

**AESTIMO**

# Analiza Kliniczna

## Tecentriq<sup>®</sup> (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów  
z rozszanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Wersja 1.0  
Kraków 2021

## 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](mailto:biuro@aestimo.eu)

## Autorzy

---

[Redacted]  
[Redacted]  
[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 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 16 października 2021 r.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów  
z rozszianym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

## Spis treści

Wykaz skrótów.....	8
Streszczenie .....	13
ANALIZA KLINICZNA .....	23
1 Cel opracowania.....	24
2 Metodyka .....	24
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych .....	24
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	25
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych .....	26
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych .....	28
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	30
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych .....	30
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych .....	30
2.2 Ocena bezpieczeństwa .....	30
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	31
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych .....	31
2.5 Analiza statystyczna.....	31
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	33
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	48
5 Atezolizumab vs chemioterapia – badanie RCT <i>IMpower110</i> .....	50
5.1 Opis metodyki włączonych badań .....	50
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	55
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	55
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych .....	61
5.2.3 Zgodność populacji badania <i>IMpower110</i> z proponowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzna.....	64
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	70
5.4 Skuteczność kliniczna.....	74
5.4.1 Przeżycie całkowite (OS).....	77
5.4.1.1 Przeżycie całkowite (OS) w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk.....	81

5.4.2	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).....	86
5.4.3	Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR).....	88
5.4.4	Czas trwania odpowiedzi (DOR).....	89
5.4.5	Jakość życia – punkty końcowe oceniane przez pacjentów (PROs).....	90
5.5	Bezpieczeństwo.....	94
5.5.1	Analiza wstępna ( <i>Herbst 2020</i> ).....	95
5.5.1.1	Poszczególne kategorie zdarzeń niepożądanych.....	95
5.5.1.2	Zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia niezależnie od stopnia nasilenia 97	
5.5.1.3	Zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia 3-4 stopnia nasilenia.....	102
5.5.1.4	Zgony.....	105
5.5.1.5	Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym.....	106
5.5.2	Analiza końcowa ( <i>Jassem 2021</i> ).....	109
5.5.2.1	Poszczególne kategorie zdarzeń niepożądanych.....	110
5.5.2.2	Zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia niezależnie od stopnia nasilenia 112	
5.5.2.3	Zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia 3-4 stopnia nasilenia.....	115
5.5.2.4	Zgony.....	117
5.5.2.5	Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym.....	117
6	Atezolizumab vs pembrolizumab – porównanie pośrednie.....	122
6.1	Zestawienie metodyki.....	122
6.2	Zestawienie populacji.....	128
6.2.1	Zestawienie kryteriów włączenia w ocenianych badaniach z kryteriami selekcji w proponowanym programie lekowym – ocena wiarygodności zewnętrznej.....	138
6.3	Zestawienie interwencji.....	145
6.4	Zakres analiz porównania pośredniego.....	147
6.5	Skuteczność kliniczna.....	157
6.5.1	Przeżycie całkowite (OS).....	157
6.5.1.1	Pacjenci z wysoką ekspresją PD-L1 według testu 22C3.....	157
6.5.1.1.1	Wariant podstawowy analizy – OS w momencie oceny PFS.....	157
6.5.1.1.2	Wariant analizy wrażliwości – ocena OS w dłuższym okresie obserwacji.....	158
6.5.1.2	Pacjenci z wysoką ekspresją PD-L1 według testu SP142.....	160

6.5.1.2.1	Wariant podstawowy analizy – OS w momencie oceny PFS .....	160
6.5.1.2.2	Wariant analizy wrażliwości – ocena OS w dłuższym okresie obserwacji, korekta w badaniu <i>IMpower110</i> .....	161
6.5.1.3	Pacjenci z wysoką ekspresją PD-L1 według testu SP263.....	163
6.5.1.3.1	Wariant podstawowy analizy – OS w momencie oceny PFS .....	163
6.5.1.3.2	Wariant analizy wrażliwości – ocena OS w dłuższym okresie obserwacji .....	164
6.5.2	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).....	165
6.5.2.1	Pacjenci z wysoką ekspresją PD-L1 według testu 22C3 .....	165
6.5.2.2	Pacjenci z wysoką ekspresją PD-L1 według testu SP142.....	167
6.5.2.3	Pacjenci z wysoką ekspresją PD-L1 według testu SP263.....	168
6.5.3	Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR).....	169
6.5.4	Jakość życia - czas do pogorszenia objawów choroby (TTD) .....	171
6.6	Bezpieczeństwo .....	173
6.6.1	TRAEs ogółem.....	173
6.6.2	TRAEs w stopniu nasilenia $\geq 3$ .....	174
6.6.3	Ciężkie ( <i>serious</i> ) TRAEs.....	175
6.6.4	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.....	176
6.6.5	Zdarzenia niepożądane związane z układem odpornościowym ogółem .....	178
6.6.6	Zdarzenia niepożądane związane z układem odpornościowym w stopniu nasilenia $\geq 3$ ..	179
6.6.7	Poszczególne AEs związane z układem odpornościowym bez względu na stopień nasilenia	181
6.6.7.1	Zapalenie wątroby .....	181
6.6.7.2	Niedoczynność tarczycy.....	182
6.6.7.3	Nadczynność tarczycy.....	183
6.6.7.4	Zapalenie płuc.....	185
6.6.7.5	Reakcje związane z wlewem .....	186
6.6.7.6	Zapalenie jelita grubego .....	187
6.6.7.7	Wysypka/reakcje skórne.....	188
6.6.8	Poszczególne AEs związane z układem odpornościowym w stopniu nasilenia $\geq 3$ .....	190
6.6.8.1	Zapalenie wątroby .....	190
6.6.8.2	Zapalenie płuc.....	191
6.6.8.3	Zapalenie jelita grubego .....	192

