

AESTIMO

Analiza Kliniczna

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem
w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym

Wersja 1.00
Kraków 2019

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

Konflikt interesów

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

[Redacted]

Wersja 1.00 – ostatnia aktualizacja dnia 26 września 2019 r.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia
drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym

Spis treści

Wykaz skrótów.....	7
Streszczenie	9
ANALIZA KLINICZNA	16
1 Cel opracowania.....	17
2 Metodyka	17
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych	17
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	17
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych	18
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych	20
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	21
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	22
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych	22
2.2 Ocena bezpieczeństwa	22
2.3 Analiza jakościowa i ilościowa wyników.....	22
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych	23
2.5 Analiza statystyczna.....	23
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	25
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	25
5 Atezolizumab z karboplatiną i etopozydem vs karboplatyna i etopozyd – porównanie bezpośrednie	28
5.1 Opis metodyki włączonych badań	28
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	36
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	36
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	40
5.2.3 Wiarygodność zewnętrzna – zgodność metodologii badania <i>IMpower133</i> z wnioskowanym programem lekowym	43
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	49
5.4 Skuteczność kliniczna.....	54
5.4.1 Przeżycie całkowite (OS).....	57
5.4.1.1 Analiza w podgrupach.....	57

5.4.2	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).....	60
5.4.2.1	Analiza w podgrupach.....	61
5.4.3	Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) i czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)..	64
5.4.4	Jakość życia – ocena wyników leczenia z perspektywy pacjenta (PROs)	65
5.5	Bezpieczeństwo	67
5.5.1	Zdarzenia niepożądane ogółem	67
5.5.2	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	69
5.5.3	Zdarzenia niepożądane o nasileniu stopnia 3 lub wyższego związane z leczeniem.....	71
5.5.4	Ciężkie (<i>serious</i>) zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	73
5.5.5	Zgony.....	79
5.5.6	Zdarzenia niepożądane związane z układem odpornościowym	80
5.5.7	Zdarzenia niepożądane związane z ośrodkowym układem nerwowym u pacjentów, u których zastosowano profilaktyczne napromienianie mózgu	83
6	Atezolizumab z karboplatiną i etopozydem vs cisplatiną i etopozyd – porównanie pośrednie	84
6.1	Zakres przeprowadzonych analiz	84
6.2	Ocena heterogeniczności badań.....	86
6.3	Skuteczność kliniczna.....	93
6.3.1	Przeżycie całkowite (OS).....	93
6.3.2	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).....	95
6.3.3	Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR).....	98
6.4	Bezpieczeństwo	99
6.4.1	Zdarzenia niepożądane bez względu na stopień nasilenia	99
6.4.2	Zdarzenia niepożądane w stopniu nasilenia ≥ 3	102
7	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.....	105
8	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA	113
9	Badania w toku.....	116
10	Wyniki	117
11	Ograniczenia	126
12	Dyskusja	129
13	Wnioski końcowe	134
14	Załączniki.....	135
14.1	Opis dodatkowego wyszukiwania (ocena możliwości porównania pośredniego)	135

14.1.1	Kryteria włączenia i wykluczenia badań klinicznych w dodatkowym wyszukiwaniu	135
14.1.2	Strategia wyszukiwania wraz z liczbą trafień.....	136
	Wyniki wyszukiwania.....	137
14.2	Porównanie bezpośrednio karboplatyna/etopozyd vs cisplatyna/etopozyd	140
14.2.1	Badania z randomizacją	140
14.2.1.1	Opis metodyki włączonych badań.....	140
14.2.1.2	Charakterystyka włączonej populacji	144
14.2.1.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania.....	144
14.2.1.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych.....	145
14.2.1.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji 147	
14.2.1.4	Skuteczność kliniczna	152
14.2.1.4.1	Przeżycie całkowite.....	152
14.2.1.4.2	Przeżycie wolne od progresji choroby	153
14.2.1.4.3	Odpowiedź obiektywna na leczenie	155
14.2.1.5	Bezpieczeństwo	159
14.2.1.5.1	AEs bez względu na stopień nasilenia.....	159
14.2.1.5.2	AEs \geq 3 stopnia nasilenia.....	161
14.2.1.5.3	Zgon związany z leczeniem	162
14.2.2	Badanie bez randomizacji	163
14.2.2.1	Opis metodyki włączonych badań.....	163
14.2.2.2	Charakterystyka włączonej populacji	164
14.2.2.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania.....	164
14.2.2.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych.....	165
14.2.2.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji 166	
14.2.2.4	Skuteczność kliniczna	167
14.2.2.4.1	Przeżycie całkowite (OS)	167
14.2.2.4.2	Kontrola lokoregionalna (LRC)	168
14.3	Skale oceny jakości badań wykorzystane w analizie klinicznej	169
14.3.1	Narzędzie Cochrane Risk of Bias	169
14.3.2	Skala Jadad.....	170

14.3.3	Skala NOS	170
14.3.4	Skala AMSTAR 2	173
14.4	Skale wykorzystywane w badaniach włączonych do analizy	180
14.4.1	RECIST wersja 1.1	180
14.4.2	Ocena sprawności – skala ECOG/WHO/Zubroda	181
14.4.3	EORTC QLQ-C30	182
14.4.4	EORTC QLQ-LC13	183
14.5	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa	184
14.6	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów publikacji, z przyczynami wykluczenia	185
14.7	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów, z przyczynami wykluczenia	188
14.8	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend	189
14.9	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu	191
14.9.1	Badanie IMpower133	191
14.9.2	Badanie HECOG	197
14.9.3	Badanie JCOG 9702	200
14.9.4	Badanie <i>Karam 2015</i>	206
14.10	Wkład autorów w opracowanie raportu	208
	Spis Tabel	209
	Spis Wykresów	213
	Piśmiennictwo	215

Wykaz skrótów

AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ATEZO	Atezolizumab
ATEZO+KPE	Atezolizumab + karboplatyna + etopozyd
bd.	Brak danych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CPE	Cisplatyna + etopozyd
DRP	Drobnokomórkowy rak płuca
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
ED	Choroba w stadium rozległym (z ang. <i>Extended Disease</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
KPE	Karboplatyna + etopozyd
LD	Choroba w stadium ograniczonym (z ang. <i>Limited Disease</i>)
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Modified Intention To Treat</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd.	Nie dotyczy
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIH	Narodowe Instytuty Zdrowia (z ang. <i>National Institutes of Health</i>)
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Treat</i>)
NOS	<i>Newcastle-Ottawa Scale</i>
NS	Nieistotne statystycznie
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)

p.p.	Punkt procentowy
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj włączanych badań (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i>)
PROs	Wyniki istotne z perspektywy pacjenta, oceniane przez pacjenta (z ang. <i>Patient-Oriented Outcomes</i>)
PS	Przegląd systematyczny
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RB	Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</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>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
TRAEs	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
WMD	Średnia ważona różnica (z ang. <i>Weighted Mean Difference</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Tecentriq® (atezolizumab) 1200 mg, stosowanego w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca (DRP) w stadium rozległym, u pacjentów, którzy dotychczas nie otrzymywali leczenia systemowego z powodu choroby rozległej.

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) dotyczących oceny atezolizumabu w docelowej populacji chorych.

Do analizy efektywności klinicznej włączano badania kliniczne według schematu PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *Population*)** – chorzy na DRP w stadium rozległym lub z nawrotem po radykalnej radiochemioterapii, wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu choroby rozległej [REDACTED]
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*)** – Tecentriq (atezolizumab) stosowany w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem;
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*)** – chemioterapia standardowa w schematach: karboplatyna + etopozyd lub cisplatylna + etopozyd;
- **Punkty końcowe (O, z ang. *Outcomes*)** – przeżycie całkowite (OS), przeżycie bez progresji (PFS), obiektywna odpowiedź na leczenie, jakość życia, bezpieczeństwo;
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *Study design*)** – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych do publikacji pełnotekstowych.

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 pochodzą-

cych z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania bez randomizacji oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketingowych (o ile były one dostępne). Uwzględniano także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

Wyniki

Do przeglądu systematycznego włączono jedno pierwotne badanie kliniczne z randomizacją (RCT), umożliwiające ocenę atezolizumabu w połączeniu chemioterapią (karboplatyna z etopozydem) w porównaniu do chemioterapii standardowej (karboplatyna z etopozydem): badanie III fazy *IMpower133*, opisane w publikacji *Horn 2018* i w doniesieniach konferencyjnych (*Califano 2018, Mansfield 2019*).

Nie odnaleziono badań umożliwiających bezpośrednie porównanie z cisplatiną i etopozydem. Odnaleziono badania z randomizacją (*HECOG, JCOG 9702*) wskazujące na brak różnic w skuteczności pomiędzy schematem chemioterapii cisplatyne/etopozyd *versus* karboplatyna/etopozyd i wnioski te potwierdzono również w obserwacyjnym badaniu *Karam 2015*. Zatem przedstawione porównanie bezpośrednie ATEZO+KPE *vs* KPE powinno być wystarczające do oceny skuteczności klinicznej wnioskowanego leczenia. Niemniej, uzupełniając, przeprowadzono również formalne porównanie pośrednie ATEZO+KPE *vs* CPE.

Odnaleziono 2 badania RCT umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego atezolizumabu w połączeniu chemioterapią (karboplatyna z etopozydem) względem chemioterapii w schemacie cisplatyne + etopozyd: *HECOG (Skarlos 1994 i Kosmidis 1994)* i *JCOG*

9702 (Okamoto 2007); w wymienionych badaniach bezpośrednio porównano skuteczność i bezpieczeństwo karboplatyny z etopozydem w odniesieniu do cisplatyne z etopozydem w I linii leczenia DRP w stadium rozległym. Z uwagi na małą liczbę uwzględnianych badań oraz fakt, że oceniane terapie łączył tylko jeden element pośredni (terapia karboplatyna + etopozyd), porównanie pośrednie przeprowadzono metodą Buchera.

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających przyjęte kryteria włączenia, które oceniałyby atezolizumab w leczeniu pierwszej linii DRP w stadium rozległym.

Atezolizumab z etopozydem i karboplatyną *versus* etopozyd i karboplatyna z placebo – porównanie bezpośrednie

Badanie III fazy *IMpower133* jest wysokiej jakości wieloośrodkową próbą kliniczną z podwójnym zaślepieniem, kontrolowaną placebo, oceniającą immunoterapię atezolizumabem, 1200 mg we wlewach dożylnych, stosowaną w połączeniu ze standardową chemioterapią karboplatyną z etopozydem (ATEZO+KPE), w porównaniu do samej chemioterapii standardowej i placebo (PBO+KPE). Do badania włączono 403 dorosłych chorych na histologicznie lub cytologicznie potwierdzonego DRP w stadium rozległym (*extensive-stage*), z chorobą mierzalną wg RECIST v1.1, sprawnością ocenioną na 0 lub 1 wg ECOG, adekwatną czynnością układu krwiotwórczego, wątroby i nerek. Kwalifikowani chorzy nie otrzymywali uprzednio leczenia systemowego z powodu choroby rozległej (I linia leczenia), z wyłączeniem chemioradioterapii choroby ograniczonej prowadzonej z intencją wyleczenia, pod warunkiem, że od ostatniego cyklu

chemioterapii, radioterapii lub chemioradioterapii upłynęło ≥ 6 miesięcy.

Dopuszczono udział chorych z obecnymi przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego, pod warunkiem, że nie były aktywne, objawowe lub nieleczone, musiały też być zlokalizowane nadnamiotowo lub w obrębie mózdzku – był to czynnik stratyfikacyjny i przedstawiono wyniki w podgrupach. Subpopulacja pacjentów bez przerzutów do OUN (N=368) stanowiła zdecydowaną większość (91%) populacji ITT badania.

Pierwszorzędowe punkty końcowe badania *IMpower133* stanowiły przeżycie całkowite (OS – *overall survival*) w populacji ITT i przeżycie wolne od progresji choroby (PFS – *progression-free survival*) w ocenie badacza. Wyniki analizowano w okresie obserwacji o medianie 13,9 miesiąca.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie całkowite było statystycznie istotnie wyższe u chorych leczonych ATEZO+KPE w porównaniu do standardowej chemioterapii (PBO+KPE) zarówno w grupie chorych bez przerzutów do mózgu [mediana 12,6 vs 10,4 miesiąca; HR = 0,68 (95% CI: 0,52; 0,89)], jak i ogólnej [mediana 12,3 vs 10,3 miesiąca; HR = 0,70 (95% CI: 0,54; 0,91)]. Opisane wyniki oznaczają istotną klinicznie redukcję ryzyka zgonu w wyniku dodania atezolizumabu do chemioterapii karboplatyną i etopozydem, o 32% i o 30%, odpowiednio w subpopulacji chorych bez przerzutów do OUN i w populacji ITT. Także roczne OS było wyższe wśród leczonych z udziałem atezolizumabu w porównaniu do grupy kontrolnej (51,7% vs 38,2%).

Przeżycie wolne od progresji choroby było istotnie statystycznie wyższe u chorych przyjmujących ATEZO+KPE w porównaniu do otrzymujących PBO+KPE – zarówno w podgrupie chorych bez przerzutów do mózgu [mediana 5,3 vs 4,3 miesiąca; HR = 0,75 (95% CI: 0,60; 0,93)] jak i w całej populacji ITT [mediana 5,2 vs 4,3 miesiąca; HR = 0,77 (95% CI: 0,62; 0,96)]. Zatem dodanie atezolizumabu do standardowej chemioterapii KPE skutkuje redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu, o 25% i 23%, odpowiednio w subpopulacji chorych bez przerzutów do OUN i w populacji ITT i są to wartości klinicznie istotne. Także 6-miesięczny i roczny wskaźnik PFS był korzystniejszy w grupie ATEZO+KPE vs AKP, odpowiednio 30,9% vs 22,4% oraz 12,6% vs 5,4%.

Odpowiedź na leczenie W badaniu nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w częstości uzyskiwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie. Odsetek pacjentów z odpowiedzią trwającą w momencie odcięcia danych do analizy był istotnie wyższy w grupie ATEZO+KPE - 14,9% vs 5,4% w grupie PBO+KPE [RR = 2,76 (95% CI: 1,20; 6,38); NNT = 11 (95% CI: 6; 49)]. Mediana czasu trwania odpowiedzi była liczbowo wyższa u pacjentów w grupie ATEZO+KPE w porównaniu do kontroli: 4,2 vs 3,9 miesiąca.

Wyniki oceny jakości życia pacjentów (punkty końcowe typu PROs: ocena za pomocą formularzy EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-LC13) sugerują korzystny wpływ atezolizumabu na ograniczenie dolegliwości ze strony objawów nowotworu płuca względem terapii kontrolnej. Ocena pogorszenia objawowego wskazuje na zmniejszenia ryzyka pogorszenia duszności u leczonych atezolizumabem o 25%, w porównaniu do pacjentów leczonych wyłącznie chemioterapią; wynik ten nie był istotny staty-

stycznie [HR = 0,75 (95% CI: 0,55; 1,02)], jednak należy mieć na uwadze, że ocena jakości życia była możliwa do przeprowadzenia tylko w populacji chorych, dla których dostępny był wynik wyjściowy i końcowy, czyli przy ograniczonej mocy statystycznej porównań. W okresie 12 tygodni od rozpoczęcia terapii zmiany w ocenie bólu kończyny górnej lub ramienia (-7,0 vs -2,5), bólu w klatce piersiowej (-7,8 vs -4,1) i duszności (-6,5 vs -2,3) były liczbowo większe w grupie ATEZO+KPE w porównaniu do grupy KPE, przy wynikach zbliżonych w odniesieniu do kaszlu (-14,8 vs -15,5). Zmiany w objawach związanych z leczeniem (biegunka, nudności/wymioty) były podobne w obu grupach.

Bezpieczeństwo

Ocena bezpieczeństwa przeprowadzana była w populacji pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku.

Zdarzenia niepożądane (AEs – *adverse events*) ogółem występowały nieznacznie, lecz istotnie statystycznie częściej w grupie ATEZO+KPE w porównaniu do grupy PBO+KPE [100% vs 96,4%; RR = 1,04 (95% CI: 1,01; 1,07); NNH = 28 (95% CI: 16; 124)]; częściej w grupie ATEZO+KPE odnotowywano także AEs prowadzące do przerwania leczenia dowolnym ze stosowanych leków [11,1% vs 3,1%; RR = 3,63 (95% CI: 1,50; 8,76); NNH = 13 (95% CI: 8; 33)]. Natomiast częstość AEs związanych z leczeniem (58,1% vs 57,7%), ciężkich (22,7% vs 18,9%) i w ≥ 3 stopniu nasilenia (69,2% vs 69,4%) była zbliżona w obu porównywanych grupach.

W ocenie ryzyka poszczególnych **AEs związanych z leczeniem (TRAEs – *treatment-related AEs***; którymkolwiek składnikiem leczenia), w większości przypadków nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między analizo-

wanymi grupami, z wyjątkiem zmniejszenia apetytu, częściej stwierdzanego w grupie ATEZO+KPE [20,7% vs 13,3%; istotny tylko parametr bezwzględny: RD = 0,07 (95% CI: 0,00; 0,15)]. Najczęstszymi TRAEs w obu grupach były neutropenia (36,4% vs 34,7%, ATEZO+KPE vs PBO+KPE), niedokrwistość (38,9% vs 33,2%) i łysienie (34,8% vs 33,7%). Wszystkie analizowane TRAEs stopnia ≥ 3 występowały w obu grupach z podobną częstością, nie stwierdzono żadnych istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami. Najczęstsze w obu grupach były neutropenia (23,2% vs 24,5%), spadek liczby neutrofilów (14,1% vs 16,8%) i niedokrwistość (14,1% vs 12,2%). Pomiedzy badanymi grupami nie wykryto znamienych statystycznie różnic w częstości występowania ciężkich TRAEs – zarówno poszczególnych zdarzeń, jak i w częstości ogólnej; najczęściej w obu grupach występowały neutropenia (ATEZO+KPE vs PBO+KPE: 3,5% vs 4,1%), gorączka neutropeniczna (2% vs 4,6%) i małopłytkowość (2,5% vs 2,0%). W obu grupach wystąpiły po 3 zgony związane z leczeniem (1,5% vs 1,5%).

Zdarzenia niepożądane związane z układem odpornościowym stwierdzano w większości częściej w grupie leczonej z udziałem atezolizumabu. Wśród AEs uwzględnionych w tej kategorii najczęstsza w obu grupach była wysypka [istotnie częściej w grupie ATEZO+KPE: 18,7% vs 10,2%; RR = 1,83 (95% CI: 1,10; 3,04); NNH = 12 (95% CI: 7; 63)]. W grupie ATEZO+KPE stosunkowo często występowała również niedoczynność tarczycy [istotnie częściej w grupie ATEZO+KPE: 12,6% vs 0,5%; RR = 24,75 (3,39; 180,86); NNH = 9 (95% CI: 6; 14)] oraz zapalenie wątroby (diagnozowane klinicznie i przez nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych – 7,1% vs 4,6%; różnica NS). Najczęstszymi immunozależnym AEs 3-4 stopnia były wysypka (ATEZO+KPE vs PBO+KPE; 2,0% vs

0,0%), reakcja poinfuzyjna (2,0% vs 0,5%) oraz zapalenie wątroby (zdiagnozowane/nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych – w obu przypadkach 1,5% vs 0,0%); nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie.

Atezolizumab z etopozydem i karboplatiną versus etopozyd i cisplatyna – porównanie pośrednie

W porównaniu pośrednim ATEZO+KPE vs CP przez wspólny komparator KPE uwzględniono wysokiej jedno RCT porównujące ATEZO+KPE vs KPE (*IMpower133*) oraz 2 RCT porównujące cisplatynę + etopozyd (CPE) vs KPE (*HECOG* i *JCOG 9702*). W analizach wykorzystano także dane z metaanalizy *Rossi 2012*, prezentującej wyniki nieopublikowane w głównych publikacjach do badań pierwotnych *HECOG* i *JCOG 9702*. Wpływ usuwania i włączania wyników z poszczególnych źródeł oceniano w analizie wrażliwości.

Wszystkie 3 badania włączone do porównania pośredniego były wieloośrodkowymi próbami klinicznymi z randomizacją, ale procedurę zaślepienia zastosowano tylko w badaniu *IMpower133*. Badane próby były stosunkowo liczne i obejmowały 403, 143 i 220 chorych, odpowiednio w badaniach *IMpower133*, *HECOG* i *JCOG 9702*. Kryteria selekcji i charakterystyka chorych zakwalifikowanych do włączonych prób klinicznych były w większości spójne – uwzględniono pacjentów z rozpoznaniem DRP nieleczonych wcześniej systemowo, przy czym do badania *HECOG* kwalifikowano także chorych z ograniczoną postacią DRP (subpopulacja z postacią rozległą stanowiła 43% próby; N = 61). Nieznaczne różnice pomiędzy badaniami odnotowano w odniesieniu do odsetka mężczyzn, udziału pacjentów o poszczególnych ocenach stanu sprawności, odsetków pacjen-

tów z przerzutami do wątroby lub nadnerczy oraz mediany wieku, jak również w dawkowaniu leków cytotoksycznych.

W analizie bezpieczeństwa uwzględniono AEs raportowane w badaniach *IMpower133* i *JCOG 9702*; nie uwzględniono badania *HECOG* z uwagi na brak wyników oceny bezpieczeństwa w subpopulacji pacjentów z postacią rozległą DRP.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie całkowite w analizie głównej było statystycznie istotnie wyższe u chorych leczonych ATEZO+KPE w porównaniu do standardowej chemioterapii (CPE) zarówno, gdy po stronie badania *IMpower133* wykorzystano dane dla pacjentów bez przerzutów do OUN [HR = 0,66 (95% CI: 0,47; 0,94)], jak i wtedy, gdy po stronie próby *IMpower133* wykorzystano dane dla całej populacji badania [HR = 0,68 (95% CI: 0,48; 0,96)]. Uzyskane wyniki wskazują zatem, że zastosowanie schematu ATEZO+KPE zamiast CPE skutkuje >30% redukcją ryzyka zgonu, co jest wynikiem klinicznie istotnym. W analizie wrażliwości uzyskano wynik bardzo zbliżony liczbowo, który jednak był na granicy istotności statystycznej [HR = 0,69 (95% CI: 0,47; 1,01) w wariancie dla populacji bez przerzutów do OUN oraz HR = 0,71 (95% CI: 0,48; 1,03) w wariancie uwzględniającym całą populację badania *IMpower133*].

Przeżycie wolne od progresji choroby w analizie głównej było statystycznie istotnie wyższe u chorych leczonych ATEZO+KPE w porównaniu do standardowej chemioterapii (CPE) zarówno, gdy po stronie badania *IMpower133* wykorzystano dane dla pacjentów bez przerzutów do OUN [HR = 0,70 (95% CI: 0,52; 0,95)], jak i wtedy, gdy po stronie próby *IMpo-*

wer133 wykorzystano dane dla całej populacji badania [HR = 0,72 (95% CI: 0,53; 0,98)]. Uzyskane wyniki wskazują zatem, że zastosowanie schematu ATEZO+KPE zamiast CPE skutkuje około 30% redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu, co jest wynikiem klinicznie istotnym. Wyniki analizy wrażliwości potwierdziły wnioski z analizy głównej.

Odpowiedź na leczenie. Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic w prawdopodobieństwie uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie pomiędzy grupami ATEZO+KPE i CPE [RB = 0,97 (95% CI: 0,78; 1,21)].

Bezpieczeństwo

Wśród uwzględnionych w porównaniu pośrednim zdarzeń niepożądanych, jedynym o istotnie wyższej częstości przy leczeniu ATEZO+KPE vs CPE była małopłytkowość - bez względu na stopień nasilenia [RR = 2,27 (95% CI: 1,36; 3,79), NNH = 3 (95% CI: 2;3)], jak i w ≥ 3 stopniu nasilenia; RR = 4,78 (95% CI: 2,16; 10,56), NNH = 3 (95% CI: 2; 4)]. Wyniki porównania dla pozostałych AEs były nieistotne statystycznie zarówno w analizie zdarzeń o dowolnym stopniu nasilenia, jak i w odniesieniu do AEs w stopniu nasilenia ≥ 3 .

Wnioski

Drobnokomórkowy rak płuca jest stosunkowo rzadką postacią raka płuca, charakteryzującą się bardzo agresywnym przebiegiem klinicznym i złym rokowaniem. Z uwagi na wieloletnie niepowodzenia w poszukiwaniu skuteczniejszych opcji terapeutycznych możliwość leczenia była do niedawna ograniczona do klasycznej chemioterapii.

Atezolizumab (produkt leczniczy Tecentriq) jest przedstawicielem nowej grupy leków, zwanych inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych (z ang. *checkpoints inhibitors*) i pierwszym dopuszczonym do obrotu przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko ligandowi receptorów programowanej śmierci komórki (PD-L1, z ang. *programmed death-ligand 1*). Atezolizumab, stosowany w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem, stanowi pierwszą immunoterapię dopuszczoną do stosowania w leczeniu tej trudnej w leczeniu postaci nowotworu.

Porównawcza ocena efektywności klinicznej, przeprowadzona metodą przeglądu systematycznego wykazała, że zastosowanie atezolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią karboplatiną i etopozydem w pierwszej linii leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca w stadium choroby rozległej pozwala na istotne statystycznie i klinicznie wydłużenie przeżycia całkowitego i przeżycia bez progresji, w porównaniu do standardowej chemioterapii dwulekowej cisplatyna + etopozyd lub karboplatyna + etopozyd. [REDACTED]

Co istotne, znacząca korzyść zdrowotna, wynikająca z dodania atezolizumabu do dotychczas stosowanej chemioterapii, jest uzyskiwana przy braku zwiększonego ryzyka ciężkich działań niepożądanych, jak również niepożądanych reakcji w 3. lub wyższym stopniu nasilenia oraz przy co najmniej nie pogorszonej jakości życia pacjentów.

Z uwagi na bardzo agresywny przebieg kliniczny, złe rokowanie, ograniczone opcje terapeutyczne i wieloletni brak postępów w terapii, drobnokomórkowy rak płuca w stadium rozległym stanowi obszar istotnych, niezaspokojonych potrzeb zdrowotnych. Objęcie wspomnianych pacjentów nowoczesnym leczeniem, umożliwiającym wydłużenie całkowitego przeżycia i przeżycia bez progresji, przy akceptowalnym profilu działań niepożądanych, będzie stanowić znaczący postęp w opiece nad pacjentami z tym trudnym do leczenia nowotworem.

**ANALIZA
KLINICZNA**

AE

1 Cel opracowania

Celem opracowania jest ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Tecentriq® (atezolizumab), stosowanego w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w leczeniu chorych na drobnokomórkowego raka płuca (DRP) w stadium rozległym, którzy nie byli dotychczas poddawani leczeniu systemowemu z powodu choroby rozległej.

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 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 02/04/2012*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (*Higgins 2017*).

2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

2.1.1 Źródła danych pierwotnych

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

- MEDLINE przez PubMed,
- EmBase przez bazę 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 26.09.2019 r.):

- *American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting: 2016, 2017, 2018, 2019;*
- *European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress: 2016, 2017, 2018;*
- *European Lung Cancer Congress (ELCC): 2016, 2017, 2018, 2019;*
- *ESMO Targeted Anticancer Therapies Congress: 2018, 2019;*
- *ESMO Immuno-Oncology Congress: 2018;*
- *ESMO Asia Congress: 2016, 2017, 2018;*
- *IASLC World Conference on Lung Cancer: 2016, 2017, 2018, 2019.*

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. Deskrytory 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 umożliwiała wyszukanie wszystkich rodzajów badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórnych i pierwotnych, w tym zarówno badań z randomizacją, jak i prób klinicznych bez randomizacji, w tym jednoramiennych, a także badań pragmatycznych, obserwacyjnych i opisów rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa). Dodatkowo strategia objęła także możliwość odnalezienia badań porównujących bezpośrednio karboplatynę i etopozyd ze skojarzeniem cisplatyna + etopozyd, a przez to umożliwiających porównanie atezolizumabu z karboplatyną i etopozydem w odniesieniu do chemioterapii cisplatyna + etopozyd przez wspólny komparator (karboplatynę w skojarzeniu z etopozydem). W tym przypadku także nie wprowadzono słów kluczowych definiują-

cych rodzaj badania, przez co uwzględniano badania bez względu na obecność randomizacji. W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

W tabelach poniżej przedstawiono strategie wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz wtórne opracowania. Liczbę trafień w przypadku poszczególnych kwerend przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

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

Nr	Kwerendy
#1	atezolizumab[all]
#2	Small Cell Lung Cancer[all]
#3	SCLC[all]
#4	#2 OR #3
#5	#1 AND #4
#6	cisplatin[all]
#7	carboplatin[all]
#8	platinum[all]
#9	etoposide[all]
#10	#6 AND #7 AND #9
#11	(#8 AND #9)
#12	#10 OR #11
#13	#4 AND #12
#14	#5 OR #13

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

Nr	Kwerendy
#1	('atezolizumab'/exp OR atezolizumab) AND [embase]/lim
#2	'small cell lung cancer'/exp AND [embase]/lim
#3	sclc AND [embase]/lim
#4	#2 OR #3
#5	#1 AND #4
#6	cisplatin AND [embase]/lim
#7	carboplatin AND [embase]/lim
#8	platinum AND [embase]/lim
#9	etoposide AND [embase]/lim
#10	#6 AND #7 AND #9

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym

Nr	Kwerendy
#11	#8 AND #9
#12	#10 OR #11
#13	#4 AND #12
#14	#5 OR #13

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

Nr	Kwerendy
#1	atezolizumab
#2	[mh "Small Cell Lung Carcinoma"]
#3	SCLC
#4	#2 OR #3
#5	#1 AND #4
#6	cisplatin
#7	carboplatin
#8	platinum
#9	etoposide
#10	#6 AND #7 AND #9
#11	#8 AND #9
#12	#10 OR #11
#13	#4 AND #12
#14	#5 OR #13

Wyszukiwanie do: 26 września 2019 r.

2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Tecentriq 2019*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	<ul style="list-style-type: none"> dorośli chorzy na histologicznie lub cytologicznie rozpoznanego drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym wg klasyfikacji VALG, wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu choroby rozległej (dopuszczano nawrót po radykalnej radiochemioterapii jeżeli od czas od ostatniego dnia leczenia do momentu 	<ul style="list-style-type: none"> rak płuca inny niż drobnokomórkowy pacjenci wcześniej stosujący leczenie systemowe stadium rozległego w przypadku badań włączonych do porównania pośredniego, by nadmiernie nie ograniczać dostępnych danych klinicznych,

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>stwierdzenia progresji jest nie krótszy niż 6 miesięcy)</p> <ul style="list-style-type: none"> obecność zmian mierzalnych według kryteriów systemu RECIST 1.1 lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych* 	<p>dopuszczano badania prowadzone w populacji w stadium ograniczonym i rozległym, pod warunkiem wyróżnienia wyników w stadium rozległym, jak również prowadzone w populacji szerszej niż ściśle kryteria programu lekowego odnośnie stopnia sprawności i zajęcie OUN</p>
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	<ul style="list-style-type: none"> Tecentriq (atezolizumab) stosowany w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem 	<ul style="list-style-type: none"> dawkowanie niezgodne z ChPL Tecentriq
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	<ul style="list-style-type: none"> chemioterapia standardowa w schematach: <ul style="list-style-type: none"> – karboplatyna + etopozyd – cisplatyna + etopozyd 	<ul style="list-style-type: none"> Inne niż uwzględniane komparatory W ramach porównania pośredniego włączano badania porównujące schematy: karboplatyna + etopozyd vs cisplatyna + etopozyd
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> – OS – PFS – obiektywna odpowiedź na leczenie – jakość życia bezpieczeństwo 	<ul style="list-style-type: none"> Inne niż uwzględniane punkty końcowe (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 kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych prezentujące dodatkowe/uaktualnione wyniki badań opublikowanych Porównanie pośrednie: badania z grupą kontrolną umożliwiające porównanie ocenianych schematów chemioterapii standardowej Przeglądy systematyczne 	<ul style="list-style-type: none"> Badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i>, serie przypadków, analizy ekonomiczne Wyłącznie abstrakty doniesień konferencyjnych Badania bez grupy kontrolnej Opracowania poglądowe, w których nie podano dowodów, że wykonano przegląd systematyczny

* W przypadku nieodnalezienia badań spełniających szczegółowe kryteria dotyczące mierzalności zmian, braku przerzutów do OUN i/lub stopnia sprawności w odniesieniu do całej populacji badania, do przeglądu systematycznego włączano badania, w których podano wyniki dla subpopulacji pacjentów spełniających dane kryterium i/lub w populacji ITT założone kryteria spełniało $\geq 90\%$ pacjentów lub umożliwiające analizę w wyróżnionych podgrupach.

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 skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym

- *Cochrane Library: The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews)*;
- 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 dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa atezolizumabu w docelowej populacji chorych, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (zdefiniowanie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (Cook 1997).

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. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketinowych, które oceniały atezolizumab w populacji chorych z drobnokomórkowym rakiem płuca (o ile były one dostępne). Uwzględniano także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

2.3 Analiza jakościowa i ilościowa wyników

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

2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (M.H., M.R.), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (M.K.) do uzyskania konsensusu.

W ocenie jakości badań z randomizacją uwzględniono czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias*, według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (*Higgins 2017*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*). Ocenę jakości badań bez randomizacji przeprowadzano przy użyciu kwestionariusza NOS (*Wells 2015*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Typ każdego włączonego badania określano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR (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*).

2.5 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 2017). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu *statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 2.8.0* (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Higgins 2017).

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).

Porównanie pośrednie przeprowadzono metodą Buchera. 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

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 1321 opracowań wtórnych, które analizowano na podstawie tytułów i streszczeń w poszukiwaniu potencjalnych przeglądów systematycznych. W wyniku tej oceny, do dalszej analizy na podstawie pełnych tekstów wybrano 6 publikacji. Żadna z nich nie została zakwalifikowana jako przegląd systematyczny spełniający przyjęte kryteria włączenia, który oceniałby atezolizumab w leczeniu pierwszej linii DRP w stadium rozległym. Publikacje rozpatrywane w pełnym tekście, wraz ze szczegółową przyczyną wykluczenia przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy.

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku zastosowania strategii wyszukiwania (do 26 września 2019 roku) w zalecanych bazach informacji medycznej uzyskano łącznie 3772 trafień (Pubmed 1098, Embase 2467, Cochrane 207). Wśród tych rekordów zidentyfikowano 430 duplikatów. Pozostałe 3342 publikacji analizowano w postaci tytułów oraz streszczeń.

Analiza tytułów i streszczeń odnalezionych rekordów umożliwiła wykluczenie 3319 publikacji: 356 wykluczono z powodu uwzględnienia nieodpowiedniej populacji, 215 z powodu zastosowania nieodpowiedniej interwencji oraz 752 publikacje prezentujące badania o nieodpowiedniej metodycy. Ponadto wykluczono 1321 opracowań wtórnych, 379 abstraktów doniesień konferencyjnych oraz 276 publikacji wydanych w innym języku niż uwzględniane w analizie.

Do analizy w postaci pełnych tekstów zakwalifikowano 23 publikacje, spośród których w dalszej kolejności wykluczono 18 pozycji: 13 publikacji prezentujących porównanie z nieodpowiednim komparatorem, 1 z nieodpowiednią interwencją, 2 z nieprawidłową populacją oraz 2, w których nie opisywano poszukiwanych punktów końcowych. Dokładne przyczyny wykluczenia poszczególnych publikacji analizowanych w pełnym tekście zamieszczono w załączniku.

Ostatecznie do przeglądu systematycznego włączono 1 publikację pełnotekstową (*Horn 2018*) i 2 abstrakty doniesień konferencyjnych (*Califano 2018* i *Mansfield 2019*) opisujące wyniki badania RCT *IM-power133*, bezpośrednio porównującego atezolizumab w połączeniu chemioterapią (karboplatyna z etopozydem) w porównaniu do placebo i tej samej standardowej chemioterapii (karboplatyna z etopozydem). Wyniku przeglądu doniesień konferencyjnych zidentyfikowano również abstrakt *Mok 2018*,

w którym przedstawiono taką samą analizę jak w doniesieniu *Mansfield 2019* (dodatkowa ocena bezpieczeństwa), która różniła się liczebnością pojedynczych pacjentów – przyjęto więc, że doniesienie *Mansfield 2019*, jako nowsze, stanowi uaktualnienie tej analizy i to jego wyniki uwzględniono w obliczeniach. Nie odnaleziono badań umożliwiających bezpośrednio porównanie atezolizumabu skojarzonego z karboplatiną z terapią cisplatiną i etopozydem.

Dodatkowo odnaleziono 2 badania z randomizacją (opisane w 3 publikacjach) umożliwiające bezpośrednią porównawczą ocenę efektywności klinicznej karboplatyny z etopozydem w odniesieniu do cisplatiny z etopozydem w drobnokomórkowym raku płuca w stadium rozległym, a także przeprowadzenie porównania pośredniego z atezolizumabem przez wspólny komparator:

- badanie *HECOG*, w którym zaprezentowano wyniki porównania KPE vs CPE (*Skarlos 1994* i *Kosmidis 1994*),
- badanie *JCOG 9702*, w którym zaprezentowano wyniki porównania KPE vs CPE (*Okamoto 2007*).

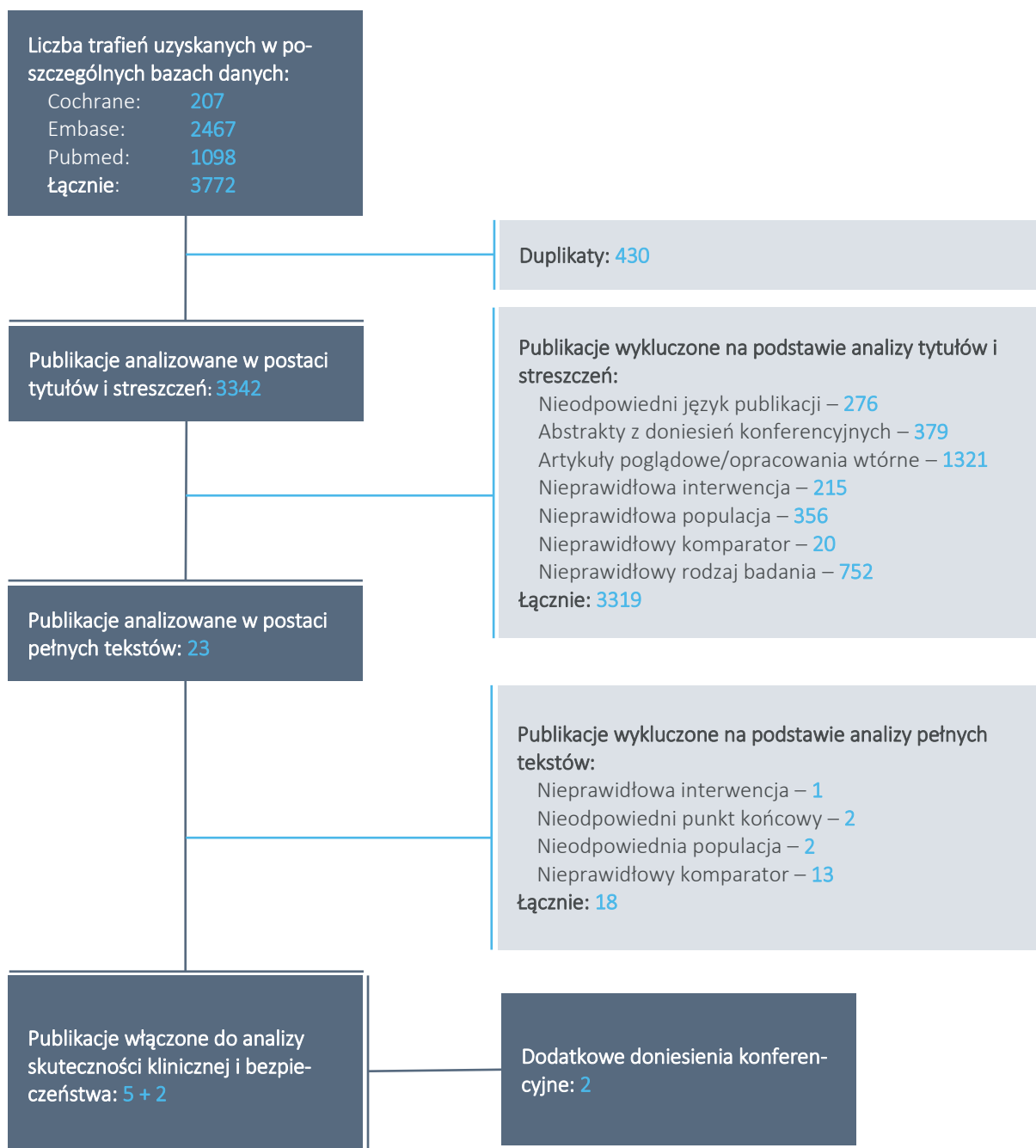
Ponadto do analizy klinicznej włączono badanie bez randomizacji *Karam 2015* prezentujące wyniki porównania KPE vs CPE na podstawie danych pochodzących z rejestru chorych – w celu walidacji wyników porównania pośredniego.

Dodatkowo, w ramach analizy referencji odnalezionych badań, zidentyfikowano opracowanie wtórne *Rossi 2012*, które miało na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa schematów opartych na cisplatinie/etopozydzie i karboplatinie/etopozydzie w ramach metaanalizy badań pierwotnych. W obliczeniach uwzględniono również próby *HECOG* oraz *JCOG 9702*. Autorzy tego przeglądu kontaktowali się z badaczami prowadzącymi uwzględniane badania w celu uzyskania danych dla poszczególnych pacjentów, co pozwoliło im na przeliczenie parametrów niezbędnych do obliczeń metaanalizy, a nie opublikowanych wcześniej w postaci pełnotekstowej, w tym HR dla PFS oraz OS dla populacji prób *HECOG* oraz *JCOG 9702*. Dane te zostały wykorzystane w niniejszym opracowaniu w obliczeniach w ramach porównania pośredniego.

Przeprowadzono także dodatkowe wyszukiwanie celem oceny możliwości stworzenia szerszej sieci porównania pośredniego uwzględniającej kolejne węzły (przez inne wspólne potencjalne komparatory), którego wyniki przedstawiono w załączniku. Nie odnaleziono jednak dodatkowych badań umożliwiających takie porównanie.

Współczynnik zgodności między analitykami kappa wyniósł 0,93. Szczegółowy proces wyszukiwania badań klinicznych zaprezentowano na wykresie poniżej.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



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

5 Atezolizumab z karboplatiną i etopozydem vs karboplatyna i etopozyd – porównanie bezpośrednie

5.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano jedno badanie z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, kontrolowane placebo, oceniające immunoterapię atezolizumabem (ATEZO) w połączeniu z chemioterapią (karboplatyna z etopozydem) w porównaniu chemioterapii w I linii leczenia dorosłych pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozległym – próbę *IMpower133* opisaną w publikacji *Horn 2018* (główna publikacja) oraz w abstraktach konferencyjnych *Califano 2018* (dane dotyczące punktów końcowych ocenianych przez pacjenta) i *Mansfield 2019* (dodatkowa analiza bezpieczeństwa). W opisie metodyki badania *IMpower133* korzystano także z protokołu, udostępnionego w rejestrze *ClinicalTrials.gov* (*IMpower133 protocol*).

Badanie było wieloośrodkową podwójnie zaślepioną próbą fazy I (względem bezpieczeństwa) i następnie fazy III (względem skuteczności i bezpieczeństwa), w której pacjentów przydzielono losowo do grup otrzymujących ATEZO lub placebo, w połączeniu z etopozydem i karboplatiną (ATEZO+KPE vs PBO+KPE). Pierwsza faza badania zakładała ocenę bezpieczeństwa pełnej dawki terapii w ≥ 2 dawkach na ≥ 12 pacjentach w każdej z grup. Po analizie uzyskanych danych badanie kontynuowano w fazie III. W publikacji skupiono się na wynikach badania z randomizacją III fazy, nie udostępniono wstępnych wyników z fazy pierwszej. Szczegóły odnośnie metodyki opisywanego badania podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 5. Charakterystyka metodyki badania *IMpower133*.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMIT/punkcja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>IMpower133</i> , NCT02763579	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1)	13,9 mies. (mediana)*	tak	ITT: 201 vs 202 m ₁ ITT [§] : brak danych na temat liczebności populacji m ₂ ITT [§] : 124 vs 131 bezpieczeństwo: 198 vs 196 [^]	Skuteczność: ITT (główne punkty końcowe, ocena odpowiedzi na leczenie), m ₁ ITT i m ₂ ITT (PROs) Bezpieczeństwo: populacja bezpieczeństwa	106 (21 krajów, w tym Polska)	<i>F. Hoffmann-La Roche/Genentech</i>

* wstępną ocenę przeżycia całkowitego przeprowadzono po wystąpieniu 238 przypadków zgonów, wtedy przeprowadzono też główną analizę przeżycia wolnego od progresji choroby. Badanie rozpoczęto 6 czerwca 2016 roku, natomiast analiza przedstawiona w publikacji *Horn 2018* dotyczy odciążenia danych 24 kwietnia 2018 roku;

§ m₁ITT: populacja pacjentów z dostępnym początkowym wynikiem oceny według kwestionariuszy EORTC, pacjenci populacji m₂ITT dodatkowo musieli mieć dostępny co najmniej jeden wynik po ocenie początkowej;

[^] populacja oceny bezpieczeństwa – 198 pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę atezolizumabu i 196 pacjentów, którzy otrzymali placebo do daty odcięcia danych (24.04.2018).

W badaniu przeprowadzono ocenę wyższości (*superiority*) ATEZO w połączeniu z chemioterapią w postaci etopozydu z karboplatiną nad etopozydem i karboplatiną podawanymi z placebo. W protokole wskazano dwa pierwszorzędowe punkty końcowe – przeżycie całkowite (OS, z ang. *overall survival*) oraz przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. *progression-free survival*). Dodatkowo oceniano również odpowiedź na leczenie, w tym częstość uzyskiwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR, z ang. *objective response rate*) i czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, z ang. *duration of response*), a także 6- i 12-miesięczne przeżycie bez progresji choroby, przeżycie całkowite roczne i dwuletnie, czas do pogorszenia objawowego (TTD – z ang. *time to deterioration*) według kwestionariusza EORTC QLQ-C30, czas do pogorszenia objawowego według kwestionariusza EORTC QLQ-LC13, bezpieczeństwo oraz odsetek pacjentów, u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko atezolizumabowi (ATAs, z ang. *Anti-Therapeutic Antibodies*). Definicje poszczególnych punktów końcowych przedstawiono w dalszej części raportu, w rozdziałach prezentujących wyniki dla tych punktów końcowych.

Ocenę jakości badania *IMpower133* wykonano zarówno przy pomocy skali Jadad, jak również przy pomocy narzędzia *risk of bias Cochrane Collaboration*. Szczegółowy wynik oceny przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 6. Wynik oceny jakości badania *IMpower133* według skali Jadad.

Badanie	Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacje o utracie pacjentów z badania
<i>IMpower133</i>	tak	randomizacja blokowa z permutacją 1:1 ze stratyfikacją względem płci, stanu sprawności w skali ECOG (0/1) i obecności przerzutów do mózgu (obecność/brak) wykonana przy pomocy interaktywnego systemu (IxRS)	podwójne	badanie podwójnie zaślepienie (zaślepieni: pacjenci, personel medyczny włącznie z osobą oceniającą punkty końcowe, sponsor badania, niezaślepieni: niezależna osoba z firmy obsługującej IxRS, personel laboratorium, członkowie niezależnej komisji oceniającej bezpieczeństwo leczenia), placebo podawane w infuzji dożylniej analogicznie do atezolizumabu	tak

Tabela 7. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu RCT włączonym do analizy, przy użyciu narzędzia *Cochrane Collaboration*.

Ocena ryzyka ^{&} błędu systematycznego i uzasadnienie	
Procedura randomizacji (<i>selection bias</i>)	Randomizacja w stosunku 1:1, blokowa z permutacją, ze stratyfikacją względem płci, statusu sprawności w skali ECOG (0/1) i obecności przerzutów do mózgu (obecność/brak).
Utajnienie randomizacji (<i>selection bias</i>)	Randomizacja z użyciem centralnego, interaktywnego systemu głosowego/internetowego (IxRS), obsługiwanego przez zewnętrznego dostawcę.
Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego (<i>performance bias</i>)	<p>Obiektywne^{&} oraz nieobiektywne[^] punkty końcowe^{&}</p> <p>Badanie podwójnie zaślepienie (zaślepieni: pacjenci, personel medyczny włącznie z osobą oceniającą punkty końcowe, sponsor badania, niezślepieni: niezależna osoba z firmy obsługującej IxRS, personel laboratorium, członkowie niezależnej komisji oceniającej bezpieczeństwo leczenia), placebo podawane w infuzji dożylniej analogicznie do atezolizumabu. Prawdopodobieństwo złamania zaślepienia oceniono na niskie - zostało to przewidziane tylko w wypadku ściśle określonych sytuacji związanych z działaniami niepożądanymi i bezpieczeństwem pacjenta.</p> <p>Personel laboratorium wykonujący badania farmakokinetyczne i stężeń leków nie był zaślepiony ze względu na to, że według autorów badanie stężenia atezolizumabu w grupie kontrolnej nie jest konieczne do utrzymania właściwego przebiegu i interpretacji wyników badania (mogły być badane w oddzielnym zleceniu). Próbkki były pobierane od chorych z obu grup, by utrzymać ich zaślepienie, zatem personel laboratorium musiał wiedzieć, które próbki przeznaczone są do analizy. Autorzy nie odnoszą się do wpływu braku zaślepienia na interpretację wyniku i możliwość błędu, jednak ze względu na wysoką obiektywność badań laboratoryjnych prawdopodobieństwo takiego błędu oceniono na niskie.</p> <p>Podobnie uznano, że niezślepienie osoby z firmy obsługującej IxRS także z dużym prawdopodobieństwem nie wprowadzało ryzyka błędu w przebiegu badania i interpretacji wyników. Było to zewnętrzne i niezależne koordynujące centrum statystyczne odpowiedzialne za weryfikację randomizacji pacjentów i przydzielonych im zestawów. Nie uczestniczyło ono bezpośrednio w randomizacji, gdyż była ona przeprowadzona za pomocą systemu automatycznego.</p>
Zaślepienie oceny wyników (<i>detection bias</i>)	<p>Obiektywne oraz nieobiektywne punkty końcowe</p> <p>Zaślepienie poszczególnych osób związanych z badaniem opisano powyżej. W przypadku obiektywnych punktów końcowych zaślepienie nie ma wpływu na ryzyko błędu. Większość osób oceniających nieobiektywne punkty końcowe (np. interpretacja badań obrazowych) były zaślepienie (niezaślepieni – opisano niżej), co minimalizowało ryzyko <i>detection bias</i>.</p> <p>Wpływ braku zaślepienia personelu laboratorium i niezależnej osoby z firmy obsługującej IxRS na interpretację wyników opisano powyżej.</p> <p>Powołana komisja oceniająca bezpieczeństwo działała według z góry ustalonych wytycznych, oceniała dane podczas I fazy dotyczącej bezpieczeństwa i potem co około 6 miesięcy. Dane dla niej były przygotowywane przez zewnętrzne niezależne centrum koordynujące dane (iDCC – z ang. <i>Independent Data Coordinating Center</i>). Komisja wydawała rekomendacje dotyczące wprowadzenia ewentualnych zmian w protokole badania bądź jego całkowitej terminacji. Członkowie komisji nie byli związani ze sponsorem badania. Przez to ryzyko błędu związanego z niezślepieniem komisji oceniono na niskie.</p>
Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>)	<p>Przebieg chorych został opisany, utrata pacjentów (poza przypadkami śmiertelnymi) wyniosła 23*/201 (11,4%*) w grupie interwencyjnej i 10*/202 (5,0%*) w grupie kontrolnej. Powody utraty pacjentów zostały opisane. Przeprowadzono analizę zgodną z regułą ITT.</p> <p>Więcej chorych wycofało zgodę na dalszy udział w badaniu w grupie interwencyjnej, lecz ogółem był to niewielki procent (9,0%* vs 4,5%*). Tylko w grupie</p>

Ocena ryzyka ^{&} błędu systematycznego i uzasadnienie	
	<p>ATEZO+KPE obecni byli pacjenci, którzy zostali wycofani z badania przez lekarza prowadzącego (2/201 = 1,0%*).</p> <p>W grupie interwencyjnej utracono z obserwacji 3 (1,5%*), a w grupie kontrolnej 1 (0,5%*) pacjenta.</p> <p>W obu grupach opisano duży odsetek przypadków śmiertelnych – 101/201 (50,2%*) w grupie interwencyjnej i 132/202 (65,3%*) w grupie kontrolnej – co wynika z agresywności badanej choroby.</p>
Selektywna prezentacja wyników (<i>reporting bias</i>)	<p>Protokół dostępny – pierwszorzędowe punkty końcowe opisujące przeżycie całkowite i przeżycie bez progresji choroby zostały opisane. W publikacji brak oceny części wyników opisanych w protokole: stężenia leków i przeciwciał w surowicy/osoczu pacjenta i niektórych eksploracyjnych punktów końcowych.</p> <p>Badanie jest w toku, z tego względu ryzyko błędu określono jako niejasne.</p>
Inne czynniki (<i>other bias</i>)	Nie wykryto dodatkowych czynników zwiększających ryzyko błędu systematycznego.

[&] kolor zielony – ryzyko niskie, kolor żółty – ryzyko niejasne, kolor czerwony – ryzyko wysokie;

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

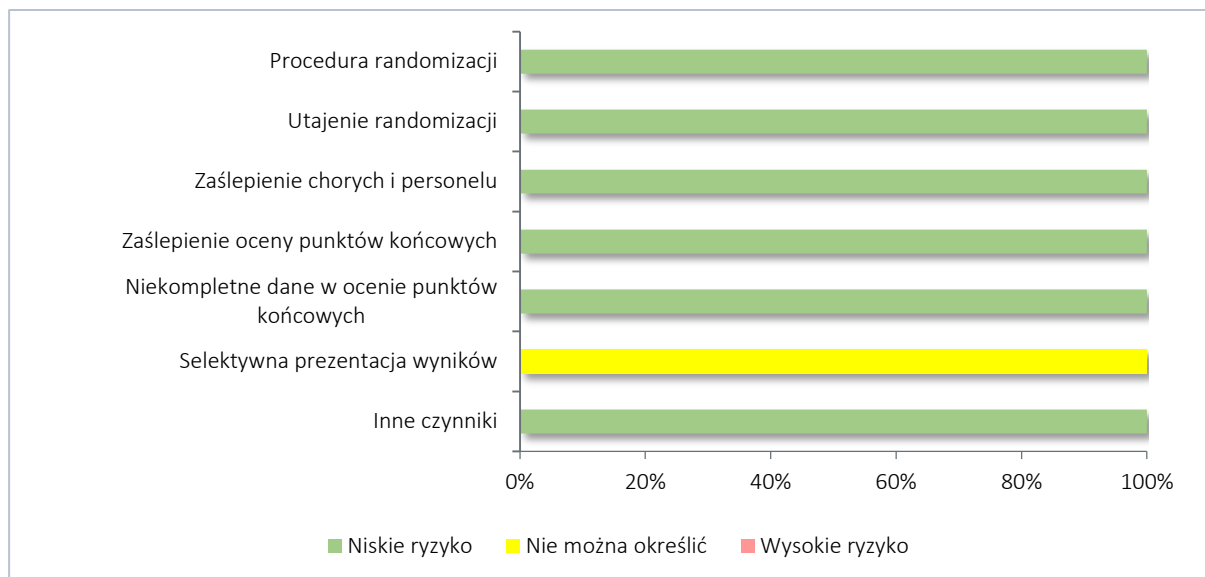
[&] obiektywne punkty końcowe: przeżycie ogólne, odsetek chorych z rocznym i dwuletnim przeżyciem, badania laboratoryjne;

[^] nieobiektywne punkty końcowe: przeżycie wolne od progresji choroby (progresję i odpowiedź na leczenie badacze oceniali tylko lokalnie, zostały zastosowane kryteria RECIST v1.1), czas trwania odpowiedzi na leczenie, odsetek chorych wolnych od progresji choroby lub zgonu po 6 miesiącach i po roku, odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane (analizowane przez niezależną komisję) – zakwalifikowane jako nieobiektywne ze względu na potencjalną możliwość zgłaszania zdarzeń niepożądanych przez samych pacjentów, analiza jakości życia według kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-LC13.

Ogółem próba *IMpower133* była badaniem wysokiej jakości, uzyskała 5 punktów w skali Jadad na 5 możliwych – podane były szczegółowe dane zarówno dla procesu randomizacji jak i zaślepienia zaangażowanych osób, a także opisano utratę pacjentów z badania. Badanie obejmowało pacjentów ze 106 ośrodków rozmieszczonych w 21 krajach (w tym 2 w Polsce). Próba była sponsorowana przez *F. Hoffmann-La Roche/Genentech*.

W badaniu poprawnie przeprowadzono i opisano proces randomizacji, użyto metody blokowej z permutacją w blokach i ze stratyfikacją pod względem płci, wyniku w skali sprawności ECOG (0 lub 1) oraz obecności przerzutów w mózgu (tak lub nie). W realizacji procedury randomizacji użyto centralnego systemu IxRS, co minimalizuje ryzyko błędu podczas alokacji pacjentów do poszczególnych interwencji. Badanie *IMpower133* było podwójnie zaślepienie – o przydzieleniu do konkretnej grupy nie wiedzieli pacjenci, personel medyczny (włącznie z osobą oceniającą punkty końcowe) oraz sponsor badania (do momentu analizy głównej przeżycia wolnego od progresji choroby, przeprowadzonej w ramach ocenianej publikacji *Horn 2018*). Szczegółowo opisano warunki złamania zaślepienia: możliwe było ono w razie stwierdzenia ciężkiej i niespodziewanej toksyczności związanej z przyjmowanym w ramach badania lekiem, jeśli wiedza o alokacji pacjenta miała wpływ na dalsze leczenie danego zdarzenia niepożądanego. W takim przypadku informacji o przydziale chorego do danej interwencji mogły zażądać także lokalne organy opieki zdrowotnej. Sponsor dowiadywał się o przydziale poszczególnych pacjen-

tów podczas głównej analizy przeżycia wolnego od progresji choroby. Niezaślepieni przez cały okres badania pozostawali: niezależna osoba z firmy obsługującej IxRS, personel laboratorium badający stężenia leków w surowicy i osoczu pacjenta oraz członkowie niezależnej komisji oceniającej bezpieczeństwo leczenia. Ze względu na obiektywność badań laboratoryjnych przeprowadzanych przez personel, niezależność komisji oceniającej bezpieczeństwo leczenia oraz brak bezpośredniego uczestnictwa osoby z firmy obsługującej IxRS w randomizacji pacjentów uznano, że nie wprowadziło to znacznego ryzyka popełnienia błędu. Ocena progresji choroby i odpowiedzi na leczenie była przeprowadzona za pomocą narzędzia RECIST v1.1, które może być podatne na subiektywność oceny przez lokalnych badaczy, lecz zaślepienie osób oceniających minimalizowało ryzyko błędu systematycznego. Placebo było podawane w tej samej postaci (infuzja dożylna) oraz zgodnie z tym samym schematem, co atezolizumab. Z tego powodu sumarycznie oceniono ryzyko błędu systematycznego związanego z zaślepieniem pacjentów i personelu medycznego oraz z zaślepieniem oceny wyników na niskie dla wszystkich badanych punktów końcowych. Przepływ chorych w badaniu został przedstawiony na wykresie, podano liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania wraz z powodami. Jako przyczyna w obu grupach zdecydowanie przeważał zgon pacjenta, co jest zgodne z typowym przebiegiem drobnokomórkowego raka płuca. Niewielu pacjentów było utraconych z obserwacji (3/201 [1,5%] w grupie atezolizumabu i 1/202 [0,5%] w grupie kontrolnej, $p = 0,3374$) oraz tych, którzy byli wycofani z badania przez lekarza prowadzącego (2 [1,0%], tylko w grupie atezolizumabu, $p = 0,2964$). Odsetek pacjentów, którzy na własne życzenie zostali wycofani z badania był liczbowo wyższy w grupie ATEZO+KPE niż w grupie PBO+KPE (18/201 [9,0%] w grupie interwencyjnej i 9/202 [4,5%] w kontrolnej), jednak różnica ta nie była znamiennej statystycznie ($p = 0,0778$). Ponadto dostępne dane pacjentów wycofanych były włączone do dalszych analiz: w badaniu zastosowano metodę analizy ITT w całej populacji, która była poddana randomizacji. Z tego powodu ryzyko błędu systematycznego związane z niekompletnością wyników uznano za niskie. Ryzyko błędu związane z selektywną prezentacją wyników nie jest oczywiste, gdyż część wyników opisanych w protokole nie została przedstawiona w ocenianej publikacji, mianowicie analizy laboratoryjne i niektóre eksploracyjne punkty końcowe. Nie zostało też wspomniane, czy będą one opisane w dalszych artykułach. Niemniej wszystkie wyniki klinicznie istotne, zdefiniowane w ramach PICOS niniejszej analizy klinicznej zostały opublikowane. Badanie *IMpower133* jest nadal w toku, w związku z tym ryzyko *reporting bias* uznano za nieokreślone. W badaniu nie wykryto innych czynników, które mogłyby zwiększyć ryzyko błędu systematycznego (domena *other bias*). Na wykresie poniżej podsumowano wyniki oceny według narzędzia *Cochrane Risk of Bias*.

Wykres 2 Podsumowanie oceny według narzędzia *Cochrane Risk of Bias*, badanie *IMpower133*.

Z uwagi na charakter badania (próba w populacji chorych z nowotworem), okres obserwacji dla głównych punktów końcowych (przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji choroby) nie był z góry określony, a pacjentów obserwowano do momentu uzyskania określonej liczby zdarzeń (w publikacji *Horn 2018* mediana okresu obserwacji wynosiła 13,9 miesiąca). W badaniu przyjęto poziom istotności $\alpha = 0,05$, z czego 0,045 przydzielono do analizy OS, a 0,005 do analizy PFS, gdyż oba te punkty końcowe były określone jako główne. Dodatkowo, jeśli analiza główna PFS byłaby istotna statystycznie, wtedy dwustronny poziom istotności alfa z tego punktu końcowego (0,005) zostałby przydzielony do analizy przeżycia całkowitego – wtedy obliczane już z zsumowanym poziomem istotności 0,05 (procedura grupowo-sekwencyjna Holma, z ang. *group sequential Holm procedure*). To samo następowaloby, jeśli analiza OS (*interim* lub główna) charakteryzowałaby się istotnością statystyczną – jej dwustronny poziom istotności $\alpha = 0,045$ byłby przydzielony do analizy PFS. Wymagana liczebność próby była szacowana w odniesieniu do oceny przeżycia całkowitego. Obliczono, że 306 zdarzenia śmiertelne w całej populacji poddanej randomizacji pozwolą z mocą statystyczną 91%, przy założeniu dwustronnego poziomu istotności 0,045 wykazać zmniejszenie ryzyka zgonu przy użyciu atezolizumabu z etopozydem i karboplatiną w porównaniu do etopozydu i karboplatyny z placebo o 32% (HR = 0,68) przy użyciu testu *log-rank*. Zaplanowano jedną analizę *interim* przeżycia całkowitego po 238 zdarzeniach śmiertelnych (dane odcięto po osiągnięciu wymaganej liczby zdarzeń – 24 kwietnia 2018) przy dwustronnym $\alpha = 0,0193$ jako kryterium przerwania badania (z ang. *stopping boundary*) – obliczonym na podstawie granicy O’Brien-Fleminga przybliżonej funkcją rozdziału alfa Lana-DeMetsa (z ang. *alpha*

spending function). Analiza główna przeżycia wolnego od progresji choroby była przeprowadzona jednocześnie z analizą *interim* przeżycia całkowitego – oszacowano, że do tego czasu nastąpi 295 zdarzeń, które zapewnią 99% mocy statystycznej badania do wykrycia HR = 0,55 (z ang. *hazard ratio*) przy założeniu dwustronnego poziomu istotności 0,005. Dla tego punktu końcowego nie była zaplanowana analiza *interim*.

Do analizy pierwotnej użyto testu *log-rank*, stratyfikowanego względem płci i statusu sprawności w skali ECOG (0 lub 1) (zgodnie z założeniami w protokole obecność przerzutów do mózgu nie była uwzględniana w stratyfikacji przez zbyt małą liczbę zdarzeń). Do oszacowania prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby oraz mediany czasu od randomizacji do zgonu i czasu od randomizacji do progresji choroby lub zgonu użyto metody Kaplana-Meiera. Do obliczenia przedziałów ufności użyto metody Brookmeyera i Crowley'a. Takich samych metod użyto do analizy czasu odpowiedzi na leczenie. HR (z ang. *hazard ratio*) i 95-procentowe przedziały ufności obliczono z użyciem stratyfikowanego modelu regresji Coxa (stratyfikacja pod względem tych samych czynników, co przy teście *log-rank*).

