), ATEZO+nabPx vs PEM+Px, badania <i>IMpassion130</i> oraz <i>KEYNOTE-355</i> , uwzględnienie porównania taksoidów.	212
Wykres 34. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dla porównania nab-paklitaksel vs paklitaksel.	273

Piśmiennictwo

- Adams 2020** Adams S, Diéras V, Barrios CH, Winer EP, Schneeweiss A, Iwata H, Loi S, Patel S, Henschel V, Chui SY, Rugo HS, Emens LA, Schmid P. Patient-reported outcomes from the phase III IMpassion130 trial of atezolizumab plus nab-paclitaxel in metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol* 2020; 31(5):582-589
- Adams 2019** Adams S, Dieras V, Barrios CH, et al. Patient-reported outcomes (PROs) from the phase III IMpassion130 trial of atezolizumab (atezo) plus nabpaclitaxel (nP) in metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) [abstract]. *J Clin Oncol*. 2019;37(Suppl 15):1067
- Adams 2019a** Adams S, Diamond JR, Hamilton E, Pohlmann PR, Tolaney SM, Chang CW, Zhang W, Iizuka K, Foster PG, Molinero L, Funke R, Powderly J. Atezolizumab Plus nab-Paclitaxel in the Treatment of Metastatic Triple-Negative Breast Cancer With 2-Year Survival Follow-up: A Phase 1b Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019; 5(3):334-342.
- Aestimo APD 2022** Analiza problemu decyzyjnego: Tectentriq (atezolizumab) w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi. Aestimo Kraków 2022
- 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/>
- 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.
- Bucher 1997** Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*. 1997; 50(6): 683-91.
- ChPL Abraxane 2021** Charakterystyka Produktu Leczniczego Abraxane. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/abraxane>
Data ostatniego dostępu: 20.12.2021
- ChPL Keytruda 2021** Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda. Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf.
Data ostatniego dostępu: 20.12.2021 r.
- ChPL Tecentriq 2021** Charakterystyka Produktu Leczniczego Tecentriq®. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_pl.pdf.
Data ostatniego dostępu: 09.02.2022
- 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.
- Cortes 2020** Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im SA, Yusof MM, Gallardo C, Lipatov O, Barrios CH, Holgado E, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet (london, england)* 2020; 396(10265):1817-1828
- Edwards 2009** Edwards SJ, Clarke MJ, Wordsworth S, Borrill J. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract*. 2009;63(6):841-54
- EMA 2021** European Medicines Agency. Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) TE-CENTRIQ® (atezolizumab): Risk of Severe Cutaneous Adverse Reactions (SCARs).

- Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/dhpc/tecentriq-atezolizumab-risk-severe-cutaneous-adverse-reactions-scars>
Data ostatniego dostępu: 09.02.2022
- EMA 2022** European Medicines Agency. What are the risks associated with Tecentriq?.
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecentriq>
Data ostatniego dostępu: 09.02.2022
- Emens 2019** Emens LA, Cruz C, Eder JP, Braiteh F, Chung C, Tolaney SM, Kuter I, Nanda R, Cassier PA, Delord JP, Gordon MS, ElGabry E, Chang CW, Sarkar I, Grossman W, O'Hear C, Fasso M, Molinero L, Schmid P. Long-term Clinical Outcomes and Biomarker Analyses of Atezolizumab Therapy for Patients With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: A Phase 1 Study. *JAMA Oncol* 2019; 5(1):74-82
- Emens 2021** Emens LA, Adams S, Barrios CH, Diéras V, Iwata H, Loi S, Rugo HS, Schneeweiss A, Winer EP, Patel S, et al. First-line atezolizumab plus nab-paclitaxel for unresectable, locally advanced, or metastatic triple-negative breast cancer: iMpassion130 final overall survival analysis. *Annals of oncology : official journal of the european society for medical oncology* 2021; 32(8):983-993
- EPAR Keytruda 2021** EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report EMA/CHMP/563896/2021. 16 September 2021.
Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0099-epar-assessment-report-variation_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 17.12.2021 r.
- EudraVigilance 2022** EudraVigilance. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepołączonych leków.
Dostęp on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/en/index.html>
Data ostatniego dostępu: 09.02.2022
- FDA 2019** Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS): January-March 2019. Data aktualizacji danych: 04/22/2020.
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event-reporting-system-3>
Data ostatniego dostępu: 09.02.2022
- FDA 2021** Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS): July - September 2021. Data aktualizacji danych: 01/11/2022. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse>
Data ostatniego dostępu: 09.02.2022
- FDA 2021a** Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS): January-March 2021. Data aktualizacji danych: 07/13/2021.
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse>
Data ostatniego dostępu: 09.02.2022
- FDA 2021b** FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard.