6.6.8.4	Wysypka/reakcje skórne .....	193
7	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego .....	195
8	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA .....	206
9	Badania w toku .....	210
10	Wyniki .....	214
11	Dyskusja .....	224
12	Ograniczenia .....	230
13	Wnioski końcowe .....	233
14	Załączniki .....	234
14.1	Szczegółowe wyniki oceny ROB2 badania IMpower110 .....	234
14.2	Szczegółowe wyniki oceny RoB2 badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim .....	239
14.2.1	Badanie KEYNOTE 024 .....	239
14.2.2	Badanie KEYNOTE 042 .....	241
14.3	Opis skal wykorzystanych w raporcie .....	243
14.3.1	Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2) .....	243
14.3.2	Skala Jadad .....	248
14.3.3	Skala AMSTAR 2 .....	249
14.3.4	Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 .....	256
14.3.5	Kwestionariusz SILC .....	256
14.4	Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 .....	257
14.5	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa .....	262
14.6	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń 264	
14.7	Przeglądy systematyczne włączone do raportu .....	276
14.8	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń .....	277
14.9	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend .....	284
14.10	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu .....	286
14.10.1	Tecentriq .....	286
14.10.2	Pembrolizumab .....	300
	Wkład autorów w opracowanie raportu .....	319
	Spis Tabel .....	320

---

Spis Wykresów .....	325
Piśmiennictwo .....	328

## Wykaz skrótów

AACR	<i>American Association for Cancer Research</i>
ADA	Przeciwciała przeciwciekowe (z ang. <i>anti-drug-antibodies</i> )
Aes	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i> )
AGEP	Ostra uogólniona osutka krostkowa (z ang. <i>acute generalised exanthematous pustulosis</i> )
AKL	(z ang. <i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i> )
ALT	Aminotransferaza alaninowa (z ang. <i>Alanine Aminotransferase</i> )
AMSTAR	<i>A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews</i>
ANC	Bezwzględna liczba neutrofilii (ang. <i>Absolute Neutrophil Count</i> )
aNDRP	Zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuc
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
aPTT	Czas kaolinowo-kefalinowy
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (z ang. <i>Aspartate Aminotransferase</i> )
ATEZO	Atezolizumab
AUC	Pole powierzchni pod krzywą (z ang. <i>Area Under The Curve</i> )
AWA	Analiza Weryfikacyjna Agencji
bd.	Brak danych
BTOG	<i>British Thoracic Oncology Group</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs &amp; Technologies in Health</i>
cfDNA	Krążące DNA wolne od komórek (z ang. <i>cell-free DNA</i> )
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHT	Chemioterapia
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i> )
CIMT	<i>Association for Cancer Immunotherapy</i>
CIP	Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym (z ang. <i>Checkpoint Inhibitor Pneumonitis</i> )
CR	Odpowiedź całkowita (z ang. <i>Complete Response</i> )
CrCl	Klirens kreatyniny
CRI	<i>Cancer Research Institute</i>
CRP	Białko C-reaktywne (z ang. <i>C Reactive Protein</i> )
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CTLA-4	Antygenem związanym z limfocytami T4
DNA	Kwas deoksyrybonukleinowy (z ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> )



DOR	Czas trwania odpowiedzi (z ang. <i>Duration Of Response</i> )
DRESS	Wysypka polekowa z towarzyszącą eozynofilią i objawami ogólnymi (z ang. <i>drug rash with eosinophilia and systemic symptoms</i> )
EATI	<i>European Academy of Tumor Immunology</i>
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EGFR	Receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (z ang. <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i> )
ELCC	<i>European Lung Cancer Congress</i>
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i> )
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
ERD	Wydłużona ocena czasu trwania odpowiedzi (ERD, z ang. <i>Extended Response Duration</i> )
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
ESR	Odczyn Biernackiego (z ang. <i>erythrocyte sedimentation rate</i> )
EU	Unia Europejska
FAERS	<i>FDA Adverse Event Reporting System</i>
FAST	<i>First Assay Screening Trial</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i> )
FFPE	Utrwalenie w formalinie i zatopienie w parafinie (z ang. <i>Formalin-Fixed Paraffin-Embedded</i> )
FSH	Folitropina
GGN	Górna granica normy
GHS	Zmiana ogólnego stanu zdrowia
GKS	Glikokortykosteroidy
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B
HCC	Rak wątrobowokomórkowy (z ang. <i>hepatocellular carcinoma</i> )
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i> )
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i> )
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i> )
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
IASLC	<i>International Association for the Study of Lung Cancer</i>
IC	Komórki immunologiczne naciekające guz (z ang. <i>Tumor-Infiltrating Immune Cell</i> )
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform</i>
IHC	Immunohistochemia
IL-18	Interleukina 18