Dla obliczenia odsetka pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie obserwowano pacjenta do częściowej bądź całkowitej odpowiedzi na leczenie, którakolwiek wystąpiłaby pierwsza. Przy ocenie długości odpowiedzi na leczenie dane gromadzono od pierwszego wystąpienia częściowej bądź całkowitej odpowiedzi na leczenie (cokolwiek wystąpiło pierwsze) do progresji choroby lub śmierci (zależnie, która była pierwsza). Odsetek chorych bez progresji choroby i zgonu analizowano po 6 miesiącach i roku, a po roku i po 2 latach odsetek chorych z odpowiednio długim przeżyciem.

Ocenę pogorszenia objawowego (TTD, z ang. *time to deterioration*) na podstawie kwestionariuszy EORTC QLQ C30 i EORTC QLQ LC13 prowadzono do pogorszenia w odniesieniu do każdej podskali dla danego objawu. Zdarzenia niepożądane oceniano do 90 dni po zakończeniu terapii.

Badanie rozpoczęło 6 czerwca 2016 roku i do 31 maja 2017 roku poddano randomizacji 403 chorych (201 włączono do grupy ATEZO+KPE i 202 do grupy kontrolnej), spośród których do daty odcięcia danych (24 kwietnia 2018 roku) przynajmniej jedną dawkę leku otrzymało 394 pacjentów (198 otrzymało ATEZO, a 196 otrzymało placebo) – stanowili oni populację bezpieczeństwa, w której analizowano zdarzenia niepożądane. Tak więc w publikacji *Horn 2018* oceniano pacjentów w 2 różnych populacjach: ITT (201 vs 202 chorych), w której analizowano dane dotyczące przeżycia, progresji choroby i odpowiedzi na leczenie oraz w populacji bezpieczeństwa. Dodatkowo, w doniesieniu konferencyjnym

Califano 2018 oceniano punkty końcowe oceniane przez pacjenta (PROs) w zmodyfikowanych populacjach ITT – ocenę czasu do pogorszenia objawowego przeprowadzono u chorych z dostępnym wynikiem oceny wyjściowej (m_1 ITT, brak danych na temat liczebności populacji), a w ocenie zmiany od wartości wyjściowej w PROs wymagano również co najmniej jednego wyniku oceny po wyjściowej (m_2 ITT, 124 vs 131 chorych).

Przebieg chorych w badaniu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przebieg chorych w badaniu *IMpower133*.

Etap badania	ATEZO+KPE	PBO+KPE
Randomizacja	ITT: 201 Bezpieczeństwo: 198	ITT: 202 Bezpieczeństwo: 196
Przerwanie leczenia	124 (61,7%*)	142 (70,3%*)
• Zgon	101 (81,5%*)	132 (93,0%*)
• Inne niż zgon	23* (18,5%*)	10* (7,0%*)
o Utrata z obserwacji	3 (2,4%*)	1 (0,7%*)
o Wycofani z badania przez lekarza prowadzącego	2 (1,6%*)	nd.
o Wycofanie zgody na udział w badaniu	18 (14,5%*)	9 (6,3%*)
Ukończenie leczenia [^]	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)
W trakcie leczenia [^]	77* (38,3%*)	60* (29,7%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] dane w publikacji *Horn 2018* są podane na etapie analizy *interim* przeżycia całkowitego.

Ogółem, w momencie odcięcia danych dla wstępnej analizy przeżycia, leczenie kontynuowało 77 (38,3%) pacjentów z grupy ATEZO+KPE i 60 (29,7%) z grupy PBO+KPE ($p = 0,0701$), natomiast 124 (61,7%) oraz 142 (70,3%) chorych odpowiednio z tych grup przerwało leczenie. Najczęstszą przyczyną przerwania leczenia był zgon – odpowiadający za 101 (81,55%) i 132 (93%) przypadków zaprzestania terapii odpowiednio w grupie ATEZO+KPE i w grupie PBO+KPE. W dalszej kolejności przyczyną przerwania leczenia było wycofanie zgody na udział w badaniu – 18 (14,5%) przypadków niekontynuowania terapii w grupie ATEZO+KPE i 9 (6,3%) w grupie kontrolnej. W okresie badania pewną część chorych utracono z obserwacji (3 [2,4%] w grupie interwencji vs 1 [0,7%] w grupie chemioterapii z placebo). W 2 (1,6%) przypadkach z grupy ATEZO+KPE leczenie przerwano przez zalecenie lekarza prowadzącego, wykluczenia z tej przyczyny nie zarejestrowano w grupie przyjmującej etopozyd i karboplatynę z placebo.

5.2 Charakterystyka włączonej populacji

5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania *IMpower133* włączano dorosłych chorych na histologicznie lub cytologicznie potwierdzonego raka drobnokomórkowego płuca w stadium rozległym (*extensive-stage*), którzy dotychczas nie otrzymywali leczenia systemowego z powodu choroby rozległej (I linia leczenia). Stadium rozległe definiowano w oparciu o klasyfikację VALG, jako chorobę nieoperacyjną, która nie mogła być sklasyfikowana jako stadium ograniczone (*limited-stage*). Dopuszczano natomiast zastosowanie chemioradioterapii choroby ograniczonej prowadzonej z intencją wyleczenia, pod warunkiem, że od ostatniego cyklu chemioterapii, radioterapii lub chemioradioterapii upłynęło ≥ 6 miesięcy. U włączonych chorych musiała występować choroba mierzalna według RECIST v1.1., stan sprawności ECOG 0 lub 1 oraz adekwatna czynność układu krwiotwórczego, wątroby i nerek.

Z udziału w badaniu wykluczono chorych z aktywnymi lub nieleczonymi przerzutami w centralnym układzie nerwowym (stwierdzonymi za pomocą badania tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego), innymi nowotworami złośliwymi w okresie ≤ 5 lat przed randomizacją (poza tymi ze znikomym ryzykiem przerzutowania i zgonu oraz leczonych z intencją wyleczenia) oraz znaczącą chorobą układu sercowo-naczyniowego. Wykluczeni byli chorzy z wywiadem chorób autoimmunologicznych, idiopatycznego włóknienia płuc, organizującego się zapalenia płuc, zapalenia płuc idiopatycznego lub polekowego, a także z objawami aktywnego zapalenia płuc w skryningowej tomografii komputerowej. Dozwolona była historia popromiennego zapalenia płuc w obszarze napromieniania. Wykluczono z badania także osoby z aktywnym zapaleniem wątroby typu B lub C, zakażonych wirusem HIV oraz z ciężką infekcją w okresie randomizacji. Chorzy nie mogli być wcześniej leczeni agonistami CD137 lub za pomocą blokady immunologicznych punktów kontrolnych, przeciwciałami anty-PD-1 lub anty-PDL1. Nie włączano także pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku nadwrażliwości na przeciwciała humanizowane lub chimeryczne oraz na białka fuzyjne lub inne składniki preparatu atezolizumabu.

Szczegółowe informacje odnośnie kryteriów włączenia oraz wykluczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Kryteria selekcji chorych w badaniu *IMpower133*.

Kryterium selekcji	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Jednostka chorobowa	<ul style="list-style-type: none"> Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony rak drobnokomórkowy płuca w stadium rozległym (ocena stopnia zaawansowania według kryteriów <i>Veterans Administration Lung Study Group</i> [VALG]) Pacjent musi dostarczyć próbkę tkanki guza sprzed leczenia, w terminie przed randomizacją lub do 4 tygodni po randomizacji 	nie przedstawiono
Dotychczasowe leczenie	<ul style="list-style-type: none"> Brak wcześniejszego leczenia systemowego stadium rozległego raka drobnokomórkowego płuc Wcześniejsze leczenie chemioradioterapią stadium ograniczonego było dozwolone, jeśli było wprowadzone z intencją wyleczenia i jeśli od ostatniego cyklu chemioterapii, radioterapii lub chemioradioterapii do rozpoznania stadium rozległego upłynęło ≥ 6 miesięcy 	nie przedstawiono
Ogólne parametry demograficzne i kliniczne	<ul style="list-style-type: none"> 18 lat lub więcej mężczyźni i kobiety ECOG 0 lub 1 	nie przedstawiono
Zakres zmian chorobowych	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z bezobjawowymi przerzutami w centralnym układzie nerwowym mogą być włączeni, jeśli: <ul style="list-style-type: none"> są to tylko zmiany nadnamiotowe lub mózdzkowe; nie jest obecnie wymagana terapia glikokortykosteroidami; nie ma dowodów na progresję przerzutów w okresie między ich leczeniem a randomizacją; zmiany wykryte podczas skryningu w badaniu muszą być leczone radioterapią i/lub operacyjnie przed włączeniem do badania Choroba musi być mierzalna według definicji z kryteriów RECIST v1.1 (miejsca uprzednio napromieniane mogą być uznane za mierzalne, jeśli progresja choroby w tym miejscu była jednoznacznie udokumentowana od okresu napromieniania, i jeśli miejsce uprzednio napromienianie nie jest jedyną lokalizacją choroby) 	<ul style="list-style-type: none"> Aktywne lub nieleczone przerzuty do centralnego układu nerwowego wykryte w badaniu tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego przy skryningu w badaniu lub wcześniej Przerzuty do opony miękkiej lub pajęczej
Czynność narządów	<ul style="list-style-type: none"> Odpowiednia czynność hematologiczna i 	<ul style="list-style-type: none"> Ucisk rdzenia kręgowego niewyleczony

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym

Kryterium selekcji	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
wewnętrznych/ choroby współtowarzyszą- ce	<p>narządów wewnętrznych (wątroba, nerki), definiowana jako wyniki badań laboratoryjnych ≤ 14 dni przed randomizacją:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ liczba neutrofilów $\geq 1500/\mu\text{l}$ (bez leczenia GCS-F); ▪ liczba limfocytów $\geq 500/\mu\text{l}$; ▪ liczba płytek krwi $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ (bez przetoczeń); ▪ hemoglobina ≥ 9 g/dl (z lub bez przetoczeń); ▪ INR/aPTT $\leq 1,5$ górnej granicy normy (GGN) (u pacjentów bez leczenia przeciwkrzepliwego); pacjenci na leczeniu przeciwkrzepliwym muszą otrzymywać stałą dawkę leku; ▪ AST, ALT, ALP $\leq 2,5$ GGN (u pacjentów z udokumentowanym przerzutem do wątroby: AST i/lub ALT ≤ 5 GGN, u pacjentów z udokumentowanym przerzutem do wątroby lub kości: ALP ≤ 5 GGN); ▪ stężenie bilirubiny w surowicy $\leq 1,25$ GGN (u pacjentów ze stwierdzoną chorobą Gilberta poziom bilirubiny w surowicy ≤ 3 GGN); ▪ stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 1,5$ GGN 	<p>definitywnie operacyjnie/radioterapią lub wcześniej zdiagnozowany i leczony ucisk rdzenia kręgowego bez dowodów, że choroba ta jest stabilna przez co najmniej tydzień przed randomizacją</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niekontrolowane wysięki do jamy opłucnej, jamy osierdzia (z ang. <i>pleural/pericardial effusion</i>) lub jamy otrzewnej (z ang. <i>ascites</i>), wymagające powtarzania drenażu ≥ 1 miesiąc (poza pacjentami z cewnikiem założonym na stałe) • Niekontrolowana lub objawowa hiperkalcemia (pacjenci przyjmujący denosumab przed randomizacją muszą wyrazić zgodę i móc zamienić go na bisfosfonian na czas badania) • Inne nowotwory złośliwe w okresie ≤ 5 lat przed randomizacją, z wyjątkiem tych ze znikomym ryzykiem przerzutowania i zgonu pacjenta (5 letnie OS $>90\%$), leczonych z intencją wyleczenia • Dodatni wywiad w kierunku chorób autoimmunologicznych, za wyjątkiem: <ul style="list-style-type: none"> ▪ autoimmunologicznej niedoczynności tarczycy leczonej substytucyjnie; ▪ kontrolowanej cukrzycy typu I leczonej insuliną; ▪ wyprysku, łuszczycy, liszaja płaskiego przewlekłego, bielactwa nabytego o manifestacji jedynie skórnej, jeśli: <ul style="list-style-type: none"> ○ zmiany skórne zajmują mniej niż 10% całkowitej powierzchni ciała; ○ choroba jest dobrze kontrolowana i wymaga tylko miejscowego stosowania słabych glikokortykosteroidów; ○ brak zaostrzeń choroby w ciągu ostatnich 12 miesięcy (wymagających leczenia PU-VA/metotreksatem/retinoidami/l ekami biologicznymi/doustnymi inhibitorami kalcyneuryny/silnym lub doustnymi glikokortykosteroidami) • Dodatni wywiad w kierunku idiopatycznego włóknienia płuc, organizującego się zapalenia płuc, zapalenia płuc polekowego i idiopatycznego, cechy aktywnego zapalenia płuc w skryningowej tomografii komputerowej klatki piersiowej (nie dotyczy historii popromiennego zapalenia płuc [włóknienia] w obszarze napromieniania)

Kryterium selekcji	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<ul style="list-style-type: none"> • Stwierdzone zakażenie HIV • Aktywne zapalenie wątroby typu B (ostre i przewlekłe, definiowane jako HBsAg+) lub C (nie dotyczy infekcji w przeszłości lub wyleczonych (definiowane jako HBcAb+ i HBsAg-) oraz pacjentów, u których wykryto przeciwciała anty-HCV, ale wynik badania PCR w kierunku RNA wirusa był ujemny) • Aktywna gruźlica • Ciężkie infekcje w okresie randomizacji • Znacząca choroba układu sercowo-naczyniowego (np. niewydolność serca NYHA ≥ 2, zawał serca, niestabilna dławica piersiowa, niestabilna arytmia, udar mózgu w okresie ≤ 3 miesięcy przed randomizacją (pacjenci z chorobą wieńcową, zastoinową niewydolnością serca niespełniający powyższych kryteriów, lub z frakcją wyrzutową lewej komory $< 50\%$ muszą być na stabilnym leczeniu, zoptymalizowanym według lekarza prowadzącego) • Duży zabieg operacyjny z powodu innego niż drobnokomórkowy rak płuca w ciągu 28 dni poprzedzających randomizację lub przewidywana potrzeba takiego zabiegu w czasie trwania badania • Wcześniejszy allogeniczny przeszczep komórek macierzystych szpiku lub narządu litego • Choroby lub stany uniemożliwiające zrozumienie, przestrzeganie lub poddanie się procedurom badania
Pozostałe kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • Pisemna świadoma zgoda na udział w badaniu • Kobiety w wieku rozrodczym i partnerzy kobiet w wieku rozrodczym i kobiet w ciąży: zgoda na pozostanie w abstynencji seksualnej lub używanie środków antykoncepcyjnych, których skuteczność przekracza 99% przez okres badania oraz ≥ 5 miesięcy po nim w przypadku kobiet i ≥ 6 miesięcy po nim w przypadku mężczyzn 	<ul style="list-style-type: none"> • Kobiety w ciąży, karmiące lub z zamiarem zajścia w ciążę w czasie badania • Każdy inny czynnik (choroba/dysfunkcja metaboliczna/wynik badania fizykalnego lub laboratoryjnego dający uzasadnione przypuszczenie takiej choroby bądź stanu) stanowiący przeciwwskazanie do przyjmowania badanego leku lub mogący wpłynąć na interpretację wyników lub mogący z wysokim prawdopodobieństwem narazić pacjenta na komplikacje związane z terapią • Jakiegolwiek inne leczenie eksperymentalne z intencją wyleczenia w ciągu 28 dni poprzedzających randomizację • Stosowanie żywych, atenuowanych szczepionek w ciągu 4 tygodni przed randomizacją lub przewidywana potrzeba zastosowania takiej szczepionki w czasie trwania badania (dodatkowo, żywa, atenuowana szczepionka przeciwko grypie nie mogła

Kryterium selekcji	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<p>być stosowana ≤ 4 tygodnie przed randomizacją, w trakcie badania i przez 5 miesięcy po ostatniej przyjętej dawce atezolizumabu lub placebo).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wcześniejsze leczenie agonistą CD137 lub za pomocą leków blokujących immunologiczne punkty kontrolne, przeciwciał anty-PD1 lub anty-PD-L1 • Systemowa terapia lekami immunosupresyjnymi w okresie tygodnia poprzedzającego randomizację (za wyjątkiem terapii doraźnej – po konsultacji z osobą odpowiedzialną za nadzór nad badaniem (z ang. <i>medical monitor</i>) glikokortykosteroidami wziewnymi z powodu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, mineralokortykoidami z powodu niedociśnienia ortostatycznego i niskich dawek glikokortykosteroidów w niewydolności nadnerczy) • Dodatni wywiad w kierunku ostrych reakcji alergicznych, anafilaktycznych lub innej reakcji nadwrażliwości na przeciwciała chimeryczne lub humanizowane lub na białka fuzyjne • Stwierdzona nadwrażliwość lub alergia na biofarmaceutyki wytwarzane w komórkach jajnika chomików chińskich lub na jakikolwiek składnik preparatu atezolizumabu • Dodatni wywiad w kierunku reakcji alergicznych na karboplatinę lub etopozyd

5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej zebrano wyjściowe charakterystyki chorych uczestniczących w badaniu *IMpower133* (przedstawione dla populacji ITT).

Tabela 10. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach włączonych do oceny porównania ATEZO+KPE z PBO+KPE, badanie *IMpower133*.

Charakterystyka	ATEZO+KPE N=201	PBO+KPE N=202
	Wiek	
Mediana (zakres) [lata]	64 (28-90)	64 (26-87)
<65 lat, n (%)	111 (55,2%)	106 (52,5%)
65-74 lata, n (%)	71 (35,3%)	74 (36,6%)
75-84 lata, n (%)	18 (9,0%)	21 (10,4%)

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym

Charakterystyka	ATEZO+KPE N=201	PBO+KPE N=202
≥85 lat, n (%)	1 (0,5%)	1 (0,5%)
Płeć		
Odsetek mężczyzn, n (%)	129 (64,2%)	132 (65,3%)
Rasa lub grupa etniczna		
Biała, n (%)	163 (81,1%)	159 (78,7%)
Azjatycka, n (%)	33 (16,4%)	36 (17,8%)
Czarna, n (%)	1 (0,5%)	2 (1,0%)
Indianie amerykańscy lub rdzenne ludy Alaski, n (%)	0 (0,0%)	1 (0,5%)
Nieznana, n (%)	4 (2,0%)	4 (2,0%)
Region		
Azja-Pacyfik, n (%)	40 (19,9%)	40 (19,8%)
Europa i Bliski Wschód, n (%)	116 (57,7%)	107 (53,0%)
Ameryka Północna, n (%)	39 (19,4%)	51 (25,2%)
Ameryka Południowa, n (%)	6 (3,0%)	4 (2,0%)
Stan sprawności według ECOG		
0, n (%)	73 (36,3%)	67 (33,2%)
1, n (%)	128 (63,7%)	135 (66,8%)
Palenie tytoniu		
Nigdy niepalący, n (%)	9 (4,5%)	3 (1,5%)
Palacze, n (%)	74 (36,8%)	75 (37,1%)
Palący w przeszłości, n (%)	118 (58,7%)	124 (61,4%)
Przerzuty		
Płuco, n (%)	177 (88,1%)	172 (85,1%)
Węzły chłonne, n (%)	160 (79,6%)	168 (83,2%)
Wątroba, n (%)	77 (38,3%)	72 (35,6%)
Opłucna, n (%)	52 (25,9%)	53 (26,2%)
Kości, n (%)	39 (19,4%)	42 (20,8%)
Nadnercza, n (%)	37 (18,4%)	35 (17,3%)
Mózg, n (%)	17 (8,5%)	18 (8,9%)
Śródpiersie, n (%)	15 (7,5%)	16 (7,9%)
Trzustka, n (%)	8 (4,0%)	9 (4,5%)
Klatka piersiowa, n (%)	6 (3,0%)	10 (5,0%)
Jama osierdzia, n (%)	9 (4,5%)	5 (2,5%)

Charakterystyka	ATEZO+KPE N=201	PBO+KPE N=202
Nerka, n (%)	6 (3,0%)	4 (2,0%)
Otrzewna, n (%)	4 (2,0%)	3 (1,5%)
Tkanki miękkie, n (%)	4 (2,0%)	2 (1,0%)
Skóra, n (%)	1 (0,5%)	2 (1,0%)
Tchawica, n (%)	3 (1,5%)	0
Szyja, n (%)	0	2 (1,0%)
Pierś, n (%)	0	1 (0,5%)
Oskrzele, n (%)	0	1 (0,5%)
Przełyk, n (%)	0	1 (0,5%)
Jajnik, n (%)	1 (0,5%)	0
Miednica, n (%)	1 (0,5%)	0
Inne, n (%)	20 (10,0%)	11 (5,4%)
Ekspresja biomarkerów bTMB^{&} (liczba mutacji na 10⁶ par zasad)		
<10, n (%)	71 (41,0%)	68 (38,2%)
≥10, n (%)	102 (59,0%)	110 (61,8%)
<16, n (%)	133 (76,9%)	138 (77,5%)
≥16, n (%)	40 (23,1%)	40 (22,5%)
Suma największych średnic wybranych zmian nowotworowych[%]		
Mediana (zakres) [mm]	113,0 (12,0-325,0)	105,5 (15,0-353,0)
Wcześniejsza terapia przeciwnowotworowa		
Chemioterapia bez antracyklin [^] , n (%)	8 (4,0%)	12 (5,9%)
Radioterapia, n (%)	25 (12,4%)	28 (13,9%)
Leczenie operacyjne, n (%)	33 (16,4%)	25 (12,4%)

[&] obciążenie nowotworu mutacjami badane we krwi (bTMB, z ang. *blood tumor mutational burden*);

[^] cisplatylna, etopozyd z jednoczasową radioterapią (ATEZO+KPE vs PBO+KPE, 6 vs 7), karboplatyna, etopozyd z jednoczasową radioterapią (ATEZO+KPE vs PBO+KPE, 2 vs 6);

[%] SLD, z ang. *sum of longest diameters of target lesions*.

W populacji ITT badania *IMpower133* uwzględniono łącznie 403 chorych, z czego 201 przydzielono do grupy ATEZO+KPE, a 202 do grupy PBO+KPE. Parametry wyjściowej charakterystyki chorych były dobrze zbalansowane między badanymi grupami, przy nieco wyższym odsetku pacjentów nigdy niepalących w grupie ATEZO+KPE (niemniej w obu grupach ten odsetek był niewielki; 4,5% vs 1,5%).

Mediana wieku w obu grupach wynosiła 64 lata, zdecydowana większość pacjentów znajdowała się w przedziałach wiekowych <65 (ATEZO+KPE vs PBO+KPE, 55,2% vs 52,5%) i 65-74 (44,8% vs 47,5%) lata. Większość pacjentów w badaniu stanowili mężczyźni (ATEZO+KPE vs PBO+KPE, 64,2% vs 65,3%).

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatyną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym

Wśród włączonych chorych przeważały osoby rasy białej (81,1% i 78,7% odpowiednio w grupach przyjmujących atezolizumab z chemioterapią i chemioterapię z placebo).

W populacji więcej było osób z 1 stopniem sprawności w skali ECOG (ATEZO+KPE vs PBO+KPE, 63,7% vs 66,8%) niż ze stopniem 0 (36,3% vs 33,2%) (przy czym wyższy stopień oznacza gorszy poziom sprawności). Duża część pacjentów była niepaląca, przy czym większość z nich paliła w przeszłości (ATEZO+KPE vs PBO+KPE, 58,7% vs 61,4%), a 9 i 3 osoby odpowiednio w grupach ATEZO+KPE i kontrolnej podawały, że nigdy nie paliły tytoniu.

Większość chorych w momencie włączenia do badania miała już stwierdzone przerzuty, najczęstszymi lokalizacjami były płuco (ATEZO+KPE vs PBO+KPE, 88,1% vs 85,1%), węzły chłonne (79,6% vs 83,2%), wątroba (38,3% vs 35,6%) i opłucna (25,9% vs 26,2%). Należy też zwrócić uwagę na przerzuty do mózgu, które występowały u 17 (8,5%) chorych z grupy interwencji i 18 (8,9%) z grupy kontrolnej – było to kryterium stratyfikacji pacjentów w procesie randomizacji.

Mediana sumy największych średnic wybranych zmian nowotworowych była zbliżona w obu grupach - 113,0 mm w grupie ATEZO+KPE i 105,5 mm w grupie PBO+KPE. U stosunkowo niewielu chorych nowotwór był wcześniej leczony – najczęściej było to leczenie operacyjne (ATEZO+KPE vs PBO+KPE, 16,4% vs 12,4%) lub radioterapia (12,4% vs 13,9%).

5.2.3 Wiarygodność zewnętrzna – zgodność metodologii badania *IMpower133* z wnioskowanym programem lekowym

Kryteria włączenia w dużej mierze pokrywały się między programem lekowym i badaniem *IMpower133*. Oba zakładały włączenie chorych z potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie drobnokomórkowym rakiem płuca w stadium choroby rozległej, dla której badana terapia będzie leczeniem I linii, a od leczenia radykalnego postaci ograniczonej musiało minąć co najmniej 6 miesięcy (jeśli było stosowane). [REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym

Tabela 11. Ocena zgodności metodologii badania *IMpower133* z wnioskowanym programem lekowym – kryteria kwalifikacji pacjentów.

Kryterium	Program lekowy	Badanie <i>IMpower133</i>	Zgodność
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym

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

Leczenie w badaniu *IMpower133* było podzielone na 2 okresy: indukcji i fazę podtrzymującą. W fazie indukcji grupa ATEZO+KPE była poddawana czterem 21-dniowym cyklom leczenia, w czasie których podawano atezolizumab, karboplatynę i etopozyd (w takiej kolejności). Dnia pierwszego każdego cyklu pacjenci otrzymywali we wlewie dożylnym 1200 mg atezolizumabu w ciągu 60 ± 15 minut w pierwszym i w ciągu 30 ± 10 minut w kolejnych cyklach (czasu wlewu nie skracano, jeśli w pierwszym cyklu wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z podawaniem leku). W drugiej kolejności podawano karboplatynę w postaci dożylnej do osiągnięcia 5 mg/ml/min wartości pola pod krzywą stężenia od czasu (AUC, z ang. *area under the concentration-time curve*), w czasie 30-60 minut. Etopozyd był podawany przez pierwsze 3 dni każdego cyklu w dawce 100 mg/m^2 w ciągu 60 minut, również we wlewie dożylnym (w dniu 1 jako ostatni z 3 leków). Sugerowane czasy wlewów karboplatyny i etopozydu mogły być dostosowywane do lokalnych standardów. Po fazie indukcyjnej następowała terapia podtrzymująca, podczas której pacjenci otrzymywali tylko atezolizumab w dawce 1200 mg w 21-dniowych cyklach.

W ramieniu kontrolnym procedury były identyczne, jedynie zamiast atezolizumabu podawano pacjentom w identyczny sposób placebo (dotyczy to obu faz leczenia).

Leczenie kontynuowano do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności terapii lub do progresji nowotworu według kryteriów RECIST v1.1. Leczenie mogło być kontynuowane mimo progresji choroby (w którejkolwiek z faz), jeśli spełnione były wszystkie następujące kryteria:

- istniały dowody na korzyść kliniczną stosowanej terapii w ocenie badacza;
- progresja choroby nie powodowała spadku sprawności w skali ECOG;

- progresją nie były objęte zmiany w lokalizacjach anatomicznie krytycznych, które nie mogłyby być leczone przez zastosowanie interwencji dozwolonych w protokole badania;
- pacjent wyraził na to świadomą zgodę, rezygnując jednocześnie z terapii alternatywnych.

Pacjentów takich ściśle monitorowano klinicznie, a kontrolne badanie obrazowe musiało być wykonane w okresie 6 tygodni lub wcześniej, jeśli następowało objawowe pogorszenie stanu chorego. Leczenie przerywano w razie pogorszenia stanu klinicznego pacjenta z powodu progresji lub gdy stwierdzano ciągły wzrost zmiany nowotworowej w kontrolnym badaniu obrazowym. Terapię przerywano również, jeśli wystąpiły nieakceptowalne działania toksyczne leku lub pogorszenie objawów podmiotowych lub przedmiotowych związanych z progresją w ocenie badacza przy uwzględnieniu wyników badań obrazowych i badania klinicznego.

Autorzy opisali również dodatkowe terapie, które były dozwolone lub zabronione w czasie trwania badania (niektóre niedozwolone także w okresie przed lub po badaniu, np. żywe, atenuowane szczepionki). Ogólnie, dodatkowe terapie dozwolone dotyczyły głównie leczenia zdarzeń niepożądanych i prowadzenia pacjenta według lokalnych wskazań klinicznych. Niedozwolone były: denosumab, żywe, atenuowane szczepionki i używanie steroidów w premedykacji pacjentów, u których istniały przeciwwskazania do badania tomografii komputerowej z kontrastem. Stosowanie profilaktycznego napromieniania mózgu według lokalnej praktyki najlepszej opieki medycznej dozwolone było jedynie w fazie podtrzymującej.

Szczegóły poszczególnych schematów podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 12. Opis interwencji stosowanych w badaniach włączonych do oceny efektywności ATEZO+KPE vs PBO+KPE, badanie *IMpower133*.

Faza leczenia	Interwencja	Kontrola
Faza indukcji	<p>W dniu pierwszym każdego cyklu podawane były w postaci wlewu dożylnego kolejno:</p> <ul style="list-style-type: none"> • atezolizumab (ATEZO) w dawce 1200mg w ciągu 60 ± 15 minut (po pierwszym cyklu przy braku zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku czas wlewu skracano do 30 ± 10 minut); • karboplatyna do osiągnięcia 5 mg/ml/min wartości pola pod krzywą stężenia od czasu (AUC), w ciągu 30-60 minut; • etopozyd w dawce 100 mg/m^2 w ciągu 60 minut. 	<p>W dniu pierwszym każdego cyklu podawane były w postaci wlewu dożylnego kolejno:</p> <ul style="list-style-type: none"> • placebo w ciągu 60 ± 15 minut (po pierwszym cyklu przy braku zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku czas wlewu skracano do 30 ± 10 minut); • karboplatyna do osiągnięcia 5 mg/ml/min wartości pola pod krzywą stężenia od czasu (AUC), w ciągu 30-60 minut; • etopozyd w dawce 100 mg/m^2 w ciągu 60 minut.

Faza leczenia	Interwencja	Kontrola
	W dniach 2 i 3 każdego cyklu podawany był etopozyd w dawce 100 mg/m ² w ciągu 60 minut. Pacjenci otrzymywali do 4 cykli leczenia.	W dniach 2 i 3 każdego cyklu podawany był etopozyd w dawce 100 mg/m ² w ciągu 60 minut. Pacjenci otrzymywali do 4 cykli leczenia.
Faza podtrzymująca	Pacjenci otrzymywali atezolizumab w 21-dniowych cyklach we wlewie dożylnym w dawce 1200 mg.	Pacjenci otrzymywali placebo w 21-dniowych cyklach we wlewie dożylnym.
Dozwolone terapie dodatkowe [^] (wspólne dla obu grup)	<ul style="list-style-type: none"> • Premedykacja lekami przeciwhistaminowymi przed infuzją atezolizumabu lub placebo w cyklach 2 i kolejnych • Doustne środki antykoncepcyjne • Hormonalna terapia zastępcza • Profilaktyczna lub terapeutyczna terapia przeciwkrzepliwa (np. heparyna drobnocząsteczkowa lub warfaryna w stałych dawkach) • Paliatywna radioterapia pod warunkiem, że nie utrudnia oceny zmian nowotworowych będących celem leczenia. Protokół badania nie wymaga wstrzymania leczenia atezolizumabem lub placebo na czas paliatywnej radioterapii • Inaktywowane szczepionki przeciwko grypie • Megestrol przyjmowany w celu poprawy apetytu • Glikokortykosteroidy wziewne z powodu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc • Mineralokortykosteroidy • Niskie dawki glikokortykosteroidów z powodu hipotensji ortostatycznej lub niewydolności nadnerczy • Objawy związane z infuzją leku mogły być leczone acetaminofenem, ibuprofenem, difenhydraminą i/lub famotydyną lub innym antagonistą receptora H₂ zgodnie ze standardową praktyką (poza Stanami Zjednoczonymi dozwolone lokalne odpowiedniki tej terapii) • Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z infuzją leku objawiające się dusznością, niedociśnieniem, świszczącym oddechem (z ang. <i>wheezing</i>), skurczem oskrzeli, tachykardią, obniżoną saturacją hemoglobiny tlenem we krwi lub niewydolnością oddechową powinny być leczone według wskazań klinicznych (np. tlenoterapia, agonisty receptorów β₂) • Ogólnie, inne terapie dodatkowe według lokalnych wskazań klinicznych* • W fazie podtrzymującej – profilaktyczne napromienianie mózgu 	
Zabronione terapie dodatkowe (wspólne dla obu grup)	<ul style="list-style-type: none"> • Inne terapie leczenia nowotworów złośliwych (włączając ziołolecznictwo[§]) do zakończenia badanej terapii po progresji choroby. Terapie przeciwnowotworowe były również niedozwolone w różnym okresie przed badaniem, zależnie od danej terapii – zostało to opisane w rozdziale dotyczącym kryteriów wyłączenia pacjentów • Denosumab (pacjenci przyjmujący denosumab przed włączeniem do badania muszą się zgodzić i móc zamienić go na terapię bisfosfonianem) • Jakakolwiek żywa, atenuowana szczepionka w ciągu 4 tygodni przed randomizacją, podczas terapii i przez 5 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki atezolizumabu lub placebo • Glikokortykosteroidy w premedykacji pacjentów, u których istnieją przeciwwskazania do badania tomografii komputerowej z kontrastem (w takiej sytuacji należało badanie to zastąpić tomografią komputerową bez kontrastu w przypadku klatki piersiowej i tomografią komputerową bez kontrastu lub rezonansem magnetycznym w przypadku brzucha i miednicy) 	

[^] terapie dodatkowe są definiowane jako jakiegokolwiek leki (w tym środki homeopatyczne i suplementy diety) przyjmowane od 7 dni przed skryningiem do wizyty związanej z zakończeniem terapii. Każdy przypadek terapii dodatkowej musiał być zgłoszony w odpowiednim formularzu;

* terapia systemowa glikokortykosteroidami lub inhibitorami TNF-α była dozwolona, jeśli nie można było zastąpić ich inną terapią (np. antagonistami histaminy) - poza przypadkiem premedykacji u pacjentów, u których przeciwwskazane jest badanie tomografii komputerowej z kontrastem. Systemowa terapia glikokortykosteroidami była rekomendowana (z zachowaniem ostrożności) w przypadku zdarzeń niepożądanych związanych z terapią atezolizumabem;

§ dodatkowe terapie w postaci ziół leczniczych nie są rekomendowane, lecz są dozwolone (poza leczeniem przeciwnowotworowym), jeśli nie są znane żadne interakcje danego preparatu z którymkolwiek składnikiem leczenia.

W badaniu nie dopuszczono możliwości modyfikacji dawki atezolizumabu i placebo. Leczenie tymi lekami mogło być zawieszono na okres ≤ 105 dni w przypadku wystąpienia zdarzenia niepożądanego, które spowodowało taką konieczność. Zawieszenie na okres dłuższy niż 105 dni skutkowało wykluczeniem z dalszego leczenia, wznowienie go w takim przypadku wymagało zgody osoby odpowiedzialnej za nadzór nad badaniem (ang. *medical monitor*). Nie dotyczyło też sytuacji, gdy przerwa w leczeniu wynikała z konieczności stopniowej redukcji dawek glikokortykosteroidów u pacjenta (aż do całkowitego odstawienia lub dawki równoważnej ≤ 10 mg/dzień prednizonu) – akceptowalna długość przerwy była w tym przypadku ustalana między personelem medycznym a osobą nadzorującą badanie. Okresowe przerwanie leczenia atezolizumabem lub placebo z innych powodów niż wymienione i długość okresu przerwy z danej przyczyny również wymagały zaakceptowania przez osobę odpowiedzialną za nadzór nad badaniem.

W badaniu dopuszczono możliwość modyfikacji dawek karboplatyny i etopozydu z powodu zdarzeń niepożądanych. Ciężkość tych zdarzeń oceniano zgodnie z systemem NCI CTCAE v4.0 (z ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*). W przypadku ≥ 2 zdarzeń niepożądanych o różnych stopniach ciężkości dawkę redukowano odpowiednio do zdarzenia o najwyższym stopniu ciężkości. Jeśli w opinii personelu medycznego zdarzenie niepożądane było spowodowane przez tylko jeden komponent terapii lub tylko jeden z leków, nie było potrzeby modyfikacji pozostałych elementów terapii i dawek innych leków. Jeśli leczenie było przerywane, wznowiano je tak, by terminy infuzji atezolizumabu i placebo pozostały zsynchronizowane względem siebie i względem chemioterapii.

W przypadku toksyczności o charakterze hematologicznym dawki redukowano w następujący sposób w zależności od najniższych zarejestrowanych liczb neutrofilów i płytek krwi we krwi w poprzednim cyklu:

- liczba neutrofilów $< 500/\mu\text{l}$ i liczba płytek krwi $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ – redukcja dawki leku do 75% dawki z poprzedniego cyklu;
- liczba płytek krwi $< 25\,000/\mu\text{l}$, niezależnie od liczby neutrofilów – redukcja dawki leku do 75% dawki z poprzedniego cyklu;
- liczba płytek krwi $< 50\,000/\mu\text{l}$ z krwawieniem stopnia ≥ 2 , niezależnie od liczby neutrofilów – redukcja dawki leku do 50% dawki z poprzedniego cyklu;

- liczba neutrofilii $<1000/\mu\text{l}$ i gorączka $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ – redukcja dawki do 75% dawki z poprzedniego cyklu.

Ponadto, jeśli na początku cyklu liczba neutrofilii wynosiła $<1500/\mu\text{l}$ lub gdy liczba płytek krwi wynosiła $<100\,000/\mu\text{l}$, leczenie można było opóźnić do powrotu wartości z zakresu normy (maksymalnie o 63 dni). Dozwolone było korzystanie z czynników wzrostu zgodnie z wytycznymi ASCO (z ang. *American Society of Oncology*) i NCCN (z ang. *National Comprehensive Cancer Network*). Redukcja dawek w przypadku niedokrwistości nie była rekomendowana.

W przypadku wystąpienia zdarzenia niepożądanego o charakterze niehematologicznym leczenie należało opóźnić do powrotu pacjenta do stanu wyjściowego (lub do stopnia ≤ 1 zdarzenia niepożądanego, jeśli wcześniej nie występowało; maksymalnie o 63 dni). Analogicznie do toksyczności hematologicznej, w przypadku zdarzeń niepożądanych o charakterze niehematologicznym występujących po dawkach leków z poprzedniego cyklu, dawkę modyfikowano zgodnie z zaleceniami:

- biegunka stopnia 3 lub 4 (pomimo stosowania leków przeciwbiegunkowych) lub biegunka dowolnego stopnia wymagająca hospitalizacji – redukcja dawki leku do 75% dawki z poprzedniego cyklu;
- nudności lub wymioty stopnia 3 lub 4 (pomimo stosowania leków przeciwwymiotnych) – redukcja dawki leku do 75% dawki z poprzedniego cyklu;
- neurotoksyczność stopnia 2 – redukcja dawki leku do 75% dawki z poprzedniego cyklu;
- neurotoksyczność stopnia 3 lub 4 – redukcja dawki leku do 50% dawki z poprzedniego cyklu lub zaprzestanie leczenia danym lekiem (zależnie od decyzji lekarza prowadzącego);
- podwyższenie poziomu transaminaz stopnia 3 – redukcja dawki leku do 75% dawki z poprzedniego cyklu;
- podwyższenie poziomu transaminaz stopnia 4 – zaprzestanie leczenia danym lekiem;
- inne zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub 4 – redukcja dawki leku do 75% dawki z poprzedniego cyklu.

Ponadto dawka etopozydu była modyfikowana w zależności od klirensu kreatyniny – jeśli wartość jego wynosiła 15-50 ml/min, pacjent otrzymywał 75% dawki etopozydu, a jeśli była większa, stosowano pełną dawkę leku.

W przypadku podejrzenia etiologii immunologicznej zdarzeń niepożądanych bądź biegunki stopnia 3 lub nieustępującej stopnia 1 lub 2 zalecane było rozważenie dodatkowych badań. Powikłania ze strony układu immunologicznego po konsultacji z osobą nadzorującą badanie mogły być leczone systemowo glikokortykosteroidami lub inhibitorami TNF- α .

Autorzy opisują też, że u dużej liczby chorych po wystąpieniu progresji wprowadzane były kolejne linie terapii - II linia u około połowy z nich (ATEZO+KPE vs PBO+KPE, 50,2% vs 57,4%). Najczęściej była to chemioterapia bez antracyklin (40,3% vs 43,6%) lub z antracyklinami (15,4% vs 22,8%). Szczegółowe informacje dotyczące następczych terapii nowotworowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Następcze terapie nowotworowe w badaniu *IMpower133* (Horn 2018).

Kategoria	ATEZO+KPE	PBO+KPE
II linia terapii, n (%)	101 (50,2%)	116 (57,4%)
III linia terapii, n (%)	29 (14,4%)	38 (18,8%)
IV linia terapii, n (%)	3 (1,5%)	15 (7,4%)
Liczba pacjentów, u których była zastosowana co najmniej jedna linia następczych terapii, n (%)	104 (51,7%)	116 (57,4%)
Całkowita liczba terapii	138	176
Chemioterapia bez antracyklin, n (%)	81 (40,3%)	88 (43,6%)
Chemioterapia z antracyklinami, n (%)	31 (15,4%)	46 (22,8%)
Immunoterapia, n (%)	6 (3,0%)	15 (7,4%)
Inna, n (%)	2 (1,0%)	2 (1,0%)
Terapia celowana, n (%)	2 (1,0%)	1 (0,5%)

Ogółem częstość poszczególnych rodzajów farmakoterapii stosowanej w kolejnych liniach leczenia była zrównoważona pomiędzy porównywanymi grupami chorych. Immunoterapię po progresji otrzymał w obu grupach niewielki odsetek chorych, nieco większy w grupie kontrolnej; odpowiednio: 3,0% i 7,4% w grupach ATEZO+KPE i PBO+KPE.

5.4 Skuteczność kliniczna

W badaniu *IMpower133* jako równorzędne główne punkty końcowe oceniano przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji choroby, zdefiniowane odpowiednio jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz jako czas od randomizacji do progresji choroby według kryteriów RECIST v1.1 lub do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Oprócz nich oceniano również odpowiedź na leczenie,

posługując się odsetkiem chorych, u których stwierdzono obiektywną odpowiedź, a także przeciętną długością tej odpowiedzi. Skuteczność kliniczną badano również oceniając odsetki z przeżyciem rocznym i dwuletnim oraz odsetki chorych wolnych od progresji choroby lub zgonu po 6 miesiącach i po roku. Oceniano też bezpieczeństwo terapii na podstawie częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Poddano ocenie także czas do pogorszenia objawowego stanu chorego na podstawie kwestionariuszy EORTC (z ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer*).

Autorzy w protokole wyszczególniają też eksploracyjne punkty końcowe dotyczące skuteczności leczenia (z ang. *exploratory efficacy outcome measures*): PFS, obiektywna odpowiedź na leczenie i jej długość oceniane na podstawie zmodyfikowanych kryteriów RECIST, status biomarkerów związanych z białkiem PD-L1, układem immunologicznym, rakiem drobnokomórkowym płuca i innych związanych ze stadium choroby i/lub odpowiedzią na atezolizumab, wskaźnik użyteczności stanu zdrowia (z ang. *utility scores*) z formularza EQ-5D-5L, zmiana od wartości wyjściowych punktów końcowych zgłaszanych przez pacjentów (PRO, z ang. *patient-reported outcomes*) w zakresie jakości życia związanej ze stanem zdrowia, objawów związanych z rakiem płuca, funkcjonowaniem fizycznym i stanem zdrowia ocenianych w formularzach EORTC QLQ-C30 i QLQ-LC13, zmiany w poziomie i typie obwodowych i specyficznych dla nowotworu populacji limfocytów T podczas i po fazie indukcyjnej terapii i ich związek ze skutecznością leczenia i wynikami analizy bezpieczeństwa.

W kolejnych rozdziałach przedstawiono dane pochodzące z publikacji pełnotekstowej *Horn 2018* oraz doniesień konferencyjnych *Califano 2018* i *Mansfield 2019*.

Definicje poszczególnych punktów końcowych włączonych do analizy klinicznej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Definicje punktów końcowych w badaniu *IMpower133*.

Punkt końcowy	Definicja	Ocena w populacji
Główne punkty końcowe		
Przeżycie wolne od progresji choroby [PFS] (z ang. <i>progression-free survival</i>)	Czas od randomizacji do progresji choroby według kryteriów RECIST v1.1 lub do zgonu, cokolwiek wystąpiło jako pierwsze.	ITT (201 vs 202) (<i>Horn 2018</i>) analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie czynników stratyfikacji oraz wyjściowych charakterystyk (<i>Horn 2018</i>)
Przeżycie całkowite [OS]	Czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny	ITT (201 vs 202)

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym

Punkt końcowy	Definicja	Ocena w populacji
(z ang. <i>overall survival</i>)	ny.	(Horn 2018) analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie czynników stratyfikacji oraz wyjściowych charakterystyk (Horn 2018)
Dodatkowe punkty końcowe		
Częstość uzyskiwania obiektywnej odpowiedzi^A na leczenie (ORR) (z ang. <i>objective response</i>)	Odsetek chorych z odpowiedzią całkowitą (CR, z ang. <i>complete response</i>) lub odpowiedzią częściową (PR, z ang. <i>partial response</i>) (którakolwiek wystąpi pierwsza), ocenionymi przy użyciu kryteriów RECIST v1.1.	ITT (201 vs 202) (Horn 2018)
Czas trwania odpowiedzi na leczenie [DOR] (z ang. <i>duration of response</i>)	Czas od pierwszej zarejestrowanej odpowiedzi częściowej lub całkowitej (którakolwiek wystąpiła jako pierwsza) do progresji choroby lub zgonu, cokolwiek wystąpiło pierwsze.	populacja chorych z odpowiedzią na leczenie (121 vs 130) (Horn 2018)
Półroczne oraz roczne przeżycie wolne od progresji choroby	Odsetek chorych wolnych od progresji choroby lub zgonu odpowiednio po 6 i 12 miesiącach.	ITT (201 vs 202) (Horn 2018)
Roczne oraz dwuletnie przeżycie całkowite	Odsetek chorych przeżywających odpowiednio rok i dwa lata.	ITT (201 vs 202) (Horn 2018)
Czas do pogorszenia objawowego [TTD] (z ang. <i>time to deterioration</i>)	Ocena na podstawie kwestionariuszy EORTC QLQ C30 i LC13. Za pogorszenie uznawano ≥ 10 -punktową zmianę (w skali transformowanej do zakresu od 0 do 100 punktów) od wartości wyjściowej w jednej spośród podskal dla poszczególnych objawów: kaszlu, duszności (osobno i w podskali wieloczynnikowej), bólu w klatce piersiowej, bólu kończyny górnej – którykolwiek wystąpił jako pierwszy. Pogorszenie musiało utrzymywać się podczas 2 kolejnych ocen lub musiał nastąpić zgon w ciągu 3 tygodni od ostatniej oceny.	m ₁ ITT (brak danych na temat liczebności populacji) (Califano 2018)
Bezpieczeństwo	Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane.	populacja bezpieczeństwa (198 vs 196) (Horn 2018, Mansfield 2019)
Eksploracyjne punkty końcowe		
Zmiana od wartości wyjściowych w punktach końcowych zgłaszanych przez pacjentów	Zmiana od wartości wyjściowych punktów końcowych zgłaszanych przez pacjentów w zakresie jakości życia związanej ze stanem zdrowia, objawów związanych z rakiem płuca, funkcjonowaniem fizycznym i stanem zdrowia ocenianych w formularzach EORTC QLQ-C30 i QLQ-LC13	m ₂ ITT (124 vs 131) (Califano 2018)

^A według protokołu badania potwierdzenie odpowiedzi nie było wymagane, ale w publikacjach przedstawiono wyniki dla odpowiedzi potwierdzonych.

5.4.1 Przeżycie całkowite (OS)

Przeżycie całkowite analizowano w populacji ITT. Dane pochodziły z publikacji *Horn 2018*, w której przeprowadzono wstępną analizę przeżycia przy medianie okresu obserwacji 13,9 miesiąca (data odcięcia danych – 24 kwietnia 2018 roku).

Wyniki analizy przeżycia całkowitego przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 15. Przeżycie całkowite; ATEZO+KPE vs PBO+KPE; badanie *IMpower133* (*Horn 2018*).

Porównanie	ATEZO+KPE		PBO+KPE		HR (95% CI)
	N	mediana (95% CI) [miesiące]	N	mediana (95% CI) [miesiące]	
Chorzy bez przerzutów do mózgu	184	12,6 (bd.)	184	10,4 (bd.)	0,68 (0,52; 0,89)
Populacja ITT	201	12,3 (10,8; 15,9)	202	10,3 (9,3; 11,3)	0,70 (0,54; 0,91); p=0,007[^]

[^] w abstrakcie konferencyjnym *Mansfield 2019* podano wartość p = 0,0069.

Mediana czasu przeżycia u chorych przyjmujących atezolizumab z chemioterapią była wyższa niż u chorych przyjmujących analogiczną chemioterapię z placebo zarówno w grupie chorych bez przerzutów do mózgu: 12,6 vs 10,4 miesiąca, jak i ogólnie: 12,3 (95% CI: 10,8; 15,9) vs 10,3 (95% CI: 9,3; 11,3) miesiąca. Prawdopodobieństwo zgonu w podgrupie chorych bez przerzutów do mózgu było o 32% niższe w grupie ATEZO+KPE niż w grupie PBO+KPE (HR = 0,68 [95% CI: 0,52; 0,89]). W przypadku całej populacji ITT prawdopodobieństwo zgonu było w grupie interwencyjnej mniejsze o 30% niż w grupie kontrolnej: HR = 0,70 (95% CI: 0,54; 0,91). Wynik ten był istotny statystycznie, z wartością p = 0,007 oraz istotny klinicznie.

Tabela 16. Roczne przeżycie całkowite; ATEZO+KPE vs PBO+KPE; badanie *IMpower133* (*Horn 2018*).

N	ATEZO+KPE		N	PBO+KPE	
	% (95% CI)	% (95% CI)		% (95% CI)	% (95% CI)
201	51,7% (44,4%; 59,0%)		202	38,2% (31,2%; 45,3%)	

Oszacowane zostały też odsetki chorych z 12-miesięcznym przeżyciem: w grupie ATEZO+KPE odsetek ten wyniósł 51,7% (95% CI: 44,4%; 59,0%), a w grupie PBO+KPE - 38,2% (95% CI: 31,2%; 45,3%).

5.4.1.1 Analiza w podgrupach

Dane przeżycia ogólnego odnośnie populacji ITT analizowano w podgrupach takich samych jak w przypadku analizy przeżycia bez progresji choroby. Analizowanymi elementami charakterystyki pacjentów

Tecentriq® (atezolizumab)

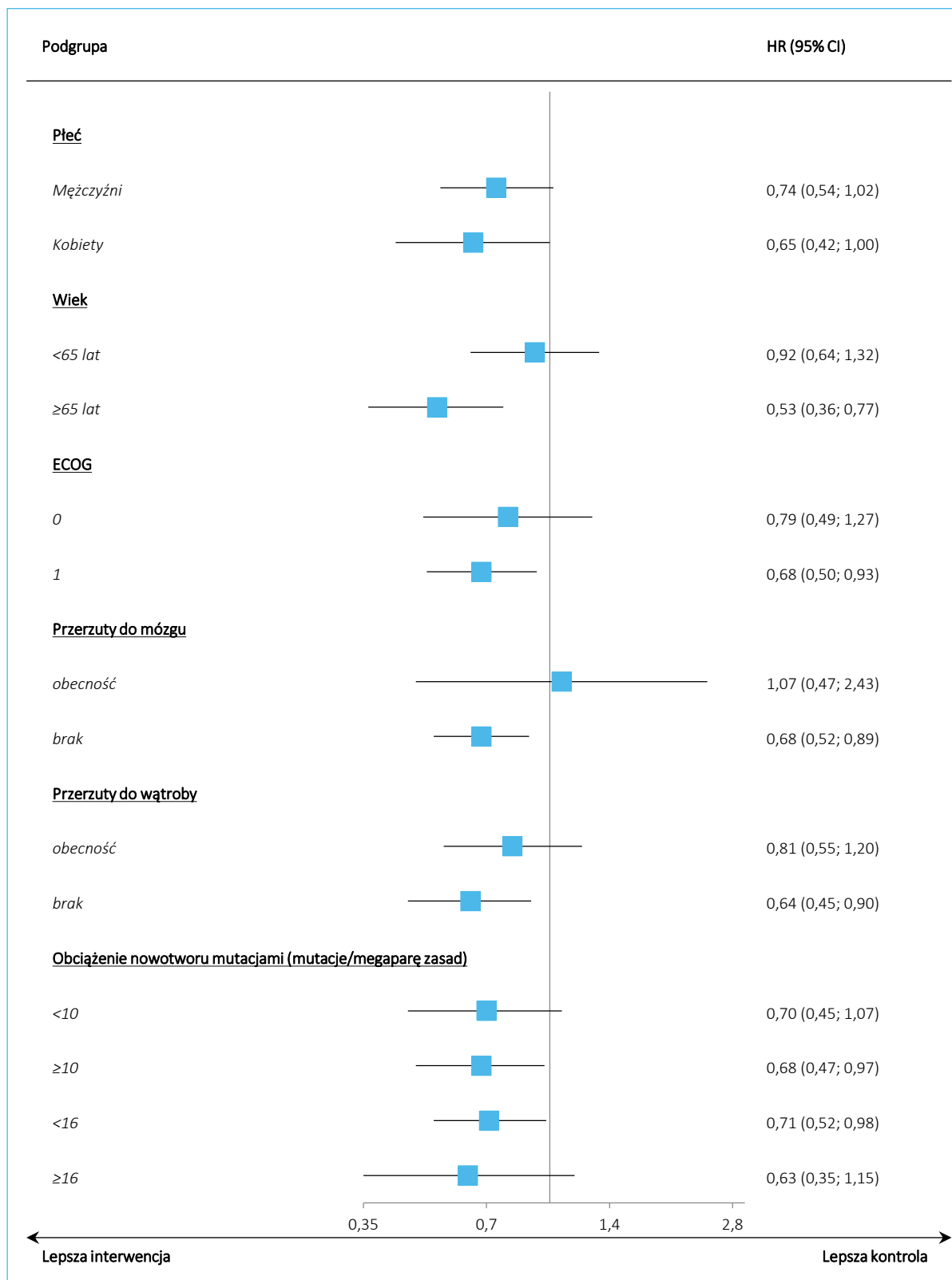
w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym

były: płeć, wynik ECOG 0 lub 1, obecność lub brak przerzutów do mózgu, wiek <65 i ≥65 lat, obecność lub brak przerzutów do wątroby oraz obciążenie nowotworu mutacjami w badaniu krwi (bTMB, z ang. *blood tumor mutational burden*) – w podziale na <10, ≥10, <16, ≥16 mutacji/megapareę zasad.

Wyniki uzyskane w tych podgrupach przedstawiono w tabeli i na wykresie poniżej.

Tabela 17. Analiza podgrup pod względem przeżycia całkowitego w badaniu *IMpower133* (Horn 2018).

Podgrupa	Liczba pacjentów, n (%)	Mediana przeżycia [miesiące]		HR (95% CI)
		ATEZO+KPE	PBO+KPE	
Płeć				
Mężczyźni	261 (65%)	12,3	10,9	0,74 (0,54; 1,02)
Kobiety	142 (35%)	12,5	9,5	0,65 (0,42; 1,00)
Wiek				
<65 lat	217 (54%)	12,1	11,5	0,92 (0,64; 1,32)
≥65 lat	186 (46%)	12,5	9,6	0,53 (0,36; 0,77)
ECOG				
0	140 (35%)	16,6	12,4	0,79 (0,49; 1,27)
1	263 (65%)	11,4	9,3	0,68 (0,50; 0,93)
Przerzuty do mózgu				
Obecność	35 (9%)	8,5	9,7	1,07 (0,47; 2,43)
Brak	368 (91%)	12,6	10,4	0,68 (0,52; 0,89)
Przerzuty do wątroby				
Obecność	149 (37%)	9,3	7,8	0,81 (0,55; 1,20)
Brak	254 (63%)	16,8	11,2	0,64 (0,45; 0,90)
Obciążenie nowotworu mutacjami (liczba mutacji na megapareę zasad)				
<10	139 (34%)	11,8	9,2	0,70 (0,45; 1,07)
≥10	212 (53%)	14,6	11,2	0,68 (0,47; 0,97)
<16	271 (67%)	12,5	9,9	0,71 (0,52; 0,98)
≥16	80 (20%)	17,8	11,9	0,63 (0,35; 1,15)

Wykres 3 Analiza podgrup pod względem przeżycia całkowitego w badaniu *IMpower133* (Horn 2018).

W analizach prawie wszystkich podgrup wykazano spójny wpływ kliniczny atezolizumabu, związany z podobną liczbowo redukcją ryzyka zgonu, w części podgrup w związku ze zmniejszeniem liczebności i mniejszą mocą statystyczną oceny wyniki nie osiągnęły znamienności statystycznej. Jedynie w podgrupie osób z przerzutami do mózgu (grupa najmniejsza – 35 [9%] pacjentów) mediana przeżycia była dłuższa w grupach ATEZO+KPE niż w odpowiadających im grupach PBO+KPE.

W analizie podgrup wyznaczonych w zależności od obciążenia nowotworu mutacjami istotne obniżenie ryzyka zgonu zaobserwowano u grup z ≥ 10 i < 16 mutacjami na megaparę zasad: HR wynosił odpowiednio 0,68 (95% CI: 0,47-0,97) i 0,71 (95% CI: 0,52-0,98). W pozostałych kategoriach bTMB wyniki nie były istotne statystycznie.

5.4.2 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Wyniki uzyskane z badania (publikacja główna – *Horn 2018*) dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 18. Przeżycie wolne od progresji choroby; ATEZO+KPE vs PBO+KPE; badanie *IMpower133* (*Horn 2018*).

Porównanie	ATEZO+KPE		PBO+KPE		HR (95% CI)
	N	mediana (95% CI) [miesiące]	N	mediana (95% CI) [miesiące]	
Chorzy bez przerzutów do mózgu	184	5,3	184	4,3	0,75 (0,60; 0,93)
Populacja ITT	201	5,2 (4,4; 5,6)	202	4,3 (4,2; 4,5)	0,77 (0,62; 0,96); p=0,02[^]

[^] w abstrakcie konferencyjnym *Mansfield 2019* podano wartość $p = 0,017$.

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby była dłuższa u chorych przyjmujących ATEZO+KPE niż u chorych otrzymujących placebo – 5,3 vs 4,3 miesiąca w podgrupie chorych bez przerzutów do mózgu i 5,2 (95% CI: 4,4; 5,6) vs 4,3 (95% CI: 4,2; 4,5) miesiąca w całej populacji ITT. Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń traktowanych jako progresja choroby lub zgon było w przypadku stosowania atezolizumabu z chemioterapią mniejsze niż przy stosowaniu analogicznej chemioterapii połączonej z placebo: o 25 procent w grupie chorych bez przerzutów do mózgu (HR = 0,75 [95%CI: 0,60; 0,93] i o 23 procent w całej populacji chorych włączonych do badania (HR = 0,77 [95% CI: 0,62; 0,96], $p = 0,02$). Opisany wynik jest także istotny klinicznie.

Tabela 19. Półroczne i roczne przeżycie wolne od progresji choroby; ATEZO+KPE vs PBO+KPE; badanie IMpower133 (Horn 2018)

Porównanie	ATEZO+KPE		PBO+KPE	
	N	% (95% CI)	N	% (95% CI)
Odsetek chorych z 6-miesięcznym przeżyciem wolnym od progresji choroby	201	30,9% (24,3%; 37,5%)	202	22,4% (16,6%; 28,2%)
Odsetek chorych z 12 miesięcznym przeżyciem wolnym od progresji choroby	201	12,6% (7,9%; 17,4%)	202	5,4% (2,1%; 8,6%)

Autorzy oszacowali także odsetki chorych wolnych od progresji choroby lub zgonu w zdefiniowanych przedziałach czasowych. Odsetek chorych z 6-miesięcznym PFS wynosił 30,9% (95% CI: 24,3%; 37,5%) w grupie interwencji i 22,4% (95% CI: 16,6%; 28,2%) w grupie kontrolnej. Odsetek chorych z jedno-rocznym przeżyciem wolnym od progresji choroby w grupie ATEZO+KPE wynosił 12,6% (95% CI: 7,9%; 17,4%), a w grupie PBO+KPE 5,4% (95% CI: 2,1%; 8,6%).

5.4.2.1 Analiza w podgrupach

Dane odnośnie populacji ITT analizowano także w podgrupach wydzielonych na podstawie czynników stratyfikacji: płeć, wynik ECOG 0 lub 1 i obecność lub brak przerzutów do mózgu, oraz pozostałych: wiek <65 i ≥65 lat, obecność lub brak przerzutów do wątroby i obciążenie nowotworu mutacjami w badaniu krwi (bTMB, z ang. *blood tumor mutational burden*) – w podziale na <10, ≥10, <16, ≥16 mutacji/megapareę zasad.

Wyniki uzyskane w tych podgrupach przedstawiono w tabeli i na wykresie poniżej.

Tabela 20. Analiza podgrup pod względem przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniu IMpower133 (Horn 2018).

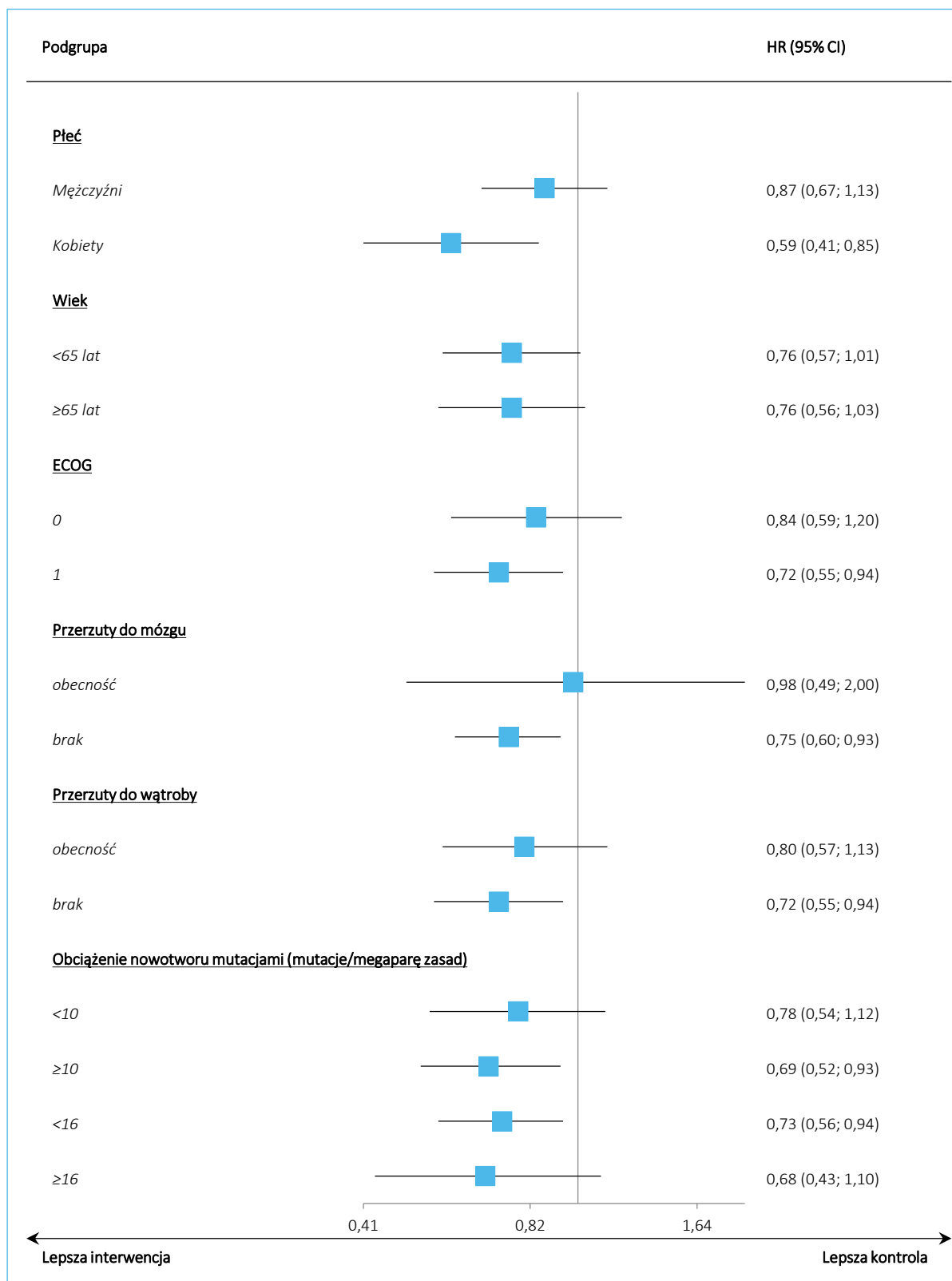
Podgrupa	Liczba pacjentów, n (%)	Mediana PFS [miesiące]		HR (95% CI)
		ATEZO+KPE	PBO+KPE	
Płeć				
Mężczyźni	261 (65%)	4,4	4,4	0,87 (0,67; 1,13)
Kobiety	142 (35%)	5,6	4,2	0,59 (0,41; 0,85)
Wiek				
<65 lat	217 (54%)	5,1	4,3	0,76 (0,57; 1,01)
≥65 lat	186 (46%)	5,3	4,6	0,76 (0,56; 1,03)
ECOG				
0	140 (35%)	4,9	4,3	0,84 (0,59; 1,20)
1	264 (65%)	5,4	4,3	0,72 (0,55; 0,94)

Podgrupa	Liczba pacjentów, n (%)	Mediana PFS [miesiące]		HR (95% CI)
		ATEZO+KPE	PBO+KPE	
Przerzuty do mózgu				
Obecność	35 (9%)	4,2	4,4	0,98 (0,49; 2,00)
Brak	368 (91%)	5,3	4,3	0,75 (0,60; 0,93)
Przerzuty do wątroby				
Obecność	149 (37%)	4,3	4,2	0,80 (0,57; 1,13)
Brak	254 (63%)	5,6	4,4	0,72 (0,55; 0,94)
Obciążenie nowotworu mutacjami (liczba mutacji na megapare zasad)				
<10	139 (34%)	4,3	4,2	0,78 (0,54; 1,12)
≥10	212 (53%)	5,5	4,4	0,69 (0,52; 0,93)
<16	271 (67%)	5,2	4,3	0,73 (0,56; 0,94)
≥16	80 (20%)	5,6	4,3	0,68 (0,43; 1,10)

Podobnie jak w ocenie OS, w analizach prawie wszystkich podgrup wykazano spójny wpływ kliniczny atezolizumabu, związany z podobną liczbowo redukcją ryzyka zgonu lub progresji choroby, w części podgrup w związku ze zmniejszeniem liczebności i mniejszą mocą statystyczną oceny wyniki nie osiągnęły znamienności statystycznej. Nie dotyczyło to tylko podgrupy chorych z obecnymi przerzutami do mózgu. Należy jednak zaznaczyć, że grupa ta zawierała tylko 35 pacjentów (9% ich całkowitej liczby), przez co analiza może nie oddawać rzeczywistych efektów leczenia.