Dostęp on-line pod adresem: <https://fis.fda.gov/sense/app/d10be6bb-494e-4cd2-82e4-0135608ddc13/sheet/59a37af8-d2bb-4dee-90bf-6620b1d5542f/state/analysis>

Data ostatniego dostępu: 09.02.2022

- Gartlehner 2008** Gartlehner G, Moore CG. Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. *Int J Technol Assess Health Care*. 2008; 24(2):170-7
- Glenny 2005** Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R, Bradburn M, Eastwood AJ i Group., International Stroke Trial Collaborative. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess*. 2005; 9(26):1-134.
- Heimes 2019** Heimes A-S, Schmidt M. Atezolizumab for the treatment of triple-negative breast cancer. *Expert Opin Invest Drugs* 2019; 28(1):1-5
- Higgins 2020** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.1 (updated September 2020). Cochrane, 2020. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- Huo 2021** Huo X, Shen G, Liu Z, Liang Y, Li J, Zhao F, Ren D, Zhao J. Addition of immunotherapy to chemotherapy for metastatic triple-negative breast cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 2021; 168
- Iwata 2019** Iwata H, Inoue K, Kaneko K, Ito Y, Tsugawa K, Hasegawa A, Nakagawa S, Kuratomi H, Tamura K. Subgroup analysis of Japanese patients in a Phase 3 study of atezolizumab in advanced triple-negative breast cancer (IMpassion130). *Japanese journal of clinical oncology* 2019; 49(12):1083-1091
- 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.
- Kang 2020** Kang C, Syed YY. Atezolizumab (in Combination with Nab-Paclitaxel): A Review in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *Drugs* 2020; 80(6):601-607
- Li 2019** Li CH, Karantza V, Aktan G, Lala M. Current treatment landscape for patients with locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer: A systematic literature review. *Breast Cancer Res* 2019; 21(1)
- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2009;151:W-65–W-94.
- Luhn 2019** Luhn P, Chui SY, Hsieh AF-C, Yi J, Mecke A, Bajaj PS, Hasnain W, Falgas A, Ton TG, Kurian AW. Comparative effectiveness of first-line nab-paclitaxel versus paclitaxel monotherapy in triple-negative breast cancer. *J Comp Eff Res*. August 2019. doi:10.2217/cer-2019-0077.
- Mahtani 2018** Mahtani RL, Parisi M, Gluck S, Ni Q, Park S, Pelletier C, Faria C, Braitheh F. Comparative effectiveness of early-line nab-paclitaxel vs. paclitaxel in patients with metastatic breast cancer: a US community-based real-world analysis. *Cancer Manag Res* 2018; 10:249-256
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009; 151: 264–269.
- MZ 08/01/2021** ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- NICE 2020** Atezolizumab with nab-paclitaxel for untreated PD-L1-positive, locally advanced or metastatic, triple-negative breast cancer. *Technology appraisal guidance* Published: 1 July 2020

Dostęp on-line pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta639/resources/atezolizumab-with-nabpaclitaxel-for-untreated-pdl1positive-locally-advanced-or-metastatic-triple-negative-breast-cancer-pdf-82609086120901>

Data ostatniego dostępu: 22.12.2021

- O'shaughnessy 2021** O'shaughnessy J, Emens LA, Chui SY, Wang W, Russell K, Lin SW, Avile CF, Luhn P, Schneeweiss A. Patterns and predictors of first-line taxane use in patients with metastatic triple-negative breast cancer in us clinical practice. *Current Oncology* 2021; 28(4):2741-2752.
- Rugo 2021** Rugo HS, Loi S, Adams S, Schmid P, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, Diéras V, Winer EP, Kockx MM, Peeters D, Chui SY, Lin JC, Duc AN, Viale G, Molinero L, Emens LA. PD-L1 Immunohistochemistry Assay Comparison in Atezolizumab plus nab-Paclitaxel-Treated Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2021
- Schmid 2018** Schmid P, Adams S, Rugo HS, Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer, *N Engl J Med* 201; 379;22,
- Schmid 2020** Schmid P, Rugo HS, Adams S, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, Dieras V, Henschel V, Molinero L, Chui SY, et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The lancet Oncology* 2019
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
- Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>
- Simmons 2020** Simmons CE, Brezden-Masley C, McCarthy J, McLeod D, Joy AA. Positive progress: current and evolving role of immune checkpoint inhibitors in metastatic triple-negative breast cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2020; 12
- Sterne 2019** Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
- URPL 2018** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Tecentriq (atezolizumab): Ograniczenie wskazania w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub rozlanego raka urotelialnego u dorosłych nie kwalifikujących się do chemioterapii zawierającej cisplatynę. Warszawa, 09.07.2018.
- Dostęp on-line pod adresem: http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Tecentriq_DHCP_0028.2018.pdf
- Data ostatniego dostępu: 09.02.2022
- URPL 2021** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia. TECENTRIQ® (atezolizumab), Ryzyko Ciężkich Niepożądanych Reakcji Skórnych (ang. *Severe Cutaneous Adverse Reactions*, SCARs). 23 marca 2021.
- Dostęp on-line: <http://urpl.gov.pl/sites/default/files/Komunikat%20Tecentriq.pdf>
- Data ostatniego dostępu: 09.02.2022
- Wells 2015** 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.

-
- WHO-UMC 2022** WHO Uppsala Monitoring Centre. VigiAccess™.
Dostęp on-line pod adresem: <http://www.vigiaccess.org/>
Data ostatniego dostępu: 09.02.2022
- Xiao 2020** Xiao B-Y, Lin G-H, Zhao Y-X, Wang B-C. The efficacy and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors in breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Transl Cancer Res* 2020; 9(6):3804-3818