IL-6	Interleukina 6
imAE	Zdarzenie niepożądane o podłożu immunologicznym (z ang. <i>immune-mediated adverse event</i> )
INR	Międzynarodowy współczynnik znormalizowany (z ang. <i>International Normalized Ratio</i> )
IQR	Rozstęp międzykwartyłowy (z ang. <i>interquartile range</i> )
irAE	Zdarzenie niepożądane o podłożu immunologicznym wywołane stosowaniem ICIs (z ang. <i>immune checkpoint inhibitor-induced immune-related adverse event</i> )
IS	Istotne statystycznie
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i> )
IVRS	Interaktywny system głosowy (z ang. <i>Interactive Voice Response System</i> )
IWRS	Interaktywny system internetowy (z ang. <i>Interactive Web Response System</i> )
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i> )
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Modified Intention To Treat</i> )
MMAT	<i>Mixed Methods Appraisal Tool</i>
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NA	Nieemożliwe do oceny (z ang. <i>Not Assessable, Not Evaluable</i> )
NACLC	<i>North American Conference on Lung Cancer</i>
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
ND	Nie dotyczy
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca (NSCLC, z ang. <i>non small cell lung cancer</i> )
NE	Nieemożliwe do oceny (z ang. <i>Not evaluable</i> )
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpił dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Harm</i> )
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Treat</i> )
NO	Nie osiągnięto
npNDRP	Niepłaskonabłonkowy niedrobnokomórkowy rak płuca
NPT	Leczenie nieobjęte protokołem (z ang. <i>Non-Protocol-Specified</i> )
NS	Nieistotne statystycznie
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i> )
ORR	Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. <i>Objective Response Rate</i> )
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i> )
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
p.c.	Powierzchnia ciała
p.p.	Punkt procentowy

PBO	Placebo
PCT	Prokalcytonina
PD	Progresja choroby (z ang. <i>disease progression</i> )
PD-1	Receptor programowanej śmierci 1 (z ang. <i>programmed death receptor 1</i> )
PD-L1	Ligand receptora programowanej śmierci PD-1 (z ang. <i>Receptor Programmed Death Ligand -1</i> )
PEMBRO	Pembrolizumab
per	Percentyl
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (z ang. <i>Progression-Free Survival</i> )
PFS-2	czas od randomizacji do progresji choroby po rozpoczęciu nowej terapii przeciwnowotworowej
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )
PICOS	Populacja, interwencja, komparator, punkt końcowy i rodzaj badania (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study Design</i> )
PK	Analizy farmakokinetyczne
PL	Program lekowy
pNDRP	Płaskonabłonkowy niedrobnokomórkowy rak płuca
PP	Analiza w populacji zgodnej z protokołem badania (z ang. <i>per-protocol</i> )
PR	Odpowiedź częściowa (z ang. <i>Partial Response</i> )
PRAC	<i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
PROs	Punkty końcowe zgłaszane przez pacjentów (ang. <i>patient-reported outcomes</i> )
PS	Przegląd systematyczny
PUVA	Fotocemioterapia (z ang. Psoralen Ultra-Violet A)
QLQ-C30	<i>Quality-of-Life Questionnaire Core</i>
QLQ-LC13	<i>Quality-of-Life Questionnaire Lung Cancer Module</i>
QOL	Jakość życia (z ang. <i>quality of life</i> )
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RB	Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i> )
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
RD	Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</i> )
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RNA	Kwas rybonukleinowy (z ang. <i>ribonucleic acid</i> )
ROB	Risk of bias
ROBINS-I	<i>Risk Of Bias in Non-randomized Studies - of Interventions</i>
RPSFT	Korekta <i>rank-preserving structural failure time model</i>
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i> )

RT	Radioterapia
RTG	Rentgen
RWD	Dane rzeczywistej praktyki (z ang. <i>Real-world data</i> )
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i> )
SAP	Plan analizy statystycznej
SCAR	Ciężkie niepożądane reakcje skórne (z ang. <i>Severe Cutaneous Adverse Reactions</i> )
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i> )
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i> )
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SILC	<i>Symptoms in Lung Cancer</i>
SILC	<i>Symptoms In Lung Cancer</i>
SJS	Zespół Stevensa-Johnsona (z ang. <i>Stevens-Johnson Syndrome</i> )
SUCRA	<i>Surface Under The Cumulative Ranking Curve</i>
TBP	Leczenie poza postępującą chorobą (z ang. <i>treatment beyond progression</i> )
TC	Komórki guza (z ang. <i>Tumor Cell</i> )
TEAEs	Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i> )
TEN	Toksyczna nekrolyza naskórka (z ang. <i>toxic epidermal necrolysis</i> )
TK	Tomografia komputerowa
TNBC	Potrójnie ujemny rak piersi (z ang. <i>triple negative breast cancer</i> )
TNF	Czynnik martwicy nowotworu (z ang. <i>Tumor Necrosis Factor</i> )
TPS	Pomiar ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych (z ang. <i>Tumor Proportion Score</i> )
TRAEs	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i> )
TSH	Hormon tyreotropowy (z ang. <i>Thyroid stimulating hormone</i> )
TTD	Czas do potwierdzonego pogorszenia jakości życia (z ang. <i>Time to deterioration</i> )
UK	Zjednoczone Królestwo Wielkiej Brytanii i Irlandii (z ang. <i>United Kingdom</i> )
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
USG	Ultrasonografia
WCLC	<i>World Conference on Lung Cancer</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i> )
WT	Typ dziki, bez mutacji genetycznej (z ang. <i>Wild Type</i> )
WZW	Wirusowe zapalenie wątroby

## Streszczenie

### Cel

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Tecentriq® (atezolizumab, ATEZO) w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), z wysoką ekspresją PD-L1 oraz których nowotwór nie wykazuje mutacji EGFR i nie jest ALK-dodatnim nowotworem.