Analizując PFS pod względem ustalonych progów obciążenia nowotworu mutacjami, znamienne zmniejszenie ryzyka przy stosowaniu atezolizumabu z chemioterapią w porównaniu do chemioterapii z placebo zaobserwowano w grupach z obecnością ≥10 i <16 mutacjami na megapare zasad: odpowiednio HR = 0,69 (95% CI: 0,52; 0,93) i HR = 0,73 (95% CI: 0,56; 0,94). W pozostałych podgrupach (<10 i ≥16 mutacji na megapare zasad) przedziały ufności HR wskazywały na brak istotności statystycznej.

Wykres 4 Analiza podgrup pod względem przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniu *IMpower133* (Horn 2018).



Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym

5.4.3 Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) i czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)

W badaniu *IMpower133* jako dodatkowy punkt końcowy oceniano również odpowiedź na leczenie ATEZO+KPE vs PBO+KPE, analizując częstość jej uzyskiwania oraz czas jej trwania. Wyniki analizy odpowiedzi na leczenie przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 21. Odpowiedź na leczenie; ATEZO+KPE vs PBO+KPE; badanie *IMpower133* (Horn 2018).

Kategoria	ATEZO+KPE		PBO+KPE		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n, % (95% CI)	N	n, % (95% CI)		
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	201	121, 60,2% (53,1%; 67,0%)	202	130, 64,4% (57,3%; 71,0%)	0,94 (0,80; 1,09) p = 0,3898	-0,04 (-0,14; 0,05) p = 0,3888
Odpowiedź całkowita	201	5, 2,5% (0,8%; 5,7%)	202	2, 1,0% (0,1%; 3,5%)	2,51 (0,49; 12,80) p = 0,2674	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2497
Odpowiedź częściowa	201	116, 57,7% (50,6%; 64,6%)	202	128, 63,4% (56,3%; 70,0%)	0,91 (0,78; 1,07) p = 0,2466	-0,06 (-0,15; 0,04) p = 0,2447
Odpowiedź trwająca w momencie odcięcia danych [^]	121	18, 14,9% (nd.)	130	7, 5,4% (nd.)	2,76 (1,20; 6,38) p = 0,0174	0,09 (0,02; 0,17) NNT = 11 (6; 49) p = 0,0123
Choroba stabilna	201	42, 20,9% (15,5%; 27,2%)	202	43, 21,3% (15,9%; 27,6%)	0,98 (0,67; 1,43) p = 0,9232	0,00 (-0,08; 0,08) p = 0,9232
Progresja choroby	201	22, 10,9% (7,0%; 16,1%)	202	14, 6,9% (3,8%; 11,4%)	1,58 (0,83; 3,00) p = 0,1624	0,04 (-0,02; 0,10) p = 0,1569
Czas trwania odpowiedzi na leczenie, mediana (zakres) [miesiące]		4,2 (1,4 [#] – 19,5)		3,9 (2,0 – 16,1 [#])	-	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] 24 kwietnia 2018 roku;

[#] liczone w odniesieniu do liczb pacjentów ze stwierdzoną obiektywną odpowiedzią na leczenie;

[#] dane dla dolnego zakresu w grupie ATEZO+KPE i dla górnego zakresu w grupie PBO+KPE były cenzorowane.

Ponad połowa chorych (60,2% vs 64,4%) biorących udział w badaniu osiągała obiektywną odpowiedź na leczenie, jednak u większości z nich (57,7% w grupie ATEZO+KPE vs 63,4% w grupie PBO+KPE) była to odpowiedź częściowa. Jedynie u 5 (2,5%) pacjentów przyjmujących atezolizumab z chemioterapią i 2 (1,0%) pacjentów otrzymujących chemioterapię z placebo zaobserwowano wystąpienie odpowiedzi całkowitej. Wyniki wyżej wymienionych porównań nie osiągnęły znamienności statystycznej. Istotną statystycznie różnicę autorzy zaobserwowali w odsetku pacjentów, u których odpowiedź na leczenie utrzymywała się w momencie odcięcia danych – chorzy z grupy ATEZO+KPE mieli 2,76 razy większe prawdopodobieństwo osiągnięcia tego punktu końcowego niż chorzy z grupy PBO+KPE (RR = 2,76 [1,20; 6,38], p = 0,0174; NNT = 11 (95% CI: 6; 49)). Podobne odsetki między grupami zanotowano w przypadku osób z chorobą stabilną (ATEZO+KPE vs PBO+KPE, 20,9% vs 21,3%) i w analizie tych ze

stwierdzoną progresją choroby (10,9% vs 6,9%) (różnice nie były istotne statystycznie – odpowiednio $p = 0,9232$ i $p = 0,1624$).

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była liczbowo wyższa u pacjentów przyjmujących atezolizumab z chemioterapią niż u tych otrzymujących samą chemioterapię (4,2 vs 3,9 miesiąca). W publikacji nie przedstawiono wyników oceny statystycznej tego punktu końcowego.

5.4.4 Jakość życia – ocena wyników leczenia z perspektywy pacjenta (PROs)

W badaniu *IMpower133* oceniano również wyniki zorientowane na pacjenta, analizując czas do pogorszenia objawowego (TTD), a w ramach analizy eksploracyjnej także zmiana od wartości wyjściowej w zakresie jakości życia związanej ze zdrowiem, objawów związanych z rakiem płuca, funkcjonowania fizycznego i stanu zdrowia ocenianych w formularzach EORTC QLQ-C30 oraz EORTC QLQ-LC13. Analizy były przeprowadzone u pacjentów z dostępnym wyjściowym wynikiem oceny, a w przypadku oceny zmian od wartości wyjściowych musiał być też obecny wynik co najmniej jednej oceny w okresie obserwacji. Dane dotyczące wyników dotyczących punktów końcowych zgłaszanych przez pacjenta przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Punkty końcowe zgłaszane przez pacjenta; ATEZO+KPE vs PBO+KPE; badanie *IMpower133* (Califano 2018)

Punkt końcowy	ATEZO+KPE		PBO+KPE		HR (95% CI)
	N	zmiana punktowa od wartości wyjściowej	N	zmiana punktowa od wartości wyjściowej	
Zmiana[§] od wartości wyjściowej po 12 tygodniach (objawy związane z rakiem płuca)					
Ból kończyny górnej lub ramienia	124 [^]	-7,0	131 [^]	-2,5	-
Ból w klatce piersiowej	124 [^]	-7,8	131 [^]	-4,1	-
Kaszel	124 [^]	-14,8	131 [^]	-15,5	-
Duszność	124 [^]	-6,5	131 [^]	-2,3	-
Czas do pogorszenia objawowego (TTD, z ang. <i>time to deterioration</i>)					
Duszność	- [§]	-	- [§]	-	HR = 0,75 (0,55; 1,02)

[§] wartość ujemna oznacza poprawę w zakresie danego objawu;

[^] populacja wszystkich pacjentów poddanych randomizacji z dostępnym wyjściowym wynikiem oceny i co najmniej jednym wynikiem po ocenie wyjściowej;

[§] oceniane u wszystkich pacjentów poddanych randomizacji z dostępnym wyjściowym wynikiem oceny.

Zmiany wyników w zakresie objawów związanych z rakiem płuca były liczbowo większe w przypadku stosowania atezolizumabu z karboplatiną i etopozydem w porównaniu do karboplatyny i etopozydu z

placebo (przy wynikach zbliżonych w odniesieniu do kaszlu). Autorzy podają, że czas do pogorszenia objawowego w odniesieniu do duszności wskazywał na wyższość ATEZO+KPE w porównaniu do PBO+KPE, jednak wynik ten nie był istotny statystycznie (HR = 0,75 [95% CI: 0,55; 1,02]).

Część wyników była podana jedynie w formie opisowej. Autorzy podają, że więcej pacjentów z grupy ATEZO+KPE niż z grupy PBO+KPE zgłaszało zmniejszenie objawów związanych z rakiem płuca po 12 tygodniach terapii. Podano również, że poprawa funkcjonowania fizycznego od stanu wyjściowego u pacjentów w grupie ATEZO+KPE utrzymywała się do 51 tygodnia terapii, a klinicznie istotna poprawa jakości życia związanej ze zdrowiem utrzymywała się przez większość wizyt kontrolnych do 54 tygodnia. Zmiany w objawach związanych z leczeniem (biegunka, nudności/wymioty) były podobne w obu grupach.

5.5 Bezpieczeństwo

5.5.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

W badaniu *IMpower133* przedstawiono informacje odnośnie częstości występowania zdarzeń niepożądanych (AEs, z ang. *adverse events*) ogółem. Oceniony został ich stopień nasilenia według NCI CTCAE v4.0 (z ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*). Wyniki przedstawiono w podziale na zdarzenia ogólnie, zdarzenia w stopniu 1-2, 3-4 i 5 i zdarzenia niepożądane ciężkie (*serious*) dla AEs wszystkich i dla tych związanych z leczeniem. Zdarzenie niepożądane ciężkie (*serious*) zdefiniowane było jako zdarzenie niepożądane spełniające którekolwiek z kryteriów:

- było zdarzeniem śmiertelnym;
- stanowiło zagrożenie życia pacjenta w ocenie badacza (nie uwzględniało to zdarzeń niepożądanych, które mogłyby prowadzić do zgonu, gdyby wystąpiły w wyższym stopniu nasilenia lub gdyby nie były leczone);
- przedłużyło hospitalizację pacjenta lub spowodowało potrzebę hospitalizacji;
- spowodowało trwały lub znaczny uszczerbek na zdrowiu chorego;
- było wrodzoną anomalią lub wadą płodu u dziecka matki eksponowanej na badaną terapię;
- było poważnym zdarzeniem medycznym w ocenie badacza (np. było zagrożeniem dla pacjenta lub mogło wymagać interwencji medycznej lub chirurgicznej, by zapobiec stanom wymienionym powyżej).

Oddzielnie podano też informacje na temat AEs prowadzących do przerwania jakiegokolwiek leczenia i do zaprzestania podawania karboplatyny oraz etopozydu. Częstość zdarzeń niepożądanych oceniano w populacji bezpieczeństwa – u pacjentów, którym podano przynajmniej jedną dawkę leku z danej grupy (ATEZO+KPE vs PBO+KPE, 198 vs 196). Wielokrotne wystąpienia tego samego zdarzenia niepożądanego u danego pacjenta były liczone jako jedno o najwyższym zarejestrowanym stopniu nasilenia. Dane ogólne dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Zdarzenia niepożądane ogółem, ATEZO+KPE vs PBO+KPE; badanie *IMpower133* (Horn 2018).

Porównanie	ATEZO+KPE, n/N (%)	PBO+KPE, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Całkowita liczba pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi				
Ogółem	198/198 (100,0%)	189/196 (96,4%)	1,04 (1,01; 1,07) p = 0,0130	0,04 (0,01; 0,06) NNH = 28 (16; 124) p = 0,0112
Stopień ≥3*	137/198 (69,2%)	136/196 (69,4%)	1,00 (0,87; 1,14) p = 0,9664	0,00 (-0,09; 0,09) p = 0,9664
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem[^]				
Ogółem	188/198 (94,9%)	181/196 (92,3%)	1,03 (0,98; 1,08) p = 0,2905	0,03 (-0,02; 0,07) p = 0,2891
Stopień ≥3*	115/198 (58,1%)	113/196 (57,7%)	1,01 (0,85; 1,19) p = 0,9315	0,00 (-0,09; 0,10) p = 0,9315
Ciężkie (<i>serious</i>) zdarzenia niepożądane				
Ogółem	74/198 (37,4%)	68/196 (34,7%)	1,08 (0,83; 1,40) p = 0,5799	0,03 (-0,07; 0,12) p = 0,5794
Związane z leczeniem [^]	45/198 (22,7%)	37/196 (18,9%)	1,20 (0,82; 1,77) p = 0,3479	0,04 (-0,04; 0,12) p = 0,3459
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia danym lekiem				
Ogółem [^]	22/198 (11,1%)	6/196 (3,1%)	3,63 (1,50; 8,76) p = 0,0041	0,08 (0,03; 0,13) NNH = 13 (8; 33) p = 0,0016
Karboplatyna	5/198 (2,5%)	1/196 (0,5%)	4,95 (0,58; 41,98) p = 0,1426	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,1002
Etopozyd	8/198 (4,0%)	2/196 (1,0%)	3,96 (0,85; 18,41) p = 0,0793	0,03 (0,00; 0,06) p = 0,0548

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w odniesieniu do dowolnego składnika terapii.

Ogółem, częstość występowania zdarzeń niepożądanych była wysoka. W grupie leczonej atezolizumabem w połączeniu z chemioterapią odsetki te były znamienne, o 4% większe niż w grupie leczonej analogiczną chemioterapią z placebo: 100% vs 96,4%, RR: 1,04 (95% CI: 1,01; 1,07), p = 0,0130; NNH = 28 (95% CI: 16; 124). Odsetki były podobne, gdy wzięto pod uwagę jedynie zdarzenia o stopniu 3 i większym: 69,2% vs 69,4% (p = 0,9664). Częstość zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem była podobna w obu grupach zarówno sumarycznie, jak i dla zdarzeń stopnia ≥3: odpowiednio 94,9% vs 92,3% (p = 0,2905) i 58,1% vs 57,7% (p = 0,9315). Grupy ATEZO+KPE i PBO+KPE charakteryzowały również podobne odsetki ciężkich zdarzeń niepożądanych – w odniesieniu do całkowitej ich liczby jak i do tylko tych związanych z leczeniem: porównania odpowiednio 37,4% vs 34,7% (p = 0,5799) i 22,7% vs 18,9% (p = 0,3479). Częstość zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania stosowania ja-

kiegokolwiek składnika schematu leczniczego była znamienne wyższa w grupie ATEZO+KPE niż w grupie PBO+KPE – 11,1% vs 3,1%, RR = 3,63 (95% CI: 1,50; 8,76), p = 0,0041. Analogiczne porównania nie były istotne statystycznie, jeśli wzięto pod uwagę zaprzestanie leczenia tylko karboplatiną lub tylko etopozydem: odpowiednio 2,5% vs 0,5% (p = 0,1426) i 4,0% vs 1,0% (p = 0,0793).

5.5.2 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (którymkolwiek składnikiem) autorzy podali w podziale według stopni nasilenia (1-2, 3-4 i 5) - sumarycznie oraz oddzielnie dla wszystkich zdarzeń niepożądanych, których częstość wynosiła $\geq 10\%$ w którejkolwiek grupie lub $\geq 1\%$ w którejkolwiek grupie dla zdarzeń o stopniu nasilenia 3-4 oraz dla wszystkich zdarzeń stopnia 5 niezależnie od częstości. Dane dotyczące częstości ogólnej zdarzeń niepożądanych zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 24 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; ATEZO+KPE vs PBO+KPE; *IMpower133 (Horn 2018)*.

Zdarzenie niepożądane	ATEZO+KPE, n*/N (%*)	PBO+KPE, n*/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ogółem	188/198 (94,9%)	181/196 (92,3%)	1,03 (0,98; 1,08) p = 0,2905	0,03 (-0,02; 0,07) p = 0,2891
Neutropenia	72/198 (36,4%)	68/196 (34,7%)	1,05 (0,80; 1,37) p = 0,7292	0,02 (-0,08; 0,11) p = 0,7291
Niedokrwistość	77/198 (38,9%)	65/196 (33,2%)	1,17 (0,90; 1,53) p = 0,2380	0,06 (-0,04; 0,15) p = 0,2357
Łysienie	69/198 (34,8%)	66/196 (33,7%)	1,03 (0,79; 1,36) p = 0,8059	0,01 (-0,08; 0,11) p = 0,8059
Nudności	63/198 (31,8%)	59/196 (30,1%)	1,06 (0,79; 1,42) p = 0,7127	0,02 (-0,07; 0,11) p = 0,7125
Zmęczenie	42/198 (21,2%)	38/196 (19,4%)	1,09 (0,74; 1,62) p = 0,6528	0,02 (-0,06; 0,10) p = 0,6525
Spadek liczby neutrofilów	35/198 (17,7%)	45/196 (23,0%)	0,77 (0,52; 1,14) p = 0,1946	-0,05 (-0,13; 0,03) p = 0,1917
Zmniejszenie apetytu	41/198 (20,7%)	26/196 (13,3%)	1,56 (1,00; 2,45) p = 0,0524	0,07 (0,00; 0,15) p = 0,0480
Małopłytkowość	32/198 (16,2%)	29/196 (14,8%)	1,09 (0,69; 1,73) p = 0,7080	0,01 (-0,06; 0,09) p = 0,7078
Spadek liczby płytek krwi	24/198 (12,1%)	28/196 (14,3%)	0,85 (0,51; 1,41) p = 0,5263	-0,02 (-0,09; 0,05) p = 0,5256
Wymioty	27/198 (13,6%)	22/196 (11,2%)	1,21 (0,72; 2,06)	0,02 (-0,04; 0,09)

Zdarzenie niepożądane	ATEZO+KPE, n*/N (%*)	PBO+KPE, n*/N (%*)	RR (95% CI)* p = 0,4693	RD (95% CI)* p = 0,4677
Zaparcia	20/198 (10,1%)	25/196 (12,8%)	0,79 (0,46; 1,38) p = 0,4090	-0,03 (-0,09; 0,04) p = 0,4074
Leukopenia	25/198 (12,6%)	18/196 (9,2%)	1,37 (0,78; 2,44) p = 0,2760	0,03 (-0,03; 0,10) p = 0,2721
Spadek liczby krwinek białych	16/198 (8,1%)	25/196 (12,8%)	0,63 (0,35; 1,15) p = 0,1331	-0,05 (-0,11; 0,01) p = 0,1280
Biegunka	19/198 (9,6%)	19/196 (9,7%)	0,99 (0,54; 1,81) p = 0,9737	0,00 (-0,06; 0,06) p = 0,9737
Astenia	17/198 (8,6%)	14/196 (7,1%)	1,20 (0,61; 2,37) p = 0,5955	0,01 (-0,04; 0,07) p = 0,5945
Gorączka neutropeniczna	6/198 (3,0%)	12/196 (6,1%)	0,49 (0,19; 1,29) p = 0,1510	-0,03 (-0,07; 0,01) p = 0,1412
Reakcja poinfuzyjna	10/198 (5,1%)	10/196 (5,1%)	0,99 (0,42; 2,33) p = 0,9814	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9814
Hipomagnezemia	7/198 (3,5%)	7/196 (3,6%)	0,99 (0,35; 2,77) p = 0,9846	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9846
Neuropatia obwodowa	6/198 (3,0%)	4/196 (2,0%)	1,48 (0,43; 5,18) p = 0,5352	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,5318
Hipokaliemia	2/198 (1,0%)	6/196 (3,1%)	0,33 (0,07; 1,61) p = 0,1712	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,1489
Zapalenie płuc (z ang. pneumonia)	5/198 (2,5%)	3/196 (1,5%)	1,65 (0,40; 6,81) p = 0,4888	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,4832
Zapalenie płuc (z ang. pneumonitis)	3/198 (1,5%)	4/196 (2,0%)	0,74 (0,17; 3,27) p = 0,6940	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,6931
Pancytopenia	2/198 (1,0%)	4/196 (2,0%)	0,49 (0,09; 2,67) p = 0,4136	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4039
Ostre uszkodzenie nerek	4/198 (2,0%)	1/196 (0,5%)	3,96 (0,45; 35,11) p = 0,2165	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,1783
Zakażenie płuc	1/198 (0,5%)	2/196 (1,0%)	0,49 (0,05; 5,41) p = 0,5645	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,5568
Niewydolność krążeniowo-oddechowa	0/198 (0,0%)	1/196 (0,5%)	0,33 (0,01; 8,05) p = 0,4964	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4747
Zgon	1/198 (0,5%)	0/196 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,46) p = 0,5042	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4770

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym

Zdarzenie niepożądane	ATEZO+KPE, n*/N (%*)	PBO+KPE, n*/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Wstrząs septyczny	0/198 (0,0%)	1/196 (0,5%)	0,33 (0,01; 8,05) p = 0,4964	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4747

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Rozpatrując zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, w większości przypadków nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między analizowanymi grupami. Najczęstszymi w obu grupach były neutropenia (36,4% vs 34,7%, ATEZO+KPE vs PBO+KPE), niedokrwistość (38,9% vs 33,2%) i łysienie (34,8% vs 33,7%). Zgon związany z leczeniem wystąpił u jednego pacjenta z grupy atezolizumabu z chemioterapią, tego zdarzenia niepożądanego nie zaobserwowano w grupie przyjmującej chemioterapię z placebo.

5.5.3 Zdarzenia niepożądane o nasileniu stopnia 3 lub wyższego związane z leczeniem

Dane dotyczące AEs związanych z leczeniem (którymkolwiek składnikiem) stopnia ≥ 3 autorzy podali w podziale na stopnie 3-4 i stopień 5 - sumarycznie oraz oddzielnie dla wszystkich zdarzeń niepożądanych, których częstość wynosiła $\geq 10\%$ w którejkolwiek grupie lub $\geq 1\%$ w którejkolwiek grupie dla zdarzeń o stopniu ciężkości 3-4 oraz dla wszystkich zdarzeń stopnia 5 niezależnie od ciężkości. Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 zaprezentowano w tabeli poniżej (w tabeli nie przedstawiono danych dotyczących łysienia, gdyż w jego przypadku nie było w żadnej z grup zdarzeń o stopniu nasilenia ≥ 3).

Tabela 25 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o nasileniu ≥ 3 stopnia; ATEZO+KPE vs PBO+KPE; *IMpower133 (Horn 2018)*.

Zdarzenie niepożądane	ATEZO+KPE, n*/N (%*)	PBO+KPE, n*/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ogółem	115/198 (58,1%)	113/196 (57,7%)	1,01 (0,85; 1,19) p = 0,9315	0,00 (-0,09; 0,10) p = 0,9315
Neutropenia	46/198 (23,2%)	48/196 (24,5%)	0,95 (0,67; 1,35) p = 0,7697	-0,01 (-0,10; 0,07) p = 0,7697
Niedokrwistość	28/198 (14,1%)	24/196 (12,2%)	1,15 (0,69; 1,92) p = 0,5786	0,02 (-0,05; 0,09) p = 0,5779
Nudności	1/198 (0,5%)	1/196 (0,5%)	0,99 (0,06; 15,71) p = 0,9943	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9943
Zmęczenie	3/198 (1,5%)	1/196 (0,5%)	2,97 (0,31; 28,30) p = 0,3440	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3180

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym

Zdarzenie niepożądane	ATEZO+KPE, n*/N (%*)	PBO+KPE, n*/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Spadek liczby neutrofilów	28/198 (14,1%)	33/196 (16,8%)	0,84 (0,53; 1,33) p = 0,4605	-0,03 (-0,10; 0,04) p = 0,4595
Zmniejszenie apetytu	2/198 (1,0%)	0/196 (0,0%)	4,95 (0,24; 102,44) p = 0,3009	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2441
Małopłytkowość	20/198 (10,1%)	15/196 (7,7%)	1,32 (0,70; 2,50) p = 0,3951	0,02 (-0,03; 0,08) p = 0,3924
Spadek liczby płytek krwi	7/198 (3,5%)	7/196 (3,6%)	0,99 (0,35; 2,77) p = 0,9846	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9846
Wymioty	2/198 (1,0%)	3/196 (1,5%)	0,66 (0,11; 3,91) p = 0,6469	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,6447
Zaparcia	1/198 (0,5%)	0/196 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,46) p = 0,5042	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4770
Leukopenia	10/198 (5,1%)	8/196 (4,1%)	1,24 (0,50; 3,07) p = 0,6459	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,6449
Spadek liczby krwinek białych	6/198 (3,0%)	9/196 (4,6%)	0,66 (0,24; 1,82) p = 0,4217	-0,02 (-0,05; 0,02) p = 0,4181
Biegunka	4/198 (2,0%)	1/196 (0,5%)	3,96 (0,45; 35,11) p = 0,2165	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,1783
Astenia	3/198 (1,5%)	2/196 (1,0%)	1,48 (0,25; 8,79) p = 0,6631	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,6605
Gorączka neutropeniczna	6/198 (3,0%)	12/196 (6,1%)	0,49 (0,19; 1,29) p = 0,1510	-0,03 (-0,07; 0,01) p = 0,1412
Reakcja poinfuzyjna	4/198 (2,0%)	1/196 (0,5%)	3,96 (0,45; 35,11) p = 0,2165	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,1783
Hipomagnezemia	0/198 (0,0%)	2/196 (1,0%)	0,20 (0,01; 4,10) p = 0,2948	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2424
Neuropatia obwodowa	2/198 (1,0%)	0/196 (0,0%)	4,95 (0,24; 102,44) p = 0,3009	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2441
Hipokaliemia	0/198 (0,0%)	2/196 (1,0%)	0,20 (0,01; 4,10) p = 0,2948	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2424
Zapalenie płuc (z ang. pneumonia)	4/198 (2,0%)	1/196 (0,5%)	3,96 (0,45; 35,11) p = 0,2165	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,1783
Zapalenie płuc (z ang. pneumonitis)	1/198 (0,5%)	2/196 (1,0%)	0,49 (0,05; 5,41) p = 0,5645	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,5568
Pancytopenia	1/198 (0,5%)	3/196 (1,5%)	0,33 (0,03; 3,14) p = 0,3351	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,3105
Ostre uszkodzenie nerek	2/198 (1,0%)	0/196 (0,0%)	4,95 (0,24; 102,44) p = 0,3009	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2441

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym

Zdarzenie niepożądane	ATEZO+KPE, n*/N (%*)	PBO+KPE, n*/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zakażenie płuc	0/198 (0,0%)	2/196 (1,0%)	0,20 (0,01; 4,10) p = 0,2948	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2424
Niewydolność krążeniowo-oddechowa	0/198 (0,0%)	1/196 (0,5%)	0,33 (0,01; 8,05) p = 0,4964	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4747
Zgon	1/198 (0,5%)	0/196 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,46) p = 0,5042	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4770
Wstrząs septyczny	0/198 (0,0%)	1/196 (0,5%)	0,33 (0,01; 8,05) p = 0,4964	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4747

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wszystkie zaprezentowane zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 występowały w obu grupach z podobną częstością (sumarycznie: 58,1% vs 57,7%, ATEZO+KPE vs PBO+KPE, $p = 0,9315$), nie stwierdzono między badanymi terapiami żadnych istotnych statystycznie różnic. Najczęstsze w obu grupach były neutropenia (23,2% vs 24,5%), spadek liczby neutrofilów (14,1% vs 16,8%) i niedokrwistość (14,1% vs 12,2%).

5.5.4 Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Informacje o ciężkich (z ang. *serious*) zdarzeniach niepożądanych związanych z leczeniem (z którymkolwiek składnikiem) u chorych w badaniu *IMpower133* były zaprezentowane w podziale na stopnie 1-2, 3-4 i 5 dla każdego zdarzenia.

Zsumowane ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem bez względu na stopień nasilenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26 Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane; ATEZO+KPE vs PBO+KPE; *IMpower133* (Horn 2018).

Zdarzenie niepożądane	ATEZO+KPE, n*/N (%*)	PBO+KPE, n*/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ogółem	45/198 (22,7%)	37/196 (18,9%)	1,20 (0,82; 1,77) p = 0,3479	0,04 (-0,04; 0,12) p = 0,3459
Neutropenia	7/198 (3,5%)	8/196 (4,1%)	0,87 (0,32; 2,34) p = 0,7771	-0,01 (-0,04; 0,03) p = 0,7770
Gorączka neutropeniczna	4/198 (2,0%)	9/196 (4,6%)	0,44 (0,14; 1,40) p = 0,1658	-0,03 (-0,06; 0,01) p = 0,1528
Małopłytkowość	5/198 (2,5%)	4/196 (2,0%)	1,24 (0,34; 4,54) p = 0,7481	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,7474

Zdarzenie niepożądane	ATEZO+KPE, n*/N (%*)	PBO+KPE, n*/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zapalenie płuc (z ang. <i>pneumonia</i>)	4/198 (2,0%)	1/196 (0,5%)	3,96 (0,45; 35,11) p = 0,2165	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,1783
Niedokrwistość	3/198 (1,5%)	2/196 (1,0%)	1,48 (0,25; 8,79) p = 0,6631	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,6605
Pancytopenia	0/198 (0,0%)	4/196 (2,0%)	0,11 (0,01; 2,03) p = 0,1378	-0,02 (-0,04; 0,00) p = 0,0689
Wymioty	2/198 (1,0%)	2/196 (1,0%)	0,99 (0,14; 6,96) p = 0,9919	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9919
Biegunka	3/198 (1,5%)	0/196 (0,0%)	6,93 (0,36; 133,28) p = 0,1994	0,02 (0,00; 0,03) p = 0,1291
Leukopenia	2/198 (1,0%)	1/196 (0,5%)	1,98 (0,18; 21,66) p = 0,5758	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5674
Reakcja poinfuzyjna	1/198 (0,5%)	2/196 (1,0%)	0,49 (0,05; 5,41) p = 0,5645	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,5568
Zapalenie płuc (z ang. <i>pneumonitis</i>)	1/198 (0,5%)	2/196 (1,0%)	0,49 (0,05; 5,41) p = 0,5645	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,5568
Zakażenie płuc	0/198 (0,0%)	2/196 (1,0%)	0,20 (0,01; 4,10) p = 0,2948	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2424
Spadek liczby płytek krwi	0/198 (0,0%)	2/14.07.1900 (1,0%)	0,20 (0,01; 4,10) p = 0,2948	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2424
Ostre uszkodzenie nerek	2/198 (1,0%)	0/196 (0,0%)	4,95 (0,24; 102,44) p = 0,3009	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2441
Astenia	2/198 (1,0%)	0/196 (0,0%)	4,95 (0,24; 102,44) p = 0,3009	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2441
Autoimmunologiczna niedoczynność tarczycy	2/198 (1,0%)	0/196 (0,0%)	4,95 (0,24; 102,44) p = 0,3009	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2441
Zgon	1/198 (0,5%)	0/196 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,46) p = 0,5042	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4770
Niewydolność krążeniowo-oddechowa	0/198 (0,0%)	1/196 (0,5%)	0,33 (0,01; 8,05) p = 0,4964	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4747
Wstrząs septyczny	0/198 (0,0%)	1/196 (0,5%)	0,33 (0,01; 8,05) p = 0,4964	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4747
Ostre zapalenie trzustki	1/198 (0,5%)	0/196 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,46) p = 0,5042	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4770
Blok przedsionkowo-komorowy III stopnia	1/198 (0,5%)	0/196 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,46) p = 0,5042	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4770

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym

Zdarzenie niepożądane	ATEZO+KPE, n*/N (%*)	PBO+KPE, n*/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zapalenie jelita grubego	1/198 (0,5%)	0/196 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,46) p = 0,5042	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4770
Odwodnienie	1/198 (0,5%)	0/196 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,46) p = 0,5042	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4770
Zmęczenie	1/198 (0,5%)	0/196 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,46) p = 0,5042	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4770
Niedrożność jelit	1/198 (0,5%)	0/196 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,46) p = 0,5042	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4770
Żółtaczką	1/198 (0,5%)	0/196 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,46) p = 0,5042	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4770
Podwyższenie parametrów wątrobowych	1/198 (0,5%)	0/196 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,46) p = 0,5042	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4770
Zakażenie dolnych dróg oddechowych	1/198 (0,5%)	0/196 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,46) p = 0,5042	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4770
Nudności	1/198 (0,5%)	0/196 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,46) p = 0,5042	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4770
Neuropatia obwodowa	1/198 (0,5%)	0/196 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,46) p = 0,5042	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4770
Obrzęk płuc	1/198 (0,5%)	0/196 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,46) p = 0,5042	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4770
Toksyczność skórna	1/198 (0,5%)	0/196 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,46) p = 0,5042	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4770
Wzrost aktywności transaminaz	1/198 (0,5%)	0/196 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,46) p = 0,5042	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4770
Neuralgia trójdzielna	1/198 (0,5%)	0/196 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,46) p = 0,5042	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4770
Cewkowo-śródmiażdżowe zapalenie nerek	1/198 (0,5%)	0/196 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,46) p = 0,5042	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4770
Hipokaliemia	0/198 (0,0%)	1/196 (0,5%)	0,33 (0,01; 8,05) p = 0,4964	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4747
Hipomagnezemia	0/198 (0,0%)	1/196 (0,5%)	0,33 (0,01; 8,05) p = 0,4964	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4747
Sepsa neutropeniczna	0/198 (0,0%)	1/196 (0,5%)	0,33 (0,01; 8,05) p = 0,4964	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4747
Spadek liczby neutrofilii	0/198 (0,0%)	1/196 (0,5%)	0,33 (0,01; 8,05) p = 0,4964	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4747

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym

Zdarzenie niepożądane	ATEZO+KPE, n*/N (%*)	PBO+KPE, n*/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zapalenie trzustki	0/198 (0,0%)	1/196 (0,5%)	0,33 (0,01; 8,05) p = 0,4964	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4747
Zakażenie układu moczowego	0/198 (0,0%)	1/196 (0,5%)	0,33 (0,01; 8,05) p = 0,4964	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4747
Spadek liczby krwinek białych	0/198 (0,0%)	1/196 (0,5%)	0,33 (0,01; 8,05) p = 0,4964	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4747
Autoimmunologiczne zapalenie jelita grubego	1/198 (0,5%)	0/196 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,46) p = 0,5042	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4770
Podwyższenie stężenia kreatyniny we krwi	1/198 (0,5%)	0/196 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,46) p = 0,5042	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4770
Zapalenie oskrzeli	1/198 (0,5%)	0/196 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,46) p = 0,5042	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4770
Zakażenie wirusem cytomegalii (CMV)	1/198 (0,5%)	0/196 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,46) p = 0,5042	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4770
Perforacja uchyłka	1/198 (0,5%)	0/196 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,46) p = 0,5042	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4770
Zespół Guillaina-Barrégo	1/198 (0,5%)	0/196 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,46) p = 0,5042	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4770
Krwioplucie	1/198 (0,5%)	0/196 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,46) p = 0,5042	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4770
Wysięk do jamy opłucnej (z ang. <i>pleural effusion</i>)	1/198 (0,5%)	0/196 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,46) p = 0,5042	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4770

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły ogółem u 45 (22,7%) pacjentów z grupy ATEZO+KPE i 37 (18,9%) pacjentów z grupy PBO+KPE. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były w obu grupach: neutropenia (ATEZO+KPE vs PBO+KPE: 3,5% vs 4,1%), gorączka neutropeniczna (2% vs 4,6%) i małopłytkowość (2,5% vs 2,0%). Ponadto w grupie leczonej atezulizumabem z chemioterapią stosunkowo często występowało zapalenie płuc (z ang. *pneumonia*) – u 2,0% pacjentów, a w grupie leczonej chemioterapią z placebo pancytopenia – u 2,0% chorych. Pomiędzy badanymi grupami nie wykryto znamienych statystycznie różnic w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych – zarówno poszczególnych zdarzeń, jak i w częstości ogólnej.

Dodatkowo, w tabeli poniżej zestawiono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych o nasileniu stopnia ≥ 3 związanych z leczeniem. W tabeli nie przedstawiono tych porównań, dla których w żadnej z grup nie zarejestrowano zdarzeń o takim nasileniu (autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, autoimmunologiczne zapalenie jelita grubego, podwyższenie poziomu kreatyniny we krwi, zapalenie oskrzeli, zakażenie wirusem cytomegalii (CMV), perforacja uchyłku, krwiotłucie, wysięk do jamy opłucnej [z ang. *pleural effusion*]).

Tabela 27 Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia; ATEZO+KPE vs PBO+KPE; *IMpower133* (Horn 2018).

Zdarzenie niepożądane	ATEZO+KPE, n*/N (%*)	PBO+KPE, n*/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Neutropenia	7/198 (3,5%)	8/196 (4,1%)	0,87 (0,32; 2,34) p = 0,7771	-0,01 (-0,04; 0,03) p = 0,7770
Gorączka neutropeniczna	4/198 (2,0%)	9/196 (4,6%)	0,44 (0,14; 1,40) p = 0,1658	-0,03 (-0,06; 0,01) p = 0,1528
Małopłytkowość	5/198 (2,5%)	4/196 (2,0%)	1,24 (0,34; 4,54) p = 0,7481	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,7474
Zapalenie płuc (z ang. pneumonia)	4/198 (2,0%)	1/196 (0,5%)	3,96 (0,45; 35,11) p = 0,2165	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,1783
Niedokrwistość	3/198 (1,5%)	2/196 (1,0%)	1,48 (0,25; 8,79) p = 0,6631	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,6605
Pancytopenia	0/198 (0,0%)	3/196 (1,5%)	0,14 (0,01; 2,72) p = 0,1948	-0,02 (-0,04; 0,00) p = 0,1281
Wymioty	2/198 (1,0%)	2/196 (1,0%)	0,99 (0,14; 6,96) p = 0,9919	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9919
Biegunka	2/198 (1,0%)	0/196 (0,0%)	4,95 (0,24; 102,44) p = 0,3009	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2441
Leukopenia	2/198 (1,0%)	1/196 (0,5%)	1,98 (0,18; 21,66) p = 0,5758	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5674
Reakcja poinfuzyjna	1/198 (0,5%)	0/196 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,46) p = 0,5042	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4770
Zapalenie płuc (z ang. pneumonitis)	1/198 (0,5%)	2/196 (1,0%)	0,49 (0,05; 5,41) p = 0,5645	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,5568
Zakażenie płuc	0/198 (0,0%)	2/196 (1,0%)	0,20 (0,01; 4,10) p = 0,2948	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2424
Spadek liczby płytek krwi	0/198 (0,0%)	1/196 (0,5%)	0,33 (0,01; 8,05) p = 0,4964	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4747
Ostre uszkodzenie	2/198 (1,0%)	0/196 (0,0%)	4,95 (0,24; 102,44)	0,01 (-0,01; 0,03)

Zdarzenie niepożądane	ATEZO+KPE, n*/N (%*)	PBO+KPE, n*/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
nerek			p = 0,3009	p = 0,2441
Astenia	2/198 (1,0%)	0/196 (0,0%)	4,95 (0,24; 102,44) p = 0,3009	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2441
Zgon	1/198 (0,5%)	0/196 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,46) p = 0,5042	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4770
Niewydolność krążeniowo-oddechowa	0/198 (0,0%)	1/196 (0,5%)	0,33 (0,01; 8,05) p = 0,4964	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4747
Wstrząs septyczny	0/198 (0,0%)	1/196 (0,5%)	0,33 (0,01; 8,05) p = 0,4964	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4747
Ostre zapalenie trzustki	1/198 (0,5%)	0/196 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,46) p = 0,5042	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4770
Blok przedsionkowo-komorowy III stopnia	1/198 (0,5%)	0/196 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,46) p = 0,5042	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4770
Zapalenie jelita grubego	1/198 (0,5%)	0/196 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,46) p = 0,5042	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4770
Odwodnienie	1/198 (0,5%)	0/196 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,46) p = 0,5042	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4770
Zmęczenie	1/198 (0,5%)	0/196 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,46) p = 0,5042	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4770
Niedrożność jelit	1/198 (0,5%)	0/196 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,46) p = 0,5042	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4770
Żółtaczką	1/198 (0,5%)	0/196 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,46) p = 0,5042	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4770
Podwyższenie parametrów wątrobowych	1/198 (0,5%)	0/196 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,46) p = 0,5042	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4770
Zakażenie dolnych dróg oddechowych	1/198 (0,5%)	0/196 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,46) p = 0,5042	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4770
Nudności	1/198 (0,5%)	0/196 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,46) p = 0,5042	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4770
Neuropatia obwodowa	1/198 (0,5%)	0/196 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,46) p = 0,5042	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4770
Obrzęk płuc	1/198 (0,5%)	0/196 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,46) p = 0,5042	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4770
Toksyczność skórna	1/198 (0,5%)	0/196 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,46) p = 0,5042	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4770
Wzrost aktywności	1/198 (0,5%)	0/196 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,46)	0,01 (-0,01; 0,02)

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym

Zdarzenie niepożądane	ATEZO+KPE, n*/N (%*)	PBO+KPE, n*/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
transaminaz			p = 0,5042	p = 0,4770
Neuralgia trójdzielna	1/198 (0,5%)	0/196 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,46) p = 0,5042	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4770
Cewkowo- śródmiaższowe zapalenie nerek	1/198 (0,5%)	0/196 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,46) p = 0,5042	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4770
Hipokaliemia	0/198 (0,0%)	1/196 (0,5%)	0,33 (0,01; 8,05) p = 0,4964	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4747
Hipomagnezemia	0/198 (0,0%)	1/196 (0,5%)	0,33 (0,01; 8,05) p = 0,4964	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4747
Sepsa neutropeniczna	0/198 (0,0%)	1/196 (0,5%)	0,33 (0,01; 8,05) p = 0,4964	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4747
Spadek liczby neutrofilii	0/198 (0,0%)	1/196 (0,5%)	0,33 (0,01; 8,05) p = 0,4964	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4747
Zapalenie trzustki	0/198 (0,0%)	1/196 (0,5%)	0,33 (0,01; 8,05) p = 0,4964	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4747
Zakażenie układu moczowego	0/198 (0,0%)	1/196 (0,5%)	0,33 (0,01; 8,05) p = 0,4964	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4747
Spadek liczby krwinek białych	0/198 (0,0%)	1/196 (0,5%)	0,33 (0,01; 8,05) p = 0,4964	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4747
Zespół Guillaina-Barrégo	1/198 (0,5%)	0/196 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,46) p = 0,5042	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4770

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W publikacji nie podano sumarycznej liczby zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 związanych z leczeniem w poszczególnych grupach. W odniesieniu do danych dla poszczególnych zdarzeń, najczęstsze w obu grupach były neutropenia (ATEZO+KPE vs PBO+KPE, 3,5% vs 4,1%), obniżenie liczby neutrofilii (2,0% vs 4,6%) oraz małopłytkowość (2,5% vs 2,0%). Ponadto, w grupie ATEZO+KPE stosunkowo często (2,0%) występowało zapalenie płuc (z ang. *pneumonia*). Pomiędzy badanymi grupami nie wykryto żadnych istotnych statystycznie różnic w częstości zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 związanych z leczeniem.

5.5.5 Zgony

Autorzy publikacji *Horn 2018* przedstawili również dane odnośnie częstości zgonów związanych z leczeniem u badanych.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym

Dane dotyczące zgonów związanych z leczeniem zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 28 Zgony; ATEZO+KPE vs PBO+KPE; *IMpower133* (Horn 2018).

Zdarzenie niepożądane	ATEZO+KPE, n/N (%)	PBO+KPE, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zgony związane z leczeniem	3/198 (1,5%)	3/196 (1,5%)	0,99 (0,20; 4,84) p = 0,9900	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9900

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem, za zgony związane z leczeniem uznano 3 zgony w grupie interwencji (przyczyny: neutropenia – 1, zapalenie płuc [z ang. *pneumonia*] – 1, przyczyna nieokreślona – 1) i 3 w grupie kontrolnej (przyczyny: zapalenie płuc [z ang. *pneumonia*] – 1, wstrząs septyczny – 1, niewydolność krążeniowo-oddechowa – 1) (p = 0,9900).

5.5.6 Zdarzenia niepożądane związane z układem odpornościowym

Autorzy publikacji przedstawili również informacje o częstości zdarzeń niepożądanych związanych z układem immunologicznym bez względu na stopień nasilenia oraz dla zdarzeń o stopniu 3-4.

Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych związanych z układem odpornościowym bez względu na stopień nasilenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29 Zdarzenia niepożądane związane z układem odpornościowym; ATEZO+KPE vs PBO+KPE; badanie *IMpower133* (Horn 2018).

Zdarzenie niepożądane	ATEZO+KPE, n/N (%)	PBO+KPE, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Wysypka	37/198 (18,7%)	20/196 (10,2%)	1,83 (1,10; 3,04) p = 0,0193	0,08 (0,02; 0,15) NNH = 12 (7; 63) p = 0,0158
Niedoczynność tarczycy	25/198 (12,6%)	1/196 (0,5%)	24,75 (3,39; 180,86) p = 0,0016	0,12 (0,07; 0,17) NNH = 9 (6; 14) p < 0,0001
Zapalenie wątroby (zdiagnozowane)	14/198 (7,1%)	9/196 (4,6%)	1,54 (0,68; 3,47) p = 0,2985	0,02 (-0,02; 0,07) p = 0,2929
Zapalenie wątroby (nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych)	14/198 (7,1%)	9/196 (4,6%)	1,54 (0,68; 3,47) p = 0,2985	0,02 (-0,02; 0,07) p = 0,2929
Reakcja poinfuzyjna	11/198 (5,6%)	10/196 (5,1%)	1,09 (0,47; 2,51) p = 0,8412	0,00 (-0,04; 0,05) p = 0,8412

Zdarzenie niepożądane	ATEZO+KPE, n/N (%)	PBO+KPE, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Nadczynność tarczycy	11/198 (5,6%)	5/196 (2,6%)	2,18 (0,77; 6,15) p = 0,1419	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1291
Zapalenie płuc (z ang. <i>pneumonitis</i>)	4/198 (2,0%)	5/196 (2,6%)	0,79 (0,22; 2,91) p = 0,7250	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,7245
Zapalenie jelita grubego	3/198 (1,5%)	0/196 (0,0%)	6,93 (0,36; 133,28) p = 0,1994	0,02 (0,00; 0,03) p = 0,1291
Zapalenie trzustki	1/198 (0,5%)	2/196 (1,0%)	0,49 (0,05; 5,41) p = 0,5645	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,5568
Ostre reakcje skórne	2/198 (1,0%)	0/196 (0,0%)	4,95 (0,24; 102,44) p = 0,3009	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2441
Niewydolność nadnerczy	0/198 (0,0%)	2/196 (1,0%)	0,20 (0,01; 4,10) p = 0,2948	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2424
Rabdomioliza	2/198 (1,0%)	0/196 (0,0%)	4,95 (0,24; 102,44) p = 0,3009	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2441
Zapalenie nerek	1/198 (0,5%)	1/196 (0,5%)	0,99 (0,06; 15,71) p = 0,9943	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9943
Zapalenie przysadki mózgowej	1/198 (0,5%)	0/196 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,46) p = 0,5042	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4770
Zapalenie naczyń	0/198 (0,0%)	1/196 (0,5%)	0,33 (0,01; 8,05) p = 0,4964	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4747
Cukrzyca	1/198 (0,5%)	0/196 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,46) p = 0,5042	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4770
Zespół Guillaina-Barrégo	1/198 (0,5%)	0/196 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,46) p = 0,5042	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4770

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ze wszystkich przedstawionych zdarzeń niepożądanych związanych z układem immunologicznym najczęstsza w obu grupach była wysypka (ATEZO+KPE vs PBO+KPE, 18,7% vs 10,2%). W grupie leczonej atezolizumabem z karboplatiną i etopozydem stosunkowo często występowała również niedoczynność tarczycy (12,6% pacjentów) oraz zapalenie wątroby (diagnozowane klinicznie i przez nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych – w obu przypadkach wystąpiło u 7,1% chorych). W przypadku większości zdarzeń niepożądanych nie zanotowano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania między badanymi grupami. Wyjątkami występującymi z namiennie częściej w grupie atezolizumabu z chemioterapią były wysypka (ATEZO+KPE vs PBO+KPE, RR = 1,83 [95% CI: 1,10; 3,04], NNH = 12 [95% CI: 7; 63]) i niedoczynność tarczycy RR = 24,75 [3,39; 180,86], NNH = 9 [95% CI: 6; 14]).

Dodatkowo, dane dotyczące zdarzeń niepożądanych o stopniu nasilenia 3 lub 4 związanych z układem odpornościowym zebrano w tabeli poniżej. W przypadku niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy, ostrych reakcji skórnych, niewydolności nadnerczy, zapalenia przysadki mózgowej, zapalenia naczyń i cukrzycy w żadnej z grup nie wystąpiło zdarzenie niepożądane o nasileniu 3-4, w związku z czym nie zostały one opisane w tabeli.

Tabela 30 Zdarzenia niepożądane o stopniu nasilenia 3-4 związane z układem odpornościowym; ATEZO+KPE vs PBO+KPE; badanie *IMpower133* (Horn 2018).

Zdarzenie niepożądane	ATEZO+KPE, n*/N (%*)	PBO+KPE, n*/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Wysypka	4/198 (2,0%)	0/196 (0,0%)	8,91 (0,48; 164,39) p = 0,1414	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,0696
Zapalenie wątroby (zdiagnozowane)	3/198 (1,5%)	0/196 (0,0%)	6,93 (0,36; 133,28) p = 0,1994	0,02 (0,00; 0,03) p = 0,1291
Zapalenie wątroby (nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych)	3/198 (1,5%)	0/196 (0,0%)	6,93 (0,36; 133,28) p = 0,1994	0,02 (0,00; 0,03) p = 0,1291
Reakcja poinfuzyjna	4/198 (2,0%)	1/196 (0,5%)	3,96 (0,45; 35,11) p = 0,2165	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,1783
Zapalenie płuc (z ang. pneumonitis)	1/198 (0,5%)	2/196 (1,0%)	0,49 (0,05; 5,41) p = 0,5645	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,5568
Zapalenie jelita grubego	2/198 (1,0%)	0/196 (0,0%)	4,95 (0,24; 102,44) p = 0,3009	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2441
Zapalenie trzustki	1/198 (0,5%)	2/196 (1,0%)	0,49 (0,05; 5,41) p = 0,5645	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,5568
Rabdomioliza	1/198 (0,5%)	0/196 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,46) p = 0,5042	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4770
Zapalenie nerek	1/198 (0,5%)	0/196 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,46) p = 0,5042	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4770
Zespół Guillaina-Barrégo	1/198 (0,5%)	0/196 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,46) p = 0,5042	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4770

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Najczęstszymi zdarzeniem niepożądanym stopnia 3-4 związanymi z układem immunologicznym były wysypka (ATEZO+KPE vs PBO+KPE; 2,0% vs 0,0%), reakcja poinfuzyjna (2,0% vs 0,5%) oraz zapalenie wątroby (zdiagnozowane/nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych – w obu przypadkach 1,5% vs 0,0%). W przypadku żadnego zdarzenia niepożądanego nie wykazano znamienych statystycznie różnic między badanymi grupami.

5.5.7 Zdarzenia niepożądane związane z ośrodkowym układem nerwowym u pacjentów, u których zastosowano profilaktyczne napromienianie mózgu

W abstrakcie konferencyjnym *Mansfield 2019* zostały przedstawione informacje na temat zdarzeń niepożądanych związanych z ośrodkowym układem nerwowym ocenianych u pacjentów, u których zastosowano profilaktyczne napromienianie mózgu (PCI, z ang. *prophylactic cranial irradiation*). Populacja ta liczyła 44 pacjentów: 22 przydzielonych w randomizacji do grupy ATEZO+KPE i 22 przydzielonych do grupy PBO+KPE. Jeden z 22 pacjentów z grupy PBO+KPE otrzymał dawkę atezolizumabu, zatem w populacji bezpieczeństwa był uwzględniony w grupie ATEZO+KPE, co dało ostatecznie 23 i 21 pacjentów w porównaniu ATEZO+KPE vs PBO+KPE.

Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych związanych z ośrodkowym układem nerwowym zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 31 Zdarzenia niepożądane związane z ośrodkowym układem nerwowym; ATEZO+KPE vs PBO+KPE; badanie *IMpower133 (Mansfield 2019)*.

Zdarzenie niepożądane	ATEZO+KPE, n/N (%)	PBO+KPE, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zmęczenie	12/23 (52,2%)	9/21 (42,9%)	1,22 (0,65; 2,29) p = 0,5406	0,09 (-0,20; 0,39) p = 0,5346
Ból głowy	8/23 (34,8%)	4/21 (19,0%)	1,83 (0,64; 5,19) p = 0,2584	0,16 (-0,10; 0,41) p = 0,2303
Astenia	5/23 (21,7%)	2/21 (9,5%)	2,28 (0,49; 10,54) p = 0,2902	0,12 (-0,09; 0,33) p = 0,2547
Zawroty głowy	2/23 (8,7%)	0/21 (0,0%)	4,58 (0,23; 90,30) p = 0,3168	0,09 (-0,05; 0,22) p = 0,2140
Bezsennaść	2/23 (8,7%)	1/21 (4,8%)	1,83 (0,18; 18,70) p = 0,6119	0,04 (-0,11; 0,19) p = 0,5995
Upadek	2/23 (8,7%)	1/21 (4,8%)	1,83 (0,18; 18,70) p = 0,6119	0,04 (-0,11; 0,19) p = 0,5995

Częstość wszystkich opisanych zdarzeń niepożądanych związanych z ośrodkowym układem nerwowym była podobna w obu grupach. Najczęstsze w obu grupach były zmęczenie (52,2% vs 42,9%, ATEZO+KPE vs PBO+KPE), ból głowy (34,8% vs 19,0%) i astenia (21,7% vs 9,5%).

6 Atezolizumab z karboplatiną i etopozydem vs cisplatyna i etopozyd – porównanie pośrednie

6.1 Zakres przeprowadzonych analiz

W celu porównania schematu leczenia zawierającego atezolizumabu (ATEZO+KPE) ze schematem chemioterapii opartej na skojarzeniu cisplatyny z etopozydem, zaplanowano porównanie pośrednie metodą Buchera na podstawie danych z badań *IMpower133* (porównanie ATEZO+KPE vs PBO+KPE) oraz danych z badań *HECOG* i *JCOG 9702* (porównanie CPE vs KPE). Metoda Buchera została wybrana z uwagi na małą liczbę uwzględnianych badań oraz na fakt, że oceniane terapie łączył tylko jeden element pośredni (terapia karboplatyna + etopozyd, KPE).

W leczeniu drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym zalecane jest połączenie pochodnych platyny z etopozydem. Obecnie schematy karboplatyna/etopozyd oraz cisplatyna/etopozyd uznawane są za podobnie skuteczne, z lepszym profilem bezpieczeństwa w szczególności u chorych z zaburzeniami czynności nerek w przypadku schematu karboplatyna/etopozyd (*Rossi 2012, Hotta 2004*). W polskiej praktyce klinicznej zaleca się stosowanie cisplatyny skojarzonej z etopozydem, przy czym chorzy nie mogący otrzymać cisplatyny lub słabo tolerujący ten lek (najczęściej chorzy z chorobami nerek) otrzymują skojarzenie karboplatyny z etopozydem (*APD Tecentriq 2019*). Odnalezione badania z randomizacją (*HECOG, JCOG 9702*) wskazują na brak różnic w skuteczności terapii cisplatyną/etopozydem i terapii karboplatyną/etopozydem. Również odnalezione badanie obserwacyjne *Karam 2015* potwierdza takie wnioski. Wyniki tych badań zostały dokładnie przedstawione w załączniku do niniejszego raportu, natomiast poniżej w tabeli podsumowano najważniejsze wyniki porównania schematu cisplatyna/etopozyd ze schematem karboplatyna/etopozyd (szczegółowe dane dla PFS i OS dla analizowanych badań zaczerpnięto z przeglądu systematycznego *Rossi 2012*, gdzie przeliczono te wartości na podstawie danych dla pojedynczych pacjentów otrzymanych od autorów poszczególnych badań).

Tabela 32. Najważniejsze wyniki w badaniach porównujących CPE vs KPE.

Badanie	OS, HR (95% CI)	PFS, HR (95% CI)	ORR, RB (95% CI)
<i>HECOG</i>	1,10 (0,76; 1,61)	0,98 (0,69; 1,39)	0,78 (0,50; 1,21) p = 0,2594
<i>JCOG 9702</i>	0,99 (0,75; 1,30)	1,12 (0,86; 1,47)	1,00 (0,85; 1,18) p = 1,0000

Badanie	OS, HR (95% CI)	PFS, HR (95% CI)	ORR, RB (95% CI)
<i>Karam 2015</i>	p = 0,24 (dla median przeżycia oraz prawdopodobieństwa rocznego przeżycia)	-	-

Przegląd systematyczny z metaanalizą, opisany w publikacji *Rossi 2012*, w którym oceniano te dwa schematy leczenia jako terapię pierwszej linii u chorych z drobnokomórkowym rakiem płuc nie wykazał znamienych statystycznie różnic w skuteczności obu tych schematów, przy czym odnotowano różnice w ocenie bezpieczeństwa – hematologiczne zdarzenia niepożądane obserwowano częściej po stronie skojarzenia z karboplatiną, natomiast niehematologiczne po stronie skojarzenia z cisplatiną. Tak więc dostępne dane wskazują na możliwość wymiennego stosowania cisplatyny/karboplatyny w skojarzeniu z etopozydem – niemniej jednak, w celu porównania atezolizumabu skojarzonego z karboplatiną i etopozydem z cisplatiną i etopozydem (a więc schematem najczęściej stosowanym), przeprowadzono dodatkowo porównanie pośrednie.

W porównaniu pośrednim uwzględniono częstość uzyskiwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR, sumę odpowiedzi częściowej i całkowitej), a także przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oraz ocenę bezpieczeństwa. W publikacjach dla badań *HECOG* oraz *JCOG 9702* przedstawiono jedynie dane liczbowe dla ORR, nie przedstawiając wyników liczbowych HR dla oceny przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby, niezbędnych do przeprowadzenia pośredniego. W związku z tym dane te zaczerpnięto z opracowania wtórnego *Rossi 2012*, które uwzględniało między innymi oba te badania. Opracowanie to zostało zidentyfikowane w ramach przeglądu referencji odnalezionych badań i miało na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa schematów opartych na cisplatinie/etopozydzie i karboplatinie/etopozydzie. Autorzy przeglądu *Rossi 2012* zwrócili się autorów uwzględnianych badań o dane dla poszczególnych pacjentów, dzięki czemu mogli obliczyć parametry które nie zostały przedstawione w głównych publikacjach – w przypadku badań *HECOG* oraz *JCOG 9702*, obliczono HR dla PFS oraz OS. W opracowaniu tym prezentowano HR dla całej populacji uwzględnianych w badaniach, w związku z czym dane dla próby *HECOG* dotyczyły zarówno chorych w stadium rozległym (*extended disease*) oraz chorych ze stadium ograniczonym (*limited disease*). W analizach PFS i OS wykorzystano dane z metaanalizy obu tych prób, dlatego w ramach analizy wrażliwości przetestowano, jak usunięcie z obliczeń badania *HECOG* wpłynie na obserwowany wynik.

W ramach analizy bezpieczeństwa, uwzględniono zdarzenia niepożądane przedstawione w badaniach *IMpower133* oraz *JCOG 9702*. Z uwagi na to, że w badaniu *HECOG* bezpieczeństwo przedstawiono w całej populacji tego badania, obejmującej również chorych z ograniczoną postacią choroby (*limited disease*), jego wyników nie uwzględniono w obliczeniach. Do analizy bezpieczeństwa wybrano zdarzenia niepożądane: leukopenię, neutropenię, niedokrwistość, małopłytkowość, nudności/wymioty, biegunkę oraz łysienie. Ocenę przedstawiono zarówno dla zdarzeń niepożądanych bez względu na nasilenie, jak również dla zdarzeń niepożądanych w 3 lub wyższym stopniu nasilenia.

6.2 Ocena heterogeniczności badań

Heterogeniczność metodyczna

Wszystkie trzy badania włączone do porównania pośredniego były wielośrodkowymi próbami klinicznymi z randomizacją, ale procedurę zaślepienia zastosowano tylko w jednym z nich – próbie *IMpower133*. Badania były stosunkowo dużymi próbami: 403 chorych uwzględniono w ramach próby *IMpower133*, 143 chorych w ramach badania *HECOG* oraz 220 chorych w ramach badania *JCOG 9702*. W przypadku badania *HECOG* wykorzystano wyniki dla mniejszej liczbowo populacji chorych z postacią rozległą choroby (ogółem 61 pacjentów). Badanie *IMpower133* było międzynarodową próbą (uwzględniającą również ośrodki z Polski) sponsorowaną przez firmę Roche, natomiast pozostałe dwa badania prowadzono w obrębie ośrodków z jednego kraju (Grecji w przypadku próby *HECOG* oraz Japonii w przypadku próby *JCOG 9702*) i nie przedstawiono informacji o ich źródłach finansowania.

Heterogeniczność kliniczna

Kryteria selekcji chorych do analizowanych prób klinicznych w większości były spójne – uwzględniono w nich chorych z drobnokomórkowym rakiem płuca nie otrzymujących wcześniejszej terapii systemowej. Niewielkie różnice odnotowano w przypadku kryteriów dotyczących stopnia sprawności uwzględnianych pacjentów – w próbie *IMpower133* wymagano, by chorzy mieli dobry stopień sprawności (0 lub 1 według ECOG), podczas gdy w pozostałych dwóch próbach dozwolono włączenie pacjentów o większym upośledzeniu sprawności (ocena 2 lub 3). Stwierdzono również różnice w kryteriach odnośnie wieku – nie były one precyzowane w próbie *IMpower133*, natomiast w badaniu *HECOG* uwzględniono chorych poniżej 75 roku życia (pomimo tych kryteriów mediany wieku były zbliżone w obu badaniach, co opisano poniżej przy okazji porównania charakterystyk wyjściowych analizowanych cho-

rych). Natomiast w trzecim badaniu, *JCOG 9702*, uwzględniono starszych chorych, w wieku 70 lat lub więcej.

W tabeli poniżej zestawiono charakterystyki wyjściowe pacjentów, które mogły zostać porównane pomiędzy wszystkimi trzema badaniami. Były to dane odnośnie odsetka mężczyzn, wieku ocenianych pacjentów, stanu sprawności wg ECOG/WHO, stopnia zaawansowania nowotworu oraz lokalizacji przerzutów odległych.

Tabela 33. Wybrane charakterystyki kliniczne i demograficzna chorych w badaniach RCT włączonych do porównania pośredniego.

Charakterystyka wyjściowa	<i>IMpower133</i>		<i>HECOG</i>		<i>JCOG 9702</i>		
	ATEZO+KPE N=201	KPE N=202	CPE (N=71)	KPE (N=72)	CPE (N=110)	KPE (n=110)	
Odsetek mężczyzn, n (%)	129 (64,2%)	132 (65,3%)	66 (93,0%*)	67 (93,1%*)	98 (89,1%*)	95 (86,4%*)	
Mediana wieku (zakres) [lata]	64 (28-90)	64 (26-87)	60 (34-78)	60 (36-76)	73,5 (55-85)	74 (56-86)	
Stan sprawności wg ECOG/WHO, n (%)	0	73 (36,3%)	67 (33,2%)	6 (8,5%*)	10 (13,9%*)	81 (73,6%*)	81 (73,6%*)
	1	128 (63,7%)	135 (66,8%)	52 (73,2%*)	43 (59,7%*)		
	2	-	-	12 (16,9%*)	17 (23,6%*)	19 (17,3%*)	21 (19,1%*)
	3	-	-	2 (2,8%*)	2 (2,8%*)	10 (9,1%*)	8 (7,3%*)
Stopień zaawansowania nowotworu, n (%)	postać ograniczo- na	-	-	41 (57,7%*)	41 (56,9%*)	-	-
	postać rozległa	201 (100%)	202 (100%)	30 (42,3%*)	31 (43,1%*)	110 (100%)	109 (99,1%*) ²
Lokalizacja przerzutów odległych, n (%)	kości	39 (19,4%)	42 (20,8%)	18 (25,4%*)	13 (18,1%*)	17 (15,5%*)	25 (22,7%*)
	wątroba	77 (38,3%)	72 (35,6%)	14 (19,7%*)	9 (12,5%*)	30 (27,3%*)	30 (27,3%*)
	nadnercza	37 (18,4%)	35 (17,3%)	7 (9,9%*)	5 (6,9%*)	7 (6,4%*)	13 (11,8%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 w publikacji *Kosmidis 1994* podano inne liczby pacjentów – stopień sprawności 0: 6 vs 13; 1: 50 vs 45; 2: 10 vs 17; 3: 2 vs 2;

2 u jednego chorego po zakończeniu pełnego cyklu chemioterapii zdiagnozowano ograniczoną postać DRP, jednak został on uwzględniony w analizach.

W badaniu *IMpower133* uwzględniono w większości mężczyzn, ale odsetek płci był bardziej wyrównany niż w pozostałych badaniach – w próbie tej mężczyźni stanowili około 65% ocenianej grupy, podczas gdy w badaniach *HECOG* oraz *JCOG 9702* odsetek ten wynosił od 86% do 93%. Również wiek pacjentów różnił się nieco w analizowanych badaniach – w próbach *IMpower133* oraz *HECOG* mediana wieku wynosiła 60-64 lata, podczas gdy w badaniu *JCOG 9702* mediana ta wynosiła 74 lata – wynikało to z faktu, że do badania *JCOG 9702* włączano jedynie pacjentów w wieku 70 lat lub więcej.

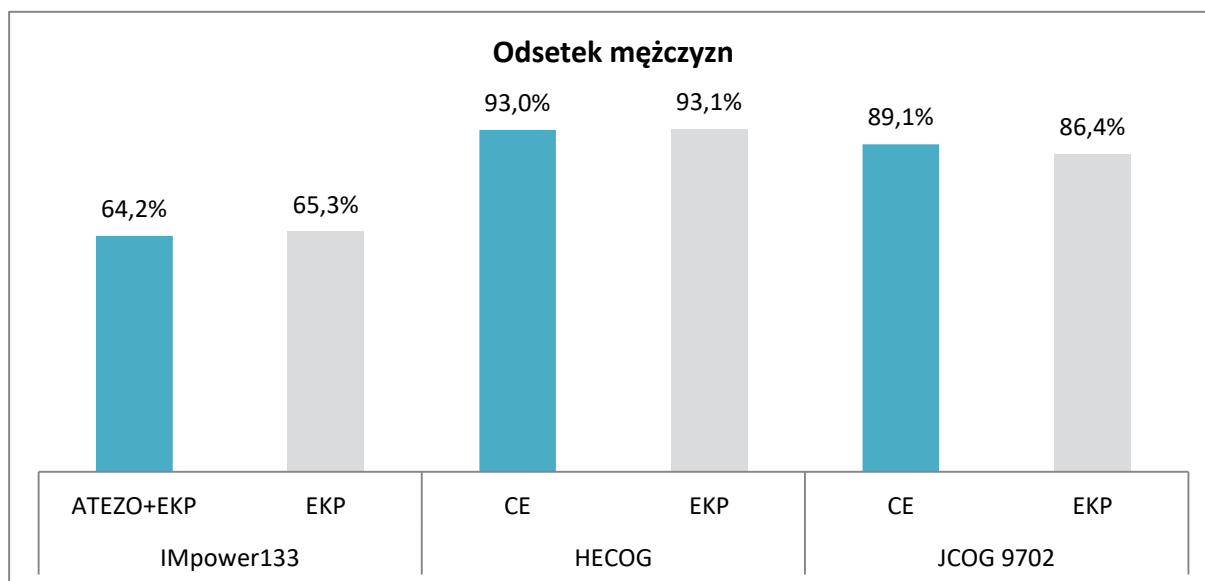
W badaniu *IMpower133* włączano pacjentów ze statusem ECOG 0 lub 1, w związku z czym w badaniu nie znaleźli się pacjenci ze słabym stopniem sprawności (≥ 2): 36% chorych otrzymało ocenę sprawności 0, natomiast większość pacjentów biorących udział w badaniu (64%) otrzymała ocenę 1. W pozostałych próbach mogli uczestniczyć chorzy z gorszym stopniem sprawności (2 oraz 3), jednak ich odsetek był stosunkowo niewielki: około 20% i 18% otrzymało ocenę 2 odpowiednio w próbach *HECOG* oraz *JCOG 9702*, natomiast ocenę sprawności 3 otrzymało odpowiednio około 3% i 8% pacjentów. Niemniej jednak opisywane różnice mogą ograniczać możliwość porównania wyników między badaniami z uwagi na fakt, że chorzy o niższej sprawności mogą gorzej tolerować prowadzoną chemioterapię.

W każdym z badań uczestniczyli pacjenci z chorobą rozległą (*extended disease*), która to populacja stanowiła przedmiot oceny niniejszego raportu. W próbach *IMPower133* oraz *JCOG 9702* uwzględniono tylko takich pacjentów (w przypadku drugiego z badań, u jednego chorego stwierdzono ograniczoną postać choroby; stanowił on minimalny odsetek całej badanej populacji), natomiast w badaniu *HECOG* oceniano mieszaną populację, w której uwzględniono również chorych z ograniczoną postacią nowotworu (*limited disease*, około 57% włączonych pacjentów). Różnice te nie mogły jednak wpłynąć na wyniki porównania, gdyż w obliczeniach wykorzystano dane dla podgrupy chorych z postacią rozległą nowotworu z badania *HECOG* (takie dane dostępne były jedynie dla oceny ORR) – w przypadku OS oraz PFS, dodatkowo przeprowadzono również analizę wrażliwości, w której uwzględniono to badanie włączając do obliczeń dane dla całej analizowanej grupy pacjentów.

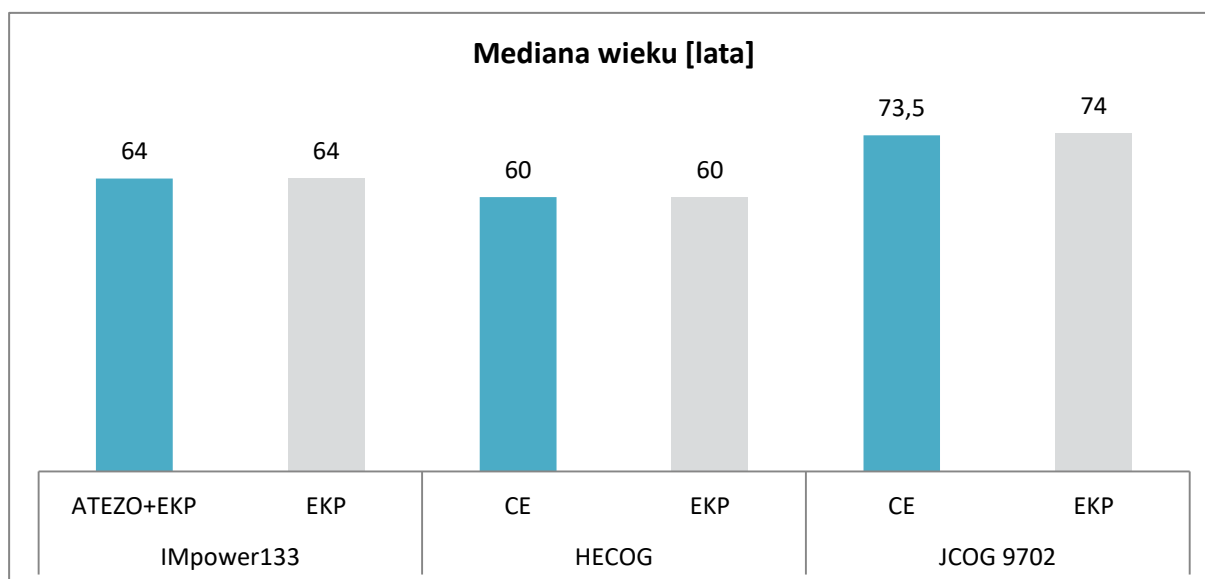
Wśród trzech lokalizacji przerzutów odległych, które porównywano między analizowanymi badaniami (kości, wątroba, nadnercza), w badaniu *IMpower133* obserwowano najczęściej przerzuty do wątroby (36-35% chorych) – w badaniu *HECOG* takie przerzuty występowały u nieco mniejszego odsetka pacjentów (13%-20%), natomiast w próbie *JCOG 9702* odnotowano je u około 27% chorych. Przerzuty do kości występowały u podobnego odsetka chorych w badaniach: 19-21% w próbie *IMpower133*, 18-25% w badaniu *HECOG* oraz 16-23% w badaniu *JCOG 9702*. Przerzuty do nadnerczy wystąpiły u około 18% chorych z badania *IMpower133*, ale w pozostałych próbach odsetki te były nieco niższe: 7-10% w badaniu *HECOG* oraz 6-12% w próbie *JCOG 9702*.

Charakterystyki wyjściowe pacjentów zostały przedstawione dodatkowo na wykresach poniżej.

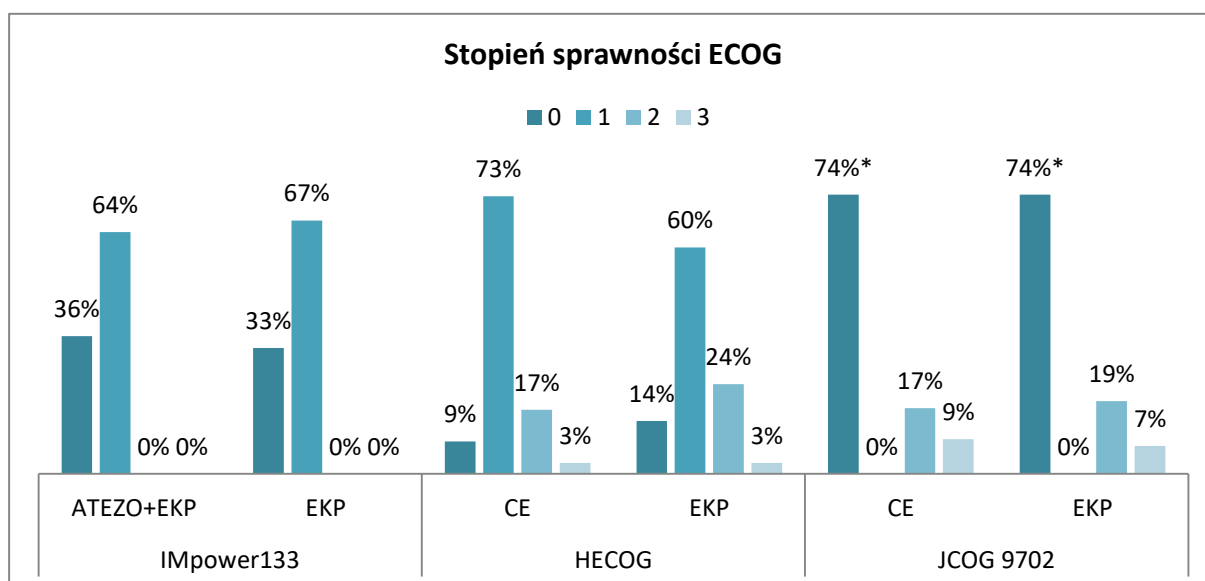
Wykres 5. Zestawienie odsetka mężczyzn w badaniach uwzględnianych w porównaniu pośrednim (w stosunku do całej analizowanej populacji danego badania).



Wykres 6. Zestawienie mediany wieku w badaniach uwzględnianych w porównaniu pośrednim.

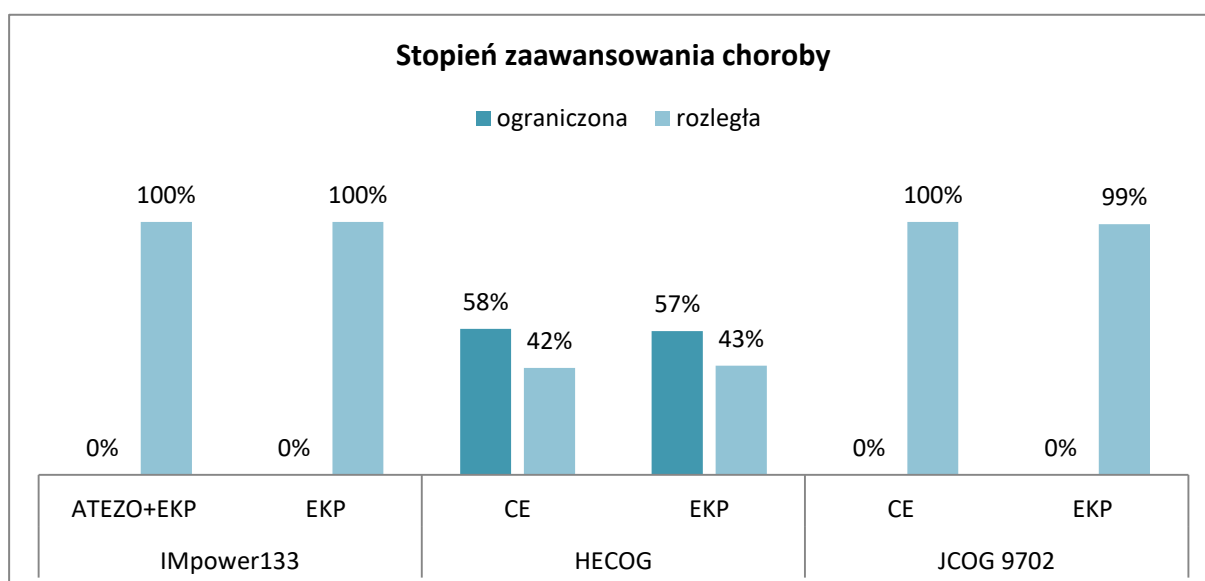


Wykres 7. Zestawienie stopnia sprawności ECOG w badaniach uwzględnianych w porównaniu pośrednim.

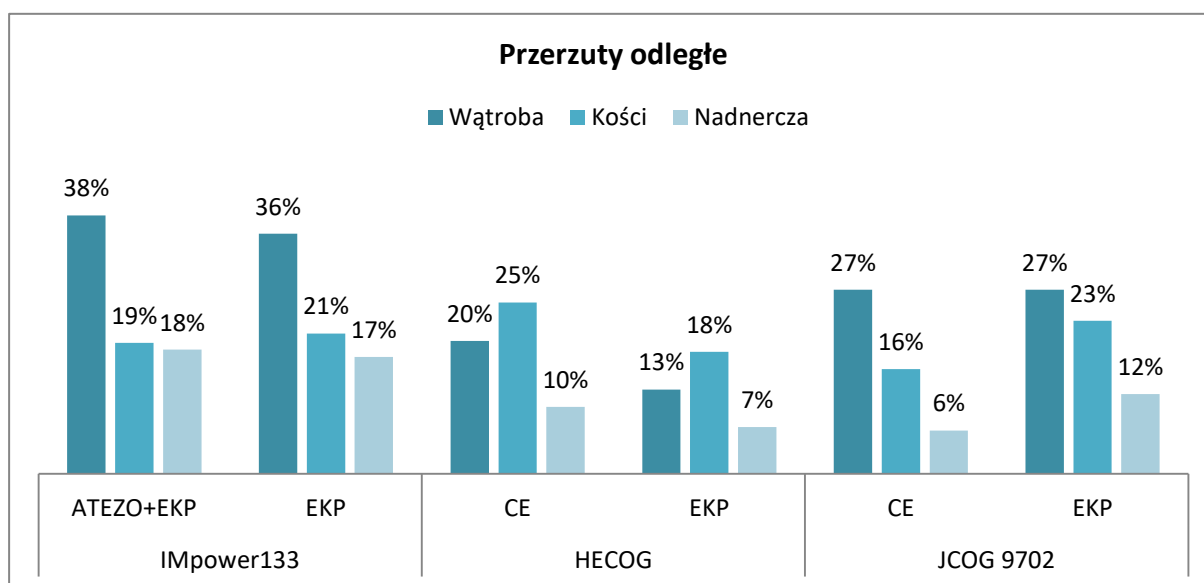


* dotyczy kategorii 0 oraz 1 łącznie

Wykres 8. Zestawienie stopnia zaawansowania choroby w badaniach uwzględnianych w porównaniu pośrednim.



Wykres 9. Zestawienie miejsca występowania przerzutów odległych w badaniach uwzględnianych w porównaniu pośrednim.



W tabeli poniżej zestawiono interwencje stosowane w analizowanych badaniach.

Tabela 34. Opis interwencji stosowanej w badaniach RCT włączonych do oceny efektywności skojarzenia cisplatyne/etopozyd vs karboplatyna/etopozyd.

Badanie	ATEZO+KPE	KPE	CPE
<i>IMpower133</i>	<ul style="list-style-type: none"> atezolizumab (ATEZO) w dawce 1200mg w ciągu 60 ± 15 minut (po pierwszym cyklu przy braku zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku czas wlewu skracano do 30 ± 10 minut); karboplatyna do osiągnięcia 5 mg/ml/min w polu pod krzywą stężenia od czasu (AUC) w ciągu 30-60 minut; etopozyd w dawce 100 mg/m² w ciągu 60 minut. <p>Pacjenci otrzymywali do 4 cykli leczenia (3 tygodniowych), po czym następowała faza podtrzymująca, w której chorzy otrzymywali atezolizumab w 21-dniowych cyklach we wlewie dożylnym w dawce 1200 mg.</p>	<p>Pacjenci otrzymywali do 4 cykli po 3 tygodnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> karboplatyna do osiągnięcia 5 mg/ml/min w polu pod krzywą stężenia od czasu (AUC) w ciągu 30-60 minut; etopozyd w dawce 100 mg/m² w ciągu 60 minut. 	-
<i>HECOG</i>	-	<p>Pacjenci otrzymywali do 6 cykli po 3 tygodnie, składających się z:</p> <ul style="list-style-type: none"> etopozydu w dawce 100 mg/m², podawanego w dwugodzinnym wlewie dożylnym 	<p>Pacjenci otrzymywali do 6 cykli trwających po 3 tygodnie, składających się z:</p> <ul style="list-style-type: none"> etopozydu w dawce 100 mg/m², podawanego w

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatyną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym

		z 500 ml dekstrozy w dniach 1, 2 i 3 każdego cyklu;	dwugodzinnym wlewie dożylnym w dniach 1, 2 i 3 każdego cyklu;
		<ul style="list-style-type: none"> • karboplatyny w dawce 300 mg/m², podawanej dożylnie pierwszego dnia każdego cyklu. 	<ul style="list-style-type: none"> • cisplatyny w dawce 50 mg/m², podawanej w godzinnym wlewie dożylnym w dniach 1 i 2 każdego cyklu.
JCOG 9702	-	<p>Pacjenci otrzymywali do 4 cykli po 3-4 tygodnie, składających się z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • etopozydu w dawce 80 mg/m² podawanego dożylnie w dniach 1, 2 i 3 każdego cyklu; • karboplatyny AUC 5 podawanej dożylnie pierwszego dnia każdego cyklu. 	<p>Pacjenci otrzymywali do 4 cykli po 3-4 tygodnie, składających się z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • etopozydu w dawce 80 mg/m² podawanego dożylnie w dniach 1, 2 i 3 każdego cyklu; • cisplatyny w dawce 25 mg/m² podawanej dożylnie w dniach 1, 2 i 3 każdego cyklu.

Z perspektywy porównania pośredniego, największe znaczenie dla przeprowadzanych obliczeń miała interwencja karboplatyna+etopozyd w każdym z analizowanych badań, gdyż ten schemat stanowił element pośredni pozwalający porównać pozostałe interwencje. W badaniu *IMpower133* karboplatynę podawano do osiągnięcia odpowiedniego wysycenia lekiem (5 mg/ml/min w polu pod krzywą stężenia od czasu, AUC), natomiast etopozyd podawano w dawce 100 mg/m² powierzchni ciała - schematy podawano w maksymalnie 4 cyklach, przy czym długość cyklu wynosiła 3 tygodnie. Podobne dawkowanie karboplatyny (do uzyskania AUC 5) zastosowano w badaniu *JCOG 9720*, ale w badaniu tym zastosowano mniejszą dawkę etopozydu (80 mg). Pacjenci mogli otrzymać, podobnie jak w *IMpower133*, do 4 cykli leczenia, jednak cykle te mogły mieć różną długość (3-4 tygodnie). Z kolei w próbie HECOG chorzy mogli otrzymać maksymalnie 6 trzytygodniowych cykli, w których otrzymywali etopozyd w dawce 100 mg/m² powierzchni ciała oraz karboplatynę w dawce 300 mg/m² powierzchni ciała.

Wnioski

Na podstawie opisanej wyżej oceny heterogeniczności metodycznej i klinicznej stwierdzono, że porównanie pośrednie przeprowadzone w oparciu o odnalezione badania z randomizacją będzie cechowało się pewnymi ograniczeniami, związanymi zwłaszcza z heterogenicznością niektórych charakterystyk demograficznych i klinicznych pacjentów, niemniej jego przeprowadzenie jest uprawnione.

6.3 Skuteczność kliniczna

6.3.1 Przeżycie całkowite (OS)

Analizę przeżycia całkowitego przeprowadzono analogicznie do analizy przeżycia wolnego od progresji choroby, wprowadzając analizę główną oraz analizę wrażliwości, a także warianty analiz, gdzie z badania *IMpower133* wykorzystywano dane dla podgrupy chorych bez przerzutów do OUN, oraz dane dla całej ocenianej populacji badania. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim oraz jego wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 35. Porównanie pośrednie przeżycia całkowitego (OS), ATEZO+KPE vs CPE.

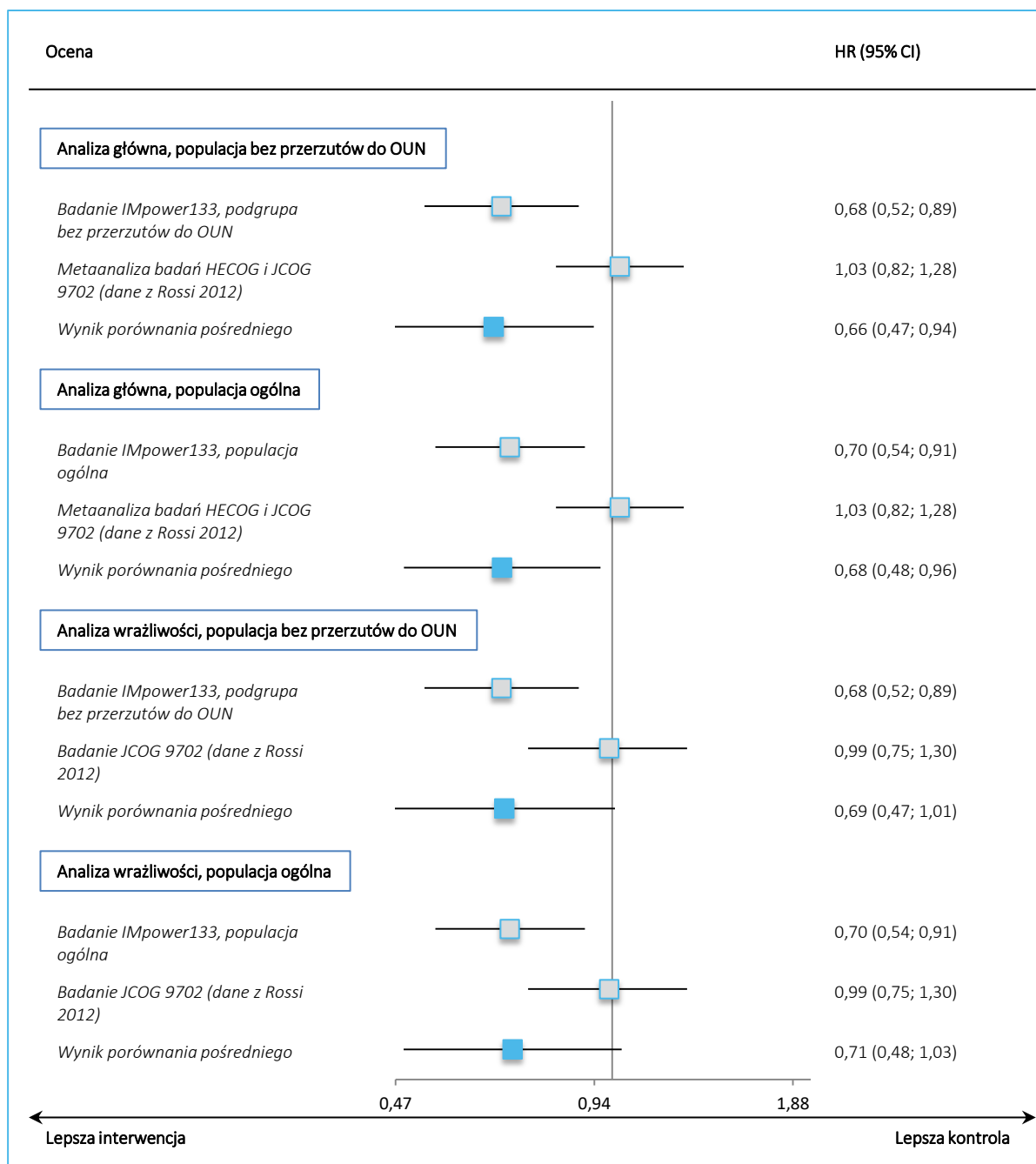
Ocena	Porównanie	HR (95% CI)
Analiza główna, populacja bez przerzutów do OUN		
Badanie <i>IMpower133</i> , podgrupa bez przerzutów do OUN	ATEZO+KPE vs KPE	0,68 (0,52; 0,89)
Metaanaliza badań <i>HECOG</i> i <i>JCOG 9702</i> (dane z <i>Rossi 2012</i>)	CPE vs KPE	1,03 (0,82; 1,28)
<u>Wynik porównania pośredniego</u>	<u>ATEZO+KPE vs CPE</u>	<u>0,66 (0,47; 0,94)</u>
Analiza główna, populacja ogólna badania		
Badanie <i>IMpower133</i> , populacja ogólna	ATEZO+KPE vs KPE	0,70 (0,54; 0,91)
Metaanaliza badań <i>HECOG</i> i <i>JCOG 9702</i> (dane z <i>Rossi 2012</i>)	CPE vs KPE	1,03 (0,82; 1,28)
<u>Wynik porównania pośredniego</u>	<u>ATEZO+KPE vs CPE</u>	<u>0,68 (0,48; 0,96)</u>
Analiza wrażliwości, populacja bez przerzutów do OUN		
Badanie <i>IMpower133</i> , podgrupa bez przerzutów do OUN	ATEZO+KPE vs KPE	0,68 (0,52; 0,89)
Badanie <i>JCOG 9702</i> (dane z <i>Rossi 2012</i>)	CPE vs KPE	0,99 (0,75; 1,30)
<u>Wynik porównania pośredniego</u>	<u>ATEZO+KPE vs CPE</u>	<u>0,69 (0,47; 1,01)</u>
Analiza wrażliwości, populacja ogólna badania		
Badanie <i>IMpower133</i> , populacja ogólna	ATEZO+KPE vs KPE	0,70 (0,54; 0,91)
Badanie <i>JCOG 9702</i> (dane z <i>Rossi 2012</i>)	CPE vs KPE	0,99 (0,75; 1,30)
<u>Wynik porównania pośredniego</u>	<u>ATEZO+KPE vs CPE</u>	<u>0,71 (0,48; 1,03)</u>

W analizie głównej, wyniki badania *IMpower133* wskazywały na istotne zmniejszenie ryzyka zgonu u chorych otrzymujących skojarzenie ATEZO+KPE w porównaniu do samej chemioterapii KPE, zarówno wśród chorych bez przerzutów do OUN, jak również w całej ocenianej populacji badania, podczas gdy wyniki badania *JCOG 9702* wskazywały na brak różnic w przeżyciu chorych otrzymujących karboplatynę lub cisplatinę, obie w skojarzeniu z etopozydem. Porównanie pośrednie wskazywało na istotny wynik, gdy po stronie badania *IMpower133* wykorzystano dane dla pacjentów bez przerzutów do OUN – wynik porównania pośredniego w tym wariancie był znamiennej statystycznie, HR = 0,66 (95% CI: 0,47; 0,94). Również, gdy po stronie próby *IMpower133* wykorzystano dane dla całej populacji badania, wynik wskazywał na istotnie mniejsze ryzyko zgonu pacjenta w przypadku zastosowania schematu ATEZO+KPE w porównaniu do CPE: HR = 0,68 (95% CI: 0,48; 0,96). Uzyskane wyniki wskazują zatem, że zastosowanie schematu ATEZO+KPE zamiast CPE skutkuje >30% redukcją ryzyka zgonu, co jest wynikiem klinicznie istotnym.

W analizie wrażliwości nie odnotowano jednak istotnych różnic pomiędzy skojarzeniem ATEZO+KPE a skojarzeniem CPE, choć wyniki znajdowały się na granicy istotności statystycznej: w wariancie dla populacji bez przerzutów do OUN wynik obliczeń wskazywał liczbowo na korzyść AETZO+KPE: HR = 0,69 (95% CI: 0,47; 1,01), podobnie jak wynik analizy wrażliwości w wariancie uwzględniającym całą populację badania *IMpower133*: HR = 0,71 (95% CI: 0,48; 1,03).

Uzyskane wyniki porównania pośredniego podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 10. Porównanie pośrednie przeżycia całkowitego (OS), ATEZO+KPE vs CPE.



6.3.2 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Przeżycie wolne od progresji choroby zostało ocenione zarówno w badaniu *IMpower133*, jak również w badaniach *JCOG 9702* oraz *HECOG*, jednak w publikacjach dla tych dwóch ostatnich badań nie przedstawiono wartości HR, pozwalających przeprowadzić porównanie pośrednie. Dane te uzyskano z opracowania wtórnego *Rossi 2012* – opartej na przeglądzie systematycznym metaanalizy badań oce-

niających porównanie karboplatyny skojarzonej z etopozydem z cisplatiną skojarzoną z etopozydem. W opracowaniu tym przedstawiono wartości HR dla całej ocenianej populacji włączonych badań (obliczone na podstawie danych dla poszczególnych pacjentów uzyskanych bezpośrednio od autorów publikacji), w związku z czym wartość HR przedstawiona dla próby *HECOG* dotyczyła zarówno chorych z rozsiałą chorobą (*extended disease*), jak i tych z łagodniejszą postacią nowotworu (*limited disease*), którzy nie spełniali kryteriów włączenia do niniejszego opracowania. W przypadku próby *JCOG 9702* całą populację badania stanowili chorzy z *extended disease*.

W związku z tym, analizy przeprowadzono w dwóch wariantach – głównym oraz wariacie analize wrażliwości. W głównym wariacie przeprowadzono porównanie pośrednie na podstawie danych z badania *IMpower133* oraz z metaanalizy badań *HECOG* oraz *JCOG 9702*, którą wykonano na podstawie wartości HR przedstawionych dla tych prób w opracowaniu *Rossi 2012*. Natomiast w wariacie analize wrażliwości, po stronie porównania CPE vs KPE wykorzystano dane jedynie *JCOG 9702*, dzięki czemu przetestowano jak na uzyskany wynik wpłynęło usunięcie z obliczeń próby *HECOG*.

Dodatkowo, po stronie badania *IMpower133* wykorzystano zarówno dane dla podgrupy bez przerzutów do OUN, jak i chorych z całej populacji badania, przez co ostatecznie rozpatrywano 4 warianty analize (po dwa warianty analize głównej i wrażliwości). Dane wejściowe oraz wyniki obliczeń podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 36. Porównanie pośrednie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), ATEZO+KPE vs CPE.

Ocena	Porównanie	HR (95% CI)
Analiza główna, populacja bez przerzutów do OUN		
Badanie <i>IMpower133</i> , podgrupa bez przerzutów do OUN	ATEZO+KPE vs KPE	0,75 (0,60; 0,93)
Metaanaliza badań <i>HECOG</i> i <i>JCOG 9702</i> (dane z <i>Rossi 2012</i>)	CPE vs KPE	1,07 (0,86; 1,32)
<u>Wynik porównania pośredniego</u>	<u>ATEZO+KPE vs CPE</u>	<u>0,70 (0,52; 0,95)</u>
Analiza główna, populacja ogólna badania		
Badanie <i>IMpower133</i> , populacja ogólna	ATEZO+KPE vs KPE	0,77 (0,62; 0,96)
Metaanaliza badań <i>HECOG</i> i <i>JCOG 9702</i> (dane z <i>Rossi 2012</i>)	CPE vs KPE	1,07 (0,86; 1,32)
<u>Wynik porównania pośredniego</u>	<u>ATEZO+KPE vs CPE</u>	<u>0,72 (0,53; 0,98)</u>

Ocena	Porównanie	HR (95% CI)
Analiza wrażliwości, populacja bez przerzutów do OUN		
Badanie IMpower133, podgrupa bez przerzutów do OUN	ATEZO+KPE vs KPE	0,75 (0,60; 0,93)
Badanie JCOG 9702 (dane z Rossi 2012)	CPE vs KPE	1,12 (0,86; 1,47)
<u>Wynik porównania pośredniego</u>	<u>ATEZO+KPE vs CPE</u>	<u>0,67 (0,47; 0,94)</u>
Analiza wrażliwości, populacja ogólna badania		
Badanie IMpower133, populacja ogólna	ATEZO+KPE vs KPE	0,77 (0,62; 0,96)
Badanie JCOG 9702 (dane z Rossi 2012)	CPE vs KPE	1,12 (0,86; 1,47)
<u>Wynik porównania pośredniego</u>	<u>ATEZO+KPE vs CPE</u>	<u>0,69 (0,49; 0,97)</u>

W analizie głównej wyniki porównania pośredniego wskazywały na istotnie mniejsze ryzyko progresji choroby lub zgonu w danym czasie u chorych otrzymujących terapię ATEZO+KPE w porównaniu do chorych leczonych skojarzeniem CPE: HR = 0,70 (95% CI: 0,52; 0,95) w wariancie obliczeń wykorzystującym dane z badania *IMpower133* dla podgrupy chorych bez przerzutów do OUN, oraz HR = 0,72 (95% CI: 0,53; 0,98) w wariancie uwzględniającym wszystkich chorych z badania *IMpower133*.

Wyniki analizy wrażliwości potwierdziły wyniki analizy głównej: ryzyko progresji lub zgonu w danym czasie było istotnie mniejsze dla chorych otrzymujących ATEZO+KPE w porównaniu do chorych leczonych CPE: HR = 0,67 (95% CI: 0,47; 0,94) w wariancie z podgrupą chorych bez przerzutów do OUN, oraz HR = 0,69 (95% CI: 0,49; 0,97) w wariancie ze wszystkimi chorymi biorącymi udział w badaniu *IMpower133*. Uzyskane wyniki wskazują zatem, że zastosowanie schematu ATEZO+KPE zamiast CPE skutkuje około 30% redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu, co jest wynikiem klinicznie istotnym.

Uzyskane wyniki obliczeń podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

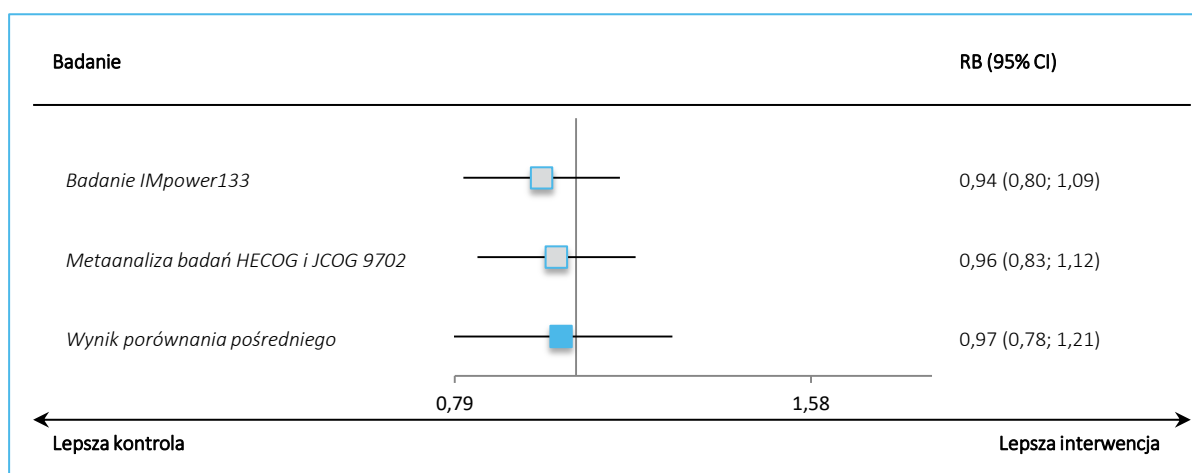
i JCOG 9702. Dane wejściowe oraz wynik obliczeń porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 37. Porównanie pośrednie obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR), ATEZO+KPE vs CPE.

Ocena	Porównanie	RB (95% CI)	RD (95% CI)
Badanie <i>IMpower133</i>	ATEZO+KPE vs KPE	0,94 (0,80; 1,09)	-0,04 (-0,14; 0,05)
Metaanaliza badań <i>HECOG</i> i <i>JCOG 9702</i>	CPE vs KPE	0,96 (0,83; 1,12)	-0,03 (-0,13; 0,08)
<u>Wynik porównania pośredniego</u>	<u>ATEZO+KPE vs CPE</u>	<u>0,97 (0,78; 1,21)</u>	<u>-0,02 (-0,16; 0,13)</u>

Zarówno badanie *IMpower133*, jak również metaanaliza badań *HECOG* i *JCOG 9702* nie wykazały istotnych różnic dla przeprowadzonych porównań (odpowiednio ATEZO+KPE vs KPE oraz CPE vs KPE) w prawdopodobieństwie uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie. Porównanie pośrednie również nie wykazało istotnych statystycznie różnic w porównaniu ATEZO+KPE vs CPE, a wynik korzyści względnej zbliżył się do jedności: RB = 0,97 (95% CI: 0,78; 1,21). Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 12. Porównanie pośrednie obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR), ATEZO+KPE vs CPE.



6.4 Bezpieczeństwo

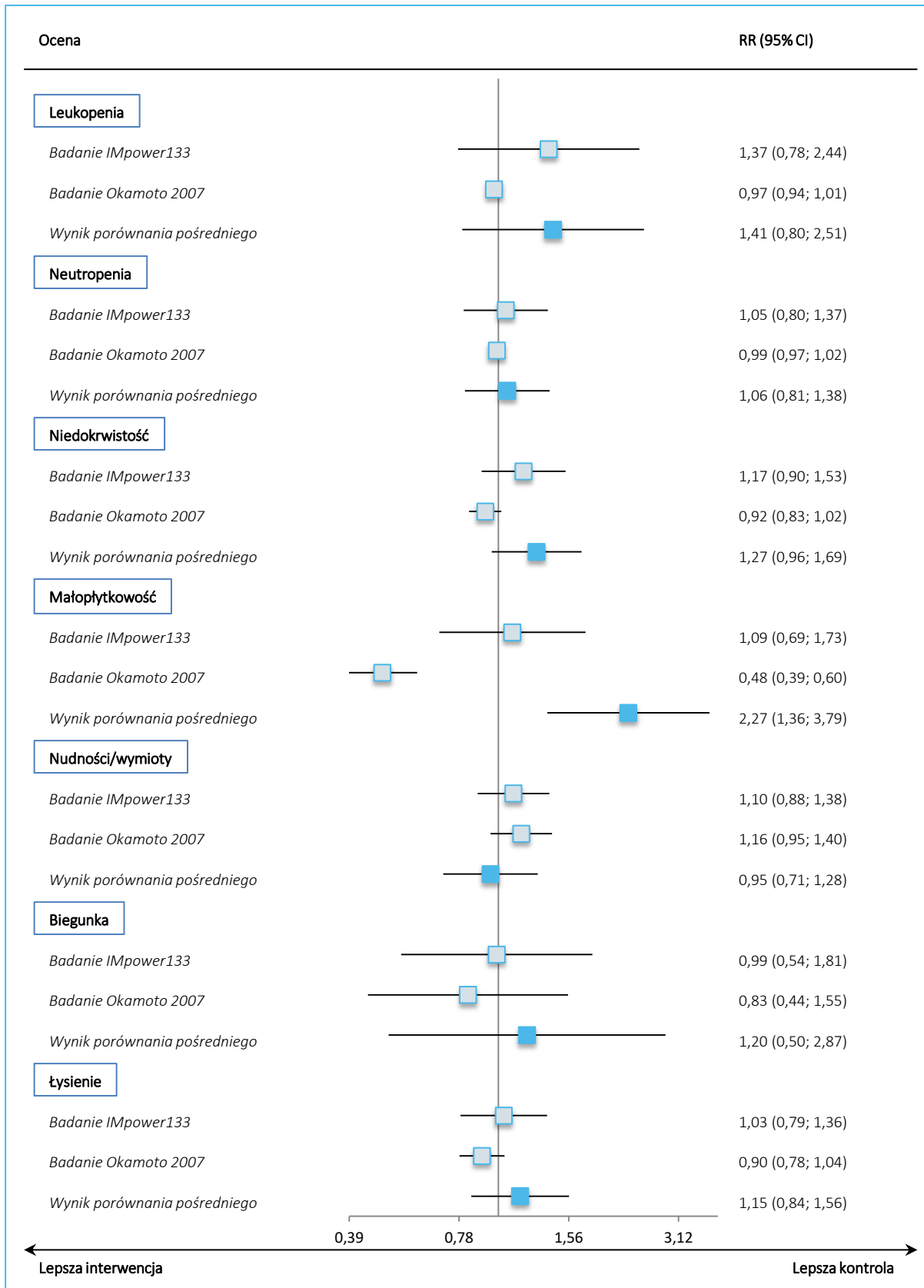
6.4.1 Zdarzenia niepożądane bez względu na stopień nasilenia

W tabeli i na wykresie poniżej przedstawiono dane wyjściowe oraz wyniki porównania pośredniego dla poszczególnych zdarzeń bez względu na stopień nasilenia. W obliczeniach uwzględniono dane z badania *IMpower133* oraz dane z badania *JCOG 9702*.

Tabela 38. Porównanie pośrednie zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia, ATEZO+KPE vs CPE.

Ocena	Porównanie	RR (95% CI)
Leukopenia		
Badanie <i>IMpower133</i>	ATEZO+KPE vs KPE	1,37 (0,78; 2,44)
Badanie <i>JCOG 9702</i>	CPE vs KPE	0,97 (0,94; 1,01)
<u>Wynik porównania pośredniego</u>	<u>ATEZO+KPE vs CPE</u>	<u>1,41 (0,80; 2,51)</u>
Neutropenia		
Badanie <i>IMpower133</i>	ATEZO+KPE vs KPE	1,05 (0,80; 1,37)
Badanie <i>JCOG 9702</i>	CPE vs KPE	0,99 (0,97; 1,02)
<u>Wynik porównania pośredniego</u>	<u>ATEZO+KPE vs CPE</u>	<u>1,06 (0,81; 1,38)</u>
Niedokrwistość		
Badanie <i>IMpower133</i>	ATEZO+KPE vs KPE	1,17 (0,90; 1,53)
Badanie <i>JCOG 9702</i>	CPE vs KPE	0,92 (0,83; 1,02)
<u>Wynik porównania pośredniego</u>	<u>ATEZO+KPE vs CPE</u>	<u>1,27 (0,96; 1,69)</u>
Małopłytkowość		
Badanie <i>IMpower133</i>	ATEZO+KPE vs KPE	1,09 (0,69; 1,73)
Badanie <i>JCOG 9702</i>	CPE vs KPE	0,48 (0,39; 0,60)
<u>Wynik porównania pośredniego</u>	<u>ATEZO+KPE vs CPE</u>	<u>2,27 (1,36; 3,79)</u> NNH = 3 (2; 3)
Nudności/wymioty		
Badanie <i>IMpower133</i>	ATEZO+KPE vs KPE	1,10 (0,88; 1,38)
Badanie <i>JCOG 9702</i>	CPE vs KPE	1,16 (0,95; 1,40)
<u>Wynik porównania pośredniego</u>	<u>ATEZO+KPE vs CPE</u>	<u>0,95 (0,71; 1,28)</u>
Biegunka		
Badanie <i>IMpower133</i>	ATEZO+KPE vs KPE	0,99 (0,54; 1,81)
Badanie <i>JCOG 9702</i>	CPE vs KPE	0,83 (0,44; 1,55)
<u>Wynik porównania pośredniego</u>	<u>ATEZO+KPE vs CPE</u>	<u>1,20 (0,50; 2,87)</u>
Łysienie		
Badanie <i>IMpower133</i>	ATEZO+KPE vs KPE	1,03 (0,79; 1,36)
Badanie <i>JCOG 9702</i>	CPE vs KPE	0,90 (0,78; 1,04)
<u>Wynik porównania pośredniego</u>	<u>ATEZO+KPE vs CPE</u>	<u>1,15 (0,84; 1,56)</u>

Wykres 13. Porównanie pośrednie AEs bez względu na stopień nasilenia, ATEZO+KPE vs CPE.



Wśród analizowanych zdarzeń niepożądanych, w większości rozpatrywanych przypadków nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia danych zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych skojarzeniem ATEZO+KPE w porównaniu do chorych leczonych schematem CPE. Jedyne istotne różnice odnotowano w ocenie ryzyka wystąpienia małopłytkowości – było znamienne wyższe u chorych otrzymujących ATEZO+KPE w porównaniu do chorych leczonych schematem CPE: RR = 2,27 (95% CI: 1,36; 3,79), natomiast wskaźnik NNH dla tego porównania wynosił 3 (95% CI: 2; 3).

6.4.2 Zdarzenia niepożądane w stopniu nasilenia ≥ 3

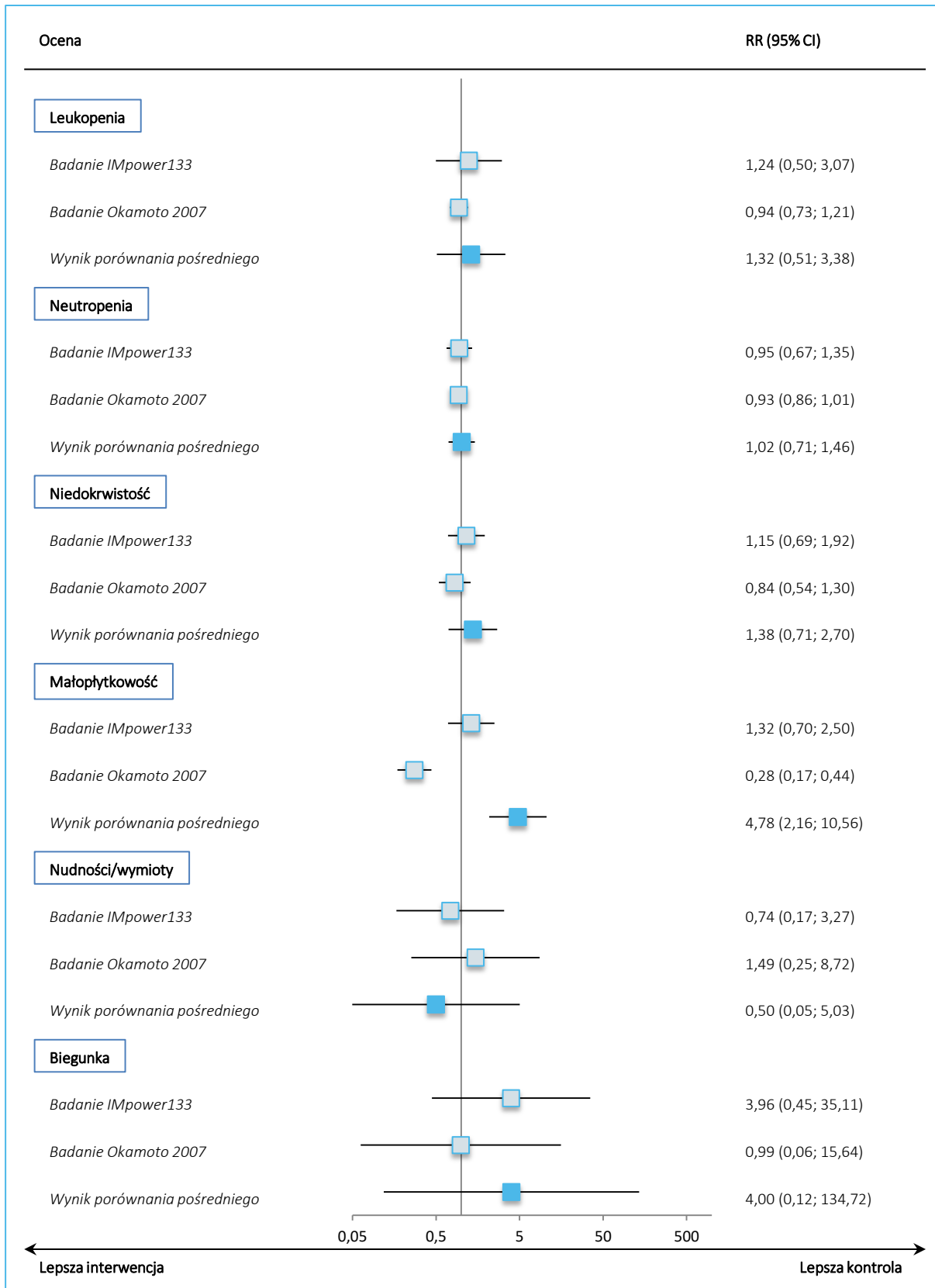
Poniższa tabela zawiera dane wejściowe (wyniki uzyskane z badań *IMpower133* oraz *JCOG 9702*) oraz wyniki porównania pośredniego ATEZO+KPE vs CPE. Z uwagi na brak zdarzeń łyśnienia w 3 lub wyższym stopniu nasilenia w badaniu *JCOG 9702*, oceny dla tego AE nie przeprowadzono.

Tabela 39. Porównanie pośrednie zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia ≥ 3 , ATEZO+KPE vs CPE.

Ocena	Porównanie	RR (95% CI)
Leukopenia		
Badanie <i>IMpower133</i>	ATEZO+KPE vs KPE	1,24 (0,50; 3,07)
Badanie <i>JCOG 9702</i>	CPE vs KPE	0,94 (0,73; 1,21)
<u>Wynik porównania pośredniego</u>	<u>ATEZO+KPE vs CPE</u>	<u>1,32 (0,51; 3,38)</u>
Neutropenia		
Badanie <i>IMpower133</i>	ATEZO+KPE vs KPE	0,95 (0,67; 1,35)
Badanie <i>JCOG 9702</i>	CPE vs KPE	0,93 (0,86; 1,01)
<u>Wynik porównania pośredniego</u>	<u>ATEZO+KPE vs CPE</u>	<u>1,02 (0,71; 1,46)</u>
Niedokrwistość		
Badanie <i>IMpower133</i>	ATEZO+KPE vs KPE	1,15 (0,69; 1,92)
Badanie <i>JCOG 9702</i>	CPE vs KPE	0,84 (0,54; 1,30)
<u>Wynik porównania pośredniego</u>	<u>ATEZO+KPE vs CPE</u>	<u>1,38 (0,71; 2,70)</u>
Małopłytkowość		
Badanie <i>IMpower133</i>	ATEZO+KPE vs KPE	1,32 (0,70; 2,50)
Badanie <i>JCOG 9702</i>	CPE vs KPE	0,28 (0,17; 0,44)
<u>Wynik porównania pośredniego</u>	<u>ATEZO+KPE vs CPE</u>	<u>4,78 (2,16; 10,56)</u> <u>NNH = 3 (2; 4)</u>
Nudności/wymioty		
Badanie <i>IMpower133</i>	ATEZO+KPE vs KPE	0,74 (0,17; 3,27)
Badanie <i>JCOG 9702</i>	CPE vs KPE	1,49 (0,25; 8,72)

Ocena	Porównanie	RR (95% CI)
<u>Wynik porównania pośredniego</u>	<u>ATEZO+KPE vs CPE</u>	<u>0,50 (0,05; 5,03)</u>
Biegunka		
Badanie <i>IMpower133</i>	ATEZO+KPE vs KPE	3,96 (0,45; 35,11)
Badanie <i>JCOG 9702</i>	CPE vs KPE	0,99 (0,06; 15,64)
<u>Wynik porównania pośredniego</u>	<u>ATEZO+KPE vs CPE</u>	<u>4,00 (0,12; 134,72)</u>

Podobnie jak w analizie AEs bez względu na stopień nasilenia, w większości przypadków nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Ryzyko wystąpienia małopłytkowości w stopniu 3 lub wyższym było istotnie, niemal 5-krotnie wyższe u chorych otrzymujących schemat ATEZO+KPE, w porównaniu do chorych leczonych schematem CPE: RR = 4,78 (95% CI: 2,16; 10,56), NNH = 3 (95% CI: 2; 4). Uzyskane wyniki przedstawiono dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 14. Porównanie pośrednie zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia ≥ 3 , ATEZO+KPE vs CPE.

7 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Opracowanie wykonano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Tecentriq z dnia 5 września 2019 roku (*ChPL Tecentriq 2019*).

Bezpieczeństwo stosowania atezolizumabu w monoterapii określono w oparciu o zbiorcze dane pochodzące od 3178 pacjentów z licznymi rodzajami guzów. Do najczęstszych działań niepożądanych (>10%) należało uczucie zmęczenia (35,9%), zmniejszony apetyt (25,5%), nudności (23,5%), kaszel (20,8%), duszność (20,5%), gorączka (20,1%), biegunka (19,7%), wysypka (19,5%), ból pleców (15,3%), wymioty (15,0%), osłabienie (14,5%), bóle stawów (13,9%), bóle mięśniowo-szkieletowe (13,0%), świąd (12,6%) i zakażenia układu moczowego (11,6%).

Bezpieczeństwo stosowania atezolizumabu podawanego w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi było oceniane u 2759 pacjentów z wieloma typami guzów. Do najczęstszych działań niepożądanych ($\geq 20\%$) należały: nudności (37,4%), uczucie zmęczenia (36,4%), neutropenia (33,7%), niedokrwistość (33,2%), biegunka (29,5%), wysypka (28,5%), zaparcie (27,0%), neuropatia obwodowa (26,8%), zmniejszony apetyt (24,6%), małopłytkowość (21,2%) oraz kaszel (20,1%).

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 40. 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
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Bardzo często	-	niedokrwistość, małopłytkowość ³ , neutropenia ⁴ , leukopenia ⁵
Często	małopłytkowość ³	zmniejszenie liczby limfocytów
Zaburzenia układu immunologicznego		
Często	reakcja związana z wlewem ⁶	-
Zaburzenia endokrynologiczne		
Bardzo często	-	niedoczynność tarczycy ⁷
Często	niedoczynność tarczycy ⁴	-
Niezbyt często	nadczynność tarczycy ⁸ , cukrzyca ⁹ , niewydolność nadnerczy ¹⁰	-
Rzadko	zapalenie przysadki mózgowej ¹¹	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Bardzo często	zmniejszony apetyt	zmniejszony apetyt
Często	hipokaliemia, hiponatremia, hiperglikemia	hipokaliemia, hiponatremia, hipomagnezemia
Zaburzenia układu nerwowego		
Bardzo często	-	neuropatia obwodowa ¹² , zawroty głowy, ból głowy
Często	-	omdlenie
Niezbyt często	zespół Guillaina-Barrégo ¹³ , zapalenie opon i mózgu ¹⁴	-
Rzadko	zespół miasteniczny ¹⁵	-
Zaburzenia serca		
Rzadko	zapalenie mięśnia sercowego ¹⁶	-
Zaburzenia naczyniowe		
Często	hipotensja	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Bardzo często	kaszel, duszność	duszność, kaszel
Często	zapalenie płuc ¹⁷ , niedotlenienie narządów i tkanek, przekrwienie błony śluzowej nosa, zapalenie nosogardła	dysfonia

Częstość występowania	Atezolizumab w monoterapii	Atezolizumab w leczeniu skojarzonym
Zaburzenia żołądka i jelit		
Bardzo często	nudności, wymioty, biegunka ¹⁸	nudności, biegunka ¹⁸ , zaparcie, wymioty
Często	ból brzucha, zapalenie jelita grubego ¹⁹ , dysfagia, ból jamy ustnej i gardła ²⁰	zapalenie jamy ustnej, zaburzenia smaku
Niezbyt często	zapalenie trzustki ²¹	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
Często	wzrost aktywności AspAT, wzrost aktywności ALAT, zapalenie wątroby ²²	zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności ALAT
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Bardzo często	wysypka ²³ , świąd	wysypka ²³ , świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Bardzo często	ból stawów, ból pleców, bóle mięśniowo-szkieletowe ²⁴	ból stawów, bóle mięśniowo-szkieletowe ²⁴ , ból pleców
Niezbyt często	zapalenie mięśni ²⁵	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
Często	-	białkomocz ²⁶
Rzadko	zapalenie nerek ²⁷	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Bardzo często	gorączka, uczucie zmęczenia, osłabienie	gorączka, uczucie zmęczenia, osłabienie
Często	choroba grypopodobna, dreszcze	-

- 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, 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, atypowego zapalenia płuc, ropnia płuc, ropnia opłucnej z odmą;
- 3 w tym zgłoszenia przypadków małopłytkowości i zmniejszonej liczby płytek krwi;
- 4 w tym zgłoszenia przypadków neutropenii, zmniejszenia liczby neutrofilów, gorączki neutropenicznej, posocznicy neutropenicznej i granulocytopenii;
- 5 w tym zgłoszenia przypadków zmniejszenia liczby białych krwinek i leukopenii;
- 6 w tym zgłoszenia przypadków zespołu uwalniania cytokin, nadwrażliwości, reakcji anafilaktycznej;
- 7 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, obrzęku śluzowego, 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;
- 8 w tym zgłoszenia przypadków nadczynności tarczycy, choroby Basedowa, oftalmopatii endokrynnej, wytrzeszczu;
- 9 w tym zgłoszenia cukrzycy, cukrzycy typu 1, cukrzycowej kwasicy ketonowej, kwasicy ketonowej;
- 10 w tym zgłoszenia niewydolności nadnerczy i pierwotnej niewydolności nadnerczy;
- 11 w tym zgłoszenia zapalenia przysadki mózgowej i zaburzenia regulacji termicznej;
- 12 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 łędźwiowo-krzyżowej, neuropatii artropatycznej, zakażenia nerwów obwodowych;
- 13 w tym zgłoszenia zespołu Guillaina-Barrégo i polineuropatii demielinizacyjnej;
- 14 w tym przypadki zapalenia mózgu, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, światłowstrętu;
- 15 w tym przypadki miastonii (ang. *myasthenia gravis*);
- 16 zgłaszane w badaniach poza zestawem danych zbiorczych. Częstość występowania podana na podstawie ekspozycji w całym programie;

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym

- 17 w tym zgłoszenia zapalenia płuc, nacieków w płucach, zapalenia oskrzelików, choroby śródmiąższowej płuc, popromiennego zapalenia płuc;
- 18 w tym zgłoszenia przypadków biegunki, konieczności nagłych wypróżnień, nadmiernej aktywności układu pokarmowego;
- 19 w tym zgłoszenia zapalenia jelita grubego, autoimmunologicznego zapalenia jelita grubego, niedokrwiennego zapalenia jelita grubego, mikroskopowego zapalenia jelita grubego, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego;
- 20 w tym zgłoszenia przypadków bólu jamy ustnej i gardła, uczucia dyskomfortu jamy ustnej i gardła, podrażnienia gardła;
- 21 w tym zgłoszenia autoimmunologicznego zapalenia trzustki, zapalenia trzustki, ostrego zapalenia trzustki, zwiększenia aktywności lipazy, zwiększenia aktywności amylazy;
- 22 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;
- 23 w tym zgłoszenia przypadków trądziku, trądziku krostkowego, zapalenia skóry, trądzikopodobnego zapalenia skóry, alergicznego zapalenia skóry, pęcherzowego zapalenia skóry, uogólnionego złuszczonego zapalenia skóry, wysypki polekowej, wyprysku, zakażonego wyprysku, rumienia, rumienia wielopostaciowego, rumienia powiek, wysypki złuszczonej, wysypki na powiekach, trwałej wysypki, zapalenia mieszków włosowych, czyraków, rumienia uogólnionego, zespołu erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, wysypki, wysypki rumieniowej, wysypki uogólnionej, wysypki plamkowej, wysypki plamkowo-grudkowej, wysypki grudkowej, wysypki grudkowo-łuskowej, wysypki ze świądem, wysypki krostkowej, wysypki pęcherzowej, łojotokowego zapalenia skóry, złuszczenia się skóry, toksyczności skórnej, owrzodzeń skóry, toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka i toksycznych zmian skórnych;
- 24 w tym zgłoszenia bólów mięśniowo-szkieletowych i bólów mięśni;
- 25 w tym zgłoszenia przypadków zapalenia mięśni, rhabdomyolizy, polimialgii reumatycznej, zapalenia skórno-mięśniowego, ropnia mięśni, obecności mioglobiny w moczu;
- 26 w tym zgłoszenia przypadków białkomoczu, obecności białka w moczu, hemoglobinurii, zespołu nerczycowego;
- 27 w tym zgłoszenie przypadków zapalenia nerek, zapalenia nerek w przebiegu plamicy Schönleina-Henocha.

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 2,7% (87/3178) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Odnotowano jeden przypadek zgonu na 87 pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 3,4 miesiąca (zakres: 3 dni do 24,8 miesiąca). Mediana czasu trwania wyniosła 1,4 miesiąca (zakres: 0 dni do 21,2+ miesiące; + oznacza wartość odciętą). Zapalenie płuc było przyczyną przerwania leczenia atezolizumabem u 12 (0,4%) pacjentów. Zapalenie płuc wymagające podania kortykosteroidów wystąpiło u 1,6% (51/3178) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym

Zapalenie wątroby wystąpiło u 2,0% (62/3178) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. U dwóch z 62 pacjentów wystąpił zgon. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 1,5 miesiąca (zakres: 6 dni do 18,8 miesiąca). Mediana czasu trwania zdarzenia wyniosła 2,1 miesiąca (zakres: 0 dni

do 22,0+ miesiące; + oznacza wartość odciętą). Zapalenie wątroby prowadziło do przerwania leczenia atezolizumabem u 6 (<0,2%) pacjentów. Zapalenie wątroby wymagające podania kortykosteroidów wystąpiło u 0,6% (18/3178) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym

Zapalenie jelita grubego wystąpiło u 1,1% (34/3178) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 4,7 miesiąca (zakres: 15 dni do 17,2 miesiąca). Mediana czasu trwania zdarzenia wyniosła 1,2 miesiąca (zakres: 3 dni do 17,8+ miesiąca; + oznacza wartość odciętą). Zapalenie jelita grubego było przyczyną przerwania leczenia atezolizumabem u 8 (0,3%) pacjentów. Zapalenie jelita grubego wymagające podania kortykosteroidów wystąpiło u 0,6% (19/3178) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Choroby endokrynologiczne o podłożu immunologicznym

Zaburzenia tarczycy

Niedoczynność tarczycy wystąpiła u 5,2% (164/3178) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 4,9 miesiąca (zakres 0 dni do 31,3 miesiąca). Nadczynność tarczycy wystąpiła u 0,9% (30/3178) pacjentów leczonych atezolizumabem w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 2,1 miesiąca (zakres: 21 dni do 15,7 miesiąca).

Niewydolność nadnerczy

Niewydolność nadnerczy wystąpiła u 0,4% (12/3178) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 5,5 miesiąca (zakres: 3 dni do 19 miesięcy). Mediana czasu trwania zdarzenia wyniosła 16,8 miesiąca (zakres: 0 dni do 16,8 miesiąca). Niewydolność nadnerczy była przyczyną zakończenia leczenia atezolizumabem u 1 (<0,1%) pacjenta. Niewydolność nadnerczy wymagająca zastosowania kortykosteroidów wystąpiła u 0,3% (9/3178) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Zapalenie przysadki mózgowej

Zapalenie przysadki mózgowej wystąpiło u <0,1% (2/3178) 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 0,3% (11/3178) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 3,6 miesiąca (zakres: 3 dni do 9,9 miesiąca). Cukrzyca była przyczyną przerwania leczenia atezolizumabem u <0,1% (3/3178) pacjentów.