### 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 z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.1.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeeglądów systematycznych i meta-analiz) dotyczących atezolizumabu w monoterapii I linii rozsiałego NDRP.

Do analizy skuteczności klinicznej włączano badania kliniczne według schematu PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):**
  - rozpoznanie niedrobnokomórkowego raka płuca w zaawansowaniu klinicznym w IV stopniu;
  - wiek powyżej 18 r.ż.;
  - obecność zmian możliwych do oceny w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1;
  - nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecnością istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu;
  - niestosowanie wcześniejszego farmakologicznego leczenia systemowego niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia, przy czym za leczenie systemowe nie uznaje się leczenia uzupełniającego pooperacyjnego oraz chemioterapii stosowanej podczas skojarzonej radiochemioterapii w stadium miejscowego zaawansowania;
  - odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1  $\geq$  50% potwierdzony zwalidowanym testem;

- wykluczenie obecności mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genów ALK i ROS1 w przypadku raka gruczołowego, wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu;
- sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*)** – Atezolizumab (ATEZO) w monoterapii zgodnie z dawkowaniem zalecanym w *ChPL Tecentriq® 2021 r.*;
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*):**
  - Pembrolizumab (PEMBRO) w monoterapii zgodnie z dawkowaniem zalecanym w *ChPL Keytruda 2021 r.*
  - Chemioterapia standardowa +/- placebo (CHT) – dodatkowy komparator celem wykonania porównania pośredniego;
- **Punkty końcowe (O, z ang. *outcomes*)** – przeżycie całkowite, przeżycie bez progresji, obiektywna odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie, wyniki zorientowane na pacjenta: jakość życia, bezpieczeństwo;
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *study design*):**
  - Atezolizumab: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną (obserwacyjne, pragmatyczne, postmarketingowe lub na podstawie rejestrów), w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań pełnotekstowych
  - Porównanie pośrednie (PEMBRO vs CHT): badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań pełnotekstowych.

Wykluczano badania niespełniające kryteriów włączenia. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA.

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

## Wyniki

W ramach przeglądu systematycznego badań wtórnych nie zidentyfikowano żadnej pracy ukierunkowanej na porównanie ATEZO vs PEMBRO w opisanej populacji chorych, ale odnaleziono opracowania przedstawiające wyniki dla tego porównania, uzyskane w ramach metaanaliz sieciowych. Do opisu włączono 10 przeglądów systematycznych. Opracowania te potwierdziły trafność zastosowanej strategii wyszukiwania. W przypadku porównania pośredniego ATEZO vs PEMBRO, wykonanego przy użyciu metaanalizy sieciowej, wszystkie opisywane przeglądy systematyczne wskazywały na brak różnic między tymi lekami pod względem OS,

PFS i ORR. Podobnie, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ocenie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem podczas stosowania obu tych leków.

Odnaleziono jedno pierwotne badanie RCT porównujące skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo monoterapii atezolizumabem w odniesieniu do chemioterapii standardowej - *IMpower110*, opisane w publikacjach pełnotekstowych *Herbst 2020* i *Jassem 2021* (odpowiednio analiza *interim* i końcowa OS) oraz doniesieniu konferencyjnym *de Marinis 2020*, prezentującym ocenę jakości życia. Ponadto korzystano z dokumentu *EPAR 2021* oraz strony *clinicaltrials.gov*. Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących atezolizumab z pembrolizumabem włączono także próby RCT porównujące pembrolizumab ze standardową chemioterapią (wspólny komparator) i umożliwiające wykonanie porównania pośredniego: *KEYNOTE 024* (*Reck 2016, Reck 2016, Brahmer 2017, Huang 2019* i *Reck 2021*) oraz *KEYNOTE 042* (*Mok 2019* oraz doniesienia konferencyjne *Mok 2019a* i *Cho 2021*).

#### ATEZO vs CHT – badanie RCT *IMpower110*

Celem międzynarodowego, randomizowanego, niezaślepionego badania klinicznego III fazy – *IMpower110* – była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa 1. linii leczenia atezolizumabem w monoterapii w porównaniu do standardowej chemioterapii u dorosłych pacjentów z niepłaskonabłonkowym lub płaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IV stopniu zaawansowania klinicznego niepoddanych wcześniej systemowemu leczeniu z powodu rozsiańego nowotworu. Choroba pacjentów musiała być mierzalna wg RECIST 1.1, zaś stopień sprawności mieścić się w zakresie 0-1

wg ECOG. Kryteriami włączenia była także ekspresja PD-L1  $\geq 1\%$  na komórkach guza lub na komórkach naciekających (wg testu SP142) oraz brak mutacji genu *EGFR* lub rearanżacji *ALK*. Autorzy w ocenie skuteczności klinicznej wyróżnili podgrupy z wysoką ekspresją PD-L1:

- według testu SP142 (ekspresja PD-L1  $\geq 50\%$  na komórkach nowotworowych lub  $\geq 10\%$  na komórkach immunologicznych naciekających guz) – stanowiący 37% (205/554) całkowitej populacji badania uwzględnionej w ocenie skuteczności (107 w ATEZO i 98 w CHT);
- według testu 22C3 (ekspresja PD-L1 na  $\geq 50\%$  komórkach guza) – stanowiący 49% (260/534) pacjentów z oceną tym testem (134 w ATEZO i 126 w CHT);
- według testu SP263 (ekspresja PD-L1 na  $\geq 50\%$  komórkach guza) – stanowiący 54% (293/546) pacjentów z oceną tym testem (150 w ATEZO i 143 w CHT).

W populacji z wysoką ekspresją PD-L1 (test SP142) mediana wieku wynosiła w grupie ATEZO 63 lat, a w grupie CHT 66 lat. Większość stanowili mężczyźni (69,8%) oraz pacjenci rasy białej ( $\geq 81,3\%$  w zależności od grupy) oraz chorzy pochodzący z Europy ( $\geq 71,0\%$ ). Przeważnie pacjenci charakteryzowali się 1 stopniem sprawności wg ECOG (64%). Około 2/3 pacjentów wcześniej paliła papierosy. W momencie diagnozy w badanej populacji przeważał niepłaskonabłonkowy NDRP (75,6%).

Głównym punktem końcowym było przeżycie całkowite (OS), natomiast w dalszej kolejności oceniano przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), odpowiedź na leczenie (ORR) i czas jej trwania (DOR), jakość życia oraz bezpieczeństwo. Ponadto przedstawiono też wyniki dla populacji bezpieczeństwa, czyli chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę analizowanego

leczenia, bez względu na ekspresję PD-L1 i status mutacji genu *EGFR* lub rearanżacji *ALK*.

W związku poprawnie przeprowadzonym procesem randomizacji, przedstawieniem opisu przepływu pacjentów oraz brakiem zaślepienia badanie *IMpower110* zostało ocenione na 3/5 punktów w skali Jadad i tym samym charakteryzowało się umiarkowaną jakością w tej skali. Ryzyko błędu systematycznego w narzędziu *Cochrane Collaboration* określono jako niskie w przypadku głównego punktu końcowego (OS), natomiast w przypadku PFS, ORR, DOR, jakości życia i bezpieczeństwa jako średnie ze względu na brak zaślepienia osób oceniających.

### Skuteczność kliniczna

Ponieważ korzyść ze stosowania ATEZO w grupie z wysoką ekspresją PD-L1 w zakresie OS przekroczyła granicę istotności statystycznej w analizie *interim* (mediana obserwacji 15,7 miesięcy, zakres: 0-35), analiza ta została uznana za główną analizę (*primary analysis*) dla oceny OS w danej populacji. W związku z czym zaktualizowana analiza końcowa (*final*) OS ma charakter eksploracyjny (mediana okresu obserwacji 31,3 miesięcy, zakres: 0-52).

W analizie *interim* wykazano istotne wydłużenia **przeżycia całkowitego (OS)** w grupie atezolizumabu w porównaniu do chemioterapii standardowej w podgrupie pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1:

- wg testu SP142: mediana OS 20,2 (95% CI: 16,5; NO) vs 13,1 (95% CI: 7,4; 16,5) miesięcy, 44/107 (41,1%) vs 57/98 (58,2%) zdarzeń, HR = 0,59 (95% CI: 0,40; 0,89), p = 0,0106, natomiast przeżycie roczne: 64,9% vs 50,6%, a dwule-

nie: 45,5% vs 24,8%. Wyniki potwierdzono w dodatkowych analizach eksploracyjnych;

- wg testu 22C3: mediana OS 20,2 vs 11,0 miesięcy, HR = 0,60 (95% CI: 0,42; 0,86), wynik istotny statystycznie, bez stratyfikacji;
- wg testu SP263: mediana OS 19,5 vs 16,1 miesięcy, a HR = 0,71 (95% CI: 0,50; 1,00), wynik na granicy istotności, bez stratyfikacji.

W analizie końcowej w podgrupie z wysoką ekspresją PD-L1 wyróżnioną testem SP142 mediany OS wyniosły 20,2 (95% CI: 17,2; 27,9) vs 14,7 (95% CI: 7,4; 17,7) miesięcy, 64/107 (59,8%) vs 64/98 (65,3%) zdarzeń, ale wynik utracił znamienność statystyczną: HR = 0,76 (95% CI: 0,54; 1,09), p = 0,1338. Dwunastomiesięczne przeżycie wyniosło 66,1% w grupie ATEZO w porównaniu do 52,3% w grupie CHT, a 24-miesięczne OS wyniosło odpowiednio 47,1% vs 34,1%. Należy jednak uwzględnić, że duży odsetek chorych z grupy chemioterapii (34,7%) rozpoczął immunoterapię jako kolejną linię terapii przeciwnowotworowej nieobjętej protokołem badania, co zaburza ocenę OS (w grupie ATEZO tylko 3,7% chorych). Przeprowadzona dodatkowa analiza eksploracyjna uwzględniająca wpływ kolejnej linii immunoterapii wykazała znamienne przewagę ATEZO vs CHT: mediana 20,2 (95% CI: 17,2; 27,9) vs 13,0 (95% CI: 7,4; 17,0) miesięcy, HR = 0,69 (95% CI: 0,48; 0,99). W przypadku podgrupy wyróżnionej testem 22C3 wyniki były również istotne statystycznie: mediana OS 20,6 vs 12,3 miesiąca, HR = 0,73 (95% CI: 0,54; 0,99), natomiast utraciły ją w podgrupie z wysoką ekspresją PD-L1 wg testu SP263: mediana OS 20,2 vs 14,7 miesiąca, HR = 0,83 (95% CI: 0,62; 1,10). Należy podkreślić jednak, że te analizy nie obejmowały stratyfikacji



oraz korekty o wpływ kolejnej linii immunoterapii jako leczenia nie objętego protokołem, a populacja wykazująca wysoką ekspresję testem SP263 była najliczniejsza (N = 293), a zatem najbardziej obciążona.