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu o podłożu immunologicznym

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu wystąpiło u 0,4% (13/3178) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 15 dni (zakres: 0 dni do 12,5 miesiąca). Mediana czasu trwania zdarzenia wyniosła 26 dni (zakres: 6 dni do 14,5+ miesiąca; + oznacza wartość odciętą).

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu wymagające zastosowania kortykosteroidów wystąpiło u 0,2% (6/3178) pacjentów otrzymujących atezolizumab i czterej pacjenci zakończyli leczenie atezolizumabem.

Neuropatie o podłożu immunologicznym

Zespół Guillaina-Barrégo i polineuropatia demielinizacyjna wystąpiły u 0,2% (5/3178) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń wyniosła 7 miesięcy (zakres: 18 dni do 8,1 miesiąca). Mediana czasu trwania zdarzeń wyniosła 8,0 miesięcy (zakres: 18 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 zastoso-

wania kortykosteroidów wystąpił u <0,1% (2/3178) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Zespół miasteniczny

Myasthenia gravis wystąpiła u <0,1% (1/3178) 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 0,6% (18/3178) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 5,0 miesięcy (zakres: 9 dni do 16,9 miesiąca). Mediana czasu trwania zdarzenia wyniosła 24 dni (zakres: 3 dni do 12,0+ 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% (4/3178) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym

Zapalenie mięśnia sercowego stwierdzono u <0,1% (2/8000) pacjentów we wszystkich badaniach klinicznych z atezolizumabem w wielu rodzajach guzów i w wielu schematach leczenia skojarzonego. Czas do wystąpienia zdarzenia wyniósł 18 i 33 dni. Obaj pacjenci wymagali podawania kortykosteroidów i zakończyli leczenie atezolizumabem.

Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym

Zapalenie nerek stwierdzono u <0,1% (3/3178) pacjentów, którzy otrzymali atezolizumab. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 13,1 miesiąca (zakres: 9,0 do 17,5 miesiąca). Mediana czasu trwania zdarzenia wyniosła 2,8 miesiąca (zakres: 15 dni do 9,5+ miesiąca; + oznacza wartość odciętą). Zapalenie nerek było przyczyną zakończenia leczenia atezolizumabem u 2 (<0,1%) pacjentów. Jeden pacjent wymagał podawania kortykosteroidów i zakończył leczenie atezolizumabem.

Zapalenie mięśni o podłożu immunologicznym

Zapalenie mięśni stwierdzono u 0,4% (12/3178) pacjentów, którzy otrzymywali atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 5,4 miesiąca (zakres: 0,7 do 11,0 miesięcy). Mediana czasu trwania zdarzenia wyniosła 3,5 miesiąca (zakres: 0,1 do 22,6+ miesięcy; + oznacza wartość odciętą). Zapalenie mięśni było przyczyną zakończenia leczenia atezolizumabem u 1 (<0,1%) pacjenta. Siedmioro (0,2%) pacjentów wymagało podawania kortykosteroidów.

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 III fazy u 13,1% do 36,4% pacjentów doszło do powstania przeciwciał przeciwciałowych (ADA) wywołanego leczeniem. Ogółem, obecność lub brak ADA wydaje się nie wywierać klinicznie istotnego wpływu na bezpieczeństwo stosowania leku.

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

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 np. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*). Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono 26 września 2019 r.

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych odnaleziono jeden komunikat dotyczący stosowania ocenianej interwencji, jednak dotyczył zawężenia wskazania innego niż rozpatrywane (rak urotelialny), a nie działań niepożądanych terapii (*URPL 2018*).

Na portalu *European Medicines Agency* (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 i pleców, osłabienie, świąd i zakażenie dróg moczowych. Najczęstsze zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem leku Tecentriq w połączeniu z lekami przeciwnowotworowymi: paklitakselem, karboplatiną i bewacyzumabem (które mogą dotyczyć więcej niż 2 na 10 osób) to neuropatia obwodowa, nudności, niedokrwistość, neutropenia, wysypka, zmęczenie, zaparcia, zmniejszenie apetytu, biegunka, małopłytkowość i bóle stawów (*EMA 2019*).

Na stronie *Food and Drug Administration* (FDA) odnaleziono informację, że najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z zastosowaniem leku Tecentriq w monoterapii (występującymi u $\geq 20\%$ chorych) były zmęczenie, nudności, zaparcia, kaszel, duszność oraz zmniejszenie apetytu. Najczęstsze zdarzenia niepożądane (występujące u $\geq 20\%$ leczonych) podczas zastosowania atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatiną to zmęczenie/astenia, łysienie, nudności, zmniejszenie apetytu, ból stawów, nadciśnienie oraz neuropatia obwodowa. Z kolei podczas zastosowania leku Tecentriq w skojarzeniu z nab-paklitakselem najczęściej (u $\geq 20\%$ pacjentów) występowało łysienie, neuropatia obwodowa, zmęczenie, nudności, biegunka, niedokrwistość, zaparcia, kaszel, ból głowy, neutropenia, wymioty oraz zmniejszenie apetytu (FDA 2019).

Zastosowanie leku Tecentriq może powodować zapalenie płuc o podłożu immunologicznym lub śródmiąższową chorobę płuc wymagającą zastosowania kortykosteroidów, w tym wystąpienie przypadków śmiertelnych. Należy monitorować pacjentów pod kątem wystąpienia oznak i objawów zapalenia płuc, a chorych z jego podejrzeniem ocenić za pomocą badań radiograficznych. Chorym należy podawać kortykosteroidy (prednizon w dawce 1-2 mg/kg/dzień lub jego ekwiwalent), a następnie dostosować dawkę dla zapalenia płuc stopnia 2 lub wyższego. Leczenie atezolizumabem powinno być wstrzymane lub przerwane w zależności od nasilenia objawów (FDA 2019).

Podawanie atezolizumabu może powodować nieprawidłowości w testach wątroby i zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako wymagające stosowania kortykosteroidów. Zgłaszano przypadki śmiertelne. Należy monitorować pacjentów pod kątem oznak i objawów zapalenia wątroby, podczas i po odstawieniu leku Tecentriq, w tym monitorować parametry chemii klinicznej. Pacjentom należy podawać kortykosteroidy (prednizon 1-2 mg/kg/dobę lub jego ekwiwalent), a następnie zwiększyć dawkę dla stopnia 2 lub wyższego zwiększenia aktywności AIAT, ASpAT i/lub bilirubiny całkowitej. Leczenie atezolizumabem powinno być wstrzymane lub przerwane w zależności od nasilenia objawów (FDA 2019).

Tecentriq może powodować zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym lub biegunkę, zdefiniowane jako wymagające użycia kortykosteroidów. Pacjentów należy monitorować pod kątem oznak i objawów biegunki lub zapalenia jelita grubego. Leczenie należy wstrzymać w przypadku biegunki lub zapalenia jelita grubego stopnia 2 lub 3. Jeśli objawy utrzymują się dłużej niż 5 dni lub nawracają należy podawać kortykosteroidy (prednizon 1-2 mg/kg/dobę lub jego równoważniki), a następnie zwiększyć dawkę dla biegunki lub zapalenia jelita grubego stopnia 2. Leczenie atezolizumabem powinno być wstrzymane lub przerwane w zależności od nasilenia objawów (FDA 2019).

Podawanie leku Tecentriq może powodować endokrynopatie o podłożu immunologicznym, w tym zaburzenia tarczycy, niewydolność nadnerczy i cukrzycę typu 1, w tym cukrzycową kwasicę ketonową i niedoczynność przysadki. Tecentriq może również powodować ciężkie (*severe*) i śmiertelne działania niepożądane związane z układem odpornościowym. Te reakcje immunogenne mogą obejmować dowolny układ narządów. Podczas, gdy reakcje związane z układem immunologicznym zwykle manifestują się podczas leczenia produktem Tecentriq, reakcje niepożądane związane z układem immunologicznym mogą również manifestować się po odstawieniu produktu Tecentriq (*FDA 2019*).

Tecentriq może powodować ciężkie zakażenia, w tym przypadki śmiertelne. Należy monitorować pacjentów pod kątem oznak i objawów zakażenia, a w przypadku infekcji stopnia 3 lub wyższego należy wstrzymać podawanie leku i wznowić je, gdy stan pacjenta będzie klinicznie stabilny. Tecentriq może powodować ciężkie lub zagrażające życiu reakcje związane z infuzją, dlatego należy monitorować objawy przedmiotowe i podmiotowe reakcji związanych z infuzją. Podawanie należy przerwać, spowalniać szybkość wlewu lub trwale przerwać na podstawie oceny nasilenia objawów. W przypadku reakcji związanych z infuzją 1 lub 2 stopnia należy rozważyć stosowanie dodatkowych leków przed podaniem kolejnych dawek (*FDA 2019*).

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, co skutkuje jego śmiercią. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać próby ciążowe, a kobietom w wieku rozrodczym udzielić informacji o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji podczas leczenia lekiem Tecentriq i przez co najmniej 5 miesięcy po ostatniej jego dawce (*FDA 2019*).

Dodatkowo na stronach FDA odnaleziono także informacje, że podczas leczenia atezolizumabem zgłoszono odrzucenie przeszczepu narządu litego. Jak wskazano, FDA ocenia jakie działania regulacyjne należy podjąć w tym zakresie (*FDA 2019b*).

W bazie FDA *Adverse Event Reporting System* (FAERS) (stan na 30 czerwca 2019 r.) odnotowano łącznie 4 825 przypadków zdarzeń niepożądanych, w tym 4 424 przypadki poważnych (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 1056 zgonów. Spośród nich najczęstsze były zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ($n = 1\,281$; 26,5%), zakażenia i zarażenia ($n = 761$; 15,8%) oraz zaburzenia układu trawienia ($n = 722$; 15,0%) (*FDA 2019a*).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA zgromadzono zgłoszenia o działaniach niepożądanych u 1 705 pacjentów stosujących atezolizumab (na dzień 14 września 2019 r.). Najwięcej zgłoszeń dotyczyło zdarzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (n = 502; 29,4%), zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 323; 18,9%) oraz zaburzeń układu trawienia (n = 255; 15,0%) (*EudraVigilance 2019*).

W bazie *VigiAccess™*, prowadzonej przez *WHO Uppsala Monitoring Centre* zgromadzono zgłoszenia o działaniach niepożądanych u 3942 chorych stosujących produkt leczniczy Tecentriq. Najwięcej zgłoszeń dotyczyło zdarzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (n = 1 261; 32,0%), zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 684; 17,4%) oraz zaburzeń układu trawienia (n = 603; 15,3%) (*WHO-UMC 2019*).

9 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających Tecentriq w I linii leczenia chorych na postać rozległą DRP, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania wpisano kwerendę: atezolizumab AND ((Small Cell Lung Cancer) OR (small-cell lung cancer) OR (SCLC)). Wyszukiwanie przeprowadzono 26 września 2019 r. i otrzymano 12 trafień w bazie *clinicaltrials.gov* oraz 36 wyników w bazie *clinicaltrialsregister.eu*.

Z wyszukiwania wykluczono badania I fazy i wczesnej I fazy. 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 trzy badania spełniające przedstawione powyżej kryteria. Charakterystykę włączonych prób zamieszczono w tabeli poniżej.

Data ostatniego wyszukiwania: 26.09.2019 r.

Tabela 41. Badania w toku oceniające Tecentriq w I linii leczenia postaci rozległej DRP.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT04028050 (MAURIS; ML41118)	A Phase IIIB, Single Arm, Multicenter Study of Atezolizumab (Tecentriq) in Combination With Carboplatin Plus Etoposide to Investigate Safety and Efficacy in Patients With Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer	Metodyka: wielośrodkowe badanie fazy IIIB, jednoramienne, <i>open-label</i> Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania atezolizumab w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem u chorych na rozległą postać DRP wcześniej nieleczonych	Rozpoczęcie: 12 sierpnia 2019 r. Zakończenie: 30 grudnia 2022 r. Liczba uczestników: 150 Sponsor: Hoffmann-La Roche Status: w trakcie rekrutacji
NCT03041311 (EudraCT Number: 2017-000358-20; G1T28-05)	Phase 2 Study of Carboplatin, Etoposide, and Atezolizumab With or Without Trilaciclib in Patients With Untreated Extensive Stage Small Cell Lung Cancer	Metodyka: badanie II fazy z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i grupą kontrolną, w układzie równoległym Cel: ocena korzyści klinicznej z dodania do schematu leczenia atezolizumabem, karboplatiną i etopozydem trilacyklibu u chorych z nowozdiagnozowaną rozległą postacią DRP	Rozpoczęcie: 7 kwietnia 2017 r. Zakończenie: maj 2020 r. Liczba uczestników: 105 Sponsor: G1 Therapeutics, Inc. Status: aktywne, rekrutacja nie rozpoczęta

10 Wyniki

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono badanie RCT z podwójnym zaślepieniem *IMpower133* (Horn 2018) oraz 2 abstrakty doniesień konferencyjnych (*Califano 2018* – punkty końcowe zgłaszane przez pacjenta i *Mansfield 2019* – dodatkowa analiza bezpieczeństwa), umożliwiające porównanie atezolizumabu w połączeniu chemioterapią (karboplatyna z etopozydem) w porównaniu do placebo i chemioterapii standardowej (karboplatyna z etopozydem). Nie odnaleziono badań umożliwiających bezpośrednie porównanie z cisplatiną i etopozydem.

Dodatkowo odnaleziono 2 badania z randomizacją: *HECOG* (Skarlos 1994 i Kosmidis 1994) oraz *JCOG 9702* (Okamoto 2007) umożliwiające bezpośrednią porównawczą ocenę efektywności klinicznej karboplatyny z etopozydem w odniesieniu do cisplatiną z etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym, a także przeprowadzenie porównania pośredniego z atezolizumabem przez wspólny komparator. Dodatkowe wyniki dotyczące wartości hazardów względnych OS i PFS dla tych badań odnaleziono w opracowaniu wtórnym *Rossi 2012*. Włączono także badanie obserwacyjne (bez randomizacji) *Karam 2015* prezentujące wyniki porównania KPE vs CPE na podstawie danych pochodzących z rejestru chorych.

Przeprowadzono także dodatkowe wyszukiwanie celem oceny możliwości stworzenia szerszej sieci porównania pośredniego uwzględniającej kolejne węzły (przez inne wspólne potencjalne komparatory), nie odnaleziono jednak dodatkowych badań.

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających przyjęte kryteria włączenia, które oceniałyby atezolizumab w leczeniu pierwszej linii DRP w stadium rozległym.

Atezolizumab z etopozydem i karboplatyną *versus* etopozyd i karboplatyna z placebo – porównanie bezpośrednie

Badanie *IMpower133* jest wysokiej jakości wieloośrodkową próbą kliniczną z podwójnym zaślepieniem, kontrolowaną placebo, oceniającą immunoterapię atezolizumabem w połączeniu z chemioterapią (karboplatyna z etopozydem) w porównaniu chemioterapii standardowej (karboplatyna z etopozydem) i placebo. Do badania kwalifikowano dorosłych chorych na histologicznie lub cytologicznie potwierdzonego raka drobnokomórkowego płuca w stadium rozległym (*extensive-stage*), którzy dotychczas nie otrzymywali leczenia systemowego z powodu choroby rozległej (I linia leczenia). Stadium rozległe definiowano w oparciu o klasyfikację VALG jako chorobę nieoperacyjną, która nie mogła być sklasyfikowana jako stadium ograniczone (*limited-stage*). Dopuszczano natomiast zastosowanie chemioradioterapii choroby ograniczonej prowadzonej z intencją wyleczenia, pod warunkiem, że od ostatniego cyklu chemioterapii, radioterapii lub chemioradioterapii upłynęło ≥ 6 miesięcy. U włączonych chorych musiała występować choroba mierzalna według RECIST v1.1., stan sprawności ECOG 0 lub 1 oraz adekwatna czynność układu krwiotwórczego, wątroby i nerek.

Dopuszczono udział chorych z obecnymi przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego, pod warunkiem, że nie były aktywne, objawowe lub nieleczone, musiały też być zlokalizowane nadnamiotowo lub w obrębie mózdzku (9% chorych) – był to czynnik stratyfikacyjny i przedstawiono wyniki w podgrupach.

Populacja ITT, w której oceniano większość punktów końcowych, obejmowała 403 chorych (201 vs 202, ATEZO+KPE vs PBO+KPE). Część wyników oceniano w populacjach, dla których były dostępne adekwatne dla danego punktu końcowego wyniki: długość odpowiedzi w populacji chorych ze stwierdzoną odpowiedzią na leczenie (212 vs 130), czas do pogorszenia objawowego w populacji chorych z dostępnym wynikiem wyjściowym oceny w kwestionariuszach EORTC QLQ (m_1 ITT, brak danych na

temat liczebności populacji), zmianę od wartości wyjściowych w punktach końcowych zgłaszanych przez pacjentów w populacji chorych z dostępnym wynikiem oceny wyjściowej w kwestionariuszach EORTC QLQ i co najmniej jednym wynikiem oceny późniejszej (m_2 ITT, 124 vs 131). Bezpieczeństwo oceniano w populacji bezpieczeństwa, którą stanowili pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę danego leczenia (198 vs 196). W badaniu *IMpower133* jako równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe oceniano przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji. Wstępną ocenę OS i końcową PFS przeprowadzono przy medianie okresu obserwacji 13,9 miesiąca (data odcięcia danych – 24 kwietnia 2018 roku).

Skuteczność kliniczna

Przeżycie całkowite (OS). Przeżycie całkowite było znamienne dłuższe u chorych przyjmujących atezolizumab z chemioterapią w porównaniu do standardowej chemioterapii z placebo zarówno w grupie chorych bez przerzutów do mózgu: 12,6 vs 10,4 miesiąca (**HR = 0,68 [95% CI: 0,52; 0,89]**), jak i ogólnej: 12,3 (95% CI: 10,8; 15,9) vs 10,3 (95%CI: 9,3; 11,3) miesiąca: **HR = 0,70 (95% CI: 0,54; 0,91), p = 0,007**. Redukcja ryzyka zgonu w wyniku dodania atezolizumabu do chemioterapii karboplatyną i etopozydem, o 32% i o 30%, odpowiednio w subpopulacji chorych bez przerzutów do OUN i w populacji ITT, jest wynikiem istotnym klinicznie.

Roczne przeżycie całkowite. Odsetki chorych z rocznym przeżyciem wynosiły 51,7% w grupie ATEZO+KPE i 38,2% w grupie PBO+KPE.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Przeżycie wolne od progresji było istotnie dłuższe u chorych przyjmujących ATEZO+KPE w porównaniu do otrzymujących PBO+KPE – zarówno w podgrupie chorych bez przerzutów do mózgu (5,3 vs 4,3 miesiąca; **HR = 0,75 [95% CI: 0,60; 0,93]**) jak i w całej populacji ITT (5,2 [95% CI: 4,4; 5,6] vs 4,3 [95% CI: 4,2; 4,5] miesiąca; **HR = 0,77 [95% CI: 0,62; 0,96], p = 0,02**). Redukcja ryzyka zgonu lub progresji choroby w wyniku dodania atezolizumabu do chemioterapii karboplatyną i etopozydem, o 25% i o 23%, odpowiednio w subpopulacji chorych bez przerzutów do OUN i w populacji ITT, jest wynikiem istotnym klinicznie.

Półroczne i roczne przeżycie wolne od progresji choroby. Odsetek chorych z 6-miesięcznym PFS wynosił 30,9% (95% CI: 24,3%; 37,5%) w grupie interwencji i 22,4% (95% CI: 16,6%; 28,2%) w grupie kontrolnej. Odsetek chorych z jednorocznym przeżyciem wolnym od progresji choroby w grupie ATEZO+KPE wynosił 12,6% (95% CI: 7,9%; 17,4%), a w grupie PBO+KPE 5,4% (95% CI: 2,1%; 8,6%).

Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) i czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR). W badaniu nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w częstości uzyskiwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (w tym odpowiedzi całkowitej i częściowej), ani w odsetku chorych z chorobą stabilną i z progresją choroby, ATEZO+KPE vs PBO+KPE:

- obiektywna odpowiedź na leczenie: 60,2% vs 64,4%, RR = 0,94 (95% CI: 0,80; 1,09), p = 0,3898;
- odpowiedź całkowita: 2,5% vs 1,0%, RR = 2,51 (95% CI: 0,49; 12,80), p = 0,2674;
- odpowiedź częściowa: 57,7% vs 63,4%, RR = 0,91 (95% CI: 0,78; 1,07), p = 0,2466;
- choroba stabilna: 20,9% vs 21,3%, RR = RR = 0,98 (95% CI: 0,67; 1,43), p = 0,9232;
- progresja choroby: 10,9% vs 6,9%, RR = 1,58 (95% CI: 0,83; 3,00), p = 0,1624.

Odnotowano natomiast istotną statystycznie różnicę w odsetku pacjentów z odpowiedzią na leczenie trwającą w momencie odcięcia danych: 14,9% vs 5,4% (ATEZO+KPE vs PBO+KPE), **RR = 2,76 (95% CI: 1,20; 6,38), p = 0,0174; NNT = 11 (95% CI: 6; 49)**. Mediana czasu trwania odpowiedzi była liczbowo wyższa u pacjentów w grupie ATEZO w porównaniu do kontroli: 4,2 vs 3,9 miesiąca.

Jakość życia – wyniki oceniane przez pacjenta (PROs). Zmiany wyników w zakresie objawów były analizowane w grupie pacjentów z dostępnymi co najmniej 2 wynikami oceny, w tym oceną wyjściową (N = 124 vs N = 131, ATEZO+KPE vs PBO+KPE). Zmiany wyników od stanu wyjściowego po 12 tygodniach w przypadku większości objawów były liczbowo większe u grupy ATEZO+KPE w porównaniu do grupy PBO+KPE: ból kończyny górnej lub ramienia (-7,0 vs -2,5), ból w klatce piersiowej (-7,8 vs -4,1) i duszność (-6,5 vs -2,3). W przypadku kaszlu wyniki w porównywanych grupach były zbliżone (-14,8 vs -15,5). Czas do pogorszenia objawowego w odniesieniu do duszności wskazywał na wyższość ATEZO+KPE w porównaniu do PBO+KPE, jednak wynik ten nie był istotny statystycznie (HR = 0,75 [95% CI: 0,55; 1,02]). Ponadto wg autorów cytowanej pracy więcej pacjentów z grupy ATEZO+KPE niż z grupy PBO+KPE zgłaszało zmniejszenie objawów związanych z rakiem płuca po 12 tygodniach terapii. Poprawa funkcjonowania fizycznego od stanu wyjściowego u pacjentów w grupie ATEZO+KPE utrzymywała się do 51 tygodnia terapii, a klinicznie istotna poprawa jakości życia związanej ze zdrowiem utrzymywała się przez większość wizyt kontrolnych do 54 tygodnia. Zmiany w objawach związanych z leczeniem (biegunka, nudności/wymioty) były podobne w obu grupach.

Bezpieczeństwo

Ogółem, stwierdzono istotnie wyższe, o blisko 4%, ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek działania niepożądanego w grupie ATEZO+KPE (N = 198) w porównaniu do PBO+KPE (N = 196) (100% vs 96,4%, **RR = 1,04 [95% CI: 1,01; 1,07]**, **p = 0,0130**; **NNH = 28 [95% CI: 16; 124]**), nie stwierdzono jednak różnic w bezpieczeństwie analizując zdarzenia niepożądane o stopniu nasilenia 3 lub większym: 69,2% vs 69,4%, RR = 1,00 (95% CI: 0,87; 1,14), p = 0,9664.

Dla zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem różnice między grupami nie były statystycznie istotne zarówno dla zdarzeń stopnia ≥ 3 : 58,1% vs 57,7% (ATEZO+KPE vs PBO+KPE), RR = 1,01 (95% CI: 0,85; 1,19), p = 0,9315, jak i ogółem: 94,9% vs 92,3%, RR = 1,03 (95% CI: 0,98; 1,08), p = 0,2905. Najczęstsze wśród zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem były neutropenia (36,4% vs 34,7%, ATEZO+KPE vs PBO+KPE), niedokrwistość (38,9% vs 33,2%) i łysienie (34,8% vs 33,7%), a wśród zdarzeń niepożądanych o nasileniu stopnia 3 lub większym związanych z leczeniem neutropenia (23,2% vs 24,5%), spadek liczby neutrofilów (14,1% vs 16,8%) i niedokrwistość (14,1% vs 12,2%). Zgony związane z leczeniem wystąpiły u 3 (1,5%) pacjentów z grupy ATEZO+KPE i 3 (1,5%) z grupy PBO+KPE. Wśród zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (zarówno ogółem, jak i ≥ 3 stopnia) nie stwierdzono pomiędzy badanymi grupami żadnych istotnych statystycznie różnic w częstości.

Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane wystąpiły u 37,4% pacjentów z grupy ATEZO+KPE i u 34,7% chorych z grupy PBO+KPE (RR = 1,08 [95% CI: 0,83; 1,40], p = 0,5799), a przy uwzględnieniu jedynie tych związanych z leczeniem odsetki wynosiły 22,7% vs 18,9% (RR = 1,20 [95% CI: 0,82; 1,77], p = 0,3479). Najczęstszymi ciężkimi zdarzeniami niepożadanymi związanymi z leczeniem były: neutropenia (ATEZO+KPE vs PBO+KPE: 3,5% vs 4,1%), gorączka neutropeniczna (2% vs 4,6%) i małopłytkowość (2,5% vs 2,0%), a wśród tych o stopniu nasilenia ≥ 3 : neutropenia (ATEZO+KPE vs PBO+KPE, 3,5% vs 4,1%), obniżenie liczby neutrofilów (2,0% vs 4,6%) oraz małopłytkowość (2,5% vs 2,0%). Częstość poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem była podobna między grupami.

Częstość zdarzeń niepożądanych prowadzących do dyskontynuacji jakiegokolwiek składnika terapii była znamienne wyższa w grupie ATEZO+KPE niż w grupie PBO+KPE – 11,1% vs 3,1%, **RR = 3,63 (95% CI: 1,50; 8,76)**, **p = 0,0041**, **NNH = 13 (95% CI: 8; 33)**. Analogiczne porównania nie były istotne statystycznie, jeśli wzięto pod uwagę zaprzestanie leczenia tylko karboplatiną lub tylko etopozydem: odpowiednio 2,5% vs 0,5% (p = 0,1426) i 4,0% vs 1,0% (p = 0,0793).

Oceniano również częstość zdarzeń niepożądanych związanych z układem immunologicznym. Najczęstszym takim zdarzeniem w obu grupach była wysypka (ATEZO+KPE vs PBO+KPE, 18,7% vs 10,2%), która występowała znamienne częściej: **RR = 1,83 [95% CI: 1,10; 3,04], p = 0,0193, NNH = 12 (95% CI: 7; 63)**, podobnie jak niedoczynność tarczycy **RR = 24,75 [3,39; 180,86], p = 0,0016, NNH = 9 (95% CI: 6; 14)**. Wśród zdarzeń niepożądanych o stopniu nasilenia 3 lub wyższym związanych z układem odpornościowym nie stwierdzono istotnych różnic między grupami, najczęstsza była wysypka (2,0% vs 0,0%, ATEZO+KPE vs PBO+KPE).

Podobna między grupami była również częstość poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z ośrodkowym układem nerwowym u pacjentów, u których zastosowano profilaktyczne napromienianie mózgu (najczęstsze było zmęczenie [52,2% vs 42,9%, ATEZO+KPE vs PBO+KPE]).

Atezolizumab z etopozydem i karboplatiną versus etopozyd i cisplatyna – porównanie pośrednie

Z uwagi na brak badań porównujących bezpośrednio schemat leczenia zawierający atezolizumab (ATEZO+KPE) ze schematem chemioterapii opartej na skojarzeniu cisplatyny z etopozydem (CPE), konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator. Zastosowano metodę Buchera. Odnaleziono 3 próby z randomizacją, w których KPE porównywano z ATEZO+KPE (*IMpower133*) lub CPE (*HECOG, JCOG 9702*).

Obecnie w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym zalecane jest połączenie pochodnych platyny z etopozydem, schematy karboplatyna/etopozyd oraz cisplatyna/etopozyd uznawane są za podobnie skuteczne, z lepszym profilem bezpieczeństwa w szczególności u chorych z zaburzeniami czynności nerek w przypadku schematu karboplatyna/etopozyd (*Rossi 2012, Hotta 2004*). W polskiej praktyce klinicznej zaleca się stosowanie cisplatyny skojarzonej z etopozydem, przy czym chorzy nie mogący otrzymać cisplatyny lub słabo tolerujący ten lek (najczęściej chorzy z chorobami nerek) otrzymują skojarzenie karboplatyny z etopozydem (*APD Tecentriq 2019*). Odnalezione badania pierwotne z randomizacją (*HECOG, JCOG 9702*) oraz badanie obserwacyjne *Karam 2015* wskazują na brak różnic w skuteczności terapii cisplatyną/etopozydem i terapii karboplatiną/etopozydem. Brak różnic obu tych schematów w populacji DRP potwierdza również opracowanie *Rossi 2012*, które wskazuje na brak różnic w skuteczności karboplatyny/cisplatyny skojarzonych z etopozydem. Niemniej jednak, w celu porównania atezolizumabu skojarzonego z karboplatiną i etopozydem z cisplatyną i eto-

pozydem (a więc schematem również stosowanym w polskich warunkach), przeprowadzono dodatkowo porównanie pośrednie.

Wszystkie trzy badania włączone do porównania pośredniego były wielośrodkowymi próbami klinicznymi z randomizacją, ale procedurę zaślepienia zastosowano tylko w jednym z nich – próbie *IMpower133*. Badania były stosunkowo dużymi próbami: 403 chorych uwzględniono w ramach próby *IMpower133*, 143 chorych w ramach badania *HECOG* oraz 220 chorych w ramach badania *JCOG 9702*. Dodatkowo, wykorzystano dane z przeglądu *Rossi 2012*, które prezentowało wyniki nieopublikowane w głównych publikacjach do wspomnianych badań (autorzy przeglądu przeprowadzili własne obliczenia na podstawie danych dla poszczególnych pacjentów dostarczonych przez autorów publikacji), takie jak HR dla PFS oraz OS. W porównaniu pośrednim uwzględniono wyniki metaanalizy badań *HECOG* oraz *JCOG 9702*, przy czym dane wykorzystane do obliczeń dla badania *HECOG* dotyczyły całej ocenianej populacji tego badania, a więc również pacjentów z ograniczoną postacią choroby (stanowili oni 57,3% całkowitej populacji) – wpływ usunięcia tego badania z obliczeń na obserwowany wynik przetestowano w dodatkowej analizie wrażliwości. W ocenie odpowiedzi na leczenie w badaniu *HECOG* dostępne były wyniki dla subpopulacji chorych z postacią rozległą choroby (ogółem 61 pacjentów; 43% próby) – wyniki te zostały wykorzystane w analizie dotyczącej wspomnianego punktu końcowego.

Kryteria selekcji chorych do analizowanych prób klinicznych w większości były spójne – uwzględniono w nich chorych z drobnokomórkowym rakiem płuca nie leczonym wcześniej systemowo. Niewielkie różnice odnotowano w przypadku kryteriów dotyczących stopnia sprawności uwzględnianych pacjentów – w próbie *IMpower133* wymagano, by chorzy mieli dobry stopień sprawności (0 lub 1 według ECOG), podczas gdy w pozostałych dwóch próbach dozwolono włączenie pacjentów o większym upośledzeniu sprawności (ocena 2 lub 3) – stanowili oni 26,4% populacji w badaniu *JCOG 2702*, a w badaniu *HECOG* 23,1% populacji według publikacji *Skarlos 1994* i 21,7% według publikacji *Kosmidis 1994*. Stwierdzono także różnice w kryteriach odnośnie wieku – nie były one precyzowane w zakresie górnej granicy w próbie *IMpower133*, w badaniu *HECOG* uwzględniono chorych poniżej 75 roku życia, natomiast w trzecim badaniu, *JCOG 9702*, uwzględniono chorych starszych, w wieku 70 lat lub więcej.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie całkowite (OS). Porównanie pośrednie wskazywało na istotny wynik, gdy po stronie badania *IMpower133* wykorzystano dane dla pacjentów bez przerzutów do OUN – HR = 0,66 (95% CI: 0,47; 0,94). Również, gdy po stronie próby *IMpower133* wykorzystano dane dla całej populacji badania, wy-

nik wskazywał na istotnie mniejsze ryzyko zgonu pacjenta w przypadku zastosowania schematu ATEZO+KPE w porównaniu do CPE: **HR = 0,68 (95% CI: 0,48; 0,96)**. Redukcja ryzyka zgonu w wyniku zastosowania atezolizumabu z karboplatiną i etopozydem, zamiast cisplatyny z etopozydem, o >30%, jest wynikiem istotnym klinicznie.

W analizie wrażliwości nie odnotowano jednak istotnych różnic pomiędzy skojarzeniem ATEZO+KPE a skojarzeniem CPE, choć wyniki były podobne liczbowo i znajdowały się na granicy istotności statystycznej: HR = 0,69 (95% CI: 0,47; 1,01) w wariancie dla populacji bez przerzutów do OUN oraz HR = 0,71 (95% CI: 0,48; 1,03) w wariancie uwzględniającym całą populację badania *IMpower133*.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). W analizie głównej wyniki porównania pośredniego wskazywały na istotne zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu w danym czasie u chorych otrzymujących terapię ATEZO+KPE w porównaniu do chorych leczonych skojarzeniem CPE: **HR = 0,70 (95% CI: 0,52; 0,95)** w wariancie obliczeń wykorzystującym dane z badania *IMpower133* dla podgrupy chorych bez przerzutów do OUN, oraz **HR = 0,72 (95% CI: 0,53; 0,98)** w wariancie uwzględniającym wszystkich chorych z badania *IMpower133*. Redukcja ryzyka zgonu lub progresji choroby w wyniku zastosowania atezolizumabu z karboplatiną i etopozydem, zamiast cisplatyny z etopozydem, o około 30%, jest wynikiem istotnym klinicznie.

Wyniki analizy wrażliwości potwierdziły wyniki analizy głównej: ryzyko progresji lub zgonu w danym czasie było istotnie mniejsze dla chorych otrzymujących ATEZO+KPE w porównaniu do chorych leczonych CPE: **HR = 0,67 (95% CI: 0,47; 0,94)** w wariancie z podgrupą chorych bez przerzutów do OUN, oraz **HR = 0,69 (95% CI: 0,49; 0,97)** w wariancie ze wszystkimi chorymi biorącymi udział w badaniu *IMpower133*.

Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR). Zarówno badanie *IMpower133*, jak również metaanaliza badań *HECOG* i *JCOG 9702* nie wykazały istotnych różnic dla przeprowadzonych porównań w prawdopodobieństwie uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie, odpowiednio: RB = 0,94 (95% CI: 0,80; 1,09) (ATEZO+KPE vs KPE) i RB = 0,96 (95% CI: 0,83; 1,12) (CPE vs KPE). Porównanie pośrednie również nie wykazało istotnych statystycznie różnic w porównaniu ATEZO+KPE vs CPE: RB = 0,97 (95% CI: 0,78; 1,21).

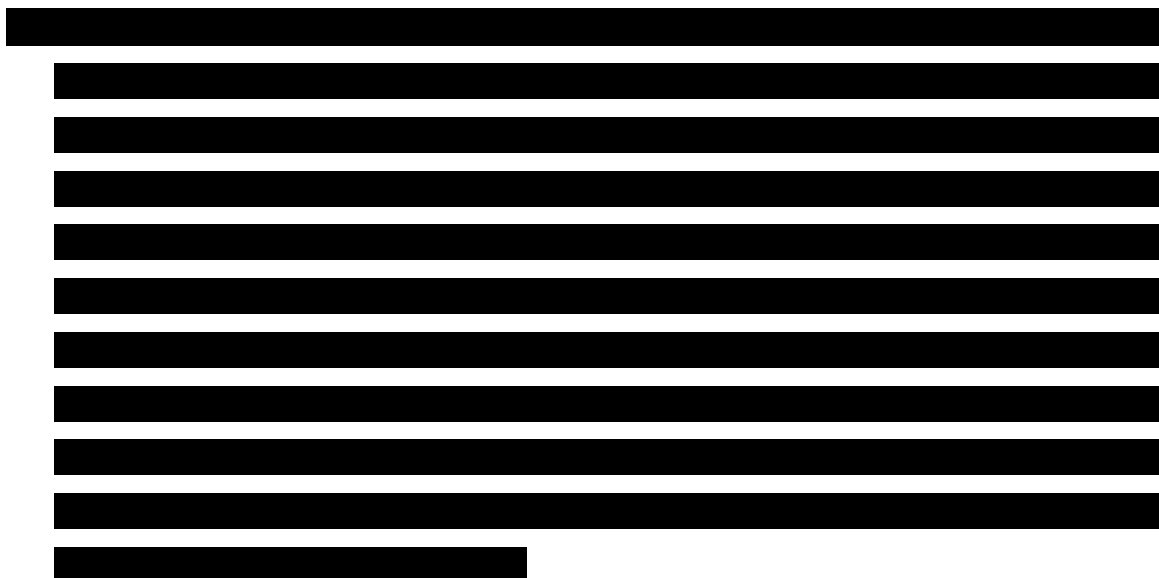
Bezpieczeństwo

Wśród uwzględnionych w metaanalizie zdarzeń niepożądanych, jedynym o znamiennej wyższej częstości przy leczeniu ATEZO+KPE vs CPE była małopłytkowość: **RR = 2,27 (95% CI: 1,36; 3,79), NNH = 3 (95% CI: 2;3)** w przypadku analizy częstości zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia i **RR = 4,78 (95% CI: 2,16: 10,56), NNH = 3 (95% CI: 2; 4)** w przypadku analizy częstości zdarzeń o stopniu nasilenia 3 lub wyższym. Wyniki dla pozostałych zdarzeń niepożądanych były nieistotne statystycznie zarówno w analizie zdarzeń o dowolnym stopniu nasilenia, jak i w analizie tych o stopniu nasilenia ≥ 3 .

11 Ograniczenia

Ograniczenia dostępnych danych:

- Odnaleziono tylko jedno badanie z randomizacją (*IMpower133*) oceniające atezolizumab w połączeniu z chemioterapią w analizowanej populacji chorych w porównaniu do samej chemioterapii, badanie było jednak wiarygodne, stosunkowo duże i prowadzono je w wystarczającym okresie obserwacji, by móc wykazać różnice między badanymi interwencjami z odpowiednią mocą statystyczną, przede wszystkim w zakresie poprawy przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby, stanowiących pierwszorzędowe punkty końcowe, będące również podstawowym celem leczenia przeciwnowotworowego.



- W badaniu *IMpower133* możliwa była kontynuacja leczenia pomimo progresji choroby, jeśli spełnione były określone kryteria dotyczące odnoszenia przez pacjenta korzyści klinicznej, a w proponowanym programie lekowym po progresji choroby nie przewidziano takiej możliwości. Nie podano informacji, jaki odsetek pacjentów kontynuował badaną terapię po progresji choroby. Należy zaznaczyć, że dopuszczenie możliwości kontynuacji leczenia po progresji stwierdzanej wg kryteriów RECIST stanowi standard w protokołach badań klinicznych oceniających innowacyjne immunoterapie. Między innymi taką możliwość mieli pacjenci zakwalifikowani do badań z randomizacją oceniających immunoterapie obecnie refundowane w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca: atezolizumab (badania *OAK* i *POPLAR*; *Fehrenbacher 2016*, *Rittmayer 2017*) i niwolumab (badania *CheckMate 017* i *CheckMate 057*; *Brahmer 2015*, *Borghaei 2015*), a w badaniu oceniającym pembrolizumab decyzja o zakończeniu leczenia ba-

zowała na kryteriach zmodyfikowanych (irRC) (Keynote-010; Herbst 2016). Mimo to, w przypadku każdego z wymienionych leków, terapia w ramach programu leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca jest prowadzona do wystąpienia progresji choroby wg RECIST 1.1 (*Program NDRP 2019*).

- Niektóre wyniki z badania *IMpower133* założone w protokole nie zostały do tej pory opublikowane. Dotyczą one jednak punktów końcowych określanych przez autorów jako eksploracyjne oraz badań farmakokinetyki leków i obecności przeciwciał przeciwko atezolizumabowi, co ma niewielkie znaczenie dla przeprowadzanej analizy.
- Odnalezione badanie z randomizacją oceniało ATEZO dodany do chemioterapii karboplatiną i etopozydem *versus* karboplatyna z etopozydem. Nie odnaleziono badań umożliwiających bezpośrednio porównanie z cisplatiną i etopozydem. Dostępne badania pierwotne i wtórne porównujące cisplatinę/etopozyd z karboplatiną/etopozydem wskazują na brak różnic w skuteczności tych schematów (*HECOG, JCOG 9702, Karam 2015, Rossi 2012*). Dodatkowo wykonano jednak formalne porównanie pośrednie z atezolizumabem przez wspólny komparator.\

Ograniczenia przeprowadzonej analizy (odnoszące się głównie do ograniczeń porównania pośredniego ATEZO+KPE vs CPE):

- W badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim (*HECOG, JCOG 9702*) nie przedstawiano szczegółowych wyników (wartości hazardów względnych) oceny przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby, w związku z czym konieczne było użycie danych z trzeciego źródła – przeglądu systematycznego *Rossi 2012*; w badaniu tym autorzy wykonali obliczenia na podstawie danych dla pojedynczych pacjentów, dostarczone przez autorów ocenianych badań klinicznych; oparta na przeglądzie systematycznym metaanaliza indywidualnych danych pacjentów stanowi najbardziej wiarygodną postać metaanalizy wg *Cochrane Collaboration (Higgins 2017)*, zatem pozyskanie dodatkowych wartości z tego źródła nie obniża wiarygodności obliczeń przeprowadzonych w ramach porównania pośredniego.
- W porównaniu pośrednim uwzględniono wyniki metaanalizy badań *HECOG* oraz *JCOG 9702*, przy czym dane wykorzystane do obliczeń dla badania *HECOG* dotyczyły całej ocenianej populacji tego badania, a więc również pacjentów z ograniczoną postacią choroby (stanowili oni 57,3% całkowitej populacji chorych); wpływ usunięcia tego badania z obliczeń na obserwowany wynik przetestowano w jednym z wariantów analizy wrażliwości – usunięcie badania *HECOG* nie wpłynęło na wnioski z porównania pośredniego, wartości HR były zbliżone do obli-

czonych w analizie głównej dla OS (0,66 vs 0,69 dla populacji bez przerzutów do OUN, odpowiednio w analizie głównej i analizie wrażliwości), jak i dla PFS (0,70 vs 0,67 dla populacji bez przerzutów do OUN, odpowiednio w analizie głównej i analizie wrażliwości) natomiast, w związku ze zmniejszeniem liczby pacjentów, obniżeniu uległa moc statystyczna, co wpłynęło na poszerzenie 95% CI (95% CI dla OS w omawianym wariancie analizy wrażliwości zawierała wartość 1).

- W badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim (*HECOG*, *JCOG 9702*) uwzględniano także pacjentów ze stanem sprawności ocenionym na >1, a do badania *IMpower133* kwalifikowani byli tylko pacjenci ze stanem sprawności 0 lub 1 według ECOG. Pacjenci z oceną stanu sprawności >1 stanowili 26,4% populacji w badaniu *JCOG 2702*, a w badaniu *HECOG* 23,1% populacji według publikacji *Skarlos 1994* lub 21,7% według publikacji *Kosmidis 1994*. Ponadto w porównaniu pośrednim wykorzystywano parametry względne z tych badań źródłowych, w których w obie oceniane grupy były równo obciążone tym ograniczeniem, a ocena względna je znosiła.
- W badaniu *JCOG 9702* większość chorych była w wieku 70 lat lub więcej (91,8% całkowitej populacji, pozostali pacjenci mieli mniej niż 70 lat i stan sprawności 3 według ECOG), czyli była to populacja przeciętnie starsza w porównaniu do pozostałych prób włączonych do porównania pośredniego (badanie *HECOG* – pacjenci musieli mieć mniej niż 75 lat, badanie *IMpower133* - pacjenci od 18 roku życia, bez górnej granicy wieku). Mediana wieku w grupach w tym badaniu była liczbowo wyższa (74 [zakres: 56-86] vs 73,5 [zakres: 55-85] lata), niż w pozostałych badaniach (*IMpower133*: 64 [zakres: 28-90] vs 64 [zakres: 26-97] lata, *HECOG*: 60 [zakres: 34-78] vs 60 [zakres: 36-76] lat). Natomiast w porównaniu pośrednim wykorzystywano parametry względne z tych badań źródłowych, w których w obie oceniane grupy były równo obciążone tym ograniczeniem, a ocena względna je znosiła.

Ogółem ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków w analizie klinicznej oceniono jako niskie.

12 Dyskusja

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym w Polsce pod względem zachorowań, a także nowotworem najczęściej prowadzącym do zgonu (*KRN 2019*). Postać drobnokomórkowa (DRP) jest stosunkowo rzadką postacią raka płuca (około 15% wszystkich przypadków raka płuca diagnozowanych rocznie), która wykazuje silny związek z paleniem tytoniu. Histologicznie jest nowotworem zbudowanym z drobnych komórek o charakterystycznych jądrach i charakteryzuje się bardzo agresywnym przebiegiem klinicznym, z częstymi przerzutami odległymi i szacuje się, że mniej niż 10% chorych diagnozowanych w stadium rozległym pozostaje przy życiu po dwóch latach od diagnozy (*KRN 2019, APD Tecentriq 2019*).

Opcje leczenia są ograniczone i zalecaną w Polsce podstawową metodą leczenia jest chemioterapia i radioterapia (w zależności od stopnia zaawansowania choroby i możliwości zastosowania obu tych metod leczenia), dostosowywane indywidualnie do pacjenta. Obecnie stosowanym i refundowanym schematem chemioterapii jest cisplatyna stosowana razem z etopozydem – w przypadku współistniejących zaburzeń czynności nerek zaleca się zastosowanie karboplatyny (cechującej się lepszym profilem bezpieczeństwa w tym zakresie) zamiast cisplatyny. Ten schemat postępowania nie zmieniał się od dwóch dekad, gdyż w tym czasie nie odnotowano żadnego postępu terapeutycznego w tej jednostce chorobowej. Istnieje zatem niezaspokojona potrzeba kliniczna udostępnienia chorym na DRP nowych opcji leczenia, które pozwolą na wydłużenie ich życia, w tym czasu do progresji nowotworu, nieodłącznie związanej z nasileniem uciążliwych objawów choroby. Jednocześnie nowe opcje terapii nie mogą być związane z przekroczeniem akceptowalnego dla chorego poziomu toksyczności i uciążliwości związanej z leczeniem.

W celu odpowiedzi na tę niezaspokojoną potrzebę planowane jest wprowadzenie nowego programu lekowego, w ramach którego pacjentom z DRP zostanie udostępniony nowy lek – atezolizumab. Jest to humanizowane przeciwciało monoklonalne z klasy immunoglobulin I_g, skierowane bezpośrednio przeciwko ligandowi receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1). W ramach programu planowane jest stosowanie immunoterapii w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatynie i etopozydzie u dorosłych pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w stadium choroby rozległej (ang. *extensive stage* [REDACTED]) (*APD Tecentriq 2019*).

Wykonana analiza kliniczna miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania atezolizumabu w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w populacji pacjentów z DRP w stadium rozległym, zdefiniowanej szczegółowo zgodnie z kryteriami programu lekowego. Zaplanowano porównanie ze schematami chemioterapii stosowanymi i refundowanymi obecnie w Polsce: skojarzeniem cisplatyny z etopozydem oraz karboplatyny z etopozydem. Wyszukiwanie przeprowadzono w trzech dużych bazach danych informacji medycznych (Pubmed, Embase oraz Cochrane), wykorzystując strategię dostosowaną do analizowanego pytania klinicznego.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano jedno badanie kliniczne – podwójnie zaślepioną próbę RCT III fazy *IMpower133*, w której porównano atezolizumab skojarzony z karboplatiną i etopozydem z samą chemioterapią karboplatyna + etopozyd. W próbie uwzględniono populację chorych z DRP bez względu na obecność przerzutów do OUN, jednak wyniki dla OS oraz PFS przedstawiono również w podgrupie chorych bez przerzutów do OUN, a więc w pełni odpowiadającej docelowej populacji wnioskowanego programu lekowego. Obecność przerzutów do OUN była czynnikiem stratyfikacyjnym, dzięki czemu wyniki analiz przeprowadzonych dla podgrupy bez przerzutów do OUN są w pełni wiarygodne. Ponadto uwzględnienie w analizach ITT niewielkiej subpopulacji z przerzutami do OUN (9% próby) jest, ze względu na gorsze wyniki leczenia w tej podgrupie, podejściem konserwatywnym w odniesieniu do oceny skuteczności wnioskowanej interwencji. Obserwacja w badaniu *IMpower133* jest nadal prowadzona, ale wyniki końcowej oceny PFS oraz analizy *interim* dla OS (wykonane z datą odcięcia danych 24 kwietnia 2018 roku) zostały już opublikowane w pracy *Horn 2018*. Dodanie atezolizumabu do standardowej terapii karboplatiną i etopozydem skutkowało istotnym statystycznie i klinicznie wydłużeniem OS (redukcja ryzyka zgonu o 30%, mediana OS dłuższa o 2 miesiące w porównaniu do kontroli, przy rocznym przeżyciu o 13 punktów procentowych wyższym niż w kontroli) oraz PFS (redukcja ryzyka zgonu o 23%, mediana dłuższa o 1 miesiąc w porównaniu do kontroli, z odsetkiem chorych bez progresji lub zgonu po 12 miesiącach wyższym o około 7 punktów procentowych wobec kontroli). Obserwowana korzyść w zakresie OS oraz PFS była również obserwowana w przeprowadzonych analizach w założonych podgrupach, w tym w podgrupie chorych bez przerzutów do OUN, czyli w populacji zgodnej z wnioskowanym programem lekowym. W badaniu nie stwierdzono istotnych różnic między grupami w odsetku pacjentów uzyskujących obiektywną odpowiedź na leczenie, niemniej istotnie więcej pacjentów po stronie atezolizumabu miało trwającą odpowiedź na leczenie w momencie odcięcia danych, w porównaniu do pacjentów w grupie kontrolnej.

W ocenie istotności klinicznej uzyskanych wyników przyjęto, że redukcja ryzyka o powyżej 20%, w zakresie znaczącego klinicznie punktu końcowego, związanego z celem terapii (takiego jak OS i PFS), w leczeniu bardzo źle rokującego nowotworu złośliwego, jakim jest DRP, stanowi wynik klinicznie istotny. Jak wskazano powyżej, zastosowanie w docelowym wskazaniu atezolizumabu z karboplatiną i etopozydem skutkuje nawet 30-procentową redukcją ryzyka zgonu i ponad 20-procentową redukcją ryzyka zgonu lub progresji choroby. Dla porównania, stosowanie atezolizumabu w monoterapii w drugiej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca daje zbliżoną redukcję OS (28%, względem standardowego leczenia docetakselem), przy braku redukcji ryzyka zgonu lub progresji (AOTMIT ZLC 16/2018) – we wspomnianym wskazaniu atezolizumab został objęty refundacją w całej wnioskowanej populacji, co potwierdza, że wykazana korzyść została uznana przez Ministra Zdrowia za klinicznie istotną, przekładającą się na znaczącą poprawę jakości opieki nad pacjentami.

Profil bezpieczeństwa terapii skojarzonej atezolizumabem z chemioterapią karboplatiną i etopozydem był zgodny z oczekiwaniami, tzn. odpowiadał znanemu profilowi działań niepożądanych poszczególnych składowych stosowanego schematu terapeutycznego. Znanym ryzykiem związanym ze stosowaniem leków z grupy inhibitorów punktów kontrolnych, wynikającym z mechanizmu działania leków tej klasy, jest możliwość wystąpienia niepożądanych reakcji o podłożu immunologicznym (w badaniu *IMpower133* istotnie częściej u chorych leczonych atezolizumabem występowały m.in. niedoczynność tarczycy i zapalenie wątroby). Ogólna częstość zdarzeń niepożądanych (bez względu na nasilenie) wśród leczonych atezolizumabem była wyższa, a leczenie przerywano nieco częściej, niż w grupie kontrolnej. Dodanie inhibitora PD-L1 do leków cytotoksycznych nie spowodowało jednak zwiększonego narażenia pacjentów na ciężkie ani poważne (w 3. i wyższym stopniu nasilenia) zdarzenia niepożądane, z wyjątkiem zwiększonego ryzyka małopłytkowości w 3. i wyższym stopniu nasilenia w porównaniu ze schematem cisplatyna + etopozyd.

Wyniki przeprowadzonej w badaniu *IMpower133* oceny jakości życia (ocena pacjentów w kwestionariuszach EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-LC13) nie wskazują, żeby zwiększenie skuteczności leczenia związane z dodaniem atezolizumabu do chemioterapii karboplatiną i etopozydem było związane z nieakceptowalnym zwiększeniem uciążliwości terapii dla pacjentów. Dodatkowo wyniki oceny QoL sugerują korzystny wpływ atezolizumabu na ograniczenie dolegliwości ze strony objawów nowotworu płuca, w szczególności zmniejszenia ryzyka pogorszenia duszności. Uzyskane wyniki są więc spójne z pozytywną oceną stosunku korzyści do ryzyka wynikającą z analiz obiektywnych punktów końcowych skuteczności i bezpieczeństwa, jakkolwiek ograniczeniem oceny QoL jest przeprowadzenie jej

w zmniejszonej liczebnej populacji (nie dla wszystkich pacjentów dostępne były wyniki pomiarów początkowych i końcowych), i co za tym idzie – ograniczona możliwość wnioskowania statystycznego.

Badanie *IMpower133* jest poprawnie zaprojektowaną, stosunkowo dużą próbą kliniczną, o niskim ryzyku błędu systematycznego – jednak obecnie jest jedynym opublikowanym badaniem oceniającym atezolizumab skojarzony z karboplatiną i etopozydem w populacji chorych z DPR, co w pewnym stopniu utrudnia szerszą ocenę efektywności tego skojarzenia. W szczególności, nie przeprowadzono badania bezpośredniego porównującego atezolizumab skojarzony z karboplatiną i etopozydem ze schematem chemioterapii opartym na cisplatinie i etopozydzie, a więc schematem również stosowanym obecnie w Polsce. Zaznaczyć należy, że obecnie schematy karboplatyna/etopozyd oraz cisplatiną/etopozyd uznawane są za podobnie skuteczne, z lepszym profilem bezpieczeństwa w szczególności u chorych z zaburzeniami czynności nerek w przypadku schematu karboplatyna/etopozyd, na co wskazuje również obecna praktyka kliniczna w Polsce, gdzie możliwe jest zastosowanie karboplatyny u chorych z przeciwwskazaniami do terapii cisplatiną (*APD Tecentriq 2019*). Odnalezione badania z randomizacją (*HECOG, JCOG 9702*) wskazują na brak różnic w skuteczności pomiędzy schematem chemioterapii cisplatiną/etopozyd *versus* karboplatyna/etopozyd i wnioski te potwierdzono również w obserwacyjnym badaniu *Karam 2015*. Ponadto przegląd systematyczny z metaanalizą indywidualnych danych pacjentów (rodzaj badania stanowiący najbardziej wiarygodny dowód naukowy wg *Cochrane Collaboration; Higgins 2017*), w którym oceniano te dwa schematy leczenia jako terapię pierwszej linii u chorych z drobnokomórkowym rakiem płuc (*Rossi 2012*) nie wykazał istotnych różnic w skuteczności schematów chemioterapii opartych na cisplatinie względem opartych na karboplatinie (odnotowano natomiast różnice w profilu działań niepożądanych – hematologiczne zdarzenia niepożądane obserwowano częściej w schematach opartych na karboplatinie, natomiast niehematologiczne – w schematach z cisplatiną). Zatem przedstawione porównanie bezpośrednie ATEZO+KPE vs KPE powinno być wystarczające do oceny skuteczności klinicznej wnioskowanego leczenia. Niemniej, uzupełniająco przeprowadzono również formalne porównanie pośrednie ATEZO+KPE vs CPE.

W celu porównania atezolizumabu skojarzonego z karboplatiną i etopozydem ze schematem opartym na cisplatinie/etopozydzie, opracowano strategię pozwalającą ocenić możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego tych dwóch terapii przez wspólny komparator – karboplatinę skojarzoną z etopozydem. Podjęto także próbę szerszego porównania pośredniego przez dodatkowe węzły, nie odnaleziono jednak prób klinicznych to umożliwiających (wyniki wyszukiwania w załączniku). Odnaleziono dwa badania z randomizacją – próbę prowadzoną przez *Hellenic Cooperative Oncology Group*

(*HECOG*) oraz japońską próbę *JCOG 9702*, które porównywały schematy oparte na karboplatynie lub cisplatynie w populacji chorych z DRP. Zidentyfikowano szereg ograniczeń, które zmniejszały wiarygodność porównania pośredniego z wykorzystaniem tych prób, wynikające głównie z różnic w populacjach tych badań (np. brak osobnych wyników w podgrupie chorych z rozległą postacią choroby w przypadku niektórych punktów końcowych w badaniu *HECOG* lub uwzględnienie jedynie pacjentów ≥ 70 roku życia w próbie *JCOG 9702*), ponadto dane dla niektórych punktów końcowych nie prezentowano parametrów potrzebnych do przeprowadzenia obliczeń (HR dla PFS oraz OS) i konieczne było zaczerpnięcie ich wartości z przeglądu *Rossi 2012*, gdzie były szacowane na użytek prowadzonej metaanalizy na podstawie danych z poziomu pacjentów. Przy omówionych ograniczeniach, porównanie pośrednie z cisplatyną/etopozydem dało bardzo zbliżone wyniki do tych obserwowanych w badaniu *IMpower133* dla porównania z karboplatyną/etopozydem, potwierdzając skuteczność leczenia i akceptowalny profil bezpieczeństwa terapii.

Terapia oparta na platynie z etopozydem była standardową metodą leczenia pierwszej linii pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca i w ciągu ostatnich dwudziestu lat nie obserwowano dużego postępu w tym zakresie – pomimo stosunkowo dobrej odpowiedzi na leczenie, przeżycie pozostawało na niskim poziomie, z medianą około 10 miesięcy (*Horn 2018*). Zastosowanie inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych wraz z chemioterapią może w końcu przynieść oczekiwaną poprawę wyników terapii, przy czym atezolizumab, przeciwciało skierowane przeciwko PD-L1, jest szczególnie obiecującym lekiem – ogółem, komórki nowotworowe DRP hamują przeciwnowotworową aktywność limfocytów T1 poprzez wysoką ekspresję PD-L1, więc blokowanie tej cząsteczki przywraca antynowotworową aktywność limfocytów T; jednocześnie, co istotne ze względów praktycznych – stosowanie atezolizumabu u chorych na DRP nie wymaga oceny ekspresji PD-L1 u chorych kwalifikowanych do leczenia. Uwzględnienie atezolizumabu w programie leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca wprowadzi więc innowacyjną, skuteczniejszą metodę terapii, poszerzając możliwość działania lekarzy w zakresie poprawy sytuacji tej bardzo trudnej w leczeniu grupy pacjentów.

13 Wnioski końcowe

Drobnokomórkowy rak płuca jest stosunkowo rzadką postacią tego najczęstszego nowotworu złośliwego, ale charakteryzującą się bardzo agresywnym przebiegiem klinicznym i złym rokowaniem. Z uwagi na wieloletnie niepowodzenia w poszukiwaniu skuteczniejszych opcji terapeutycznych możliwość leczenia była do niedawna ograniczona do klasycznej chemioterapii. Atezolizumab (produkt leczniczy Tecentriq) jest przedstawicielem nowej grupy leków, zwanych inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych (z ang. *checkpoints inhibitors*) i pierwszym dopuszczonym do obrotu przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko ligandowi receptorów programowanej śmierci komórki (PD-L1, z ang. *programmed death-ligand 1*). Atezolizumab, stosowany w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem, stanowi pierwszą immunoterapię dopuszczoną do stosowania w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca, co zmienia dotychczasowe wytyczne klinicznie i stanowi oczekiwany od lat postęp terapeutyczny.

Porównawcza ocena efektywności klinicznej, przeprowadzona metodą przeglądu systematycznego wykazała, że zastosowanie atezolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią karboplatiną i etopozydem w pierwszej linii leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca w stadium choroby rozległej pozwala na istotne statystycznie i klinicznie wydłużenie przeżycia całkowitego i przeżycia bez progresji, w porównaniu do standardowej chemioterapii dwulekowej cisplatyna + etopozyd lub karboplatyna + etopozyd. [REDACTED]

Co istotne, znacząca korzyść zdrowotna, wynikająca z dodania atezolizumabu do dotychczas stosowanej chemioterapii, jest uzyskiwana przy braku zwiększonego ryzyka ciężkich działań niepożądanych, jak również niepożądanych reakcji w 3. lub wyższym stopniu nasilenia oraz przy co najmniej nie pogorszonej jakości życia pacjentów.

Z uwagi na bardzo agresywny przebieg kliniczny, złe rokowanie, ograniczone opcje terapeutyczne i wieloletni brak postępów w terapii, drobnokomórkowy rak płuca w stadium rozległym stanowi obszar istotnych, niezaspokojonych potrzeb zdrowotnych. Objęcie wspomnianych pacjentów nowoczesnym leczeniem, umożliwiającym wydłużenie całkowitego przeżycia i przeżycia bez progresji, przy akceptowalnym profilu działań niepożądanych, będzie stanowić znaczący postęp w opiece nad pacjentami z tym trudnym do leczenia nowotworem.

14 Załączniki

14.1 Opis dodatkowego wyszukiwania (ocena możliwości porównania pośredniego)

14.1.1 Kryteria włączenia i wykluczenia badań klinicznych w dodatkowym wyszukiwaniu

W celu oceny możliwości wykonania szerszego porównania pośredniego karboplatyny i etopozydu z cisplatiną z etopozydem, przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie według kryteriów podsumowanych w tabeli poniżej.

Tabela 42. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	<ul style="list-style-type: none"> chorzy na drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym, którzy dotychczas nie otrzymywali leczenia systemowego z powodu choroby rozległej 	<ul style="list-style-type: none"> rak płuca inny niż drobnokomórkowy pacjenci wcześniej stosujący leczenie systemowe z powodu choroby rozległej dopuszczano badania prowadzone w populacji w stadium ograniczonym i rozległym, pod warunkiem wyróżnienia wyników w stadium rozległym
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	<ul style="list-style-type: none"> chemioterapia standardowa w schematach: <ul style="list-style-type: none"> – karboplatyna + etopozyd – cisplatiną + etopozyd 	<ul style="list-style-type: none"> inne schematy chemioterapii
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	<ul style="list-style-type: none"> dowolny komparator (nie definiowano) 	<ul style="list-style-type: none"> nie definiowano
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ocena skuteczności klinicznej: <ul style="list-style-type: none"> – OS – PFS – odpowiedź na leczenie (ORR) – jakość życia bezpieczeństwo 	<ul style="list-style-type: none"> Inne niż uwzględniane punkty końcowe
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	<ul style="list-style-type: none"> Badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną 	<ul style="list-style-type: none"> Badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i>, serie przypadków, analizy ekonomiczne Badania bez randomizacji Abstrakty doniesień konferencyjnych

Wyszukiwanie miało na celu (i) weryfikację głównej strategii wyszukiwania, w której istniała możliwość identyfikacji badań porównujących bezpośrednio skojarzenie karboplatyny i etopozydu ze skojarzeniem cisplatiną + etopozyd, a przez to umożliwiając porównanie atezolizumabu skojarzonego z karbo-

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatyną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym

platyną i etopozydem do chemioterapii cisplatyna + etopozyd przez wspólny komparator (karboplatynę w skojarzeniu z etopozydem), a przede wszystkim (ii) ocenę możliwości poszerzenia tego porównania o kolejne węzły (przez inne wspólne komparatory potencjalnie umożliwiające porównanie karboplatyny i etopozydu z cisplatyną i etopozydem).

Ogółem, poszukiwano badań z randomizacją, gdzie jedno z ramion stanowiła chemioterapia karboplatyna + etopozyd lub chemioterapia cisplatyna + etopozyd, prezentujące wyniki oceny OS, PFS, obiektywnej odpowiedzi na leczenie, jakości życia lub bezpieczeństwa, w docelowej populacji chorych na DRP w stadium rozległym, nieotrzymujący wcześniej leczenia systemowego.