Chorzy leczeni atezolizumabem charakteryzowali się dłuższym **przeżyciem wolnym od progresji choroby (PFS)**, względem chemioterapii, w obu przeprowadzonych analizach (wysoka ekspresja PD-L1 testem SP142):

- analiza *interim*: mediana PFS 8,1 (95% CI: 6,8; 11,0) vs 5,0 (95% CI: 4,2; 5,7) miesięcy, 67/107 (62,6%) vs 79/98 (80,6%) zdarzeń, HR = 0,63 (95% CI: 0,45; 0,88), p = 0,0070, 12-miesięcznego PFS wyniosło 36,9% vs 21,6%;
- analiza końcowa: mediana PFS 8,2 (95% CI: 6,8; 11,4) vs 5,0 (95% CI: 4,2; 5,7) miesięcy, 82/107 (76,6%) vs 87/98 (88,8%) zdarzeń, HR = 0,59 (95% CI: 0,43; 0,81), p = 0,0010, roczne PFS wyniosło 39,2% vs 19,2%, natomiast dwuletnie PFS 25,7% vs 7,9%.

Spójne wyniki wskazujące na znamienne wystąpienie PFS w grupie ATEZO w porównaniu do CHT odnotowano także wśród chorych z wysoką ekspresją PD-L1 w teście 22C3: HR = 0,61 (95% CI: 0,46; 0,82) i HR = 0,57 (95% CI: 0,43; 0,75), odpowiednio analiza *interim* i końcowa, oraz teście SP263: HR = 0,67 (95% CI: 0,51; 0,89) i HR = 0,62 (95% CI: 0,48; 0,81).

Wyniki dotyczące **obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR)** wskazywały na zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania ORR u pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 (test SP142) z grupy ATEZO w porównaniu do CHT, jednak w tym przypadku wynik nie był istotny statystycznie:

- analiza *interim*: 41/107 (38,3%) vs 29/98 (28,6%) zdarzeń, RB = 1,34 (95% CI: 0,90; 1,99), p = 0,1450;
- analiza końcowa: 43/107 (40,2%) vs 28/98 (28,6%) zdarzeń, RB = 1,41 (95% CI: 0,95; 2,08), p = 0,0858.

Kolejnym ocenionym w badaniu punktem końcowym był **czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)** u pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 (test SP142). W momencie analizy *interim* mediana DOR nie została osiągnięta w grupie atezolizumabu, natomiast w grupie chemioterapii wyniosła 6,7 miesiąca, HR = 0,365 (95% CI: 0,166; 0,80); p = 0,0096. W dłuższym okresie obserwacji (analiza końcowa) mediana DOR była o 31,5 miesiąca wyższa w grupie ATEZO, 39,8 vs 8,3 miesiący, jednak nie podano istotności statystycznej tego wyniku.

Ocena jakości życia i objawów wykonywana była na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (*the EORTC Quality of Life Questionnaire Core 30*), modułu służącego ocenie objawów związanych z nowotworami płuc QLQ-LC13 oraz kwestionariusza SILC (*the Symptoms in Lung Cancer*). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami ATEZO i CHT wśród chorych z wysoką ekspresją PD-L1 (test SP142) w ocenie czasu do potwierdzonego pogorszenia (TTD) objawów związanych z rakiem płuc w ocenie kwestionariuszem **QLQ-LC13** (*de Marinis 2020*):

- Kaszel: HR = 0,98 (95% CI: 0,48; 2,03);
- Ból w klatce piersiowej: HR = 1,02 (95% CI: 0,47; 2,22);
- Dusznoci: HR = 0,96 (95% CI: 0,57; 1,60).

Również ocena złożonego wyniku dla 3 objawów nie wykazała istotnych różnic między grupami: HR = 0,92 (95% CI: 0,59; 1,44).

Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic między grupami w ocenie TTD za pomocą kwestionariusza SILC (*clinicaltrials.gov*):

- Kaszel: HR = 1,142 (95% CI: 0,657; 1,984);
- Ból w klatce piersiowej: HR = 1,229 (95% CI: 0,737; 2,049);
- Duszności: HR = 0,891 (95% CI: 0,555; 1,430).

### Bezpieczeństwo

Końcowa analiza bezpieczeństwa była zgodna z analizą *interim*. Ocena została przeprowadzona w całej populacji badania *IMpower110*, tj. niezależnie od ekspresji PD-L1, ze względu na brak wyników w tej podgrupie pacjentów. Jakkolwiek zdarzenia niepożądane występowały u pacjentów obu grup z porównywalną częstością, odpowiednio 92,0% i 95,1% u chorych leczonych atezolizumabem i chemioterapią. Wśród pacjentów otrzymujących ATEZO odnotowano istotnie mniej zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia nasilenia względem grupy CHT, 33,9% vs 53,2%, RR = 0,64 (95% CI: 0,52; 0,78),  $p < 0,0001$ , NNT = 6 (95% CI: 4; 9). W przypadku zgonów (4,2% vs 4,2%) oraz ciężkich AEs (31,8% vs 29,3%) nie stwierdzono istotnych różnic między ramionami badania. Chorzy poddani terapii ATEZO istotnie rzadziej przerywali leczenie z powodu AEs niż chorzy otrzymujący CHT, 7,3% vs 17,1%, RR = 0,43 (95% CI: 0,26; 0,70),  $p = 0,0007$ , NNT = 11 (95% CI: 7; 24).

Porównanie częstości zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia (TEAEs) niezależnie od stopnia ich nasilenia wykazało szereg istotnych statystycznie różnic między ramio-

nami badania. U pacjentów leczonych atezolizumabem stwierdzono istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia:

- Niedokrwistości, RR = 0,35 (95% CI: 0,27; 0,47),  $p < 0,0001$ , NNT = 4 (95% CI: 3; 5),
- Nudności, RR = 0,43 (95% CI: 0,31; 0,60),  $p < 0,0001$ , NNT = 6 (95% CI: 4; 9),
- Zaparcia, RR = 0,64 (95% CI: 0,45; 0,92),  $p = 0,0152$ , NNT = 13 (95% CI: 7; 62),
- Trombocytopenii, RR = 0,16 (95% CI: 0,08; 0,34),  $p < 0,0001$ , NNT = 7 (95% CI: 6; 11),
- Neutropenii, RR = 0,06 (95% CI: 0,03; 0,15),  $p < 0,0001$ , NNT = 4 (95% CI: 4; 5),
- Zmniejszenia liczby płytek krwi, RR = 0,04 (95% CI: 0,01; 0,31),  $p = 0,0018$ , NNT = 13 (95% CI: 9; 22),
- Zmniejszenie liczby neutrofilii we krwi, RR = 0,02 (95% CI: 0,00; 0,39),  $p = 0,0088$ , NNT = 14 (95% CI: 10; 25)
- Gorączki neutropenicznej, RR = 0,05 (95% CI: 0,00; 0,83),  $p = 0,0366$ , NNT = 30 (95% CI: 18; 89),
- Wymiotów, RR = 0,43 (95% CI: 0,26; 0,70),  $p = 0,0007$ , NNT = 11 (95% CI: 7; 24),
- Zwiększenia stężenia kreatyniny we krwi, RR = 0,34 (95% CI: 0,17; 0,69),  $p = 0,0028$ , NNT = 15 (95% CI: 10; 40),
- Leukopenii, RR = 0,13 (95% CI: 0,04; 0,44),  $p = 0,0009$ , NNT = 15 (95% CI: 10; 29),
- Łysienia, RR = 0,17 (95% CI: 0,05; 0,59),  $p = 0,0048$ , NNT = 20 (95% CI: 13; 53).

Leczenie atezolizumabem wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia:

- Zwiększenia aktywności AST we krwi, RR = 2,42 (95% CI: 1,24; 4,75),  $p = 0,0100$ , NNH = 17 (95% CI: 10; 59),

- Wysypki, RR = 2,76 (95% CI: 1,26; 6,03), p = 0,0110, NNH = 19 (95% CI: 11; 66),
- Zapalenia jamy nosowej i gardła, RR = 2,89 (95% CI: 1,26; 6,65), p = 0,0126, NNH = 20 (95% CI: 12; 73),
- Bólu stawów, RR = 3,22 (95% CI: 1,32; 7,85), p = 0,0102, NNH = 20 (95% CI: 12; 65),
- Świądu, RR = 5,52 (95% CI: 1,94; 15,69), p = 0,0014, NNH = 15 (95% CI: 10; 31),
- Niedoczynności tarczycy, RR = 7,66 (95% CI: 2,34; 25,08), p = 0,0008, NNH = 14 (95% CI: 9; 25).

Wszystkie różnice stwierdzone między grupami w przypadku TEAEs 3-4 stopnia nasilenia dotyczyły czynności układu krwiotwórczego. W grupie ATEZO względem CHT odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka w przypadku:

- Niedokrwistości, 1,7% vs 19,0%, RR = 0,09 (95% CI: 0,04; 0,23), p < 0,0001, NNT = 6 (95% CI: 5; 9),
- Trombocytopenii, 0,3% vs 7,6%, RR = 0,05 (95% CI: 0,01; 0,34), p = 0,0026, NNT = 14 (95% CI: 10; 26),
- Neutropenii, 0,7% vs 17,5%, RR = 0,04 (95% CI: 0,01; 0,16), p < 0,0001, NNT = 6 (95% CI: 5; 9),
- Zmniejszenia liczby płytek krwi, 0,0% vs 4,2%, RR = 0,04 (95% CI: 0,00; 0,68), p = 0,0256, NNT = 24 (95% CI: 15; 60),
- Zmniejszenia liczby neutrofilów we krwi, 0,0% vs 3,8%, RR = 0,04 (95% CI: 0,00; 0,74), p = 0,0304, NNT = 27 (95% CI: 17; 72),
- Gorączki neutropenicznej, 0,0% vs 3,4%, RR = 0,05 (95% CI: 0,00; 0,83), p = 0,0366, NNT = 30 (95% CI: 18; 89).

Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (imAEs) występowały istotnie częściej

u pacjentów stosujących atezolizumab. ImAEs jakiegokolwiek stopnia nasilenia oraz te 3-4 stopnia występowały znacznie częściej u pacjentów leczonych atezolizumabem niż u osób otrzymujących chemioterapię, odpowiednio 46,2% vs 18,3%, RR = 2,53 (95% CI: 1,90; 3,36), p < 0,0001, NNH = 4 (95% CI: 3; 5) oraz 8,7% vs 1,5%, RR = 5,75 (95% CI: 2,03; 16,29), p = 0,0010, NNH = 14 (95% CI: 10; 28). Nie odnotowano żadnego zgonu, który zostałby uznany za imAE.