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

14.1.2 Strategia wyszukiwania wraz z liczbą trafień

Tabela 43. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych oraz liczba trafień w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	Small Cell Lung Cancer[all]	95534
2	SCLC[all]	7406
3	(#1 OR #2)	95872
4	cisplatin[all]	72704
5	carboplatin[all]	16929
6	platinum[all]	43988
7	(#4 OR #5 OR #6)	113880
8	etoposide[all]	24811
9	(#3 AND #7 AND #8)	2805
10	randomized controlled trial[pt]	490982
11	random allocation[mh]	100561
12	random*[tiab]	1076815
13	controlled[tiab]	732511
14	(#10 OR #11 OR #12 OR #13)	1664236
15	(#9 AND #14)	727

Tabela 44. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych oraz liczba trafień w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	'small cell lung cancer'/exp AND [embase]/lim	25393
2	sclc AND [embase]/lim	11405
3	#1 OR #2	27731
4	cisplatin AND [embase]/lim	172610
5	carboplatin AND [embase]/lim	65906
6	platinum AND [embase]/lim	61429
7	#4 OR #5 OR #6	240417
8	etoposide AND [embase]/lim	84524
9	#3 AND #7 AND #8	5195
10	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim	452679
11	random*:ab,ti AND [embase]/lim	1218272
12	controlled:ab,ti AND [embase]/lim	784009
13	randomization:de AND [embase]/lim	54143
14	#10 OR #11 OR #12 OR #13	1708803
15	#9 AND #14	948

Tabela 45. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych oraz liczba trafień w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	[mh "Small Cell Lung Carcinoma"]	314
2	SCLC in Trials	1255
3	#1 OR #2 in Trials	1390
4	cisplatin in Trials	13164
5	carboplatin in Trials	6341
6	platinum in Trials	5820
7	#4 OR #5 OR #6 in Trials	21064
8	etoposide in Trials	3910
9	#3 AND #7 AND #8 in Trials	576

Zakres wyszukiwania do: 26 września 2019 r.

Wyniki wyszukiwania

W wyniku zastosowania strategii wyszukiwania (do 26 września 2019 roku) w zalecanych bazach informacji medycznej uzyskano łącznie 2251 trafień (Pubmed 727, Embase 948, Cochrane 576). Wśród

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym

tych rekordów zidentyfikowano 708 duplikatów. Pozostałe 1543 publikacji analizowano w postaci tytułów oraz streszczeń.

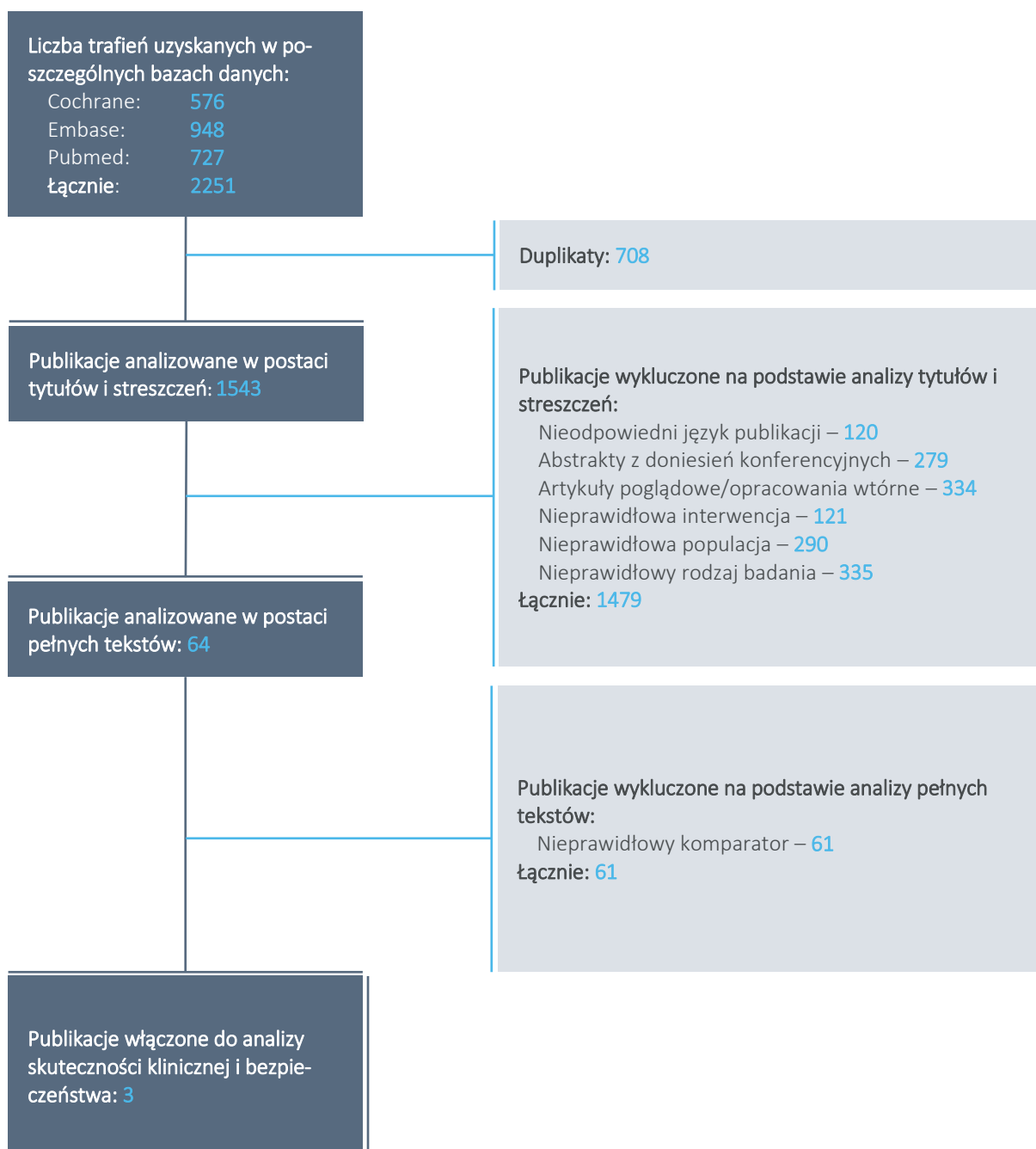
Analiza tytułów i streszczeń odnalezionych rekordów umożliwiła wykluczenie 1479 publikacji: 290 wykluczono z powodu uwzględnienia nieodpowiedniej populacji, 121 z powodu zastosowania nieodpowiedniej interwencji oraz 335 publikacji prezentujących badania o nieodpowiedniej metodyce. Ponadto wykluczono 334 opracowania wtórne, 279 abstraktów z doniesień konferencyjnych oraz 120 publikacji wydanych w innym języku niż uwzględniane w analizie.

Do analizy w postaci pełnych tekstów zakwalifikowano 64 publikacje, spośród których w dalszej kolejności wykluczono 61 publikacji prezentujących porównanie z nieodpowiednim komparatorem – uwzględnione badania zawierały unikalne komparatory dla cisplatyny/etopozydu oraz karboplatyny/etopozydu, przez co nie udało się wyodrębnić pośredniej interwencji łączącej obie te terapie.

Tak więc w wyniku dodatkowego wyszukiwania nie zidentyfikowano nowych badań pozwalających na porównanie pośrednie atezolizumabu skojarzonego z karboplatyną i etopozydem z cisplatyną skojarzoną z etopozydem – jedyne włączone publikacje (łącznie 3) to próby zidentyfikowane już w ramach głównej strategii wyszukiwania: *HECOG* (opisana w publikacjach *Skarlos 1994* i *Kosmidis 1994*) oraz badanie *JCOG 9702* (publikacja *Okamoto 2007*).

Współczynnik zgodności między analitykami kappa wyniósł 0,9. Szczegółowy proces wyszukiwania badań klinicznych zaprezentowano na wykresie poniżej.

Wykres 15. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



14.2 Porównanie bezpośrednio karboplatyna/etopozyd vs cisplatyna/etopozyd

14.2.1 Badania z randomizacją

14.2.1.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwa badania z randomizacją: *HECOG* (opisane w publikacjach *Kosmidis 1994*, *Skarlos 1994*), w których oceniano skojarzenie cisplatyny z etopozydem [CPE] w porównaniu do skojarzenia karboplatyny z etopozydem [KPE] oraz *JCOG 9702* (opisane w publikacji *Okamoto 2007*), w którym oceniano skojarzenie karboplatyny z etopozydem [KPE] w porównaniu do skojarzenia cisplatyny *split doses* z etopozydem [CPE] u chorych na drobnokomórkowego raka płuca. Dodatkowo odnaleziono opracowanie wtórne, *Rossi 2012*, w którym zaprezentowano wyniki analizy danych z poziomu pacjenta dla porównania KPE z CPE pochodzących z różnych prób (w tym badań *HECOG* oraz *JCOG 9702*). Przedstawiono tam wartości HR dla OS i PFS, których nie zawarto w głównych publikacjach z tych badań, a które umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego.

W żadnej z włączonych prób nie zastosowano zaślepienia. Celem badania *JCOG 9702* była ocena wyższości schematu KPE nad schematem CPE.

Tabela 46. Charakterystyka metodyki badań RCT włączonych do oceny porównawczej skojarzenia cisplatyna/etopozyd vs karboplatyna/etopozyd.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>HECOG</i> (<i>Kosmidis 1994</i> , <i>Skarlos 1994</i> , <i>Rossi 2012</i>)	bd.	IIA/2 (R1; B0; W0)	średnio 26 miesięcy, mediana 27 miesięcy, zakres 3-57 miesięcy ¹	nie	CPE vs KPE: 73 vs 74	skuteczność: <i>per protocol</i> ³	8 (Grecja)	bd.
<i>JCOG 9702</i> (<i>Okamoto 2007</i>)	wyższości (<i>superiority</i>)	IIA/2 (R1; B0; W1)	sierpień 1998-luty 2004	tak ²	KPE vs CPE: 110 vs 110	skuteczność, bezpieczeństwo: mITT ⁴	24 (Japonia)	granty <i>Grants-in-Aid</i> w kategorii <i>Cancer Research</i> i <i>10-Year Strategy for Cancer Control</i> Ministerstwa

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
								Zdrowia, Pracy i Opieki Społecznej w Tokio
1			podany okres obserwacji łącznie dla obu podgrup (brak danych oddzielnie dla podgrupy z postacią rozсіяną DRP); u 41 pacjentów z podgrupy osób z postacią rozсіяną okres obserwacji przekroczył 2 lata; w protokole badania założono, że wszyscy chorzy poddani randomizacji będą obserwowani do wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny; randomizacja odbywała się od sierpnia 1998 roku do lutego 2004 roku, analizę interim przeprowadzono w marcu 2002 roku;					
2			zaplanowano włączenie 110 pacjentów do każdego z ramion w celu osiągnięcia 80% mocy statystycznej, tak by było możliwe wykrycie różnic wartości HR = 0,67 dla porównania KPE vs CPE przy zakładanym $\alpha = 0,025$ dla testu jednostronnego;					
3			wszyscy chorzy otrzymujący zaplanowane protokołem leczenie byli obserwowani aż do momentu zgonu;					
4			wszyscy chorzy poddani randomizacji, otrzymujący zaplanowane leczenie.					

Obie próby były próbami wieloośrodkowymi – w badaniu *HECOG* brało udział 8 ośrodków zlokalizowanych na terenie Grecji, natomiast w badaniu *JCOG 9702* 24 ośrodki japońskie. Do badania *HECOG* włączono 147 chorych, których przydzielono do grup CPE i KPE (odpowiednio po 73 i 74 pacjentów). W próbie *JCOG 9702* randomizacji poddano 22 chorych, których następnie przydzielono w stosunku 1:1 do ramion CPE i KPE. W obu próbach analizę prowadzono w zmodyfikowanej populacji chorych poddanych randomizacji (mITT), odpowiednio wśród 97,3% chorych z obu ramion badania *HECOG* oraz 99,1% chorych leczonych CPE i 100% chorych leczonych KPE w badaniu *JCOG 9702*.

W badaniu *HECOG* leczenie przerwało łącznie 4 (2,7%) pacjentów z obu grup – przyczyny wykluczenia obejmowały jednoczesne wystąpienie innego nowotworu złośliwego (po jednym przypadku raka trzustki i zespołu mielodysplastycznego), niepewność związaną z określeniem zaawansowania nowotworu oraz wcześniejsze leczenie chirurgiczne. Z udziału w próbie *JCOG 9702* wykluczono łącznie 77 (35,0%) pacjentów – do najczęstszych przyczyn należały progresja choroby (n=28; 12,7%) oraz toksyczność lub powikłania zastosowanego leczenia (n=21; 9,5%). Szczegółowy przebieg chorych we włączonych próbach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 47. Przebieg pacjentów w badaniach RCT włączonych do oceny efektywności skojarzenia cisplatyne/etopozyd vs karboplatyna/etopozyd.

Etap badania	<i>HECOG</i>		<i>JCOG 9702</i>	
	CPE	KPE	CPE	KPE
Skrining	-	-	-	-
Chorzy poddani randomizacji	73	74	110	110
Populacja mITT	71 (97,3%*)	72 (97,3%*)	109 (99,1%*) ²	110 (100%*) ³
Chorzy przerywający leczenie:	2 (2,7%*) ¹	2 (2,7%*) ¹	36 (32,7%*)	41 (37,3%*)

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatyną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym

Etap badania	HECOG		JCOG 9702	
	CPE	KPE	CPE	KPE
nie ukończenie 2 cykli leczenia	-	-	5 (4,5%*)	7 (6,4%*)
progresja choroby	-	-	16 (14,5%*)	12 (10,9%*)
toksyczność lub powikłania	-	-	9 (8,2%*)	12 (10,9%*)
wycofanie zgody	-	-	4 (3,6%*)	3 (2,8%*)
zgon związany z leczeniem	-	-	1 (0,9%*) ³	3 (2,8%*) ⁴
inne	-	-	1 (0,9%)	4 (3,6%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

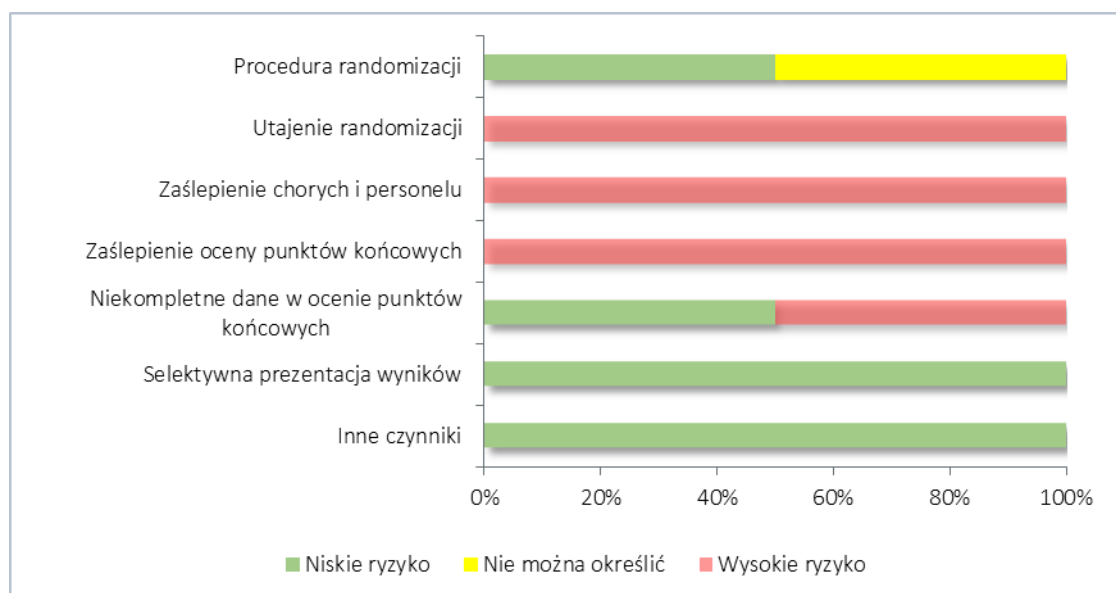
- 1 chorych wykluczono z następujących powodów: jednoczesne wystąpienie innego nowotworu złośliwego (po jednym przypadku raka trzustki i zespołu mielodysplastycznego), niepewność związana z określeniem zaawansowania nowotworu, wcześniejsze leczenie chirurgiczne;
- 2 jeden chory nie otrzymał żadnej dawki leczenia z uwagi na majaczenie (*delirium*);
- 3 w tym jeden chory z ograniczoną postacią choroby, który otrzymał pełną liczbę cykli chemioterapii i został uwzględniony w analizach;
- 4 wszystkie zgony u chorych w wieku ≥ 70 lat z stanem sprawności 1 związane były z zakażeniami neutropenicznymi, które wystąpiły po pierwszym cyklu chemioterapii.

W badaniu *HECOG* nie opisano szczegółowo procesu randomizacji, wiadomo jedynie, że chorych stratyfikowano z uwagi na stopień zaawansowania choroby. Z kolei w badaniu *JCOG 9702* randomizację przeprowadzono stosując metodę minimalizacji dla zrównoważenia ośrodków, stanu sprawności (0-1 vs 2-3) oraz wieku chorych (≥ 70 lat vs < 70 lat). Z tego względu ryzyko błędu systematycznego związanego z procedurą randomizacji w badaniu *HECOG* oceniono jako niejasne, natomiast w próbie *JCOG 9702* jako niskie. W żadnej z włączonych prób nie wprowadzono utajnienia randomizacji, zaślepienia pacjentów i personel czy też zaślepienia oceny wyników, dlatego w każdym z tych obszarów ryzyko popełnienia błędu systematycznego było wysokie. Z badania *HECOG* utracono z obserwacji ono zbliżony odsetek chorych w ramionach interwencji i kontroli (po 2,7% chorych) oraz przedstawiono wszystkie najważniejsze wyniki oceny, w związku z czym ryzyko błędu systematycznego związanego z niekompletnością wyników i selektywną ich prezentacją oceniono jako niskie. Z badania *JCOG 9702* utracono zbliżony odsetek pacjentów w obu grupach, jednak był on wyższy niż 10% (odpowiednio 32,7% i 37,3% chorych z grup CPE i KPE), co wpłynęło na niekompletność wyników i spowodowało wysokie ryzyko błędu systematycznego związanego z tym obszarem. Z uwagi na opublikowanie wszystkich najważniejszych wyników dla punktów końcowych zadeklarowanych w badaniu *JCOG 9702* nie stwierdzono ryzyka selektywnej prezentacji wyników. W żadnej z prób nie stwierdzono dodatkowych czynników wpływających na zwiększenie ryzyka popełnienia błędu systematycznego.

Tabela 48. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT włączonych do oceny efektywności skojarzenia cisplatyna/etopozyd vs karboplatyna/etopozyd.

	Ocena ryzyka błędu systematycznego i uzasadnienie	
	HECOG	JCOG 9702
Procedura randomizacji (<i>selection bias</i>)	badanie z randomizacją; chorych stratyfikowano z uwagi na stopień zaawansowania choroby; nie opisano szczegółowo procesu randomizacji	badanie z randomizacją; randomizację przeprowadzono stosując metodę minimalizacji dla zrównoważenia ośrodków, stanu sprawności (0-1 vs 2-3) oraz wieku chorych (≥ 70 lat vs < 70 lat)
Utajenie randomizacji (<i>selection bias</i>)	nie opisano procesu utajnienia randomizacji	nie opisano procesu utajnienia randomizacji
Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego (<i>performance bias</i>)	nie zastosowano zaślepienia	nie zastosowano zaślepienia
Zaślepienie oceny wyników (<i>detection bias</i>)	nie zastosowano zaślepienia	nie zastosowano zaślepienia
Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>)	utrata z obserwacji była niska i zbliżona w obu grupach; leczenie przerwało po 2,7% chorych z obu grup; analizy przeprowadzono wśród populacji mITT	leczenie przerwało odpowiednio 32,7% i 37,3% chorych z grup CPE i KPE; analizy przeprowadzono wśród populacji mITT
Selektywna prezentacja wyników (<i>reporting bias</i>)	przedstawiono wszystkie najważniejsze wyniki dla punktów końcowych zadeklarowanych w badaniu	przedstawiono wszystkie najważniejsze wyniki dla punktów końcowych zadeklarowanych w badaniu
Inne czynniki (<i>other bias</i>)	nie zidentyfikowano dodatkowych czynników	nie zidentyfikowano dodatkowych czynników

Wykres 16. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach RCT włączonych do oceny efektywności skojarzenia cisplatyna/etopozyd vs karboplatyna/etopozyd.



14.2.1.2 Charakterystyka włączonej populacji

14.2.1.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do obu prób włączano chorych na drobnokomórkowego raka płuca potwierdzonego histologicznie lub cytologicznie, z chorobą mierzalną lub zdatną do oceny, wcześniej nieleczonych. W badaniu *JCOG 9702* wymagano by u chorych zdiagnozowano rozległą postać DRP, natomiast do próby *HECOG* włączano chorych bez względu na postać DRP.

W badaniu *HECOG* wymagano, by pacjenci byli w wieku poniżej 75 lat. Kryteria włączenia do próby *JCOG 9702* nie określały maksymalnego wieku chorych, jednak na podstawie analizy wyników tej próby, wiadomym jest, że mogli w niej uczestniczyć chorzy w wieku ≥ 70 lat. Dodatkowo w próbie tej wymagano, aby oczekiwany czas przeżycia chorych był ≥ 2 miesięcy. W obu badaniach wymagano by chorzy charakteryzowali się dobrym stanem sprawności – w badaniu *HECOG* wymagano stanu sprawności < 3 , natomiast w próbie *JCOG 9702* wymagany stan sprawności uzależniony był od wieku chorych i musiał wynosić 0-2 dla pacjentów w wieku ≥ 70 lat lub 3 dla pacjentów w wieku < 70 lat. Ponadto, w obu próbach wymagano, aby chorzy charakteryzowali się prawidłowymi wartościami parametrów laboratoryjnych.

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia do obu prób przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 49. Kryteria selekcji chorych w badaniach RCT włączonych do oceny efektywności skojarzenia cisplatyna/etopozyd vs karboplatyna/etopozyd.

Kryteria selekcji	HECOG	JCOG 9702
Kryteria włączenia		
Jednostka chorobowa	<ul style="list-style-type: none"> ▪ drobnokomórkowy rak płuca potwierdzony histologicznie lub cytologicznie ▪ choroba mierzalna lub zdatna do oceny 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ drobnokomórkowy rak płuca potwierdzony histologicznie lub cytologicznie ▪ rozległa postać choroby ▪ choroba mierzalna lub zdatna do oceny ▪ nieobecność objawowego wysięku osierdziowego lub opłucnowego wymagającego drenażu ▪ nieobecność innych czynnych współistniejących nowotworów, ▪ nieobecność demencji starczej
Wcześniejsze leczenie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ brak wcześniejszego leczenia 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ brak wcześniejszego leczenia chemioterapią
Pozostałe kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek < 75 lat ▪ stan sprawności < 3 według kryteriów WHO 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ stan sprawności 0-2 (chorzy w wieku ≥ 70 lat) lub 3 (chorzy w wieku < 70 lat) według kryteriów ECOG ▪ oczekiwany czas przeżycia ≥ 2 miesięcy

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatyną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym

Kryteria selekcji	HECOG	JCOG 9702
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wyniki badań laboratoryjnych: <ul style="list-style-type: none"> ▪ liczba leukocytów $>4 \times 10^3 / \text{mm}^3$ ▪ liczba płytek krwi $>100 \times 10^3 / \text{mm}^3$ ▪ stężenie kreatyniny w surowicy $<1,5$ mg/dl ▪ klirens kreatyniny ≥ 60 ml/min ▪ stężenie bilirubiny w surowicy <2 mg/dl 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wyniki badań laboratoryjnych: <ul style="list-style-type: none"> ▪ liczba leukocytów $\geq 4 \times 10^3 / \text{mm}^3$ ▪ liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^3 / \text{mm}^3$ ▪ hemoglobina $\geq 9,0$ g/dl ▪ stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 1,5$ mg/dl ▪ ASPAT/ALT $\geq \text{GGN}$ ▪ klirens kreatyniny ≥ 50 ml/min ▪ stężenie bilirubiny całkowitej $\leq 1,5$ mg/dl ▪ $\text{PaO}_2 \geq 60$ mmHg
Kryteria wykluczenia		
Jednostka chorobowa	<ul style="list-style-type: none"> ▪ obecność innego nowotworu złośliwego ▪ ciężka (z ang. <i>severe</i>) choroba serca 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ obecność przerzutów do mózgu wymagających leczenia ▪ zespół żyły głównej górnej wymagający radioterapii ▪ ciężkie choroby (w tym choroby psychiczne)
Wcześniejsze leczenie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ uprzednia chemioterapia lub radioterapia 	-
Pozostałe kryteria włączenia	-	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ciąża lub laktacja
ALAT	aminotransferaza alaninowa;	
ASPAT	aminotransferaza asparaginianowa;	
PaO_2	ciśnienie parcjalne tlenu.	

14.2.1.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W obu badaniach uczestniczyli głównie mężczyźni (86,4%-93,1%). Mediana wieku chorych w próbie HECOG wynosiła 60 lat, natomiast w badaniu JCOG 9702 była wyższa, około 74 lat.

Z uwagi na kryteria włączenia w badaniu JCOG 9702 uczestniczyli wyłącznie chorzy na rozległą postać DRP (z wyjątkiem jednego chorego z ramienia KPE, u którego po zakończeniu pełnego cyklu chemioterapii zdiagnozowano ograniczoną postać DRP), podczas gdy w badaniu HECOG stanowili 42,3%-43,1% uczestników.

U prawie wszystkich pacjentów włączonych do badania HECOG odnotowywano palenie w wywiadzie (94,4%-97,2%). W obu badaniach obserwowano wyjściowo utratę masy ciała u chorych – w badaniu HECOG utrata $> 10\%$ masy ciała dotyczyła 52,1%-69,4% pacjentów, natomiast w próbie JCOG 9702 utrata $\geq 5\%$ masy ciała odnotowana była u 23,6%-34,5% pacjentów. Dodatkowo, autorzy publikacji do badania HECOG podali, że u 29,6%-36,1% chorych z badania wyjściowo obserwowano krwioplucie, a u 12,5%-16,9% zespół żyły głównej górnej.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym

U pacjentów włączonych do próby HECOG najczęściej odnotowywano przerzuty odległe do kości (18,1%-25,4%) lub wątroby (12,5%-19,7%), natomiast w próbie były to przerzuty do wątroby (po 27,3%) lub innych narządów – płuca, mózgu i szpiku kostnego (54,5%-55,5%). Spośród chorych włączonych do próby JCOG 9702 u 71,8%-80,9% przerzuty w węzłach chłonnych zlokalizowane były nadobojczykowo, a u 53,6%-64,5% po przeciwnej stronie śródpiersia.

Szczegółowe charakterystyki pacjentów uczestniczących w obu próbach zebrano poniżej.

Tabela 50. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach RCT włączonych do oceny efektywności skojarzenia cisplatylna/etopozyd vs karboplatyna/etopozyd.

Charakterystyka wyjściowa	HECOG		JCOG 9702		
	CPE (N=71)	KPE (N=72)	CPE (N=110)	KPE (n=110)	
Odsetek mężczyzn, n (%)	66 (93,0%*)	67 (93,1%*)	98 (89,1%*)	95 (86,4%*)	
Mediana wieku (zakres) [lata]	60 (34-78)	60 (36-76)	73,5 (55-85)	74 (56-86)	
Stan sprawności wg WHO, n (%)	0	6 (8,5%*)	10 (13,9%*)	81 (73,6%*)	
	1	52 (73,2%*)	43 (59,7%*)	81 (73,6%*)	
	2	12 (16,9%*)	17 (23,6%*)	19 (17,3%*)	21 (19,1%*)
	3	2 (2,8%*)	2 (2,8%*)	10 (9,1%*)	8 (7,3%*)
Stopień zaawansowania nowotworu, n (%)	postać ograniczona	41 (57,7%*)	41 (56,9%*)	-	-
	postać rozległa	30 (42,3%*)	31 (43,1%*)	110 (100%)	109 (99,1%*) ²
Lokalizacja przerzutów w węzłach chłonnych, n (%)	po przeciwnej stronie śródpiersia	-	-	59 (53,6%*)	71 (64,5%*)
	nadobojczykowo	-	-	79 (71,8%*)	89 (80,9%*)
Lokalizacja przerzutów odległych, n (%)	kości	18 (25,4%*)	13 (18,1%*)	17 (15,5%*)	25 (22,7%*)
	wątroba	14 (19,7%*)	9 (12,5%*)	30 (27,3%*)	30 (27,3%*)
	nadnercza	7 (9,9%*)	5 (6,9%*)	7 (6,4%*)	13 (11,8%*)
	inne	3 (4,2%*)	5 (6,9%*)	60 (54,5%*) ³	61 (55,5%*) ³
Objawy w momencie włączenia, n (%)	utrata >10% masy ciała	37 (52,1%*)	50 (69,4%*)	-	-
	utrata ≥5% masy ciała	-	-	38 (34,5%*)	26 (23,6%*)
	krwioplucie	21 (29,6%*)	26 (36,1%*)		
	zespół żyły głównej górnej	12 (16,9%*)	9 (12,5%*)		
Palenie w wywiadzie, n (%)	67 (94,4%*)	70 (97,2%*)			

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 w publikacji *Kosmidis 1994* podano inne liczby pacjentów – stopień sprawności 0: 6 vs 13; 1: 50 vs 45; 2: 10 vs 17; 3: 2 vs 2;

2 u jednego chorego po zakończeniu pełnego cyklu chemioterapii u chorego zdiagnozowano ograniczoną postać DRP, jednak został on uwzględniony w analizach

3 przerzuty do płuca, mózgu i szpiku kostnego.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatyną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym

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

W badaniu *HECOG* oceniano skojarzenie cisplatyny z etopozydem [CPE] w porównaniu do skojarzenia karboplatyny z etopozydem [KPE], podczas gdy w badaniu *JCOG 9702* oceniano skojarzenie karboplatyny z etopozydem [KPE] w porównaniu do skojarzenia cisplatyny *split doses* z etopozydem [CPE].

W badaniu *HECOG* chorzy otrzymywali maksymalnie do 6 cykli chemioterapii trwających po 3 tygodnie, podczas gdy pacjenci z badania *JCOG 9702* maksymalnie do 4 cykli trwających po 3-4 tygodnie.

Wszyscy pacjenci otrzymywali etopozyd w dawce 100 mg/m^2 , podawany w dwugodzinnym wlewie dożylnym z 500 ml dekstrozy w dniach 1, 2 i 3 każdego cyklu.

W badaniu *HECOG* cisplatynę podawano w godzinnym wlewie dożylnym w 250 ml 5%roztworu dekstrozy w dawce 50 mg/m^2 w dniach 1 i 2 każdego cyklu, podczas gdy w próbie *JCOG 9702* cisplatynę podawano we wlewie dożylnym w dawce 25 mg/m^2 w dniach 1, 2 i 3 każdego cyklu. Dodatkowo, w badaniu *HECOG* infuzja cisplatyną była poprzedzona wlewem 2 litrów soli fizjologicznej i podaniem dożylnym 100 ml 20% roztworu mannitolu. Po wlewie cisplatyny nawadniano pacjenta dożylnie 1 litrem soli fizjologicznej i 2 litrami 5% roztworu dekstrozy.

Również dawkowanie karboplatyny różniło się we włączonych próbach – w badaniu *HECOG* karboplatynę podawano dożylnie w dawce 300 mg/m^2 pierwszego dnia każdego cyklu, natomiast w próbie *JCOG 9702* karboplatynę AUC 5 podawano dożylnie pierwszego dnia każdego cyklu.

W próbie *HECOG* 30 minut przed rozpoczęciem chemioterapii pacjenci otrzymywali 8 mg deksametazonu i 20 mg metoklopramid w bolusie dożylnym, po którym następowała 24-godzinna infuzja ciągła metoklopramid w dawce $1,5 \text{ mg/kg/dzień}$ przez 3 dni. Dodatkowo w próbie *HECOG*, pacjenci z postacią rozsiaaną choroby, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie oraz chorzy z postacią rozległą raka, którzy osiągnęli pełną odpowiedź na leczenie, byli leczeni napromienianiem klatki piersiowej i mózgu. Napromienianie klatki piersiowej w dawce 45 Gy, podzielonej na dzienne frakcje po 2 Gy przez 5 dni w tygodniu, odbywało się równocześnie z 3 cyklem chemioterapii. Profilaktyczne napromienianie mózgu było stosowane w 5 dziennych frakcjach po 5 Gy równocześnie z napromienianiem klatki piersiowej.

Z kolei w badaniu *JCOG 9702* po 4 dniu możliwe było codzienne zastosowanie rekombinowanych ludzkich G-CSF aż do momentu osiągnięcia liczby leukocytów (neutrofilów) $\geq 10\,000/\text{mm}^3$ ($5\,000/\text{mm}^3$),

z ponownym rozpoczęciem ich podawania, jeśli liczba leukocytów (neutrofilów) spadła $< 3\ 000/\text{mm}^3$ ($1\ 500/\text{mm}^3$). W próbie tej stosowano również profilaktykę przeciwwymiotną tj. podawano leki z grupy antagonistów 5-HT3 oraz deksametazon.

Modyfikacja dawkowania otrzymywanego leczenia była możliwa w obu próbach – w badaniu *HECOG* dopuszczano taką możliwość na podstawie liczby krwinek we krwi i klirensu kreatyniny, a w próbie *JCOG 9702* modyfikacje dawek możliwe były wyłącznie w przypadku wystąpienia toksyczności 4. stopnia.

Szczegółowe informacje dotyczące interwencji stosowanych we włączonych próbach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 51. Opis interwencji stosowanej w badaniach RCT włączonych do oceny efektywności skojarzenia cisplatyna/etopozyd vs karboplatyna/etopozyd.

Badanie	Interwencja	Kontrola	Dodatkowe leczenie
HECOG	<p>Pacjenci otrzymywali do 6 cykli trwających po 3 tygodnie, składających się z:</p> <ul style="list-style-type: none"> etopozydu w dawce 100 mg/m², podawanego w dwugodzinnym wlewie dożylnym z 500 ml dekstrozy w dniach 1, 2 i 3 każdego cyklu; cisplatyny w dawce 50 mg/m², podawanej w godzinnym wlewie dożylnym w 250 ml 5%roztworu dekstrozy w dniach 1 i 2 każdego cyklu. Infuzja cisplatyny była poprzedzona wlewem 2 litrów soli fizjologicznej i podaniem dożylnym 100 ml 20% roztworu mannitolu. Po wlewie cisplatyny nawadniano pacjenta dożylnie 1 litrem soli fizjologicznej i 2 litrami 5% roztworu dekstrozy. 	<p>Pacjenci otrzymywali do 6 cykli po 3 tygodnie, składających się z:</p> <ul style="list-style-type: none"> etopozydu w dawce 100 mg/m², podawanego w dwugodzinnym wlewie dożylnym z 500 ml dekstrozy w dniach 1, 2 i 3 każdego cyklu; karboplatyny w dawce 300 mg/m², podawanej dożylnie pierwszego dnia każdego cyklu. 	<ul style="list-style-type: none"> modyfikacje dawek i przerwy w chemioterapii na podstawie liczby krwinek we krwi i klirensu kreatyniny zgodnie z ustalonym protokołem; 30 minut przed rozpoczęciem chemioterapii pacjenci otrzymywali 8 mg deksametazonu i 20 mg metoklopramidu w bolusie dożylnym, po którym następowała 24-godzinna infuzja ciągła metoklopramidu w dawce 1,5 mg/kg/dzień przez 3 dni; pacjenci z postacią rozsianą choroby, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie oraz chorzy z postacią rozległą raka, którzy osiągnęli pełną odpowiedź na leczenie, byli leczeni napromienianiem klatki piersiowej i mózgu. Napromienianie klatki piersiowej w dawce 45 Gy, podzielonej na dzienne frakcje po 2 Gy przez 5 dni w tygodniu, odbywało się równocześnie z 3 cyklem chemioterapii. Profilaktyczne napromienianie mózgu było stosowane w 5 dziennych frakcjach po 5 Gy równocześnie z napromienianiem klatki piersiowej; dozwolone było leczenie przeciw infekcyjne i inne leczenie wspomagające zgodnie z lokalnymi standardami
JCOG 9702	<p>Pacjenci otrzymywali do 4 cykli po 3-4 tygodnie, składających się z:</p> <ul style="list-style-type: none"> etopozydu w dawce 80 mg/m² podawanego dożylnie w dniach 1, 2 i 3 każdego cyklu; karboplatyny AUC 5 podawanej dożylnie pierwszego dnia każdego cyklu. 	<p>Pacjenci otrzymywali do 4 cykli po 3-4 tygodnie, składających się z:</p> <ul style="list-style-type: none"> etopozydu w dawce 80 mg/m² podawanego dożylnie w dniach 1, 2 i 3 każdego cyklu; cisplatyny w dawce 25 mg/m² podawanej dożylnie w dniach 1, 2 i 3 każdego cyklu. 	<ul style="list-style-type: none"> cross-over nie było dopuszczalne; modyfikacje dawek możliwe były wyłącznie w przypadku wystąpienia toksyczności 4. stopnia: <ul style="list-style-type: none"> leukopenia lub neutropenia 4. stopnia trwająca ≥ 4 dni lub małopłytkowość 4. stopnia – w następnym cyklu leczenia

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatyną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym

- stosowano karboplatinę w dawce AUC 4 w 1 dniu lub cisplatinę w dawce 20 mg/m² przez 3 dni oraz etopozyd w dawce 60 mg/m² przez 3 dni; jeśli ta sama toksyczność hematologiczna była obserwowana po zmniejszeniu dawki pacjent był wykluczany z badania;
- w przypadku wystąpienia toksyczności nie-hematologicznej 3. lub 4. stopnia (z wyjątkiem nudności/wymiotów oraz hiponatremii) pacjent był wykluczany z badania, nawet jeśli objawy ustąpiły;
 - chorzy, którzy otrzymali 4 cykle nie mogli otrzymywać dalszej chemioterapii, aż do momentu wystąpienia progresji choroby; leczenie po zakończeniu terapii zaplanowanej protokołem pozostawało w gestii badaczy;
 - stosowano profilaktykę przeciwwymiotną tj. podawano leki z grupy antagonistów 5-HT3 oraz deksametazon; dawka pozostawała w gestii badaczy;
 - zgodnie z wytycznymi japońskimi po 4 dniu dozwolone było codzienne zastosowanie rekombinowanych ludzkich G-CSF aż do momentu osiągnięcia liczby leukocytów (neutrofilów) $\geq 10\ 000/\text{mm}^3$ ($5\ 000/\text{mm}^3$), z ponownym rozpoczęciem ich podawania, jeśli liczba leukocytów (neutrofilów) spadła $< 3\ 000/\text{mm}^3$ ($1\ 500/\text{mm}^3$); dawka G-CFS pozostawała w gestii badaczy. Kolejne kursy chemioterapii rozpoczynano, gdy liczba leukocytów wynosiła $\geq 3\ 000/\text{mm}^3$, liczba płytek krwi $\geq 75\ 000/\text{mm}^3$, stężenie kreatyniny $\leq 1,5$ mg/dl, AST/ALT $\leq 2,5 \times$ GGN oraz stanu sprawności ≤ 2 (chorzy w wieku ≥ 70 lat) lub ≤ 3 (chorzy w wieku < 70 lat) po 21 dniu oraz ≥ 2 dni po przerwaniu po-

dawania G-CSF. Jeśli kryteria te nie były spełnione do 1 dnia kolejnego cyklu leczenie było wstrzymywane do momentu pełnego powrotu do zdrowia. Jeśli od 1 dnia ostatniego cyklu minęło > 6 tygodni pacjent był wykluczany z badania.

GGN górna granica normy:
G-CSF czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (z ang. *granulocyte colony-stimulating factor*)

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym

Chorzy w badaniu *HECOG (Kosmidis 1994)* w ramionach CPE i KPE otrzymywali odpowiednio średnio po 289 (zakres: 280-400) mg/m² i 290 (zakres: 280-400) mg/m² etopozydu, 99 (zakres: 49-110) mg/m² cisplatyny i 280 (zakres: 170-360) mg/m² karboplatyny. Średni czas leczenia w badaniu w grupie CPE wyniósł 138 (zakres: 21-321) dni, natomiast w grupie KPE 158 dni (zakres: 21-281) dni. Pięciu pacjentów z grupy CPE i jeden chory z grupy KPE otrzymało wyłącznie jeden cykl chemioterapii, a kolejnych dziesięciu chorych dwa cykle leczenia.

Jak podano w publikacji *Okamoto 2007* chorzy z badania *JCOG 9703* otrzymali odpowiednio 83% i 80% zaplanowanych dla chorych z grup CPE i KPE cykli leczenia. Zmniejszenie dawki otrzymywanego leczenia konieczne było u odpowiednio 10% i 29% chorych, natomiast opóźnienie podania u 37% i 41% pacjentów. Rekombinowane ludzkie G-CSF podano 77% chorych z ramienia CPE i 74% chorym z ramienia KPE (łącznie 56% i 52% wszystkich kursów chemioterapii podano wraz z G-CSF).

14.2.1.4 Skuteczność kliniczna

14.2.1.4.1 Przeżycie całkowite

Przeżycie całkowite było punktem końcowym ocenianym w obu włączonych próbach. Dane odnalezione w publikacjach źródłowych podsumowano poniżej.

Tabela 52. Przeżycie całkowite; CPE vs KPE; badania *HECOG* i *JCOG 9702*.

Badanie	CPE		KPE		HR (95% CI)
	N	mediana (95% CI) [miesiące]	N	mediana (95% CI) [miesiące]	
<i>HECOG</i>	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
<i>JCOG 9702</i>	109	9,9	110	10,6	bd.

W badaniu *JCOG 9702* mediana przeżycia całkowitego wyniosła 9,9 miesiąca w grupie CPE i 10,6 miesiąca w grupie KPE. W pierwszym roku przy życiu pozostawało 35% chorych leczonych CPE i 41% chorych leczonych KPE, podczas gdy w drugim roku odpowiednio 12% i 11% pacjentów. W badaniu *HECOG (Kosmidis 1994)* podano jedynie, że mediana czasu przeżycia wśród chorych na rozległą postać DRP wyniosła 10,4 miesiąca. W drugim roku przy życiu pozostawało 7% chorych na rozległą postacią DRP (95% CI: 0%; 15%).

Dodatkowo odnaleziono opracowanie wtórne, *Rossi 2012*, w którym zaprezentowano wyniki analizy danych z poziomu pacjenta (dane dostarczone przez autorów poszczególnych badań) dla porównania

KPE z CPE pochodzących z różnych prób (w tym badań *HECOG* oraz *JCOG 9702*). Autorzy zaprezentowali wartości HR dla całej ocenianej populacji włączonych badań, w związku z czym wartość HR przedstawiona dla próby *HECOG* dotyczyła zarówno chorych z rozległą, jak i tych z ograniczoną postacią DRP, którzy nie spełniali kryteriów włączenia do niniejszego raportu. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

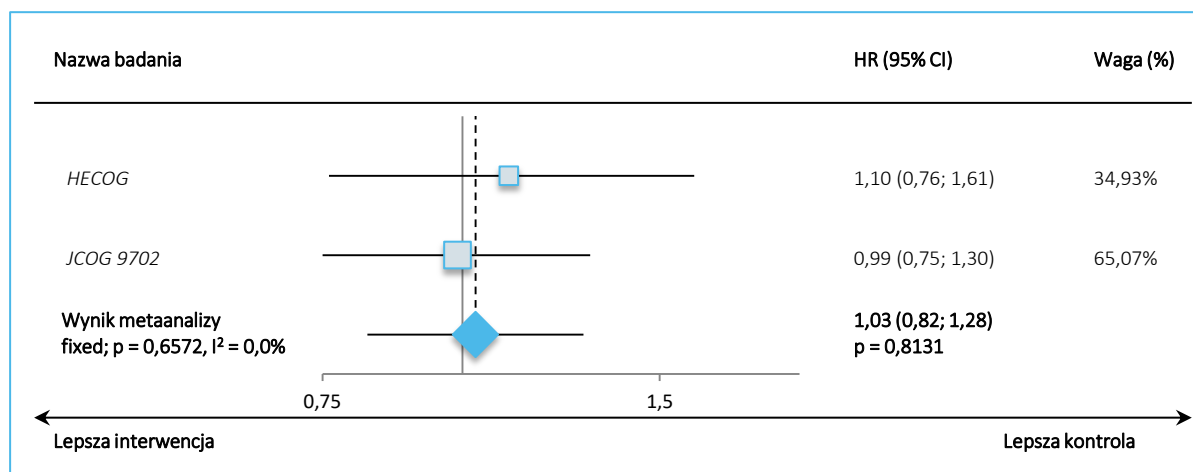
Tabela 53. Przeżycie całkowite; CPE vs KPE; badania *HECOG* i *JCOG 9702* (Rossi 2012).

Badanie	N	CPE vs KPE HR (95% CI)
<i>HECOG</i>	143	1,10 (0,76; 1,61) [^]
<i>JCOG 9702</i>	220	0,99 (0,75; 1,30) [^]

[^] odwrotność wartości z publikacji źródłowej dla porównania KPE vs CPE.

W wyniku metaanalizy danych z powyższych badań przeprowadzonej z zastosowaniem modelu efektów stałych (ze względu na nieistotną heterogeniczność danych, $p = 0,6572$) nie wykazano znamienych różnic przeżycia całkowitego pomiędzy grupami CPE vs KPE, HR = 1,03 (95% CI: 0,82; 1,28), $p = 0,8131$.

Wykres 17. Metaanaliza przeżycia całkowitego; CPE vs KPE; badania *HECOG* i *JCOG 9702* (Rossi 2012).



14.2.1.4.2 Przeżycie wolne od progresji choroby

Zarówno w badaniu *HECOG*, jak *JCOG 9702* i analizowano przeżycie wolne od progresji. Odnalezione dane podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 54 Przeżycie wolne od progresji choroby; CPE vs KPE; badania *HECOG* i *JCOG 9702*.

Badanie	CPE		KPE		HR (95% CI)
	N	mediana (95% CI) [miesiące]	N	mediana (95% CI) [miesiące]	
<i>HECOG</i>	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
<i>JCOG 9702</i>	109	4,7	bd.	5,2	bd.

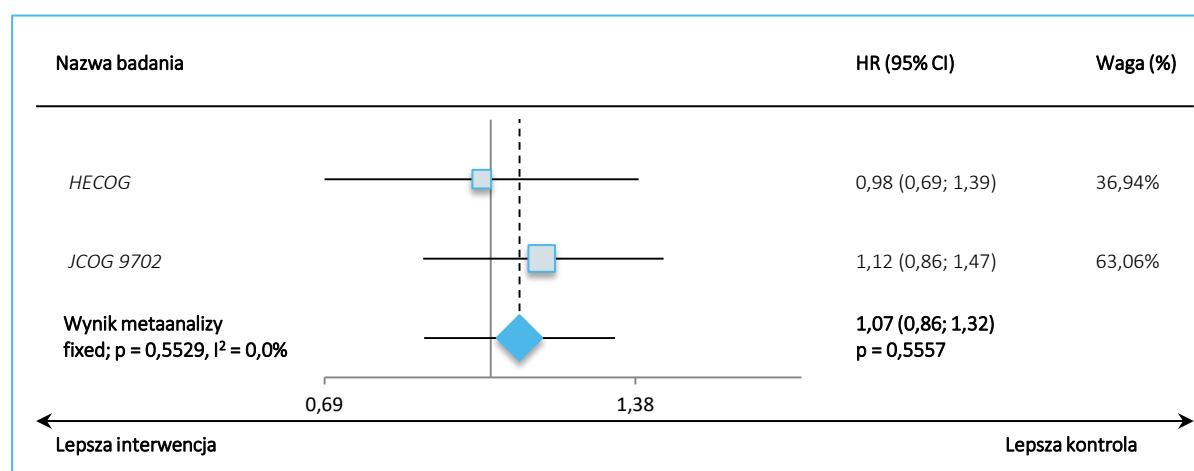
W próbie *JCOG 9702* mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła 4,7 miesiąca wśród pacjentów leczonych CPE oraz 5,2 miesiąca wśród chorych leczonych KPE. W badaniu *HECOG* (*Kosmidis 1994*) podano jedynie, że w drugim roku wolnych od progresji choroby pozostawało 5% chorych na rozległą postacią DRP (95% CI: 0%; 11%). Wartości HR przeżycia wolnego od progresji choroby dla porównania KPE vs CPE odnalezione w publikacji *Rossi 2012* zebrano poniżej.

Tabela 55. Przeżycie wolne od progresji choroby; CPE vs KPE; badania *HECOG* i *JCOG 9702* (*Rossi 2012*).

Badanie	N	CPE vs KPE
		HR (95% CI)
<i>HECOG</i>	143	0,98 (0,69; 1,39) [^]
<i>JCOG 9702</i>	220	1,12 (0,86; 1,47) [^]

[^] odwrotność wartości z publikacji źródłowej dla porównania KPE vs CPE.

W wyniku metaanalizy danych z powyższych badań (przeprowadzonej z zastosowaniem modelu efektów stałych, $p = 0,5529$) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami CPE i KPE, HR = 1,07 (95% CI: 0,86; 1,32), $p = 0,5557$.

Wykres 18. Metaanaliza przeżycia wolnego od progresji; CPE vs KPE; badania *HECOG* i *JCOG 9702* (*Rossi 2012*).

14.2.1.4.3 Odpowiedź obiektywna na leczenie

W obu włączonych próbach analizowano częstość z jaką chorzy osiągnęli odpowiedź na leczenie. Dane odnalezione w publikacjach źródłowych dotyczących tego punktu końcowego zebrano poniżej.

Tabela 56 Odpowiedź obiektywna na leczenie; CPE vs KPE; badania HECOG i JCOG 9702.

Badanie	CPE		KPE		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (% [95% CI])	N	n (%)		
całkowita odpowiedź na leczenie						
HECOG ¹	30	3 (10,0%* [0%; 20%])	31	5 (16,1%* [3%; 29%])	0,62 (0,16; 2,37) p = 0,4846	-0,06 (-0,23; 0,11) p = 0,4751
JCOG 9702	110	5 (4,5%* [bd.])	110	5 (4,5%* [bd.])	1,00 (0,30; 3,36) p = 1,0000	0,00 (-0,06; 0,06) p = 1,0000
częściowa odpowiedź na leczenie						
HECOG ¹	30	12 (40,0%* [bd.])	31	15 (48,4%* [bd.])	0,83 (0,47; 1,46) p = 0,5123	-0,08 (-0,33; 0,16) p = 0,5080
JCOG 9702	110	75 (68,2%* [bd.])	110	75 (68,2%* [bd.])	1,00 (0,83; 1,20) p = 1,0000	0,00 (-0,12; 0,12) p = 1,0000
obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)						
HECOG ¹	30	15 (50,0%* [22%; 57%])	31	20 (64,5%* [3%; 66%])	0,78 (0,50; 1,21) p = 0,2594	-0,15 (-0,39; 0,10) p = 0,2469
JCOG 9702	110	80* (73% [63%; 81%])	110	80* (73% [63%; 81%])	1,00 (0,85; 1,18) p = 1,0000	0,00 (-0,12; 0,12) p = 1,0000
choroba stabilna						
HECOG ¹	30	10 (33,3%* [bd.])	31	7 (22,6%* [bd.])	1,48 (0,65; 3,37) p = 0,3550	0,11 (-0,12; 0,33) p = 0,3465
JCOG 9702	110	11 (10,0%* [bd.])	110	17 (15,5* [bd.])	0,65 (0,32; 1,32) p = 0,2301	-0,05 (-0,14; 0,03) p = 0,2233
choroba częściowa						
HECOG ¹	30	2 (6,7%* [bd.])	31	3 (9,7%* [bd.])	0,69 (0,12; 3,84) p = 0,6706	-0,03 (-0,17; 0,11) p = 0,6669
JCOG 9702	110	bd.	110	bd.	nd.	nd.
progresja choroby						
HECOG ¹	30	bd.	31	bd.	nd.	nd.
JCOG 9702	110	16 (14,5%* [bd.])	110	11 (10,0%* [bd.])	1,45 (0,71; 2,99) p = 0,3082	0,05 (-0,04; 0,13) p = 0,3031
brak możliwości oceny						
HECOG ¹	30	3 (10,0%* [bd.])	31	1 (3,2%* [bd.])	3,10 (0,34; 28,17) p = 0,3150	0,07 (-0,06; 0,19) p = 0,2845
JCOG 9702	110	3 (2,7%* [bd.])	110	2 (1,8%* [bd.])	1,50 (0,26; 8,80) p = 0,6534	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,6508

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 uwzględniono wyłącznie wyniki dla pacjentów w stadium rozległym; dane na podstawie publikacji *Kosmidis 1994*; dane z publikacji *Skarlos 1994*: odsetek całkowitych odpowiedzi na leczenie – 13% (95%CI 0-20) vs 19% (95%CI 3-29); odsetek częściowych odpowiedzi na leczenie – 47% (95%CI 22-57) vs 48% (95%CI 3-66), odsetek pacjentów z chorobą stabilną – 33% vs 23%, odsetek pacjentów z progresją choroby – 1% vs 3%, odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie niemożliwą do oceny – 1% vs 0% (odpowiednio dla grup CPE i KPE w podgrupach pacjentów z chorobą w stadium rozległym).

W badaniu *HECOG* całkowitą odpowiedź na leczenie odnotowano u 10,0% chorych z grupy CPE i 16,1% chorych z grupy KPE, natomiast w badaniu *JCOG 9702* u odpowiednio 4,5% chorych z każdej z grup. W wyniku metaanalizy danych z powyższych badań (przeprowadzonej z zastosowaniem modelu efektów stałych, $p = 0,6039$) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami otrzymującymi CPE w porównaniu do KPE w prawdopodobieństwie uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie, $RB = 0,81$ (95% CI: 0,33; 1,98), $p = 0,6467$.

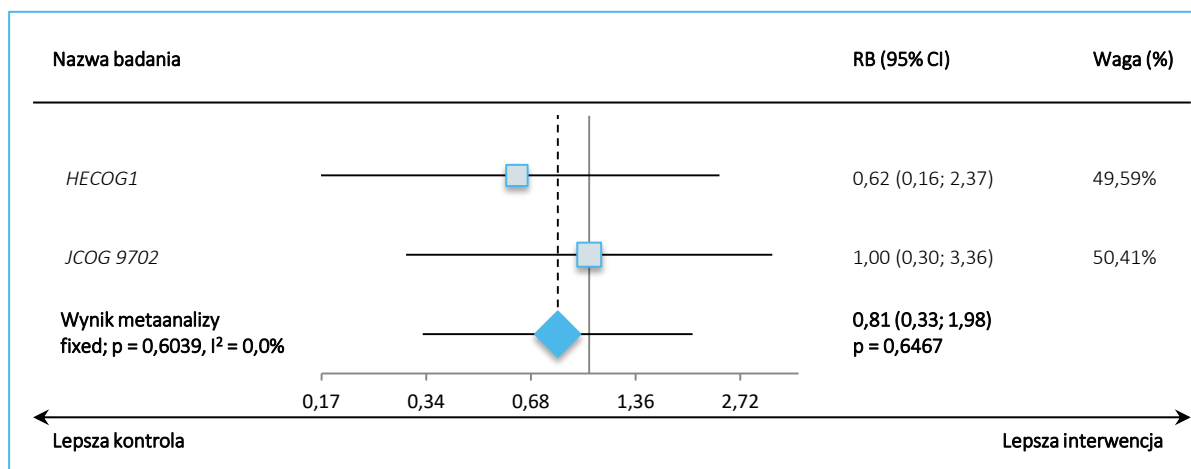
Podobnie, częstość z jaką u chorych odnotowywano częściową odpowiedź na leczenie była zbliżona wśród chorych leczonych skojarzeniem cisplatyna/etopozyd w porównaniu do skojarzenia karboplatyna/etopozyd – odpowiednio u 40,0% vs 48,4% chorych w badaniu *HECOG* i 68,2% vs 62,8% chorych w badaniu *JCOG 9702*; $RB = 0,97$ (95% CI: 0,81; 1,16), $p = 0,7471$ (metaanaliza przeprowadzona z zastosowaniem modelu efektów stałych, $p = 0,5234$).

Brak znamienych różnic pomiędzy grupami CPE i KPE wykazała również metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie, $RB = 0,96$ (95% CI: 0,82; 1,12), $p = 0,5643$ (model efektów stałych, $p = 0,2811$).

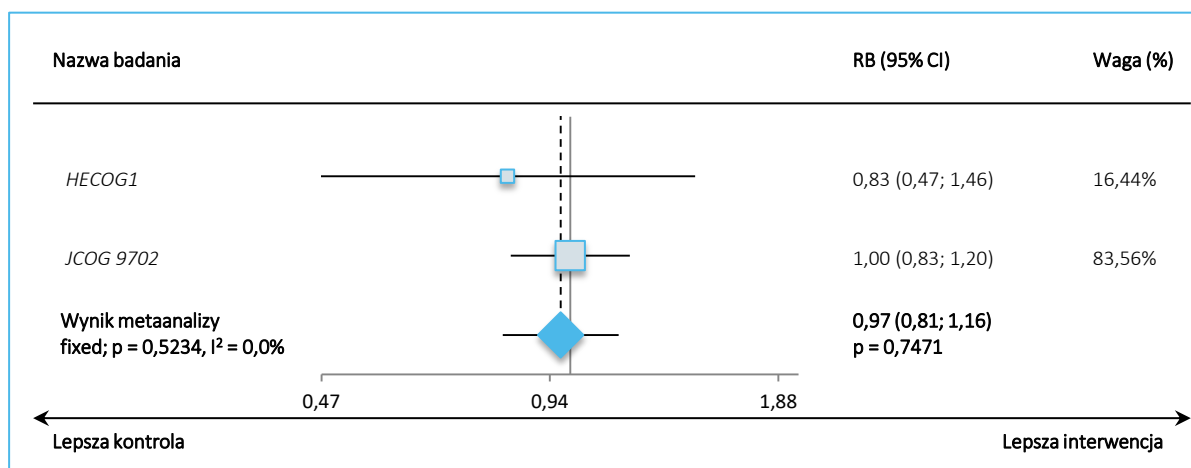
Również częstość z jaką u chorych obserwowano chorobę stabilną nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy grupami z badania *HECOG* (33,3% vs 22,6%) oraz badania *JCOG 9702* (10,0% vs 15,5%): $RB = 0,89$ (95% CI: 0,52; 1,51), $p = 0,6548$ (metaanaliza przeprowadzona z zastosowaniem modelu efektów stałych $p = 0,1362$).

We włączonych do analizy badaniach raportowano również przypadki chorych, u których nie była możliwa ocena odpowiedzi na leczenie – w badaniu *HECOG* u 10,0% chorych z grupy CPE i 3,2% chorych z grupy KPE, natomiast w próbie *JCOG 9702* u odpowiednio 2,7% i 1,8% pacjentów. W wyniku metaanalizy danych z powyższych badań nie odnotowano znamienych różnic między grupami, $RR = 2,03$ (95% CI: 0,52; 7,90), $p = 0,3085$.

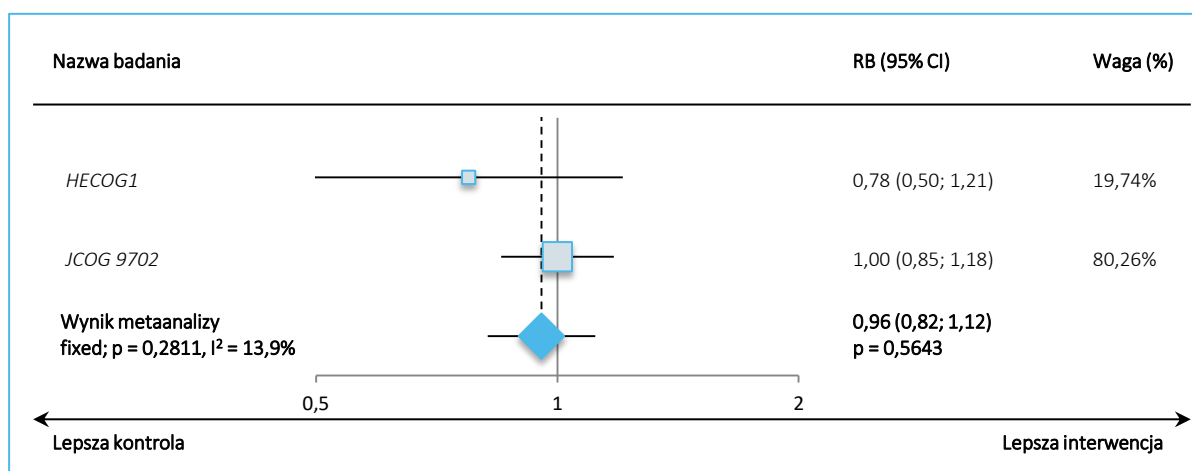
Wykres 19. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie; CPE vs KPE; badania *HECOG1* i *JCOG 9702*.



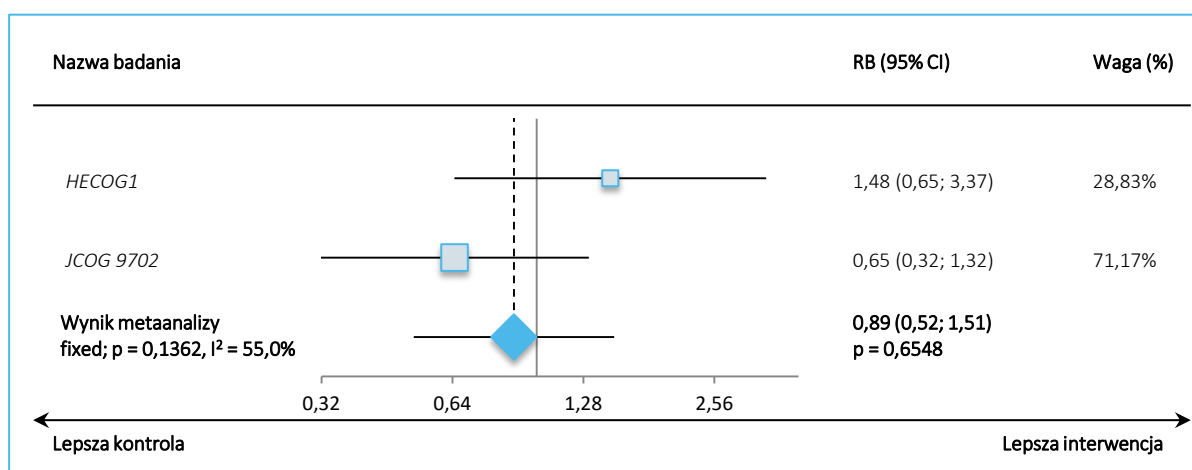
Wykres 20. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie; CPE vs KPE; badania *HECOG1* i *JCOG 9702*.



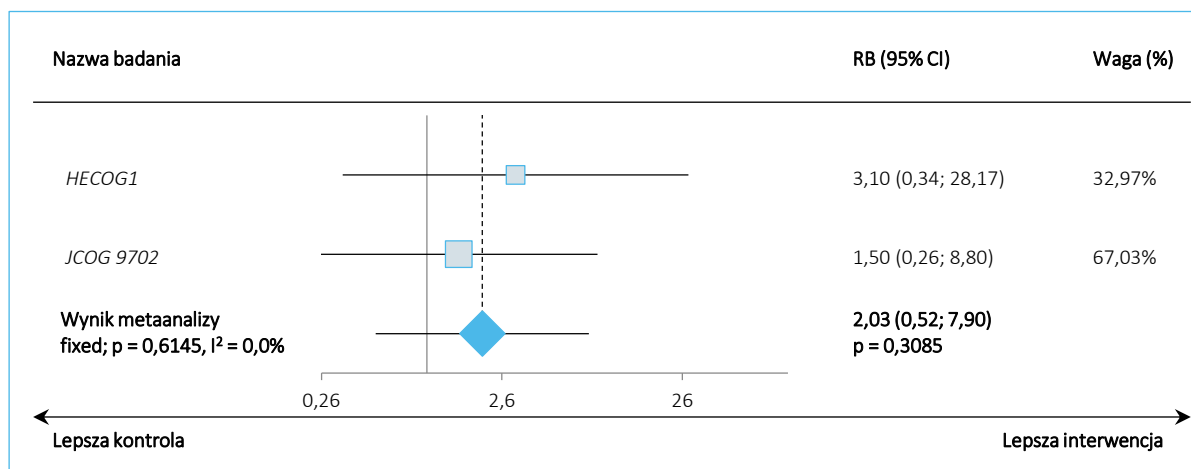
Wykres 21. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie; CPE vs KPE; badania *HECOG1* i *JCOG 9702*.



Wykres 22. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania choroby stabilnej; CPE vs KPE; badania *HECOG1* i *JCOG 9702*.



Wykres 23. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia braku możliwości oceny odpowiedzi na leczenie; CPE vs KPE; badania *HECOG* i *JCOG 9702*.



14.2.1.5 Bezpieczeństwo

Z uwagi na fakt, iż w badaniu *HECOG* wyniki analizy bezpieczeństwa podano zbiorczo dla całej włączonej do próby populacji tj. zarówno pacjentów z rozległą, jak i ograniczoną postacią DRP danych tych nie przedstawiano w niniejszym raporcie. W rozdziałach poniżej przedstawiono więc wyniki badania *JCOG 9702*.

14.2.1.5.1 AEs bez względu na stopień nasilenia

W poniższej tabeli podsumowano dane dotyczące częstości raportowania zdarzeń niepożądanych, bez względu na ich stopień nasilenia (stopień nasilenie określano zgodnie z kryteriami *Japan Clinical Oncology Group*).

Tabela 57 AEs bez względu na stopień nasilenia; CPE vs KPE; badanie *JCOG 9702*.

AEs	CPE		KPE		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)*	N	n (%)*		
Hematologiczne						
Leukopenia	110	107 (97,3%)	109	109 (100,0%)	0,97 (0,94; 1,01) $p = 0,1331$	-0,03 (-0,06; 0,01) $p = 0,1251$
Neutropenia	110	109 (99,1%)	109	109 (100,0%)	0,99 (0,97; 1,02) $p = 0,4810$	-0,01 (-0,03; 0,02) $p = 0,4740$
Anemia	110	92 (83,6%)	109	99 (90,8%)	0,92 (0,83; 1,02) $p = 0,1129$	-0,07 (-0,16; 0,02) $p = 0,1087$

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym

AEs	CPE		KPE		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)*	N	n (%)*		
Małopłytkowość	110	48 (43,6%)	109	99 (90,8%)	0,48 (0,39; 0,60) p < 0,0001	-0,47 (-0,58; -0,36) NNT = 3 (2; 3) p < 0,0001
Niehematologiczne						
Nudności/wymioty	110	77 (70,0%)	109	66 (60,6%)	1,16 (0,95; 1,40) p = 0,1444	0,09 (-0,03; 0,22) p = 0,1400
Biegunka	110	15 (13,6%)	109	18 (16,5%)	0,83 (0,44; 1,55) p = 0,5526	-0,03 (-0,12; 0,07) p = 0,5516
Podwyższenie stężenia bilirubiny	110	17 (15,5%)	109	31 (28,4%)	0,54 (0,32; 0,92) p = 0,0238	-0,13 (-0,24; -0,02) NNT = 8 (5; 47) p = 0,0188
Podwyższenie aktywności AST	110	44 (40,0%)	109	59 (54,1%)	0,74 (0,55; 0,98) p = 0,0387	-0,14 (-0,27; -0,01) NNT = 8 (4; 97) p = 0,0344
Podwyższenie aktywności ALT	110	50 (45,5%)	109	51 (46,8%)	0,97 (0,73; 1,29) p = 0,8430	-0,01 (-0,15; 0,12) p = 0,8430
Podwyższenie stężenia kreatyniny	110	31 (28,2%)	109	12 (11,0%)	2,56 (1,39; 4,72) p = 0,0026	0,17 (0,07; 0,27) NNH = 6 (4; 15) p = 0,0010
Hiponatemia	110	81 (73,6%)	109	67 (61,5%)	1,20 (0,99; 1,44) p = 0,0570	0,12 (0,00; 0,24) p = 0,0525
PaO ₂	110	70 (63,6%)	109	68 (61,4%)	1,02 (0,83; 1,25) p = 0,8480	0,01 (-0,12; 0,14) p = 0,8479
Gorączka	110	37 (33,6%)	109	30 (27,5%)	1,22 (0,82; 1,83) p = 0,3282	0,06 (-0,06; 0,18) p = 0,3251
Infekcja	110	29 (26,4%)	109	35 (32,1%)	0,82 (0,54; 1,24) p = 0,3515	-0,06 (-0,18; 0,06) p = 0,3490
Krwawienie	110	4 (3,6%)	109	9 (8,3%)	0,44 (0,14; 1,39) p = 0,1613	-0,05 (-0,11; 0,02) p = 0,1467
Zaburzenia neurologiczno-czuciowe	110	5 (4,5%)	109	3 (2,8%)	1,65 (0,40; 6,74) p = 0,4845	0,02 (-0,03; 0,07) p = 0,4784
Łysienie	110	81 (73,6%)	109	89 (81,7%)	0,90 (0,78; 1,04) p = 0,1565	-0,08 (-0,19; 0,03) p = 0,1526

W porównaniu z grupą KPE wśród chorych leczonych CPE istotnie statystycznie rzadziej odnotowywano małopłytkowość, 43,6% vs 90,8% pacjentów, RR = 0,48 (95% CI: 0,39; 0,60), NNT = 3 (95% CI: 2; 3), p < 0,0001.

Istotne statystycznie różnice, na korzyść schematy cisplatyna/etopozyd obserwowano również dla zdarzeń niepożądanych o charakterze niehematologicznym: ryzyka podwyższenia stężenia bilirubiny,

RR = 0,54 (95% CI: 0,32; 0,92), NNT = 8 (95% CI: 5; 47), p = 0,0238 oraz ryzyka podwyższenia aktywności AST, RR = 0,74 (95% CI: 0,55; 0,98), NNT = 8 (95% CI: 4; 97), p = 0,0387.

Podczas terapii CPE w porównaniu do KPE obserwowano znamienne zwiększenie prawdopodobieństwa wystąpienia podwyższonego stężenia kreatyniny: RR = 2,56 (95% CI: 1,39; 4,72), NNH = 6 (95% CI: 4; 15), p = 0,0026 0.

W przypadku pozostałych odnotowanych zdarzeń niepożądanych różnice pomiędzy grupami nie były znamienne.

14.2.1.5.2 AEs ≥ 3 stopnia nasilenia

Na podstawie danych zamieszczonych w publikacji *Okamoto 2007* możliwe było wyróżnienie zdarzeń niepożądanych występujących w nasileniu co najmniej 3 stopnia (stopień nasilenie określano zgodnie z kryteriami *Japan Clinical Oncology Group*). Dane te podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 58 AEs ≥ 3 stopnia nasilenia; CPE vs KPE; badanie JCOG 9702.

AEs	CPE		KPE		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)*	N	n (%)*		
Hematologiczne						
Leukopenia	110	56 (50,9%)	109	59 (54,1%)	0,94 (0,73; 1,21) p = 0,6335	-0,03 (-0,16; 0,10) p = 0,6332
Neutropenia	110	98 (89,1%)	109	104 (95,4%)	0,93 (0,86; 1,01) p = 0,0820	-0,06 (-0,13; 0,01) p = 0,0778
Anemia	110	27 (24,5%)	109	32 (29,4%)	0,84 (0,54; 1,30) p = 0,4234	-0,05 (-0,17; 0,07) p = 0,4216
Małopłytkowość	110	17 (15,5%)	109	61 (56,0%)	0,28 (0,17; 0,44) p < 0,0001	-0,41 (-0,52; -0,29) NNT = 3 (2; 4) p < 0,0001
Niehematologiczne						
Nudności/wymioty	110	3 (2,7%)	109	2 (1,8%)	1,49 (0,25; 8,72) p = 0,6607	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,6580
Biegunka	110	1 (0,9%)	109	1 (0,9%)	0,99 (0,06; 15,64) p = 0,9948	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9948
Podwyższenie poziomu bilirubiny	110	1 (0,9%)	109	0 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,19) p = 0,5032	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,4740
Podwyższenie aktywności AST	110	6 (5,5%)	109	3 (2,8%)	1,98 (0,51; 7,72) p = 0,3244	0,03 (-0,03; 0,08) p = 0,3120
Podwyższenie aktywności ALT	110	4 (3,6%)	109	2 (1,8%)	1,98 (0,37; 10,60) p = 0,4239	0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,4128

AEs	CPE		KPE		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)*	N	n (%)*		
Podwyższenie poziomu kreatyniny	110	1 (0,9%)	109	0 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,19) p = 0,5032	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,4740
Hiponatemia	110	15 (13,6%)	109	18 (16,5%)	0,83 (0,44; 1,55) p = 0,5526	-0,03 (-0,12; 0,07) p = 0,5516
PaO ₂	110	3 (2,7%)	109	8 (7,3%)	0,37 (0,10; 1,36) p = 0,1356	-0,05 (-0,10; 0,01) p = 0,1169
Gorączka	110	0 (0,0%)	109	0 (0,0%)	0,99 (0,02; 49,50) p = 0,9964	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000
Infekcja	110	6 (5,5%)	109	8 (7,3%)	0,74 (0,27; 2,07) p = 0,5703	-0,02 (-0,08; 0,05) p = 0,5685
Krwawienie	110	0 (0,0%)	109	0 (0,0%)	0,99 (0,02; 49,50) p = 0,9964	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000
Zaburzenia neurologiczno-czuciowe	110	0 (0,0%)	109	0 (0,0%)	0,99 (0,02; 49,50) p = 0,9964	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000
Łysienie	110	0 (0,0%)	109	0 (0,0%)	0,99 (0,02; 49,50) p = 0,9964	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000

Wśród chorych leczonych skojarzeniem cisplatyna/etopozyd w porównaniu do skojarzenia karboplatyna/etopozyd znamienne rzadziej występowała małopłytkowość, RR = 0,28 (95% CI: 0,17; 0,44), NNT = 3 (95% CI: 2; 4), p < 0,0001.

W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych o co najmniej 3 stopniu nasilenia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic.

14.2.1.5.3 Zgon związany z leczeniem

W publikacji *Okamoto 2007* przedstawiono również dane dotyczące liczby zgonów zaklasyfikowanych jako związane z leczeniem. Dane te podsumowano poniżej.

Tabela 59. Zgon związany z leczeniem; CPE vs KPE; badanie *JCOG 9702*.

AEs	CPE		KPE		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Zgon związany z leczeniem	110	1 (0,9%*)	109	3 (2,8%*)	0,33 (0,03; 3,13) p = 0,3341	-0,02 (-0,05; 0,02) p = 0,3084

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wśród chorych leczonych chemioterapią w skojarzeniu cisplatyna/etopozyd odnotowano 1 zgon (0,9% chorych), natomiast wśród leczonych skojarzeniem karboplatyna/etopozyd 3 zgony. Różnice pomiędzy grupami nie były znamienne, RR = 0,33 (95% CI: 0,03; 3,13), p = 0,3341.

14.2.2 Badanie bez randomizacji

14.2.2.1 Opis metodyki włączonych badań

Przeprowadzony przegląd systematyczny umożliwił zidentyfikowanie 1 retrospektywnego badania opisowego z aktywną grupą kontrolną, w którym porównywano skuteczność stosowania etopozydu z cisplatyną (CPE) i etopozydu z karboplatyną (KPE) u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuc w stadium ograniczonym lub rozległym (analizy przeprowadzono oddzielnie dla obydwu postaci): *Karam 2015* (opisane w publikacji *Karam 2015*).

Szczegóły metodyki badania *Karam 2015* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 60. Charakterystyka metodyki badania *Karam 2015*, CPE vs KPE.

Badanie	Rodzaj badania	Ocena wg NOS [^]	Klasyfikacja AOTMiT	Okres obserwacji	Liczebność grup	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Karam 2015</i>	retrospektywne badanie opisowe z aktywną grupą kontrolną	8*/9* (DP: 4*; CZ:1*; OEZ: 3*)	IIID	Mediana: 22 miesiące w grupie ED 37 miesięcy w grupie LD	ED: 200 vs 87 LD: 163 vs 86	wieloośrodkowe (Kanada)	bd.

[^] z ang. *Newcastle-Ottawa Scale*, badania oceniane w skali od 0 do 9 gwiazdek przyznawanych w 3 domenach (DP – dobór pacjentów: do 4 gwiazdek; CZ – czynniki zakłócające: do 2 gwiazdek; OEZ – ocena efektów zdrowotnych: do 3 gwiazdek).

W badaniu *Karam 2015* chorych rekrutowano retrospektywnie z bazy pacjentów *BC Cancer Agency* (BCCA), w której są zgromadzone dane pacjentów leczonych radioterapią z wielu regionalnych centrów leczenia nowotworów złośliwych w Kolumbii Brytyjskiej w Kanadzie. Porównywano 2 chemioterapie (etopozyd w połączeniu z cisplatyną i etopozyd połączony z karboplatyną, w obu przypadkach do włączenia do badania wymagane były co najmniej 4 cykle leczenia) w dwóch populacjach pacjentów z rakiem drobnokomórkowym płuca: tych z postacią ograniczoną (163 vs 86 pacjentów, CPE vs KPE) – u nich chemioterapia musiała być dodatkowo połączona z radioterapią i tych z postacią rozległą choroby (200 vs 87 chorych). Mediana czasu obserwacji w grupie pacjentów z postacią ograniczoną raka wynosiła 37 miesięcy, a w grupie chorych z postacią rozległą 22 miesiące. W publikacji *Karam 2015* nie podano informacji o źródłach finansowania badania.

Ogółem, badanie *Karam 2015* było dobrej jakości, uzyskało 8 gwiazdek na 9 możliwych w ocenie według NOS. Odjęto jedną gwiazdkę w domenie czynników zakłócających, gdyż występowała istotna różnica w wieku pacjentów pomiędzy badanymi grupami, co mogło mieć wpływ na wyniki badania.

Kryteria włączenia do badania spełniło 249 osób (163 vs 86, CPE vs KPE) z postacią ograniczoną i 287 osób (200 vs 87) z postacią rozległą choroby.

Do porównania zmiennych kategoriycznych używano testu chi-kwadrat lub testu dokładnego Fishera, a w przypadku zmiennych ciągłych użyto testu t Studenta. Do oszacowania przeżycia całkowitego (czasu od diagnozy do zgonu lub do ostatniej obserwacji) użyto metody Kaplana-Meyera, a krzywe przeżycia porównywano przy użyciu testu log-rank. Tych samych metod użyto do analizy kontroli lokoregionalnej choroby (czasu od diagnozy do pierwszego nawrotu lub progresji). Do ustalenia jedno- i wieloczynnikowych predyktorów przeżycia użyto modelu proporcjonalnego hazardu Coxa. Obliczono współczynniki ryzyka (HR, z ang. *hazard ratio*) i ich 95-procentowe przedziały ufności. Za istotną statystycznie uznawano wartość $p < 0,05$.

14.2.2.2 Charakterystyka włączonej populacji

14.2.2.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Dane dotyczące kryteriów włączenia i wykluczenia z badania zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 61. Kryteria selekcji chorych w badaniu *Karam 2015*.

Kategoria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Kryteria związane z diagnozą	<ul style="list-style-type: none"> Rak drobnokomórkowy płuca Diagnoza raka postawiona między styczniem 2004 roku i grudniem 2008 roku na terenie Kolumbii Brytyjskiej 	<ul style="list-style-type: none"> Nie podano
Kryteria związane z chemioterapią	<ul style="list-style-type: none"> Co najmniej 4 cykle chemioterapii trwające po 21 dni Chemioterapia składająca się z: <ul style="list-style-type: none"> etopozydu w dawce 100 mg/m² podawanego dożylnie w dniach 1, 2 i 3 każdego cyklu; cisplatyny w dawce 25 mg/m² podawanej dożylnie w dniach 1,2 i 3 każdego cyklu lub karboplatyny podawanej dożylnie w dawce AUC 5 (z ang. <i>area under curve</i>) w dniu pierwszym każdego cyklu 	<ul style="list-style-type: none"> Chemioterapia jednoskładnikowa Brak analogu platyny w chemioterapii I linii Leczenie poza terenem Kolumbii Brytyjskiej
Kryteria związane z radioterapią	<ul style="list-style-type: none"> Dla grupy pacjentów z postacią ograniczoną choroby: radioterapia jednoczasowa lub se- 	<ul style="list-style-type: none"> Dla grupy pacjentów z postacią ograniczoną choroby: sumaryczna dawka radioterapii <40

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatyną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym

Kategoria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	kwencyjna w stosunku do chemioterapii	Gy w 15 frakcjach • Leczenie poza terenem Kolumbii Brytyjskiej

W badaniu *Karam 2015* pacjentów rekrutowano z bazy pacjentów *BC Cancer Agency*, w której zebrane są dane chorych leczonych radioterapią w wielu centrach leczenia zlokalizowanych w Kolumbii Brytyjskiej w Kanadzie. Uwzględniano pacjentów, u których raka drobnokomórkowego płuc zdiagnozowano między styczniem 2004 roku i grudniem 2008 roku w Kolumbii Brytyjskiej. Chorzy musieli być leczeni co najmniej czterema 21-dniowymi cyklami chemioterapii składającej się z etopozydu (podawanego dożylnie w dniach 1, 2 i 3 każdego cyklu w dawce 100 mg/m²) połączonego z cisplatyną (podawaną dożylnie w dniach 1,2 i 3 każdego cyklu w dawce 25 mg/m²) lub karboplatyną (podawaną dożylnie w dniu pierwszym każdego cyklu w dawce AUC 5 [z ang. *area under curve*]). Pacjenci leczeni początkowo cisplatyną, u których terapię zmieniono potem na karboplatynę, byli zakwalifikowani do grupy KPE. W przypadku pacjentów z postacią ograniczoną raka chemioterapia musiała być połączona z jednoczesową lub sekwencyjną radioterapią. Wykluczano pacjentów leczonych poza Kolumbią Brytyjską, otrzymujących chemioterapię jednoskładnikową i nieotrzymujących w pierwszej linii terapii analogu platyny. W grupie pacjentów z chorobą o postaci ograniczonej wymagana była sumaryczna dawka radioterapii co najmniej 40 Gy w 15 frakcjach.

14.2.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej zebrano dane dotyczące wyjściowej charakterystyki chorych w badaniu *Karam 2015*, dotyczące populacji z postacią rozległą choroby (zgodnie z założeniami raportu).

Tabela 62. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania CPE z KPE; badanie *Karam 2015*.

Charakterystyka	CPE	KPE
Wiek		
Mediana [lata]	62	73
Płeć, n (%)		
Odsetek mężczyzn	110 (55%)	42 (48%)
ECOG, n (%)		
0-1	101 (50%)	39 (45%)
2-4	99 (50%)	48 (55%)

Charakterystyka	CPE	KPE
Wskaźnik współchorobowości Charlsona[^], n (%)		
0-1	175 (88%)	70 (80%)
2	20 (10%)	9 (10%)
3	3 (1%)	4 (5%)
≥4	2 (1%)	4 (5%)
Profilaktyczne napromienianie mózgu[§], n (%)		
Tak	48 (24%)	20 (23%)
Nie	152 (76%)	67 (77%)

[^] CCI, z ang. *Charlson Comorbidity Index*;

[§] PCI, z ang. *prophylactic cranial irradiation*.

Wykryto istotną statystycznie różnicę wieku pomiędzy grupami (mediana 62 vs 73 lata, CPE vs KPE, $p < 0,0001$) – może to wynikać z faktu, że karboplatyna jest zalecana do stosowania w przypadku występowania chorób współistniejących, których częstość wzrasta wraz z wiekiem. Poza tym, charakterystyka pacjentów w obu grupach była podobna. Mężczyźni stanowili około połowę populacji zarówno w grupie CPE (55%), jak i KPE (48%). 50% pacjentów leczonych etopozydem z cisplatyną i 45% chorych przyjmujących etopozyd z karboplatyną miało stan sprawności oceniony na 0 lub 1 według ECOG, pozostali mieli wynik wyższy (oznaczający gorszy stan sprawności). Znaczna większość chorych miała wskaźnik współchorobowości Charlsona 0 lub 1 (88% vs 80%, CPE vs KPE), a pozostali mieli ten wskaźnik wyższy (oznaczający gorszą prognozę). U większości pacjentów z obu grup nie było stosowane profilaktyczne napromienianie mózgu (76% vs 77%).

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

Chorzy z postacią rozległą raka drobnokomórkowego płuc uwzględnieni w badaniu *Karam 2015*, w ramieniu CPE otrzymywali co najmniej 4 cykle chemioterapii składającej się z:

- etopozydu w dawce 100 mg/m^2 podawanego dożylnie w dniach 1, 2 i 3 każdego cyklu;
- cisplatyny w dawce 25 mg/m^2 podawanej dożylnie w dniach 1, 2 i 3 każdego cyklu.

Ramię KPE otrzymywało analogiczną chemioterapię, jedynie zamiast cisplatyny pacjenci przyjmowali dożylnie karboplatynę w dawce AUC 5 (z ang. *area under curve*) w dniu pierwszym każdego cyklu.

Szczegóły dotyczące schematów leczenia w badaniu *Karam 2015* dotyczące chorób z postacią rozległą raka drobnokomórkowego płuc zebrano w tabeli poniżej.

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatyną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym

Tabela 63. Opis interwencji stosowanych w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania CPE vs KPE, badanie *Karam 2015*.

CPE	KPE
<p>Pacjenci otrzymywali ≥ 4 cykle chemioterapii. Każdy cykl leczenia składał się z:</p> <ul style="list-style-type: none"> etopozydu podawanego dożylnie w dawce 100 mg/m^2 w dniach 1, 2 i 3 cyklu; cisplatyny podawanej dożylnie w dawce 25 mg/m^2 w dniach 1, 2 i 3 cyklu. 	<p>Pacjenci otrzymywali ≥ 4 cykle chemioterapii. Każdy cykl leczenia składał się z:</p> <ul style="list-style-type: none"> etopozydu podawanego dożylnie w dawce 100 mg/m^2 w dniach 1, 2 i 3 cyklu; karboplatyny podawanej dożylnie w dawce AUC 5 w dniu pierwszym cyklu.

W przypadku, gdy początkowe leczenie chemioterapią z cisplatyna zamieniono potem na leczenie schematem zawierającym zamiast niej karboplatynę, pacjenci tacy byli przydzielani do grup KPE.

14.2.2.4 Skuteczność kliniczna

W badaniu *Karam 2015* oceniano skuteczność stosowanych terapii na podstawie oceny przeżycia całkowitego (zdefiniowanego jako czas od diagnozy raka do zgonu lub ostatniej zarejestrowanej oceny) i kontroli lokoregionalnej (zdefiniowanej jako czas od diagnozy raka do pierwszego nawrotu lub progresji choroby).

Dane pochodzą z publikacji pełnotekstowej *Karam 2015*. Definicje punktów końcowych w badaniu *Karam 2015* zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 64. Definicje punktów końcowych w badaniu *Karam 2015*.

Punkt końcowy	Definicja	Ocena w populacji
Przeżycie całkowite [OS] (z ang. <i>overall survival</i>)	Czas od diagnozy raka drobnokomórkowego płuc do zgonu lub ostatniej zarejestrowanej oceny.	wszyscy włączeni pacjenci (ED: 200 vs 87) (LD: 163 vs 86)
Kontrola lokoregionalna [LRC] (z ang. <i>locoregional control</i>)	Czas od diagnozy raka drobnokomórkowego płuc do pierwszego nawrotu lub progresji choroby	wszyscy włączeni pacjenci (ED: 200 vs 87) (LD: 163 vs 86)

14.2.2.4.1 Przeżycie całkowite (OS)

Dane dotyczące oceny przeżycia całkowitego u pacjentów z postacią rozległą raka drobnokomórkowego płuc w badaniu *Karam 2015* zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 65. Ocena przeżycia całkowitego; CPE vs KPE; badanie *Karam 2015*

Oceniany parametr	CPE		KPE		Ocena istotności
	N	wynik	N	wynik	
Mediana przeżycia [miesiące]	200	10	87	11	p = 0,24
Przeżycie roczne, n (%)	200	90* (45%)	87	39* (45%)	p = 0,24

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Nie zanotowano istotnych różnic w skuteczności między badanymi schematami chemioterapii. Mediana przeżycia wynosiła 10 miesięcy w grupie CPE i 11 miesięcy w grupie KPE (p = 0,24), a przeżycie roczne w obu grupach wyniosło 45% (p = 0,24).

Dodatkowo, badano możliwość wykorzystania elementów charakterystyki pacjentów jako czynników prognostycznych. Autorzy stwierdzili, że jedynym takim czynnikiem był stan sprawności oceniany według ECOG: pacjenci ze stanem sprawności ocenianym na 0 lub 1 mieli o 33 procent mniejsze ryzyko zgonu niż ci z wynikiem oceny 2, 3 lub 4 (HR = 0,67 [95% CI: 0,49; 0,93], p = 0,02).

14.2.2.4.2 Kontrola lokoregionalna (LRC)

W publikacji *Karam 2015* nie było opisanych wyników oceny kontroli regionalnej dla populacji pacjentów z postacią rozległą raka drobnokomórkowego płuc. Autorzy opisali jedynie, że nie zanotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

14.3 Skale oceny jakości badań wykorzystane w analizie klinicznej

14.3.1 Narzędzie Cochrane Risk of Bias

Narzędzie „*risk of bias*” Cochrane Collaboration służy do oceny błędu systematycznego (*bias*) związanego z uchybieniami protokołu badania klinicznego z randomizacją i jest wykonywana według 7 pytań odnoszących się do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego związanego z: doбором próby (*selection bias*) (2 pytania), znajomością stosowanej interwencji (*performance bias*) (1 pytanie), oceną punktów końcowych (*detection bias*) (1 pytanie), utratą pacjentów (*attrition bias*) (1 pytanie), selektywnym raportowaniem wyników (*reporting bias*) (1 pytanie) i innymi czynnikami (*other bias*) (1 pytanie). Każdemu z pytań przyporządkowana zostaje kategoria niskiego (*low risk*) lub wysokiego ryzyka (*high risk*), lub braku możliwości oceny ryzyka błędu systematycznego (*unclear risk*), wraz z uzasadnieniem oceny (Higgins 2017).

Tabela 66. Ocena badań eksperymentalnych według narzędzia Risk of Bias Cochrane Collaboration.

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

Pytanie	TAK (Low risk)	NIE (High risk)	NIEJASNE (Unclear risk)	Uzasadnienie
<i>(other bias)</i>				

Czy stwierdzono brak innych źródeł błędów systematycznych?

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

14.3.2 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 67. 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.

14.3.3 Skala NOS

Skala NOS (ang. *Newcastle-Ottawa Scale*) służy do oceny wiarygodności badań obserwacyjnych, oddzielnie dla badań kohortowych i badań kliniczno-kontrolnych. Obie wersje zawierają po 4 pytania dotyczące doboru pacjentów do badania (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce w przypadku wyboru konkretnej odpowiedzi, patrz tabele poniżej) oraz 1 pytanie dotyczące czynników zakłócających (możliwe przyznanie do 2 gwiazdek). Skala NOS dla badań kohortowych zawiera dodatkowo 3 pytania dotyczące oceny efektów terapeutycznych, a dla badań kliniczno-kontrolnych 3 pytania o eks-

pozycję (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce) (Wells 2015). W tabelach poniżej zamieszczono wzory skali NOS (z zaznaczeniem odpowiedzi punktowanych gwiazdką).

Tabela 68. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za Niewada 2011).

Dobór pacjentów

1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik

- w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji*
- w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji*
- wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy
- brak opisu

2. Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik

- dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji*
- dobrani w inny sposób
- brak opisu

3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?

- wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*
- ustrukturyzowany wywiad*
- spontaniczne raportowanie
- brak opisu

4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania

- tak*
- nie

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)*
- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ocena efektów zdrowotnych

1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?

- tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby*
- łączenie rekordów (*rekord linkage*)*
- spontaniczne zgłoszenia pacjentów
- brak opisu

2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?

- tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)*
- nie

3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?

- tak*
- niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu - wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie → ___% (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania*
- odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ___% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
- nie podano

Tabela 69. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za Niewada 2011).

Dobór pacjentów

1. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?

- tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej)*
- tak, np. łączenie rekordów (*rekord linkage*) lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
- brak opisu

2. Reprezentatywność grupy klinicznej

- seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków*
- możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona
- Dobór pacjentów do grupy kontrolnej
- pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej*
- pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
- brak opisu

3. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?

- brak choroby w wywiadzie*
- brak opisu

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)*
- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ekspozycja

1. Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?

- wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*
- ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy*
- ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia
- spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna
- brak opisu

2. Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?

- tak*
- nie

3. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy

- ten sam odsetek pacjentów w obu grupach*
- opis pacjentów z brakiem odpowiedzi
- różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

14.3.4 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 poddawanyymi ocenie w przeglądzie systematycznym są:

- rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu (pyt. 2),

- o odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych (pyt. 4),
- o uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu czytanych w pełnym tekście (pyt. 7),
- o ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z włączonych badań (pyt. 9),
- o poprawność zastosowanej metodyki metaanalizy (pyt. 11),
- o rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),
- o 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 wy tłumaczenia 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 70. 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 uwzględniały 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) <u>Komentarz:</u> 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 błędów systematycznych	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? <i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i>	–	W przeglądzie uwzględniono <u>jedno</u> z poniższych: 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†

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
			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 (≥ 80%†), 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 ≥ 0,80%†
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>) ramy czasowe okresu obserwacji
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>	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)	RCTs 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

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
		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 wynika- jącego z: metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
10.	Czy autorzy przeglądu podali informa- cje 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 finansowa- nia każdego z badań lub podano informa- cję o braku takich danych w poszczegól- nych badaniach
			RCTs
		–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do hete- roogeniczności, jeśli taka występuje między nimi zbadano przyczyny heterogeniczności
			nie-RCT
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>	–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do hete- roogeniczności, jeśli taka występuje między nimi dokonano syntezy wyników z nie-RCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynni- ków zakłócających RoB lub wykonano syntezę surowych danych uzasadniając, brak 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 przeprowa- dzona, 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-</i>	–	przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB lub autorzy przeglądu wykonali analizę możli- wego wpływu RoB na końcowe oszacowa- nie efektu w przypadku gdy wykonano syntezę danych z badań o różnym RoB

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>analysis or other evidence synthesis?</i>		(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*.

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 przepisanej interwencji (ang. *dispensing records*) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zalecane 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 umożliwi 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.

14.4 Skale wykorzystywane w badaniach włączonych do analizy

14.4.1 RECIST wersja 1.1

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

Zmiany mierzalne

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

Tabela 71. Kategorie odpowiedzi zmian mierzalnych (Płuzański 2014).

Kategoria odpowiedzi	Ocena sumy wymiarów zmian mierzalnych
CR	Ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych < 10 mm
PR	Zmniejszenie sumy wymiarów o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym
SD	Zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów PR lub PD

Zmiany niemierzalne

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

Tabela 72. Kategorie odpowiedzi zmian niemierzalnych (Płuzański 2014).

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

[^] gdy w ocenie uwzględnia się stężenia markerów.

Ogólna ocena odpowiedzi

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

Tabela 73. Ogólna odpowiedź na leczenie (Płuzański 2014).

Zmiany mierzalne	Zmiany niemierzalne	Nowa zmiana	Odpowiedź ogólna
CR	CR	nie	CR
CR lub PR	nie-CR i nie-PD	nie	PR
PR	nie-PD	nie	PR
SD	nie-PD	nie	SD
PD	każda odpowiedź	tak lub nie	PD
każda odpowiedź	PD	tak lub nie	PD
każda odpowiedź	każda odpowiedź	tak	PD

14.4.2 Ocena sprawności – skala ECOG/WHO/Zubroda

W celu dokładnego określenia rokowań, a także podjęcia decyzji co do sposobu dalszego leczenia, konieczne jest określenie stopnia sprawności pacjenta z chorobą nowotworową. Jednym z najczęściej stosowanych narzędzi służących ocenie stanu sprawności jest skala ECOG/WHO/Zubrod (zwanej też skalą ECOG, Zubroda-WHO lub skalą WHO), której poszczególne stopnie wraz z opisem przedstawiono w tabeli poniżej (Jassem 2017).

Tabela 74. Ocena stanu sprawności według skali ECOG/WHO/Zubrod (Jassem 2017).

Stopień	Opis
0	prawidłowa sprawność, zdolność wykonywania normalnych czynności bez ograniczeń
1	obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i zdolność wykonywania lekkiej pracy

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym

Stopień	Opis
2	zdolność wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność spędzania w łóżku < 50 % dnia
3	ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku > 50 % dnia
4	konieczność spędzania w łóżku całego dnia, konieczność stałej opieki z powodu choroby
5	zgon

Skala ta składa się z sześciu stopni, od 0 do 5, gdzie 0 określa stan pełnej aktywności, bez objawów choroby, natomiast stopień 5. to śmierć (Jassem 2017).

14.4.3 EORTC QLQ-C30

Skala EORTC QLQ-C30 (wersja 3.0) jest narzędziem do oceny jakości życia wynikającej ze zdrowia. Kwestionariusz zawiera 15 domen, a jego punktacja przedstawiona jest w skali od 0 do 100. Wśród nich wyróżnia się pięć elementów oceniających funkcjonowanie fizyczne, pełnienie ról społecznych, funkcjonowanie emocjonalne, poznawcze i socjalne. Oceniane są objawy, takie jak: zmęczenie, nudności i wymioty oraz ból. W zakresie kwestionariusza EORTC QLQ-C30 zawartych jest także sześć osobnych pozycji, oceniających: duszność, bezsenność, utratę apetytu, zaparcia, biegunkę i problemy finansowe. W skali brana jest również pod uwagę ocena zdrowia ogólnego (Khan 2016). Każdy z elementów ankiety punktowany jest od 1 do 4, jedynie informacja na temat zdrowia ogólnego punktowana jest w zakresie od 1 do 7 (Michels 2013). Dla oceny zdrowia ogólnego i funkcjonowania wyższe wyniki wskazują lepszą jakość życia. Dla oceny objawów niskie wyniki oznaczają lepszą jakość życia (Khan 2016). Na podstawie badania przeprowadzonego w 1998 roku na populacji chorych na raka piersi i drobnokomórkowego raka płuca oszacowano przedziały punktowe wskazujące na zmiany w jakości życia. Dla pacjentów zgłaszających niewielkie (ang. „*a little*”) zmiany zarówno poprawy jak i pogorszenia jakości życia oszacowano średnią zmianę w punktacji kwestionariusza QLQ-C30 wynoszącą od 5 do 10 punktów. Dla pacjentów zgłaszających umiarkowane zmiany (ang. „*moderate*”) zmiana wynosiła od 10 do 20 punktów, a dla zmian znacznych (ang. „*very much*”) zmiana punktacji wynosiła ≥ 20 punktów. Na tej podstawie oszacowano, że minimalne istotne różnice wynoszą 5 – 10 punktów (Osoba 1998). W badaniu *IMpower133* w ocenie czasu do pogorszenia objawowego autorzy uznawali za istotną różnicę ≥ 10 punktów w zakresie podskal dla poszczególnych objawów transformowanych do zakresu od 0 do 100 punktów.

14.4.4 EORTC QLQ-LC13

Skala EORTC QLQ-LC13 składa się z 13 elementów dotyczących objawów raka płuca (duszność, ból, krwioplucie i kaszel) oraz zdarzeń niepożądanych związanych z chemioterapią i radioterapią (łysienie, neuropatia, ból w jamie ustnej i dysfagia). Każdy z elementów oceniany jest w skali od 1 do 4, gdzie 1 oznacza brak objawów, a 4 – znaczne nasilenie dolegliwości. W sumie liczba punktów możliwych do uzyskania w tym kwestionariuszu wynosi od 13 do 52. Nie określono minimalnych istotnych różnic (ATS 1999).

W badaniu *IMpower133* w ocenie czasu do pogorszenia objawowego autorzy uznawali za istotną zmianę o co najmniej 10 punktów w zakresie podskal dla poszczególnych objawów transformowanych do zakresu od 0 do 100 punktów.

14.5 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

Badania z randomizacją

Horn 2018 (IMpower133) Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, Huemer F, Losonczy G, Johnson ML, Nishio M, Reck M, Mok T, Lam S, Shames DS, Liu J, Ding B, Lopez-Chavez A, Kabbinavar F, Lin W, Sandler A, Liu SV. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379(23):2220-2229

Badania z randomizacją uwzględnione w ramach porównania pośredniego

Kosmidis 1994 (HECOG) Kosmidis PA, Samantas E, Fountzilias G, Pavlidis N, Apostolopoulou F, Skarlos D. Cisplatin/etoposide *versus* carboplatin/etoposide chemotherapy and irradiation in small cell lung cancer: a randomized phase III study. Hellenic Cooperative Oncology Group for Lung Cancer Trials. *Semin Oncol* 1994; 21(3 Suppl 6):23-30

Skarlos 1994 (HECOG) Skarlos DV, Samantas E, Kosmidis P, Fountzilias G, Angelidou M, Palamidis P, Mylonakis N, Provata A, Papadakis E, Klouvas G, et al. Randomized comparison of etoposide-cisplatin vs. etoposide-carboplatin and irradiation in small-cell lung cancer. A Hellenic Co-operative Oncology Group study. *Ann Oncol* 1994; 5(7):601-607

Okamoto 2007 (JCOG 9702) Okamoto H, Watanabe K, Kunikane H, Yokoyama A, Kudoh S, Asakawa T, Shibata T, Kunitoh H, Tamura T, Saijo N. Randomised phase III trial of carboplatin plus etoposide vs split doses of cisplatin plus etoposide in elderly or poor-risk patients with extensive disease small-cell lung cancer: JCOG 9702. *Br J Cancer* 2007; 97(2):162-169

Badania bez randomizacji (porównanie pośrednie)

Karam 2015 Karam I, Jiang SY, Khaira M, Lee CW, Schellenberg D. Outcomes of small cell lung cancer patients treated with cisplatin-etoposide *versus* carboplatin-etoposide. *Am J Clin Oncol* 2015; 38(1):51-54

Doniesienia konferencyjne

Califano 2018 (IMpower133) Califano R, Kaźarnowicz A, Karaseva N, Sánchez A, Liu SV, Horn L, Quach C, Yu W, Kabbinavar F, Lam S, Mansfield A. IMpower133: Patient-reported outcomes (PROs) in a ph1/3 study of first-line (1L) atezolizumab (atezo) + carboplatin + etoposide (CP/ET) in extensive-stage SCLC (ES-SCLC) (490). *Annals of Oncology*, Volume 29, Issue suppl_10, December 2018, mdy486, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy486>

Mansfield 2019 (IMpower133) Mansfield AS, Liu SV, Szczesna A, et al. IMpower133: Primary efficacy and safety + CNS-related adverse events in a Ph1/3 study of first-line (1L) atezolizumab (atezo) + carboplatin + etoposide in extensive-stage SCLC (ES-SCLC). *Cancer Res* 2019;79(13 Suppl):Abstract nr CT199.

Inne źródła

IMpower133 protocol A Phase I/III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Carboplatin Plus Etoposide With or Without Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in Patients With Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. NCT number: NCT02763579. Protocol Amendment Version 7 : 06 March 2019. SAP Amendment Version 3: 14 May 2018. Dostępny *online* pod adresem: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02763579>, Study Documents (Full-Text): https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/79/NCT02763579/Prot_SAP_000.pdf [Ostatni dostęp w dniu 23.08.2019]

14.6 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów publikacji, z przyczynami wykluczenia

- Ardizzoni A, Favaretto A, Boni L, Baldini E, Castiglioni F, Antonelli P, Pari F, Tibaldi C, Altieri AM, Barbera S, Cacciani G, Raimondi M, Tixi L, Stefani M, Monfardini S, Antilli A, Rosso R, Paccagnella A. Platinum-etoposide chemotherapy in elderly patients with small-cell lung cancer: Results of a randomized multicenter phase II study assessing attenuated-dose or full-dose with lenograstim prophylaxis - A Forza Operativa Nazionale Italiana Carcinoma Polmonare and Gruppo Studio Tumori Polmonari Veneto (FONICAP-GSTPV) study. *J Clin Oncol* 2005; 23(3):569-575

Nieodpowiednia populacja - w badaniu uczestniczyli chorzy z rakiem drobnokomórkowym lokalnie zaawansowanym oraz przerzutowym, przy czym nie podano osobno wyników dla populacji z chorobą przerzutową. Niewłaściwy komparator, nie umożliwił przeprowadzenia porównania pośredniego (CPE w zredukowanej dawce vs pełnodawkowa CPE + lenograstim).
- Berghmans T, Scherpereel A, Meert A-P, Giner V, Lecomte J, Lafitte J-J, Leclercq N, Paesmans M, Sculier J-P, Van Houtte P, Roelandts M, Thiriaux J, Alexopoulos CG, Vaslamatzis M, Holbrechts S, Wackenier P, Recloux P, Bonduelle Y, Corhay JL, Van Cutsem O, Mairesse M, Efremidis A, Koumakis G, Florin MC, Maetz E, Strecker A, Richez M, Ficherouille X, Colinet B, Collon T, Zacharias C, Bensliman S, Drowart A, Prigogine T, Brohée D, Stach B, Ravez P, Berchier MC, Amourette J, Tagnon A, Kroll F, Steenhouwer F. A Phase III randomized study comparing a chemotherapy with cisplatin and etoposide to a etoposide regimen without cisplatin for patients with extensive small-cell lung cancer. *Front Oncol* 2017; 7(SEP)

Niewłaściwy komparator - w publikacji zaprezentowano wyniki oceny CPE vs skojarzenie ifosfamid + etopozyd + epirubicyna wśród chorych z ED DRP.
- Birch R, Weaver CH, Hainsworth JD, Bobo C, Greco FA. A randomized study of etoposide and carboplatin with or without paclitaxel in the treatment of small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1997; 24(4 Suppl 12):S12-135-S12-137

Niewłaściwy komparator – w publikacji zaprezentowano wyniki oceny CPE vs skojarzenie CPE + paklitaksel u nowodiagnozowanych chorych na ED lub LD DRP.
- Fujiwara T, Kenmotsu H, Naito T, Kawamura T, Mamesaya N, Kotake M, Kobayashi H, Omori S, Nakashima K, Wakuda K, Ono A, Taira T, Murakami H, Omae K, Mori K, Endo M, Takahashi T. The incidence and risk factors of febrile neutropenia in chemotherapy-naïve lung cancer patients receiving etoposide plus platinum. *Cancer Chemother Pharmacol* 2017; 79(6):1229-1237

Nieodpowiednia populacja - w badaniu oceniano ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej u chorych ogólnie z nowotworem płuc (drobnokomórkowy i niedrobnokomórkowy), brak osobnych wyników dla grupy chorych z drobnokomórkowym rakiem płuca w stopniu IIIB lub IV.
- Greco FA, Hainsworth JD. Etoposide phosphate or etoposide with cisplatin in the treatment of small cell lung cancer: randomized phase II trial. *Lung Cancer* 1995; 12 Suppl 3:S85-95

Niewłaściwy komparator- w publikacji zaprezentowano wyniki oceny CPE vs forforan etopozydu (prolek) prowadzonej wśród pacjentów chorych na ED lub LD DRP.
- Hatfield LA, Huskamp HA, Lamont EB. Survival and Toxicity After Cisplatin Plus Etoposide Versus Carboplatin Plus Etoposide for Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer in Elderly Patients. *J Oncol Pract* 2016; 12(7):666-673

Niewłaściwy komparator - w publikacji zaprezentowano wyniki oceny retrospektywnej KPE vs CPE prowadzonej wśród chorych na ED DRP w podeszłym wieku (≥ 67 lat).

- | | | |
|-----|--|---|
| 7. | Havemann K, Wolf M, Drings P, Hans K, Schroeder M, Holle R, Flechtner H, Goerg R, Becker H. Experience of a German multicenter study group with ifosfamide in small cell lung cancer. <i>Semin Oncol</i> 1989; 16(1 Suppl 3):9-18 | Niewłaściwy komparator - w publikacji zaprezentowano doświadczenia German Multicenter Study Group dotyczące terapii ifosfamidem u chorych na DRP. |
| 8. | Hermes A, Bergman B, Bremnes R, Ek L, Fluge S, Sederholm C, Sundstrøm S, Thaning L, Vilsvik J, Aasebø U, et al. Irinotecan plus carboplatin <i>versus</i> oral etoposide plus carboplatin in extensive small-cell lung cancer: a randomized phase III trial. <i>Journal of clinical oncology</i> 2008; 26(26):4261-4267 | Niewłaściwy komparator - w publikacji zaprezentowano wyniki oceny KPE vs skojarzenie irynotekan + karboplatyna. |
| 9. | Jeremic B, Shibamoto Y, Nikolic N, Milicic B, Milisavljevic S, Dagovic A, Aleksandrovic J, Radosavljevic-Asic G. Role of radiation therapy in the combined-modality treatment of patients with extensive disease small-cell lung cancer: A randomized study. <i>J Clin Oncol</i> 1999; 17(7):2092-2099 | Niewłaściwy komparator - w publikacji zaprezentowano wyniki oceny KPE vs CPE, jednak z uwagi na schemat badawczy zastosowany w próbie niemożliwe jest wyodrębnienie grup leczonych wymienionymi interwencjami i poddanych randomizacji. |
| 10. | Kumagai M, Kutsuzawa T, Fuyuno G, Kondo T, Shioya S, Ohta Y. Comparison of carboplatin/etoposide/vincristine with cisplatin/etoposide as combination chemotherapy for small cell lung cancer. <i>Tokai J Exp Clin Med</i> 1995; 20(4-6):209-214 | Niewłaściwy komparator - w publikacji zaprezentowano wyniki oceny CPE vs skojarzenie karboplatyna + etopozyd + winkrystyna. |
| 11. | Lara Jr PN, Gandara DR, Natale RB. Randomized phase III trial of cisplatin/irinotecan <i>versus</i> cisplatin/etoposide in patients with extensive-stage small-cell lung cancer. <i>Clin Lung Cancer</i> 2006; 7(5):353-356 | Brak poszukiwanych punktów końcowych - w publikacji zaprezentowano plan badawczy próby oceniającej 4 cykle CPE vs cisplatin + irynotekan u chorych na ED DRP. Nie przedstawiono wyników końcowych oceny. |
| 12. | Lee SM, James LE, Qian W, Spiro S, Eisen T, Gower NH, Ferry DR, Gilligan D, Harper PG, Prendiville J, et al. Comparison of gemcitabine and carboplatin <i>versus</i> cisplatin and etoposide for patients with poor-prognosis small cell lung cancer. <i>Thorax</i> 2009; 64(1):75-80 | Niewłaściwy komparator - w publikacji zaprezentowano wyniki oceny CPE vs skojarzenie karboplatyna + gemcytabina. |
| 13. | Nishio M, Sugawara S, Atagi S, Akamatsu H, Sakai H, Okamoto I, Takayama K, Hayashi H, Nakagawa Y, Kawakami T. Subgroup Analysis of Japanese Patients in a Phase III Study of Atezolizumab in Extensive-stage Small-cell Lung Cancer (IMpower133). <i>Clin Lung Cancer</i> 2019. | Brak poszukiwanych punktów końcowych - w publikacji przeprowadzono analizę w podgrupie japońskich pacjentów z badania IMpower133; którzy byli już uwzględnieni w opisie całej populacji badania, a celem niniejszego raportu nie było wyodrębnienie populacji japońskiej. |
| 14. | Schmittel A, Fischer von Weikersthal L, Sebastian M, Martus P, Schulze K, Hortig P, Reeb M, Thiel E, Keilholz U. A randomized phase II trial of irinotecan plus carboplatin <i>versus</i> etoposide plus carboplatin treatment in patients with extended disease small-cell lung cancer. <i>Ann Oncol</i> 2006; 17(4):663-667 | Niewłaściwy komparator - w publikacji zaprezentowano wyniki oceny KPE vs skojarzenie irynotekan + karboplatyna. |
| 15. | Socinski MA, Smit EF, Lorigan P, Konduri K, Reck M, Szczesna A, Blakely J, Serwatowski P, Karaseva NA, Ciuleanu T, et al. Phase III study of pemetrexed plus carboplatin compared with etoposide plus carboplatin in chemotherapy-naive patients with extensive-stage small-cell lung cancer. <i>Journal of clinical oncology</i> 2009; 27(28):4787-4792 | Niewłaściwy komparator - w publikacji zaprezentowano wyniki oceny KPE vs skojarzenie karboplatyna + pemetrekseid. |

16. Steele JP. Gemcitabine/carboplatin *versus* cisplatin/etoposide for patients with poor-prognosis small cell lung cancer: a phase III randomized trial with quality-of-life evaluation. *Semin Oncol* 2001; 28(3 Suppl 10):15-18
- Niewłaściwy komparator - w publikacji zaprezentowano wyłącznie wyniki oceny bezpieczeństwa terapii CPE vs karboplatyna + gemcytabina prowadzonej wśród chorych na DRP z niekorzystnym rokowaniem. Do badania włączano zarówno chorych z LD, jak i ED; nie przedstawiono wyników w podgrupach z uwagi na zaawansowanie choroby. Niewłaściwy komparator, nie umożliwia przeprowadzenia porównania pośredniego.
17. Steffens CC, Elender C, Hutzschenreuter U, Dille S, Binninger A, Spring L, Janicke M, Marschner N. Treatment and outcome of 432 patients with extensive-stage small cell lung cancer in first, second and third line - Results from the prospective German TLK cohort study. *Lung Cancer* 2019; 130:216-225
- Niewłaściwa interwencja - CPE vs KPE; w każdej z grup możliwe było stosowanie dodatkowych terapii: w grupie KPE stosowało je 8,7% pacjentów, w grupie CPE 1,3% chorych, zwykle była to winkrystyna; jak zaznaczają autorzy publikacji z uwagi na różnice w charakterystykach demograficzno-klinicznych chorych niewłaściwe jest porównanie uzyskanych wyników dla poszczególnych podgrup
18. Tassinari D, Genestreti G, Pasquini E, Papi M, Fantini M, Tamburini E, Fochessati F, Poggi B, Imola M, Mianulli AM, Fattori PP, Lazzari-Agli L, Ioli G, Sartori S, Ravaioli A. Efficacy of two different platinum- or anthracycline-containing chemotherapy regimens for the treatment of small cell lung cancer. *J Chemother* 2005; 17(2):228-236
- Niewłaściwy komparator - w publikacji zaprezentowano wyniki oceny KPE vs skojarzenie cyklofosamid + epidorubicyna + etopozyd.

14.7 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów, z przyczynami wykluczenia

- | | |
|---|--|
| 1. Gelsomino F, Lamberti G, Parisi C, Casolari L, Melotti B, Sperandi F, Ardizzoni A. The evolving landscape of immunotherapy in small-cell lung cancer: A focus on predictive biomarkers. <i>Cancer Treat Rev</i> 2019; 79 | Brak znamion przeglądu systematycznego - autorzy przedstawiających nowe terapie immunologiczne mogące znaleźć zastosowanie w leczeniu DRP, jednak nie przedstawiono żadnych informacji pozwalających zakwalifikować przegląd jako systematyczny (w tym brak informacji o przeprowadzonym wyszukiwaniu badań) |
| 2. Povsic M, Enstone A, Wyn R, Kornalska K, Penrod J R, Yuan Y. Real-world effectiveness and tolerability of small-cell lung cancer (SCLC) treatments: A systematic literature review (SLR). <i>PLoS ONE</i> 2019; 14(7) | Brak poszukiwanej interwencji - przegląd systematyczny mający na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii stosowanych w rzeczywistej praktyce klinicznej leczenia drobnokomórkowego raka płuca - autorzy wspominają atezolizumab jako nowo zatwierdzony lek w tym wskazaniu, jednak zaznaczają, że nie odnaleziono żadnych dowodów dotyczących efektywności praktycznej atezolizumabu w tym wskazaniu |
| 3. Pacheco J, Bunn PA. Advancements in Small-cell Lung Cancer: The Changing Landscape Following IMpower-133. <i>Clin Lung Cancer</i> 2019; 20(3):148-160.e2 | Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny mający na celu ocenę nowych terapii pojawiających się w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca, w szczególności po opublikowaniu wyników badania IMpower133 - przegląd nie oceniał skuteczności atezolizumabu (nie wykorzystano go w słowach kluczowych), poszukiwano jedynie nowych terapii mogących znaleźć zastosowanie w drugiej i kolejnej linii leczenia; autorzy przytaczają wyniki badania IMpower133 jako punkt wyjścia do dyskusji donośnie tych nowych terapii |
| 4. Tie Y, Yang H, Zhao R, Zheng H, Yang D, Zhao J, Liu M. Safety and efficacy of atezolizumab in the treatment of cancers: A systematic review and pooled-analysis. <i>Drug Des Dev Ther</i> 2019; 13:523-538 | Celem przeglądu systematycznego z metaanalizą była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania atezolizumabu chorych na różne rodzaje nowotworów. W publikacji nie zaprezentowano wyników odnoszących się do populacji chorych na DRP. |
| 5. Wang S, Zimmermann S, Parikh K, Mansfield A S, Adjei A A. Current Diagnosis and Management of Small-Cell Lung Cancer. <i>Mayo Clin Proc</i> 2019; 94(8):1599-1622 | Brak poszukiwanych punktów końcowych - był to szeroki przegląd systematyczny, oceniający obecną praktykę kliniczną (sposoby diagnozy i leczenia) w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca, celem przeglądu nie była więc ocena konkretnej terapii stosowanej w DRP, a jedynie przegląd dostępnych opcji terapeutycznych, autorzy przytaczają wyniki badania IMpower133 w kontekście możliwości zastosowania atezolizumabu w leczeniu DRP |
| 6. William W N, Glisson B S. Novel strategies for the treatment of small-cell lung carcinoma. <i>Nature Reviews Clinical Oncology</i> 2011; 8(10):611-619 | Brak poszukiwanej interwencji - przegląd systematyczny oceniający nowe (stan na 2011 rok) terapie w leczeniu drobnokomórkowego raka piersi; autorzy nie uwzględniali w słowach kluczowych atezolizumabu ani nie odnaleźli żadnych badań oceniających ten lek w leczeniu DRP |

14.8 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Tabela 75. Liczba trafień w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
#1	atezolizumab[all]	753
#2	Small Cell Lung Cancer[all]	95534
#3	SCLC[all]	7406
#4	#2 OR #3	95872
#5	#1 AND #4	289
#6	cisplatin[all]	72704
#7	carboplatin[all]	16929
#8	platinum[all]	43988
#9	etoposide[all]	24811
#10	#6 AND #7 AND #9	1360
#11	(#8 AND #9)	1182
#12	#10 OR #11	2235
#13	#4 AND #12	814
#14	#5 OR #13	1098

Tabela 76. Liczba trafień w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
#1	('atezolizumab'/exp OR atezolizumab) AND [embase]/lim	3924
#2	'small cell lung cancer'/exp AND [embase]/lim	25393
#3	sclc AND [embase]/lim	11405
#4	#2 OR #3	27731
#5	#1 AND #4	196
#6	cisplatin AND [embase]/lim	172610
#7	carboplatin AND [embase]/lim	65906
#8	platinum AND [embase]/lim	61429
#9	etoposide AND [embase]/lim	84524
#10	#6 AND #7 AND #9	11942
#11	#8 AND #9	4823
#12	#10 OR #11	14533
#13	#4 AND #12	2321
#14	#5 OR #13	2467

Tabela 77. Liczba trafień w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
#1	atezolizumab	512
#2	[mh "Small Cell Lung Carcinoma"]	318
#3	SCLC	1282
#4	#2 OR #3	1418
#5	#1 AND #4	32
#6	cisplatin	13349
#7	carboplatin	6457
#8	platinum	6022
#9	etoposide	4021
#10	#6 AND #7 AND #9	468
#11	#8 AND #9	315
#12	#10 OR #11	645
#13	#4 AND #12	191
#14	#5 OR #13	207

Wyszukiwanie do: 26 września 2019 r.

14.9 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

14.9.1 Badanie IMpower133

Tabela 78. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *IMpower133*.

IMpower133 (NCT02763579; publikacja <i>Horn 2018</i> , abstrakty konferencyjne <i>Califano 2018</i> i <i>Mansfield 2019</i>).	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją, dwuramiennie, w układzie równoległym, I i III fazy
Zaślepienie	podwójne (zaślepieni: pacjenci, personel medyczny włącznie z osobą oceniającą punkty końcowe, sponsor badania, niezślepieni: niezależna osoba z firmy obsługującej IxRS, personel laboratorium, członkowie niezależnej komisji oceniającej bezpieczeństwo leczenia). Placebo było podawane w infuzji dożylniej w schemacie analogicznym do atezolizumabu.
Skala Jadad	5/5 (R2; B2; W1)
	Klasyfikacja AOTMIT IIA
Liczba ośrodków	106 (21 krajów, w tym Polska)
	Sponsor <i>F. Hoffmann-La Roche/Genentech</i>
Okres obserwacji	<ul style="list-style-type: none"> Mediana obserwacji w analizie interim: 13,9 miesiąca, data odcięcia danych: 24.04.2018 Mediana czasu trwania leczenia atezolizumabem (ATEZO) wynosiła 4,7 miesiąca (zakres: 0-21 miesięcy), a przyjmowania placebo 4,1 miesiąca. W grupie ATEZO+KPE mediana czasu trwania chemioterapii wynosiła 2,3 miesiąca, a w grupie kontrolnej 2,2 miesiąca. Ocena odpowiedzi na leczenie była wykonywana podczas rekrutacji do badania, co 6 tygodni przez pierwsze 48 tygodni od rozpoczęcia pierwszego cyklu leczenia, a potem co 9 tygodni aż do progresji choroby według kryteriów RECIST v1.1. Pacjenci, którzy kontynuowali leczenie po progresji, byli oceniani co 6 tygodni aż do zakończenia terapii.
Oszacowanie liczebności próby	<p>W badaniu przyjęto poziom istotności $\alpha = 0,05$, z czego 0,045 przydzielono do analizy OS, a 0,005 do analizy PFS, gdyż oba te punkty końcowe były określone jako główne. Dodatkowo, jeśli analiza główna PFS byłaby istotna statystycznie, wtedy dwustronny poziom istotności alfa z tego punktu końcowego (0,005) zostałby przydzielony do analizy przeżycia całkowitego – wtedy obliczane już z zsumowanym poziomem istotności 0,05 (procedura grupowo-sekwencyjna Holma, z ang. <i>group sequential Holm procedure</i>). To samo następowaloby, jeśli analiza OS (<i>interim</i> lub główna) charakteryzowała się istotnością statystyczną – jej dwustronny poziom istotności $\alpha = 0,045$ byłby przydzielony do analizy PFS. Rozmiar próby oszacowany był w odniesieniu do przeżycia całkowitego. Obliczono, że 306 zdarzenia śmiertelne w całej populacji poddanej randomizacji pozwolą z mocą statystyczną 91%, przy założeniu dwustronnego poziomu istotności 0,045 wykazać zmniejszenie ryzyka śmierci przy użyciu atezolizumabu z karboplatiną i etopozydem w porównaniu do karboplatyny i etopozydu z placebo o 32% (HR = 0,68) przy użyciu testu <i>log-rank</i>. Zaplanowano jedną analizę <i>interim</i> przeżycia całkowitego po 238 zdarzeniach śmiertelnych (dane odcięto po osiągnięciu wymaganej liczby zdarzeń – 24 kwietnia 2018) przy dwustronnym $\alpha = 0,0193$ jako kryterium przerwania badania (z ang. <i>stopping boundary</i>) – obliczonym na podstawie granicy O’Brien-Fleminga przybliżonej funkcją rozdziału alfa Lana-DeMetsa (z ang. <i>alpha spending function</i>). Analiza główna przeżycia wolnego od progresji choroby była przeprowadzona jednocześnie z analizą <i>interim</i> przeżycia całkowitego – oszacowano, że do tego czasu nastąpi 295 zdarzeń, które zapewnią 99% mocy statystycznej badania do wykrycia HR = 0,55 (z ang. <i>hazard ratio</i>) przy założeniu dwustronnego poziomu istotności 0,005. Dla tego punktu końcowego nie była zaplanowana analiza <i>interim</i>.</p>
Analiza statystyczna	<ul style="list-style-type: none"> Weryfikowano hipotezę wyższości (<i>superiority</i>) atezolizumabu z karboplatiną i etopozydem nad karboplatiną i etopozydem podawanymi z placebo we wpływie na przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Do analizy pierwotnej użyto testu <i>log-rank</i>, stratyfikowanego względem płci i statusu sprawności w skali ECOG (0 lub 1) (zgodnie z założeniami w protokole obecność przerzutów do mózgu nie by-

IMpower133 (NCT02763579; publikacja Horn 2018, abstrakty konferencyjne Califano 2018 i Mansfield 2019).

ła uwzględniana w stratyfikacji przez zbyt małą liczbę zdarzeń).

- Do oszacowania prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby oraz mediany czasu od randomizacji do zgonu i czasu od randomizacji do progresji choroby lub zgonu użyto metody Kaplana-Meiera. Do obliczenia przedziałów ufności użyto metody Brookmeyera i Crowley'a. Takich samych metod użyto do analizy czasu odpowiedzi na leczenie.
- HR (z ang. *hazard ratio*) i 95-procentowe przedziały ufności obliczono z użyciem stratyfikowanego modelu regresji Coxa (stratyfikacja pod względem tych samych czynników, co przy teście *log-rank*).
- Skuteczność analizowano w populacji ITT.
- Do analizy bezpieczeństwa włączono wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku.

Pierwszorzędowe punkty końcowe:

- Przeżycie całkowite (OS – z ang. *overall survival*) – zdefiniowane jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny
- Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS – z ang. *progression-free survival*) – zdefiniowane jako czas od randomizacji do progresji choroby według kryteriów RECIST v1.1 lub do zgonu, cokolwiek wystąpiło jako pierwsze

Drugorzędowe i pozostałe punkty końcowe:

- Częstość uzyskiwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (OR, z ang. *objective response*) – zdefiniowane jako niepotwierdzona odpowiedź całkowita (CR, z ang. *complete response*) lub odpowiedź częściowa (PR, z ang. *partial response*), ocenione przy użyciu kryteriów RECIST v1.1
- Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, z ang. *duration of response*) - zdefiniowane jako czas od pierwszej zarejestrowanej odpowiedzi częściowej lub całkowitej (którakolwiek wystąpiła jako pierwsza) do progresji choroby lub zgonu, cokolwiek wystąpiło pierwsze
- Odsetek chorych wolnych od progresji choroby lub zgonu po 6 miesiącach i po roku
- Odsetek chorych z rocznym i dwuletnim przeżyciem
- Czas do pogorszenia objawowego (TTD – z ang. *time to deterioration*) według kwestionariusza EORTC QLQ C30 i według kwestionariusza EORTC QLQ LC13 – zdefiniowane jako ≥ 10 -punktowy wzrost powyżej wartości wyjściowej w jednej spośród zmodyfikowanych podskal dla poszczególnych objawów: kaszlu, duszności (osobno i w podskali wieloczynnikowej), bólu w klatce piersiowej, bólu kończyny górnej – którykolwiek wystąpił jako pierwszy. Wzrost musiał być utrzymany podczas 2 kolejnych ocen lub musiał nastąpić zgon w ciągu 3 tygodni od ostatniej oceny
- Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane
- Odsetek pacjentów, u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko atezolizumabowi, (ATAs, z ang. *Anti-Therapeutic Antibodies*)
- Maksymalne i minimalne stwierdzone stężenie atezolizumabu w surowicy pacjenta oraz stężenia etopozydu i karboplatyny w osoczu pacjenta

Punkty
końcowe

Interwencja i komparatory

Interwencja: w dniu pierwszym każdego cyklu podawane były w postaci wlewu dożylnego kolejno:

- **atezolizumab (ATEZO)** w dawce 1200mg w ciągu 60 ± 15 minut (po pierwszym cyklu przy braku zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku czas wlewu skracano do 30 ± 10 minut);
- **karboplatyna** do osiągnięcia 5 mg/ml/min w polu pod krzywą stężenia od czasu (AUC) w ciągu 30-60 minut;
- **etopozyd** w dawce 100 mg/m^2 w ciągu 60 minut.

W dniach 2 i 3 każdego cyklu podawany był **etopozyd** w dawce 100 mg/m^2 w ciągu 60 minut.

Pacjenci otrzymywali do 4 cykli leczenia. Po 4 cyklach następowała faza podtrzymywania leczenia, w której pacjenci w 21-dniowych cyklach otrzymywali **atezolizumab** (nie zdefiniowano dawki i schematu leczenia).

Kontrola: w dniu pierwszym każdego cyklu podawane były w postaci wlewu dożylnego kolejno:

- **placebo** w ciągu 60 ± 15 minut (po pierwszym cyklu przy braku zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatyną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym

IMpower133 (NCT02763579; publikacja *Horn 2018*, abstrakty konferencyjne *Califano 2018* i *Mansfield 2019*).

czas wlewu skracano do 30 ± 10 minut);

- **karboplatyna** do osiągnięcia 5 mg/ml/min w polu pod krzywą stężenia od czasu (AUC) w ciągu 30-60 minut;
- **etopozyd** w dawce 100 mg/m² w ciągu 60 minut.

W dniach 2 i 3 każdego cyklu podawany był **etopozyd** w dawce 100 mg/m² w ciągu 60 minut.

Pacjenci otrzymywali do 4 cykli leczenia. Po 4 cyklach następowała faza podtrzymywania leczenia, w której pacjenci w 21-dniowych cyklach otrzymywali **placebo** (nie zdefiniowano dawki i schematu leczenia).

Populacja							
Kryteria włączenia							
Kryteria wykluczenia							
Charakterystyka populacji	Wiek [^]	Liczba mężczyzn (%)	ECOG n (%) [#]	Palenie tytoniu n (%) [§]	Pacjenci z przerzutami do mózgu, n (%)	bTMB ^{&} n/n analizowane (%)	SLD [@] n (zakres) [mm]
ATEZO+KPE (N = 201)	64 (28-90)		73 (36,3)	9 (4,5)		71/173 (41,0)	
	111 (55,2)	129 (64,2)	128 (63,7)	74 (36,8)	17 (8,5)	102/173 (59,0)	113,0
	106 (52,5)			118 (58,7)		133/173 (76,9)	(12,0-325,0)
PBO+KPE (N = 202)	64 (26-87)		67 (33,2)	3 (1,5)		68/178 (38,2)	
	106 (52,5)	132 (65,3)	135 (66,8)	75 (37,1)	18 (8,9)	110/178 (61,8)	105,5
	96 (47,5)			124 (64,1)		138/178 (77,5)	(15,0-353,0)
						40/173 (23,1)	
						40/178 (22,5)	

[^] odpowiednio: mediana (zakres), <65 lat, ≥65 lat;
[#] odpowiednio: ECOG 0, ECOG 1;
[§] odpowiednio: niepalący nigdy, palący obecnie, palący w przeszłości
[&] obciążenie nowotworu mutacjami we krwi, z ang. *blood tumor mutational burden*, odpowiednio: <10, ≥10, <16, ≥16 mutacji/megapareę zasad;
[@] suma największych wymiarów zmian, z ang. *sum of longest diameters of target lesions*

Wyjściowe różnice Według autorów publikacji wyjściowa charakterystyka pacjentów była dobrze zbalansowana między

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatyną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym

IMpower133 (NCT02763579; publikacja *Horn 2018*, abstrakty konferencyjne *Califano 2018* i *Mansfield 2019*).

między grupami		porównywanymi grupami.				
Przepływ chorych	Oceniono względem kryteriów włączenia	Randomizacja	Zgon w trakcie badania	Przerwanie badania z przyczyną innej niż zgon [^]	Poddani analizie skuteczności	Poddani analizie bezpieczeństwa
ATEZO+KPE	nd.	201	101	23*	201	198
PBO+KPE	nd.	202	132	9*	202	196
Ogółem	526	403	233*	32*	403	394*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] ATEZO+KPE: utraceni z obserwacji: 3, wycofani przez lekarza prowadzącego: 2, wycofanie zgody na badanie: 18; PBO+KPE: utraceni z obserwacji: 1, wycofanie zgody na badanie: 9.

Wyniki					
Skuteczność kliniczna, ATEZO+KPE vs PBO+KPE, populacja ITT					
Punkt końcowy	ATEZO+KPE		PBO+KPE		Ocena istotności różnic HR (95% CI)
	N	mediana (zakres) [miesiące]	N	mediana (zakres) [miesiące]	
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	201	5,2 (4,4; 5,6)	202	4,3 (4,2; 4,5)	0,77 (0,62; 0,96); p=0,02
PFS w podgrupie chorych bez przerzutów do mózgu	184	5,3	184	4,3	0,75 (0,60; 0,93)
Przeżycie całkowite (OS)	201	12,3 (10,8; 15,9)	202	10,3 (9,3; 11,3)	0,70 (0,54; 0,91); p=0,007
OS w podgrupie chorych bez przerzutów do mózgu	184	12,6 (bd.)	184	10,4 (bd.)	0,68 (0,52; 0,89)
	N	% (95% CI)	N	% (95% CI)	-
Odsetek chorych z 6-miesięcznym PFS	201	30,9 (24,3; 37,5)	202	22,4 (16,6; 28,2)	-
Odsetek chorych z 12-miesięcznym PFS	201	12,6 (7,9; 17,4)	202	5,4 (2,1; 8,6)	-
Odsetek chorych z 12-miesięcznym przeżyciem	201	51,7 (44,4; 59,0)	202	38,2 (31,2; 45,3)	-
	N	n, % (95% CI)	N	n, % (95% CI)	-
Objektywna odpowiedź na leczenie	201	121, 60,2 (53,1; 67,0)	202	130, 64,4 (57,3; 71,0)	-
Odpowiedź całkowita	201	5, 2,5 (0,8; 5,7)	202	2, 1,0 (0,1; 3,5)	-
Odpowiedź częściowa	201	116, 57,7 (50,6; 64,6)	202	128, 63,4 (56,3; 70,0)	-
Odpowiedź trwająca w momencie odcięcia danych	121	18, 14,9% (nd.)	130	7, 5,4% (nd.)	-
Choroba stabilna	201	42, 20,9 (15,5; 27,2)	202	43, 21,3 (15,9; 27,6)	-

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym

Progresja choroby	201	22, 10,9 (7,0; 16,1)	202	14, 6,9 (3,8; 11,4)	-
	Mediana (zakres) [miesiące]		Mediana (zakres) [miesiące]		-
Czas trwania odpowiedzi na leczenie	4,2 (1,4 [#] – 19,5)		3,9 (2,0 – 16,1 [#])		-
	N	zmiana punktowa od wartości wyjściowej	N	zmiana punktowa od wartości wyjściowej	-
Ból kończyny górnej lub ramienia	124	-7,0	131	-2,5	-
Ból w klatce piersiowej	124	-7,8	131	-4,1	-
Kaszel	124	-14,8	131	-15,5	-
Duszność	124	-6,5	131	-2,3	-
	N	czas	N	czas	HR (95% CI)
Czas do pogorszenia objawowego - duszność	-	-	-	-	HR = 0,75 (0,55; 1,02)
Bezpieczeństwo, ATEZO+KPE vs PBO+KPE, populacja bezpieczeństwa					
Parametr	ATEZO+KPE n/N (%)		PBO+KPE n/N (%)		
Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych	Ogółem	198/198 (100,0%)	189/196 (96,4%)		
	Stopień $\geq 3^*$	137/198 (69,2%)	136/196 (69,4%)		
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	Ogółem	188/198 (94,9%)	181/196 (92,3%)		
	Stopień $\geq 3^*$	115/198 (58,1%)	113/196 (57,7%)		
Ciężkie (<i>serious</i>) zdarzenia niepożądane	Ogółem	74/198 (37,4%)	68/196 (34,7%)		
	Związane z leczeniem [^]	45/198 (22,7%)	37/196 (18,9%)		
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia danym lekiem	Ogółem [^]	22/198 (11,1%)	6/196 (3,1%)		
	Karboplatyna	5/198 (2,5%)	1/196 (0,5%)		
	Etopozyd	8/198 (4,0%)	2/196 (1,0%)		
Zgony	Związane z leczeniem	3/198 (1,5%)	3/196 (1,5%)		
	AEs 5 stopnia	1/198 (0,5%)	0/196 (0,0%)		
Najczęstsze zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	Neutropenia	72/198 (36,4%)	68/196 (34,7%)		
	Niedokrwistość	77/198 (38,9%)	65/196 (33,2%)		
	Łysienie	69/198 (34,8%)	66/196 (33,7%)		
	Nudności	63/198 (31,8%)	59/196 (30,1%)		
Najczęstsze zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem	Neutropenia	46*/198 (23,2%*)	48*/196 (24,5%*)		
	Niedokrwistość	28*/198 (14,1%*)	24*/196 (12,2%*)		
	Spadek liczby neutrofilów	28*/198 (14,1%*)	33*/196 (16,8%*)		
	Małopłytkowość	20*/198 (10,1%*)	15*/196 (7,7%*)		

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym

Najczęstsze ciężkie (<i>serious</i>) zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	Neutropenia	7/198 (3,5%)	8/196 (4,1%)
	Gorączka neutropeniczna	4/198 (2,0%)	9/196 (4,6%)
	Małopłytkowość	5/198 (2,5%)	4/196 (2,0%)
Najczęstsze zdarzenia niepożądane związane z układem odpornościowym	Wysypka	37/198 (18,7%)	20/196 (10,2%)
	Niedoczynność tarczycy	25/198 (12,6%)	1/196 (0,5%)
	Zapalenie wątroby (zdiagnozowane)	14/198 (7,1%)	9/196 (4,6%)
	Zapalenie wątroby (nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych)	14/198 (7,1%)	9/196 (4,6%)
Najczęstsze zdarzenia niepożądane związane z ośrodkowym układem nerwowym u pacjentów, u których zastosowano profilaktyczne napromienianie mózgu	Zmęczenie	12/23 (52,2%)	9/21 (42,9%)
	Ból głowy	8/23 (34,8%)	3/21 (14,3%)
	Astenia	5/23 (21,7%)	2/21 (9,5%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

dane dla dolnego zakresu w grupie ATEZO+KPE i dla górnego zakresu w grupie PBO+KPE były cenzorowane;

^ w odniesieniu do dowolnego składnika terapii

Uwagi

- Randomizacja blokowa z permutacją 1:1 ze stratyfikacją względem płci, stanu sprawności w skali ECOG (0/1) i obecności przerzutów do mózgu (obecność/brak) przeprowadzona przy pomocy interaktywnego systemu (IxRS)
- Badanie podwójnie zaślepienie (zaślepieni: pacjenci, personel medyczny włącznie z osobą oceniającą punkty końcowe, sponsor badania, niezaślepienie: niezależna osoba z firmy obsługującej IxRS, personel laboratorium, członkowie niezależnej komisji oceniającej bezpieczeństwo leczenia), placebo podawane w infuzji dożylniej analogicznie do atezolizumabu
- ATEZO+KPE – grupa otrzymująca atezolizumab w połączeniu z etopozydem i karboplatiną, PBO+KPE – grupa otrzymująca etopozyd i karboplatinę w połączeniu z placebo
- ITT – populacja chorych poddanych randomizacji – analiza przeżycia całkowitego (OS), przeżycia bez progresji choroby (PFS), odpowiedzi na leczenie, punktów końcowych zgłaszanych przez pacjenta (PROs)
- Populacja w ocenie bezpieczeństwa – wszyscy chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę danej terapii do daty odcięcia danych (24.04.2018 r.)
- *Horn 2018* – główna publikacja
- *Califano 2018* - analiza punktów końcowych zgłaszanych przez pacjenta (doniesienie konferencyjne)
- *Mansfield 2019* – ocena bezpieczeństwa w populacji chorych, u których zastosowano profilaktyczne napromienianie mózgu (doniesienie konferencyjne)

14.9.2 Badanie HECOG

Tabela 79. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania HECOG.

HECOG (publikacje Kosmidis 1994, Skarlos 1994)			
Metodyka			
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją fazy III, bez zaślepienia, w układzie równoległym, z aktywną kontrolą		
Zaślepienie	brak		
Skala Jadad	1 (R1; B0; W0)	Klasyfikacja AOTMIT	IIA
Liczba ośrodków	8 (Grecja)	Sponsor	bd.
Okres obserwacji	W protokole badania założono, że wszyscy chorzy poddani randomizacji będą obserwowani do wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny. U 41 pacjentów z podgrupy osób z postacią rozсіяną okres obserwacji przekroczył 2 lata. Podany okres obserwacji łącznie dla obu grup: średnio 26 miesięcy, mediana 27 miesięcy, zakres 3-57 miesięcy (brak danych oddzielnie dla podgrupy z postacią rozсіяną raka). Badanie (randomizację) rozpoczęto we wrześniu 1987 roku, analizę końcową przeprowadzono w lutym 1993 roku.		
Oszacowanie liczebności próby	nie opisano		
Analiza statystyczna	Do porównania grup populacji pod względem wszystkich dostępnych parametrów użyto testu chi-kwadrat Pearsona (z poprawką Yatesa, jeśli była adekwatna) lub testu dokładnego Fishera dla wartości dyskretnych. Korelację zmiennych ciągłych obliczono przy użyciu testu t Studenta (po transformacji logarytmicznej przy użyciu pakietu statystycznego BMDP, gdy była potrzebna) lub testu nieparametrycznego Manna-Whitney'a, gdy był adekwatny. Krzywe przeżycia były obliczone metodą Kaplana-Meiera. Zanalizowano korelację znanych czynników (takich jak stopień zaawansowania choroby, stan sprawności, wiek i liczba przerzutów) z przeżyciem (dla wszystkich pacjentów) i ze stratyfikacją ze względu na przydział do grupy terapeutycznej; po ustaleniu punktów odcięcia dla zmiennych ciągłych aktuarialne krzywe przeżycia porównano przy użyciu test log-rank. Moc testu uznano za niewystarczającą, gdy była niższa niż 80%. Opisane w publikacjach wartości p są dwustronne poza testem chi-kwadrat.		
Punkty końcowe	<p>Główne punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie, ▪ odsetek pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie ▪ odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie ogólnie ▪ odsetek pacjentów z chorobą stabilną, ▪ odsetek pacjentów z progresją choroby ▪ odsetek pacjentów z odpowiedzią niemożliwą do oceny • liczba i lokalizacja nawrotów choroby • przeżycie ogólne • czas do progresji choroby • odsetek pacjentów z dwuletnim przeżyciem • odsetek pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji choroby po 2 latach • bezpieczeństwo 		

HECOG (publikacje Kosmidis 1994, Skarlos 1994)

Interwencja i komparatory

CPE

KPE

Pacjenci otrzymywali do 6 cykli trwających po 21-dni, składających się z:

- etopozydu w dawce 100 mg/m², podawanego w dwugodzinnym wlewie dożylnym z 500 ml dekstrozy w dniach 1, 2 i 3 każdego cyklu;
- cisplatyny w dawce 50 mg/m², podawanej w godzinnym wlewie dożylnym w 250 ml 5-procentowego roztworu dekstrozy w dniach 1 i 2 każdego cyklu. Infuzja cisplatyny była poprzedzona wlewie 2 litrów soli fizjologicznej i podaniem dożylnym 100 ml 20-procentowego roztworu mannitolu. Po wlewie cisplatyny nawadniano pacjenta dożylnie 1 litrem soli fizjologicznej i 2 litrami 5-procentowego roztworu dekstrozy.

30 minut przed rozpoczęciem chemioterapii pacjenci otrzymywali 8 mg deksametazonu i 20 mg metoklopramid w bolusie dożylnym, po którym następowała 24-godzinną wlew ciągły metoklopramid w dawce 1,5 mg/kg/dzień przez 3 dni.

Dodatkowo, pacjenci z postacią zlokalizowaną choroby, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie oraz chorzy z postacią rozsianą raka, którzy osiągnęli pełną odpowiedź na leczenie, byli leczeni napromienianiem klatki piersiowej i mózgu. Napromienianie klatki piersiowej w dawce 45 Gy, podzielonej na dzienne frakcje po 2 Gy przez 5 dni w tygodniu, odbywało się równocześnie z 3 cyklem chemioterapii. Profilaktyczne napromienianie mózgu było stosowane w 5 dziennych frakcjach po 5 Gy równocześnie z napromienianiem klatki piersiowej.

Dozwolone były modyfikacje dawek i przerwy w chemioterapii na podstawie liczby krwinek we krwi i klirensu kreatyniny zgodnie z ustalonym protokołem.

Dodatkowo, dozwolone było leczenie przeciwniektoryjne i inne leczenie wspomagające zgodnie z lokalnymi standardami opieki medycznej.

Pacjenci otrzymywali do 6 cykli trwających po 21-dni, składających się z:

- etopozydu w dawce 100 mg/m², podawanego w dwugodzinnym wlewie dożylnym z 500 ml dekstrozy w dniach 1, 2 i 3 każdego cyklu;
- karboplatyny w dawce 300 mg/m², podawanej dożylnie pierwszego dnia każdego cyklu.

30 minut przed rozpoczęciem chemioterapii pacjenci otrzymywali 8 mg deksametazonu i 20 mg metoklopramid w bolusie dożylnym, po którym następowała 24-godzinną wlew ciągły metoklopramid w dawce 1,5 mg/kg/dzień przez 3 dni.

Dodatkowo, pacjenci z postacią zlokalizowaną choroby, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie oraz chorzy z postacią rozsianą raka, którzy osiągnęli pełną odpowiedź na leczenie, byli leczeni napromienianiem klatki piersiowej i mózgu. Napromienianie klatki piersiowej w dawce 45 Gy, podzielonej na dzienne frakcje po 2 Gy przez 5 dni w tygodniu, odbywało się równocześnie z 3 cyklem chemioterapii. Profilaktyczne napromienianie mózgu było stosowane w 5 dziennych frakcjach po 5 Gy równocześnie z napromienianiem klatki piersiowej.

Dozwolone były modyfikacje dawek i przerwy w chemioterapii na podstawie liczby krwinek we krwi i klirensu kreatyniny zgodnie z ustalonym protokołem.

Dodatkowo, dozwolone było leczenie przeciwniektoryjne i inne leczenie wspomagające zgodnie z lokalnymi standardami opieki medycznej.

Populacja

Kryteria włączenia

- pacjenci z drobnokomórkowym rakiem płuc potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie
- choroba mierzalna lub zdatna do oceny
- wiek <75 lat
- stan sprawności <3 według kryteriów WHO
- wyniki badań laboratoryjnych:
 - liczba leukocytów >4x10³/mm³
 - liczba płytek krwi >100x10³/mm³
 - stężenie kreatyniny w surowicy <1,5 mg/dl
 - klirens kreatyniny ≥60 ml/min

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatyną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym

HECOG (publikacje Kosmidis 1994, Skarlos 1994)

- stężenie bilirubiny w surowicy <2 mg/dl

Kryteria wykluczenia

- uprzednia chemioterapia lub radioterapia
- obecność innego nowotworu złośliwego
- ciężka (z ang. *severe*) choroba serca

Charakterystyka populacji [^]	N [^]	ED, n (%*)	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Mężczyźni, n (%*)	Stan sprawności według kryteriów WHO ^{&}		Objawy przy włączeniu do badania, n (%*)			
					wynik	n, (%*)	>10% utraty masy ciała	historia palenia	krwiopłucie	zespół żyły głównej górnej
CPE	71	30 (42,3%)	60 (34-78)	66 (93,0%)	0	6 (8,5%)	37 (52,1%)	67 (94,4%)	21 (29,6%)	12 (16,9%)
					1	52 (73,2%)				
					2	12 (16,9%)				
					3	2 (2,8%)				
KPE	72	31 (43,1%)	60 (36-76)	67 (93,1%)	0	10 (13,9%)	50 (69,4%)	70 (97,2%)	26 (36,1%)	9 (12,5%)
					1	43 (59,7%)				
					2	17 (23,6%)				
					3	2 (2,8%)				

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[&] pomiędzy opisywanymi publikacjami istnieją różnice w zakresie danych dotyczących liczby chorych z poszczególnymi stopniami stanu sprawności według kryteriów WHO. Dane zaprezentowane w tabeli pochodzą z publikacji Skarlos 1994. Dane z publikacji Kosmidis 1994 odpowiednio dla stopni stanu sprawności 0, 1, 2 i 3: 6 (8,5%), 50 (70,4%), 10 (14,1%), 2 (2,8%) pacjentów w grupie CPE i 13 (18,1%), 45 (62,5%), 17 (23,6%) i 2 (2,8%) pacjentów w grupie KPE (wartości procentowe obliczono na podstawie dostępnych danych);

[^] dane dotyczące populacji są podane łącznie dla grup z chorobą rozlaną i zlokalizowaną, wartości procentowe w tabeli obliczono w odniesieniu do całkowitej populacji danej grupy.

Wyjściowe różnice między grupami

Według autorów pomiędzy grupami nie było żadnych różnic poza odsetkiem pacjentów z >10-procentową utratą masy ciała przy włączeniu do badania – było ich więcej w grupie leczonej etopozydem z cisplatyną.

Przebieg chorych	Randomizacja	Nieuwzględnieni w analizie [^]	Populacja ITT	Utraceni z obserwacji	Zgony
CPE	73	2	71 ^{&}	bd.	bd.
KPE	74	2	72 ^{&}	bd.	bd.
Ogółem	147	4	143 ^{&}	5 ⁵	111

[^] 4 pacjentów zostało wykluczonych z analizy po randomizacji ze względu na: towarzyszącego raka trzustki (1), towarzyszący zespół mielodysplastyczny (1), niepewny stopień zaawansowania (1), uprzednie leczenie operacyjne (1);

[&] 8 pacjentów zostało uwzględnionych w analizie mimo niespełnienia kryteriów włączenia: wiek ≥ 575 lat (4), stopień 3 stanu sprawności według kryteriów WHO (4);

⁵ w okresie od 1 do 9 miesięcy.

Wyniki [^]				
Analiza skuteczności ^{&}				
Porównanie	CPE (podgrupa ED)		KPE (podgrupa ED)	
	N	n, % (95% CI)	N	n, % (95% CI)
Odsetek całkowitych odpowiedzi na leczenie	30	3, 10,0% (0%; 20%)	31	5, 16,1% (3%; 29%)

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym

HECOG (publikacje Kosmidis 1994, Skarlos 1994)

Odsetek częściowych odpowiedzi na leczenie	30	12, 40,0% (bd.)	31	15, 48,4% (bd.)
Ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie	30	15, 50,0% (22%; 57%)	31	20, 64,5% (3%; 66%)
Odsetek pacjentów z chorobą stabilną	30	10, 33,3% (bd.)	31	7, 22,6% (bd.)
Odsetek pacjentów z chorobą częściową	30	2, 6,7% (bd.)	31	3, 9,7% (bd.)
Odsetek pacjentów niemożliwych do oceny	30	3, 10,0% (bd.)	31	1, 3,2% (bd.)

[^] wyniki podano jedynie dla tych punktów końcowych, dla których dane były dostępne oddzielnie dla grup pacjentów z postacią rozległą raka drobnokomórkowego płuc. W analizie bezpieczeństwa dane takie nie były opisane;

[&] w zakresie wyników oceny odpowiedzi na leczenie występują różnice pomiędzy znalezionymi publikacjami. Dane opisane w tabeli pochodzą z publikacji Kosmidis 1994. Dane z publikacji Skarlos 1994: odsetek całkowitych odpowiedzi na leczenie – 13% (95%CI 0-20) vs 19% (95%CI 3-29); odsetek częściowych odpowiedzi na leczenie - 47% (95%CI 22-57) vs 48% (95%CI 3-66), odsetek pacjentów z chorobą stabilną - 33% vs 23%, odsetek pacjentów z progresją choroby - 1% vs 3%, odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie niemożliwą do oceny – 1% vs 0% (odpowiednio dla grup CPE i KPE w podgrupach pacjentów z chorobą w stadium rozległym).

Analiza bezpieczeństwa

Brak danych oddzielnie dla chorych z postacią rozległą drobnokomórkowego raka płuc.

Uwagi

- randomizacja ze stratyfikacją względem stopnia zaawansowania choroby
- badanie niezaślepienie
- CPE – grupa otrzymująca cisplatynę z etopozydem; KPE – grupa otrzymująca karboplatinę z etopozydem
- ITT – populacja chorych poddana randomizacji z wyłączeniem 4 pacjentów niespełniających kryteriów włączenia do badania
- Kosmidis 1994, Skarlos 1994 – główne publikacje

14.9.3 Badanie JCOG 9702

Tabela 80. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania JCOG 9702.

JCOG 9702 (publikacja Okamoto 2007)

Metodyka

Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją fazy III, bez zaślepienia, w układzie równoległym, z aktywną kontrolą		
Zaślepienie	brak		
Skala Jadad	2 (R1; B0; W1)	Klasyfikacja AOTMIIT	IIA
Liczba ośrodków	24 (Japonia)	Sponsor	granty <i>Grants-in-Aid</i> w kategorii <i>Cancer Research</i> i <i>10-Year Strategy for Cancer Control</i> Ministerstwa Zdrowia, Pracy i Opieki Społecznej w Tokio

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym

JCOG 9702 (publikacja Okamoto 2007)

Okres obserwacji W publikacji nie sprecyzowano docelowego okresu obserwacji. Randomizacja odbywała się od sierpnia 1998 roku do lutego 2004 roku, analizę *interim* przeprowadzono w marcu 2002 roku. Na wykresach przeżycia najdłuższy okres obserwacji pacjentów sięga do ponad 6 lat od randomizacji.

Oszacowanie liczebności próby Oszacowano, że włączenie 110 pacjentów do każdej z badanych z grup zapewni 80% mocy badania do wykrycia HR = 0,67 dla przeżycia całkowitego przy jednostronnym poziomie istotności $\alpha = 0,025$.

Analiza statystyczna

Dane dotyczące przeżycia były porównane za pomocą niestratyfikowanego testu *log-rank*. Proporcjonalna poprawa w ocenie paliacji była oceniana przy pomocy testu dokładnego Fishera. Zmiana wyniku dla poszczególnych objawów w poszczególnych grupach była obliczana przy pomocy testu sumy rang Wilcozona. Tego testu użyto też do zbadania relacji między odstępami między kolejnymi cyklami chemioterapii i badaną interwencją. Do oceny wartości siedmiu wybranych klinicznie zmiennych (przydzielone leczenie, stan sprawności, wiek, płeć, aktywność dehydrogenazy mleczanowej i fosfatazy zasadowej, liczba leukocytów we krwi) jako czynników prognostycznych użyto modelu proporcjonalnego hazardu Coxa stosując analizę wielu zmiennych. Wszystkie wartości p (poza tymi dla OS i PFS) są dwustronne.

Po zrekrutowaniu połowy planowanej liczby pacjentów przeprowadzono analizę *interim* (marzec 2002). Zastosowano poprawkę dla wielokrotności przy pomocy funkcji rozdziału alfa (z ang. *alpha-spending function*) Lana-DeMetsa z granicą O'Brien-Fleminga. Nie osiągnięto kryteriów przerwania badania (z ang. *stopping criteria*), dlatego próba była kontynuowana.

Główne punkty końcowe:

- przeżycie całkowite
- przeżycie wolne od progresji choroby
- odsetki pacjentów z rocznym i dwuletnim przeżyciem
- obiektywna odpowiedź na leczenie (ocena guza według kryteriów WHO)
 - odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie
 - odsetek pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie
 - odsetek odpowiedzi ogólnie
 - odsetek pacjentów z chorobą stabilną
 - odsetek pacjentów z progresją choroby
 - odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie niemożliwą do oceny
- zmiana wyników paliacji od wartości wyjściowych
- bezpieczeństwo

Punkty końcowe**Interwencja i komparatory^A**

KPE

CPE

Pacjenci otrzymywali do 4 cykli po 3-4 tygodnie, składających się z: Pacjenci otrzymywali do 4 cykli po 3-4 tygodnie, składających się z:

- etopozydu w dawce 80 mg/m² podawanego dożylnie w dniach 1, 2 i 3 każdego cyklu;
- karboplatyny AUC 5 podawanej dożylnie pierwszego dnia każdego cyklu.
- etopozydu w dawce 80 mg/m² podawanego dożylnie w dniach 1, 2 i 3 każdego cyklu;
- cisplatyny w dawce 25 mg/m² podawanej dożylnie w dniach 1, 2 i 3 każdego cyklu.

Kolejne kursy chemioterapii rozpoczynano gdy liczba leukocytów wynosiła $\geq 3\ 000/\text{mm}^3$, liczba płytek krwi $\geq 75\ 000/\text{mm}^3$, stężenie kreatyniny $\leq 1,5\ \text{mg/dl}$, AST/ALT $\leq 2,5 \times \text{GGN}$ oraz stan sprawności ≤ 2 (chorzy w wieku ≥ 70 lat) lub ≤ 3 (chorzy w wieku < 70 lat) po 21 dniu oraz ≥ 2 dni po przerwaniu podawania G-CSF. Jeśli kryteria te nie były spełnione do 1 dnia dawanego G-CSF. Jeśli kryteria te nie były spełnione do 1 dnia kolejnego cyklu leczenie było wstrzymywane do momentu kolejnego cyklu leczenia było wstrzymywane do momentu

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatyną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym

JCOG 9702 (publikacja Okamoto 2007)

pełnego powrotu do zdrowia. Jeśli od 1 dnia ostatniego cyklu minęło > 6 tygodni pacjent był wykluczony z badania.

;

Chorzy, którzy otrzymali 4 cykle nie mogli otrzymywać dalszej chemioterapii, aż do momentu wystąpienia progresji choroby; leczenie po zakończeniu terapii zaplanowanej protokołem pozostawało w gestii badaczy. *Cross-over* nie było dopuszczalne.

Modyfikacje dawek możliwe były wyłącznie w przypadku wystąpienia toksyczności 4. stopnia:

- leukopenia lub neutropenia 4. stopnia trwające ≥ 4 dni lub małopłytkowość 4. stopnia – w następnym cyklu leczenia stosowano karboplatynę w dawce AUC 4 w 1 dniu oraz etopozyd w dawce 60 mg/m² przez 3 dni; jeśli ta sama toksyczność hematologiczna była obserwowana po zmniejszeniu dawki pacjent był wykluczony z badania;
- w przypadku wystąpienia toksyczności nie-hematologicznej 3. lub 4. stopnia (z wyjątkiem nudności/wymiotów oraz hiponatremii) pacjent był wykluczony z badania, nawet jeśli objawy ustąpiły.

Dozwolona była profilaktyka przeciwwymiotna tj. podawanie leków z grupy antagonistów 5-HT₃ oraz deksametazon; dawka pozostawała w gestii badaczy.

Zgodnie z wytycznymi japońskimi po 4 dniu dozwolone było codzienne zastosowanie rekombinowanych ludzkich G-CSF aż do momentu osiągnięcia liczby leukocytów (neutrofilów) $\geq 10\ 000/\text{mm}^3$ (5 000/mm³), z ponownym rozpoczęciem ich podawania jeśli liczba leukocytów (neutrofilów) spadła < 10 000/mm³ (5 000/mm³), z ponownym rozpoczęciem ich podawania jeśli liczba leukocytów (neutrofilów) spadła < 3 000/mm³ (1 500/mm³); dawka G-CSF pozostawała w gestii badaczy.

pełnego powrotu do zdrowia. Jeśli od 1 dnia ostatniego cyklu minęło > 6 tygodni pacjent był wykluczony z badania.

;

Chorzy, którzy otrzymali 4 cykle nie mogli otrzymywać dalszej chemioterapii, aż do momentu wystąpienia progresji choroby; leczenie po zakończeniu terapii zaplanowanej protokołem pozostawało w gestii badaczy. *Cross-over* nie było dopuszczalne.

Modyfikacje dawek możliwe były wyłącznie w przypadku wystąpienia toksyczności 4. stopnia:

- leukopenia lub neutropenia 4. stopnia trwające ≥ 4 dni lub małopłytkowość 4. stopnia – w następnym cyklu leczenia stosowano cisplatinę w dawce 20 mg/m² przez 3 dni oraz etopozyd w dawce 60 mg/m² przez 3 dni; jeśli ta sama toksyczność hematologiczna była obserwowana po zmniejszeniu dawki pacjent był wykluczony z badania;
- w przypadku wystąpienia toksyczności nie-hematologicznej 3. lub 4. stopnia (z wyjątkiem nudności/wymiotów oraz hiponatremii) pacjent był wykluczony z badania, nawet jeśli objawy ustąpiły.

Dozwolona była profilaktyka przeciwwymiotna tj. podawanie leków z grupy antagonistów 5-HT₃ oraz deksametazon; dawka pozostawała w gestii badaczy.

Zgodnie z wytycznymi japońskimi po 4 dniu dozwolone było codzienne zastosowanie rekombinowanych ludzkich G-CSF aż do momentu osiągnięcia liczby leukocytów (neutrofilów) $\geq 10\ 000/\text{mm}^3$ (5 000/mm³), z ponownym rozpoczęciem ich podawania jeśli liczba leukocytów (neutrofilów) spadła < 10 000/mm³ (5 000/mm³), z ponownym rozpoczęciem ich podawania jeśli liczba leukocytów (neutrofilów) spadła < 3 000/mm³ (1 500/mm³); dawka G-CFS pozostawała w gestii badaczy.

Populacja**Kryteria włączenia**

- pacjenci z drobnokomórkowym rakiem płuc potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie
- postać rozległa choroby
- choroba nieleczona wcześniej chemioterapią
- choroba mierzalna lub możliwa do oceny
- wiek ≥ 70 lat i stan sprawności stopnia 0-2 według kryteriów ECOG lub wiek <70 lat i stan sprawności stopnia 3 według kryteriów ECOG
- spodziewany czas przeżycia ≥ 2 miesiące
- odpowiednia czynność narządowa zdefiniowana na podstawie wyników badań laboratoryjnych:
 - liczba leukocytów $\geq 4 \times 10^3/\text{mm}^3$
 - liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^3/\text{mm}^3$
 - stężenie hemoglobiny we krwi ≥ 9 g/dl
 - aktywność AST/ALT ≤ 2 GGN (górną granicą normy)
 - stężenie bilirubiny całkowitej <1,5 mg/dl
 - stężenie kreatyniny $\leq 1,5$ mg/dl
 - 24-godzinny klirens kreatyniny ≥ 50 ml/min
 - Pa (ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej) ≥ 60 mmHg

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatyną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym

JCOG 9702 (publikacja Okamoto 2007)

- brak objawowego wysięku (z ang. *effusion*) do jamy osierdzia lub do jamy opłucnej wymagającego drenażu
- brak towarzyszących aktywnych nowotworów złośliwych
- brak otępienia starczego

- Kryteria wykluczenia**
- przerzuty do mózgu wymagające leczenia radioterapią
 - zespół żyły głównej górnej wymagający leczenia radioterapią
 - ciężka (z ang. *serious*) choroba (włączając choroby psychiatryczne)
 - ciąża lub karmienie piersią

Charakterystyka populacji [^]	N	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Mężczyźni, n (%*)	ECOG		Przerzuty do węzłów chłonnych ^{&} , n (%*)	Przerzuty odległe, n (%*)					
				wynik	n (%*)		wątroba	płuco	mózg	kości	nadnercza	szpik
KPE	110	74 (56-86)	95 (86,4%)	0-1	81 (73,6%)	71 (64,5%) 89 (80,9%)	30 (27,3%)	31 (28,2%)	18 (16,4%)	25 (22,7%)	13 (11,8%)	12 (10,9%)
				2	21 (19,1%)							
				3	8 (7,3%)							
CPE	110	73,5 (55-85)	98 (89,1%)	0-1	81 (73,6%)	59 (53,6%) 79 (71,8%)	30 (27,3%)	30 (27,3%)	18 (16,4%)	17 (15,5%)	7 (6,4%)	12 (10,9%)
				2	19 (17,3%)							
				3	10 (9,1%)							

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[&] odpowiednio: przerzuty do węzłów chłonnych po przeciwnej stronie śródpiersia i do węzłów chłonnych nadobojczykowych.

Wyjściowe różnice między grupami

Autorzy podają że nie zaobserwowano żadnych istotnych różnic pomiędzy badanymi grupami.

Przeptyw chorych	Randomizacja	Nieuwzględnieni w analizie	Populacja ITT	Ukończenie 4 cykli leczenia	Przerwanie leczenia						
					Łącznie	Nieukończenie 2 cykli	Progresja choroby	Toksyczność lub powikłania	Brak zgody pacjenta	Inne	Zgon związany z leczeniem
KPE	110	1 ^{&}	110	69 (63%)	41 (37,3%)*	7 (6%)	12 (11%)	12 (11%)	3 (3%)	4 (4%)	3 (3%)
CPE	110	nd. [^]	109	74 (67%)	36 (33,0%)*	5 (5%)	16 (15%)	9 (8%)	4 (4%)	1 (1%)	1 (1%)
Ogółem	220	1	219*	143 (65,3%)*	77 (35,2%)*	12 (5,5%)*	28 (12,8%)*	21 (9,6%)*	7 (3,2%)*	5 (2,3%)*	4 (1,8%)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] jeden pacjent z grupy CPE nie otrzymał chemioterapii z powodu majaczeń, był jednak uwzględniony w analizie;

[&] przez postać zlokalizowaną raka drobnokomórkowego płuc.

Wyniki

Skuteczność kliniczna[^], KPE vs CPE

Punkt końcowy	KPE		CPE		Ocena istotności
	N	Mediana (miesiące)	N	Mediana (miesiące)	
OS	110	10,6	109	9,9	0,54

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym

JCOG 9702 (publikacja Okamoto 2007)					
PFS	110	5,2	109	4,7	0,20
	N	% pacjentów	N	% pacjentów	-
Przeżycie roczne	110	41%	109	35%	-
Przeżycie dwuletnie	110	11%	109	12%	-
	N	n	N	n	-
Całkowita odpowiedź na leczenie	110	5	110	5	-
Częściowa odpowiedź na leczenie	110	75	110	75	-
Choroba stabilna	110	17	110	11	-
Progresja choroby	110	11	110	16	-
Odpowiedź na leczenie niemożliwa do oceny	110	2	110	3	-
	N	% pacjentów (95% CI)	N	% pacjentów (95% CI)	-
Odpowiedź na leczenie ogółem	110	73% (63%; 81%)	110	73% (63%; 81%)	-

^ w tabeli nie opisano punktów końcowych związanych z oceną paliacji.

Bezpieczeństwo [^] , KPE vs CPE, populacja ITT			
Zdarzenie niepożądane		KPE, n/N	CPE, n/N
<u>Hematologiczne:</u>			
	-	-	-
Leukopenia	Ogółem	109/110	107/109
	Stopień 3-4	59/110	56/109
Neutropenia	Ogółem	109/110	109/109
	Stopień 3-4	104/110	98/109
Niedokrwistość	Ogółem	99/110	92/109
	Stopień 3-4	32/110	27/109
Małopłytkowość	Ogółem	99/110	48/109
	Stopień 3-4	61/110	17/109
▪ <u>Niehematologiczne:</u>			
	-	-	-
Nudności/wymioty	Ogółem	66/110	77/109
	Stopień 3-4	2/110	3/109
Biegunka	Ogółem	18/110	15/109
	Stopień 3-4	1/110	1/109
Podwyższenie poziomu bilirubiny	Ogółem	31/110	17/109
	Stopień 3-4	0/110	1/109
Podwyższenie aktywności AST	Ogółem	59/110	44/109

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym

JCOG 9702 (publikacja Okamoto 2007)			
	Stopień 3-4	3/110	6/109
Podwyższenie aktywności ALT	Ogółem	51/110	50/109
	Stopień 3-4	2/110	4/109
Podwyższenie poziomu kreatynina	Ogółem	12/110	31/109
	Stopień 3-4	0/110	1/109
Hiponatemia	Ogółem	67/110	81/109
	Stopień 3-4	18/110	15/109
PaO ₂	Ogółem	68/110	70/109
	Stopień 3-4	8/110	3/109
Gorączka	Ogółem	30/110	37/109
	Stopień 3-4	0/110	0/109
Infekcja	Ogółem	35/110	29/109
	Stopień 3-4	8/110	6/109
Krwawienie	Ogółem	9/110	4/109
	Stopień 3-4	0/110	0/109
Zaburzenia neurologiczne czuciowe	Ogółem	3/110	5/109
	Stopień 3-4	0/110	0/109
Łysienie	Ogółem	89/110	81/109
	Stopień 3-4	nd.	nd.

[^] nie oceniano częstości występowania gorączki neutropenicznej, gdyż w kryteriach według JCOG (z ang. *Japanese Clinical Oncology Group*) nie ma określonych jej stopni ciężkości.

Uwagi

- Randomizacja z zastosowaniem metody minimalizacji względem ośrodka, w którym odbywało się leczenie, stanu sprawności (0-1 i 2-3) i wieku (≥ 70 i < 70 lat)
- Badanie niezaślepienie
- CPE – grupa otrzymująca cisplatinę z etopozydem, KPE – grupa otrzymująca karboplatinę z etopozydem
- ITT – populacja chorych poddana randomizacji z wyłączeniem 1 pacjenta z postacią zlokalizowaną choroby
- *Okamoto 2007* – główna publikacja

14.9.4 Badanie Karam 2015

Tabela 81. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Karam 2015.

Karam 2015 (publikacja Karam 2015)			
Metodyka			
Rodzaj badania	badanie retrospektywne kohortowe z równoczesową aktywną grupą kontrolną		
Skala NOS	8*/9* (DP: 4*; CZ:1*; OEZ: 3*)	Klasyfikacja AOTMiT	IIID
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe (Kanada)	Sponsor	bd.
Okres obserwacji	mediana: 22 miesiące w grupie ED, 37 miesięcy w grupie LD		
Analiza statystyczna	Do porównania zmiennych kategoriycznych używano testu chi-kwadrat lub testu dokładnego Fishera, a w przypadku zmiennych ciągłych użyto testu t Studenta. Do oszacowania przeżycia całkowitego (czasu od diagnozy do zgonu lub do ostatniej obserwacji) użyto metody Kaplana-Meyera, a krzywe przeżycia porównywano przy użyciu testu log-rank. Tych samych metod użyto do analizy kontroli lokoregionalnej choroby (czasu od diagnozy do pierwszego nawrotu lub progresji). Do ustalenia jedno- i wieloczynnikowych predyktorów przeżycia użyto modelu proporcjonalnego hazardu Coxa. Obliczono współczynniki ryzyka (HR, z ang. <i>hazard ratio</i>) i ich 95-procentowe przedziały ufności. Za istotną statystycznie uznawano wartość $p < 0,05$.		
Punkty końcowe	Główne punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS) • kontrola lokoregionalna (LRC) 		
Interwencja i komparatory			
	CPE	KPE	
	Pacjenci otrzymywali ≥ 4 cykle chemioterapii. Każdy cykl leczenia składał się z:	Pacjenci otrzymywali ≥ 4 cykle chemioterapii. Każdy cykl leczenia składał się z:	
	<ul style="list-style-type: none"> • etopozydu podawanego dożylnie w dawce 100 mg/m^2 w dniach 1, 2 i 3 cyklu; • cisplatyny podawanej dożylnie w dawce 25 mg/m^2 w dniach 1, 2 i 3 cyklu. 	<ul style="list-style-type: none"> • etopozydu podawanego dożylnie w dawce 100 mg/m^2 w dniach 1, 2 i 3 cyklu; • karboplatyny podawanej dożylnie w dawce AUC 5 w dniu pierwszym cyklu. 	
Populacja			
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Rak drobnokomórkowy płuca zdiagnozowany między styczniem 2004 roku i grudniem 2008 roku na terenie Kolumbii Brytyjskiej • Co najmniej 4 cykle chemioterapii trwające po 21 dni, składające się z: <ul style="list-style-type: none"> ▪ etopozydu w dawce 100 mg/m^2 podawanego dożylnie w dniach 1, 2 i 3 każdego cyklu; ▪ cisplatyny w dawce 25 mg/m^2 podawanej dożylnie w dniach 1, 2 i 3 każdego cyklu lub karboplatyny podawanej dożylnie w dawce AUC 5 (z ang. <i>area under curve</i>) w dniu pierwszym każdego cyklu • Dla grupy pacjentów z postacią ograniczoną choroby: radioterapia jednoczasowa lub sekwencyjna w stosunku do chemioterapii 		
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • Chemioterapia jednoskładnikowa • Brak analogu platyny w chemioterapii I linii • Leczenie poza terenem Kolumbii Brytyjskiej • Dla grupy pacjentów z postacią ograniczoną choroby: sumaryczna dawka radioterapii $< 40 \text{ Gy}$ w 15 frakcjach 		

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatyną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym

Karam 2015 (publikacja Karam 2015)

Charakterystyka populacji [^]	Wiek (mediana) [lata]	Odsetek mężczyzn, n (%)	ECOG, n (%)		CCI [§] , n (%)		PCI ^{&} , n (%)
CPE	62	110 (55%)	0-1	101 (50%)	0-1	175 (88%)	48 (24%)
					2	20 (10%)	
			2-4	99 (50%)	3	3 (1%)	
					≥4	2 (1%)	
KPE	73	42 (48%)	0-1	39 (45%)	0-1	70 (80%)	20 (23%)
					2	9 (10%)	
			2-4	48 (55%)	3	4 (5%)	
					≥4	4 (5%)	

[^] w tabeli podano dane dla populacji chorych z postacią rozległa raka drobnokomórkowego płuc;

[§] wskaźnik współchorobowości Charlsona, z ang. *Charlson Comorbidity Index*;

[&] profilaktyczne napromienianie mózgu, z ang. *prophylactic crain irradiation*.

Wyjściowe różnice między grupami Wykryto statystycznie istotną różnicę między grupami w wieku pacjentów ($p < 0,0001$). Pozostałe parametry są według autorów zbalansowane między badanymi grupami.

Przeptyw chorych Nie przedstawiono szczegółowego przepływu chorych, podano jedynie liczbę pacjentów włączonych do poszczególnych grup.

Liczba chorych włączonych do badania	LD	ED
CPE	163	200
KPE	86	87
Ogółem	249	287

Wyniki[^]

Punkt końcowy	CPE	KPE	Ocena istotności
Mediana przeżycia [miesiące]	10	11	$p = 0,24$
Przeżycie roczne, %	45%	45%	$p = 0,24$

Kontrola lokoregionalna Nie podano szczegółowych wyników. Opisano jedynie, że nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między badanymi grupami.

[^] w tabeli podano dane dla populacji chorych z postacią rozległa raka drobnokomórkowego płuc.

Uwagi

- Badanie retrospektywne opisowe z aktywną grupą kontrolną
- *Karam 2015* – główna publikacja

14.10 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.	19
Tabela 2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	19
Tabela 3. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Cochrane.	20
Tabela 4. Kryteria PICOS.	20
Tabela 5. Charakterystyka metodyki badania <i>IMpower133</i>	28
Tabela 6. Wynik oceny jakości badania <i>IMpower133</i> według skali Jadad.	29
Tabela 7. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu RCT włączonym do analizy, przy użyciu narzędzia <i>Cochrane Collaboration</i>	30
Tabela 8. Przepływ chorych w badaniu <i>IMpower133</i>	35
Tabela 9. Kryteria selekcji chorych w badaniu <i>IMpower133</i>	37
Tabela 10. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach włączonych do oceny porównania ATEZO+KPE z PBO+KPE, badanie <i>IMpower133</i>	40
Tabela 11. Ocena zgodności metodologii badania <i>IMpower133</i> z wnioskowanym programem lekowym – kryteria kwalifikacji pacjentów.	45
Tabela 12. Opis interwencji stosowanych w badaniach włączonych do oceny efektywności ATEZO+KPE vs PBO+KPE, badanie <i>IMpower133</i>	50
Tabela 13. Następne terapie nowotworowe w badaniu <i>IMpower133</i> (<i>Horn 2018</i>).	54
Tabela 14. Definicje punktów końcowych w badaniu <i>IMpower133</i>	55
Tabela 15. Przeżycie całkowite; ATEZO+KPE vs PBO+KPE; badanie <i>IMpower133</i> (<i>Horn 2018</i>).	57
Tabela 16. Roczne przeżycie całkowite; ATEZO+KPE vs PBO+KPE; badanie <i>IMpower133</i> (<i>Horn 2018</i>).	57
Tabela 17. Analiza podgrup pod względem przeżycia całkowitego w badaniu <i>IMpower133</i> (<i>Horn 2018</i>).	58
Tabela 18. Przeżycie wolne od progresji choroby; ATEZO+KPE vs PBO+KPE; badanie <i>IMpower133</i> (<i>Horn 2018</i>)...60	60
Tabela 19. Półroczne i roczne przeżycie wolne od progresji choroby; ATEZO+KPE vs PBO+KPE; badanie <i>IMpower133</i> (<i>Horn 2018</i>).....	61
Tabela 20. Analiza podgrup pod względem przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniu <i>IMpower133</i> (<i>Horn 2018</i>).	61
Tabela 21. Odpowiedź na leczenie; ATEZO+KPE vs PBO+KPE; badanie <i>IMpower133</i> (<i>Horn 2018</i>).	64
Tabela 22. Punkty końcowe zgłaszane przez pacjenta; ATEZO+KPE vs PBO+KPE; badanie <i>IMpower133</i> (<i>Califano 2018</i>)	65
Tabela 23. Zdarzenia niepożądane ogółem, ATEZO+KPE vs PBO+KPE; badanie <i>IMpower133</i> (<i>Horn 2018</i>).....	68
Tabela 24 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; ATEZO+KPE vs PBO+KPE; <i>IMpower133</i> (<i>Horn 2018</i>).	69
Tabela 25 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o nasileniu ≥ 3 stopnia; ATEZO+KPE vs PBO+KPE; <i>IMpower133</i> (<i>Horn 2018</i>).....	71

Tabela 26 Ciężkie (<i>serious</i>) zdarzenia niepożądane; ATEZO+KPE vs PBO+KPE; <i>IMpower133</i> (<i>Horn 2018</i>).	73
Tabela 27 Ciężkie (<i>serious</i>) zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia; ATEZO+KPE vs PBO+KPE; <i>IMpower133</i> (<i>Horn 2018</i>).	77
Tabela 28 Zgony; ATEZO+KPE vs PBO+KPE; <i>IMpower133</i> (<i>Horn 2018</i>).	80
Tabela 29 Zdarzenia niepożądane związane z układem odpornościowym; ATEZO+KPE vs PBO+KPE; badanie <i>IMpower133</i> (<i>Horn 2018</i>).	80
Tabela 30 Zdarzenia niepożądane o stopniu nasilenia 3-4 związane z układem odpornościowym; ATEZO+KPE vs PBO+KPE; badanie <i>IMpower133</i> (<i>Horn 2018</i>).	82
Tabela 31 Zdarzenia niepożądane związane z ośrodkowym układem nerwowym; ATEZO+KPE vs PBO+KPE; badanie <i>IMpower133</i> (<i>Mansfield 2019</i>).	83
Tabela 32. Najważniejsze wyniki w badaniach porównujących CPE vs KPE.	84
Tabela 33. Wybrane charakterystyki kliniczne i demograficzna chorych w badaniach RCT włączonych do porównania pośredniego.	87
Tabela 34. Opis interwencji stosowanej w badaniach RCT włączonych do oceny efektywności skojarzenia cisplatyna/etopozyd vs karboplatyna/etopozyd.	91
Tabela 35. Porównanie pośrednie przeżycia całkowitego (OS), ATEZO+KPE vs CPE.	93
Tabela 36. Porównanie pośrednie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), ATEZO+KPE vs CPE.	96
Tabela 37. Porównanie pośrednie obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR), ATEZO+KPE vs CPE.	99
Tabela 38. Porównanie pośrednie zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia, ATEZO+KPE vs CPE.	100
Tabela 39. Porównanie pośrednie zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia ≥ 3 , ATEZO+KPE vs CPE.	102
Tabela 40. Podsumowanie działań niepożądanych występujących u pacjentów leczonych atezolizumabem w badaniach klinicznych.	106
Tabela 41. Badania w toku oceniające Tecentriq w I linii leczenia postaci rozległej DRP.	117
Tabela 42. Kryteria PICOS.	135
Tabela 43. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych oraz liczba trafień w bazie MEDLINE przez PubMed.	136
Tabela 44. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych oraz liczba trafień w bazie Embase przez Elsevier.	137
Tabela 45. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych oraz liczba trafień w bazie Cochrane.	137
Tabela 46. Charakterystyka metodyki badań RCT włączonych do oceny porównawczej skojarzenia cisplatyna/etopozyd vs karboplatyna/etopozyd.	140
Tabela 47. Przepływ pacjentów w badaniach RCT włączonych do oceny efektywności skojarzenia cisplatyna/etopozyd vs karboplatyna/etopozyd.	141

Tabela 48. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT włączonych do oceny efektywności skojarzenia cisplatyna/etopozyd vs karboplatyna/etopozyd.....	143
Tabela 49. Kryteria selekcji chorych w badaniach RCT włączonych do oceny efektywności skojarzenia cisplatyna/etopozyd vs karboplatyna/etopozyd.....	144
Tabela 50. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach RCT włączonych do oceny efektywności skojarzenia cisplatyna/etopozyd vs karboplatyna/etopozyd.	146
Tabela 51. Opis interwencji stosowanej w badaniach RCT włączonych do oceny efektywności skojarzenia cisplatyna/etopozyd vs karboplatyna/etopozyd.....	149
Tabela 52. Przeżycie całkowite; CPE vs KPE; badania <i>HECOG</i> i <i>JCOG 9702</i>	152
Tabela 53. Przeżycie całkowite; CPE vs KPE; badania <i>HECOG</i> i <i>JCOG 9702 (Rossi 2012)</i>	153
Tabela 54. Przeżycie wolne od progresji choroby; CPE vs KPE; badania <i>HECOG</i> i <i>JCOG 9702</i>	154
Tabela 55. Przeżycie wolne od progresji choroby; CPE vs KPE; badania <i>HECOG</i> i <i>JCOG 9702 (Rossi 2012)</i>	154
Tabela 56. Odpowiedź obiektywna na leczenie; CPE vs KPE; badania <i>HECOG</i> i <i>JCOG 9702</i>	155
Tabela 57. AEs bez względu na stopień nasilenia; CPE vs KPE; badanie <i>JCOG 9702</i>	159
Tabela 58. AEs ≥ 3 stopnia nasilenia; CPE vs KPE; badanie <i>JCOG 9702</i>	161
Tabela 59. Zgon związany z leczeniem; CPE vs KPE; badanie <i>JCOG 9702</i>	162
Tabela 60. Charakterystyka metodyki badania <i>Karam 2015</i> , CPE vs KPE.	163
Tabela 61. Kryteria selekcji chorych w badaniu <i>Karam 2015</i>	164
Tabela 62. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania CPE z KPE; badanie <i>Karam 2015</i>	165
Tabela 63. Opis interwencji stosowanych w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania CPE vs KPE, badanie <i>Karam 2015</i>	167
Tabela 64. Definicje punktów końcowych w badaniu <i>Karam 2015</i>	167
Tabela 65. Ocena przeżycia całkowitego; CPE vs KPE; badanie <i>Karam 2015</i>	168
Tabela 66. Ocena badań eksperymentalnych według narzędzia Risk of Bias Cochrane Collaboration.	169
Tabela 67. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	170
Tabela 68. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za <i>Niewada 2011</i>).	171
Tabela 69. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za <i>Niewada 2011</i>).	172
Tabela 70. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (<i>Shea 2017</i>).	175
Tabela 71. Kategorie odpowiedzi zmian mierzalnych (<i>Płużański 2014</i>).	180
Tabela 72. Kategorie odpowiedzi zmian niemierzalnych (<i>Płużański 2014</i>).	181
Tabela 73. Ogólna odpowiedź na leczenie (<i>Płużański 2014</i>).	181
Tabela 74. Ocena stanu sprawności według skali ECOG/WHO/Zubrod (<i>Jassem 2017</i>).	181
Tabela 75. Liczba trafień w bazie MEDLINE przez PubMed.	189
Tabela 76. Liczba trafień w bazie Embase przez Elsevier.	189

Tabela 77. Liczba trafień w bazie Cochrane.	190
Tabela 78. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>IMpower133</i>	191
Tabela 79. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>HECOG</i>	197
Tabela 80. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>JCOG 9702</i>	200
Tabela 81. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Karam 2015</i>	206

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	27
Wykres 2 Podsumowanie oceny według narzędzia <i>Cochrane Risk of Bias</i> , badanie <i>IMpower133</i>	33
Wykres 3 Analiza podgrup pod względem przeżycia całkowitego w badaniu <i>IMpower133 (Horn 2018)</i>	59
Wykres 4 Analiza podgrup pod względem przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniu <i>IMpower133 (Horn 2018)</i>	63
Wykres 5. Zestawienie odsetka mężczyzn w badaniach uwzględnianych w porównaniu pośrednim (w stosunku do całej analizowanej populacji danego badania).	89
Wykres 6. Zestawienie mediany wieku w badaniach uwzględnianych w porównaniu pośrednim.....	89
Wykres 7. Zestawienie stopnia sprawności ECOG w badaniach uwzględnianych w porównaniu pośrednim.	90
Wykres 8. Zestawienie stopnia zaawansowania choroby w badaniach uwzględnianych w porównaniu pośrednim.	90
Wykres 9. Zestawienie miejsca występowania przerzutów odległych w badaniach uwzględnianych w porównaniu pośrednim.	91
Wykres 10. Porównanie pośrednie przeżycia całkowitego (OS), ATEZO+KPE vs CPE.....	95
Wykres 11. Porównanie pośrednie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), ATEZO+KPE vs CPE.....	98
Wykres 12. Porównanie pośrednie obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR), ATEZO+KPE vs CPE.....	99
Wykres 13. Porównanie pośrednie AEs bez względu na stopień nasilenia, ATEZO+KPE vs CPE.....	101
Wykres 14. Porównanie pośrednie zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia ≥ 3 , ATEZO+KPE vs CPE.	104
Wykres 15. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.	139
Wykres 16. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach RCT włączonych do oceny efektywności skojarzenia cisplatyne/etopozyd vs karboplatyna/etopozyd.	143
Wykres 17. Metaanaliza przeżycia całkowitego; CPE vs KPE; badania <i>HECOG</i> i <i>JCOG 9702 (Rossi 2012)</i>	153
Wykres 18. Metaanaliza przeżycia wolnego od progresji; CPE vs KPE; badania <i>HECOG</i> i <i>JCOG 9702 (Rossi 2012)</i>	154
Wykres 19. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie; CPE vs KPE; badania <i>HECOG</i> i <i>JCOG 9702</i>	157
Wykres 20. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie; CPE vs KPE; badania <i>HECOG</i> i <i>JCOG 9702</i>	157
Wykres 21. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie; CPE vs KPE; badania <i>HECOG</i> i <i>JCOG 9702</i>	158
Wykres 22. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania choroby stabilnej; CPE vs KPE; badania <i>HECOG</i> i <i>JCOG 9702</i>	158
Wykres 23. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia braku możliwości oceny odpowiedzi na leczenie; CPE vs KPE; badania <i>HECOG</i> i <i>JCOG 9702</i>	159

Tecentriq® (atezolizumab)

w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym

Piśmiennictwo

- 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/>
- AOTMiT 16/2018** ZLC Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Zlecenie Ministra Zdrowia nr 18/2018: Tecentriq, atezolizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol. 20 ml, EAN: 5902768001167, w ramach programu lekowego: Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34). Analiza kliniczna do zlecenia 16/2018. Dostępna online pod adresem: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5374-16-2018-zlc> [Ostatni dostęp w dniu 26.08.2019].
- APD 2019** **Tecentriq** Analiza problemu decyzyjnego: Tecentriq (atezolizumab) w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym Aestimo Kraków 2019
- Borghaei 2015** Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab *versus* Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(17):1627-39.
- 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.
- Brahmer 2015** Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab *versus* Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(2):123-35.
- 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.
- Califano 2018** Califano R, Kaźarnowicz A, Karaseva N, Sánchez A, Liu SV, Horn L, Quach C, Yu W, Kabbavar F, Lam S, Mansfield A. IMpower133: Patient-reported outcomes (PROs) in a ph1/3 study of first-line (1L) atezolizumab (atezo) + carboplatin + etoposide (CP/ET) in extensive-stage SCLC (ES-SCLC) (490). *Annals of Oncology*, Volume 29, Issue suppl_10, December 2018, mdy486, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy486>
- ChPL 2019** **Tecentriq** Charakterystyka produktu leczniczego Tecentriq opublikowana w dniu 5 września 2019 r., dostępna w Unijnym Rejestrze Produktów Leczniczych: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1220.htm> [Dostęp w dniu 17.09.2019]
- 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.
- 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 2019** 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: 26.09.2019
- EudraVigilance 2019** EudraVigilance. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków.
Dostęp on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/en/index.html>

- Data ostatniego dostępu: 26.09.2019
- Faggion 2015** Faggion CM. Critical appraisal of AMSTAR: challenges, limitations, and potential solutions from the perspective of an assessor. *BMC Medical Research Methodology*. 2015;15:63.
- FDA 2019** FDA. Tecentriq. Highligths of prescribing information. Revised: 3/2019. Dostęp on-line pod adresem:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761034s018lbl.pdf
 Data ostatniego dostępu: 26.09.2019
- FDA 2019a** 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: 26.09.2019
- FDA 2019b** Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS): January-March 2019. Data aktualizacji danych: 24.07.2019.
 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: 26.09.2019
- Fehrenbacher 2016** Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanetz M, Vansteenkiste J, Mazieres J, et al.; POP-LAR Study Group. Atezolizumab *versus* docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10030):1837-46.
- 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.
- Herbst 2016** Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab *versus* docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEY-NOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10027):1540-50.
- Higgins 2017** Higgins JPT, Green S (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wersja 5.2.0 [aktualizacja czerwiec 2017]. The Cochrane Collaboration, 2017.
- Horn 2018** Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, Huemer F, Losonczy G, Johnson ML, Nishio M, Reck M, Mok T, Lam S, Shames DS, Liu J, Ding B, Lopez-Chavez A, Kabbinar F, Lin W, Sandler A, Liu SV. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379(23):2220-2229
- Hotta 2004** Hotta, K et al . Meta-analysis of randomized clinical trials comparing cisplatin to carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* , 22:3852 (2004).
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- Jassem 2017** Jassem J. Nowotwory płuca i opłucnej. W: Gajewski P (red.). *Interna Szczeklika Podręcznik chorób wewnętrznych 2017*. Medycyna Praktyczna. Kraków, 787-800
- Karam 2015** Karam I, Jiang SY, Khaira M, Lee CW, Schellenberg D. Outcomes of small cell lung cancer patients treated with cisplatin-etoposide *versus* carboplatin-etoposide. *Am J Clin Oncol* 2015; 38(1):51-54

- Khan 2016** Khan I, Morris S, Pashayan N, Matata B, Bashir Z, Maguirre J. Comparing the mapping between EQ-5D-5L, EQ-5D-3L and the EORTC-QLQ-C30 in non-small cell lung cancer patients. *Health Qual Life Outcomes*. 2016;14:60. doi:10.1186/s12955-016-0455-1.
- Kosmidis 1994** Kosmidis PA, Samantas E, Fountzilias G, Pavlidis N, Apostolopoulou F, Skarlos D. Cisplatin/etoposide *versus* carboplatin/etoposide chemotherapy and irradiation in small cell lung cancer: a randomized phase III study. *Hellenic Cooperative Oncology Group for Lung Cancer Trials. Semin Oncol* 1994; 21(3 Suppl 6):23-30
- KRN 2019** Krajowy Rejestr Nowotworów. Płuco i opłucna. Dokument elektroniczny dostępny pod adresem: <http://onkologia.org.pl/nowotwory-pluca-oplucnej-tchawicy/>.
Data ostatniego dostępu: 13 sierpnia 2019 r.
- 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.
- Mansfield 2019** Mansfield AS, Liu SV, Szczęśna A, et al. IMpower133: Primary efficacy and safety + CNS-related adverse events in a Ph1/3 study of first-line (1L) atezolizumab (atezo) + carboplatin + etoposide in extensive-stage SCLC (ES-SCLC). *Cancer Res* 2019;79(13 Suppl):Abstract nr CT199.
- Michels 2013** Michels FAS, Latorre M do RD de O, Maciel M do S, Michels FAS, Latorre M do RD de O, Maciel M do S. Validity, reliability and understanding of the EORTC-C30 and EORTC-BR23, quality of life questionnaires specific for breast cancer. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2013;16(2):352-363. doi:10.1590/S1415-790X2013000200011.
- 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.
- Mok 2018** Mok TSK, Reck M, Horn L, Lam S, Shames DS, Liu J, Kabbinavar F, Lin W, Sandler A, Liu SV. IMpower133: Primary efficacy and safety CNS-related adverse events in a phase I/III study of first line (1L) atezolizumab-carboplatin-etoposide in extensive stage SCLC (ES-SCLC). *Annals of Oncology* (2018) 29 (suppl_9): ix173-ix178. 10.1093/annonc/mdy483
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- NICE 2015** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
- Niewada 2011** Niewada M. Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego – wybrane aspekty. W: Jakubczyk M, Niewada M. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. Warszawa 2011.
- Okamoto 2007** Okamoto H, Watanabe K, Kunikane H, Yokoyama A, Kudoh S, Asakawa T, Shibata T, Kunitoh H, Tamura T, Saijo N. Randomised phase III trial of carboplatin plus etoposide vs split doses of cisplatin plus etoposide in elderly or poor-risk patients with extensive disease small-cell lung cancer: JCOG 9702. *Br J Cancer* 2007; 97(2):162-169
- Osoba 1998** Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*. 1998;16(1):139-144. doi:10.1200/JCO.1998.16.1.139.
- Płużański 2014** Płużański A. Evaluation of response to treatment — criteria RECIST 1.1. *Nowotwory Journal of Oncology*. 2014;64(4):331-335. doi:10.5603/NJO.2014.0055.
- Program NDRP 2019** LECZENIE NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA (ICD-10 C 34). Załącznik B.6. do Załącznika do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 2019-06-27 (poz. 50). Wykaz refundowanych

leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 2019-07-01.

- Rittmayer 2017** Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al.; OAK Study Group. Atezolizumab *versus* docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10066):255-265.
- Rossi 2012** Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, et al. Carboplatin- or cisplatinbased chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data. *J Clin Oncol*. 2012;30:1692–1698.
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson 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>
- Skarlos 1994** Skarlos DV, Samantas E, Kosmidis P, Fountzilias G, Angelidou M, Palamidis P, Mylonakis N, Provata A, Papadakis E, Klouvas G, et al. Randomized comparison of etoposide-cisplatin vs. etoposide-carboplatin and irradiation in small-cell lung cancer. A Hellenic Co-operative Oncology Group study. *Ann Oncol* 1994; 5(7):601-607
- 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 cisplatinę. 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: 26.09.2019
- 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 2019** WHO Uppsala Monitoring Centre. VigiAccess™.
Dostęp on-line pod adresem: <http://www.vigiaccess.org/>
Data ostatniego dostępu: 26.09.2019