Poszczególne imAEs jakiegokolwiek stopnia nasilenia raportowano u kilku-kilkunastu procent pacjentów leczonych atezolizumabem, natomiast w grupie chemioterapii nie przekroczyły one 10%. Istotnie statystycznie różnice, wszystkie na niekorzyść ATEZO, stwierdzono w przypadku:

- Wysypki, 18,5% vs 7,6%, RR = 2,44 (95% CI: 1,50; 3,96), p = 0,0003, NNH = 10 (95% CI: 7; 19),
- Zapalenia wątroby, 16,4% vs 9,5%, RR = 1,73 (95% CI: 1,10; 2,73), p = 0,0185, NNH = 15 (95% CI: 9; 74),
- Niedoczynności tarczycy, 10,5% vs 1,9%, RR = 5,52 (95% CI: 2,17; 14,01), p = 0,0003, NNH = 12 (95% CI: 8; 22),
- Nadczynności tarczycy, 4,9% vs 0,8%, RR = 6,44 (95% CI: 1,48; 28,06), p = 0,0132, NNH = 25 (95% CI: 15; 71),
- Zapalenia płuc (*pneumonitis*), 4,2% vs 0,4%, RR = 11,03 (95% CI: 1,44; 84,28), p = 0,0206, NNH = 27 (95% CI: 16; 73).

Poszczególne imAEs 3-4 stopnia odnotowano u mniej niż 5% chorych z grupy ATEZO i mniej niż 1% pacjentów z grupy CHT. Jedynie w przypadku zapalenia wątroby stwierdzono różnicę istotną statystycznie, RR = 11,03 (95% CI: 1,44; 84,28), p = 0,0206, NNH = 27 (95% CI: 16; 73).

Istotną statystycznie różnicę stwierdzono także w przypadku imAEs wymagających stosowania glikokortykosteroidów, 13,3% vs 1,5%, a ryzyko względne wyniosło  $RR = 8,74$  (95% CI: 3,16; 24,14),  $p < 0,0001$ ,  $NNH = 9$  (95% CI: 7; 14). Po szczególne imAEs wymagające stosowania glikokortykosteroidów wystąpiły u mniej 5% pacjentów w grupie ATEZO i poniżej 1% w grupie CHT. Między grupami odnotowano istotne statystycznie różnice na niekorzyść atezolizumabu w przypadku następujących zdarzeń niezależnie od stopnia ich nasilenia:

- Zapalenia wątroby, 4,2% vs 0,4%,  $RR = 11,03$  (95% CI: 1,44; 84,28),  $p = 0,0206$ ,  $NNH = 27$  (95% CI: 16; 73),
- Zapalenia płuc (*pneumonitis*), 3,8% vs 0,4%,  $RR = 10,12$  (95% CI: 1,31; 77,81),  $p = 0,0262$ ,  $NNH = 29$  (95% CI: 18; 90),
- Wysypki, 4,9% vs 0,8%,  $RR = 6,44$  (95% CI: 1,48; 28,06),  $p = 0,0132$ ,  $NNH = 25$  (95% CI: 15; 71).

W przypadku imAEs 3-4 stopnia nasilenia wymagających stosowania glikokortykosteroidów nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami.

#### ATEZO vs PEMBRO – porównanie pośrednie

W ramach porównania pośredniego atezolizumabu z pembrolizumabem uwzględniono jedno badanie oceniające atezolizumab w porównaniu do chemioterapii – próbę *IMpower110*, oraz dwa badania oceniające pembrolizumab w porównaniu do chemioterapii: *KEYNOTE 024* oraz *KEYNOTE 042*. Badania te umożliwiły porównanie pośrednie ocenianych leków przez wspólny komparator (chemioterapię standardową).

Wszystkie trzy odnalezione badania były wielośrodkowymi próbami klinicznymi z randomizacją III fazy, z równoległą grupą kontrolną, ale w żadnym nie zastosowano zaślepienia. Próby były stosunkowo dużymi badaniami, uwzględniając po kilkaset pacjentów, w tym obejmując liczne podgrupy chorych z wysoką ekspresją PD-L1 – w przypadku oceny według testu 22C3, stosowanego w każdym z badań liczebności te wyniosły 134 oraz 126 (ATEZO vs CHT) w badaniu *IMpower110* oraz 154 vs 151 w badaniu *KEYNOTE 024* oraz 299 vs 300 chorych w badaniu *KEYNOTE 042* (PEMBRO vs CHT).

Wszystkie trzy opisywane badania uwzględniły pacjentów z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP). W próbach *IMpower110* oraz *KEYNOTE 024* wymagano, by choroba znajdowała się w stadium IV zaawansowania (przerzutowy rak), natomiast w badaniu *KEYNOTE 042* dopuszczono udział pacjentów z chorobą miejscowo zaawansowaną, ale ich udział był niewielki (< 12%). W badaniach wykluczono chorych z mutacjami genu EGFR lub z translokacją w genie ALK. Ogólnie, w badaniu *IMpower110* (główne badanie oceniające atezolizumab) włączono pacjentów z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$ , podobnie jak w próbie *KEYNOTE 042*; z kolei chory w badaniu *KEYNOTE 024* musieli charakteryzować się ekspresją PD-L1 na poziomie przynajmniej 50% komórek guza – w każdym z badań wyróżniono jednak podgrupę chorych z wysoką ekspresją PD-L1, co umożliwiło porównanie ich wyników w zbliżonych populacjach.

W każdym z opisywanych badań uwzględniono dorosłych chorych, a mediany wieku ocenianych pacjentów były bardzo zbliżone i wyniosły od 63 do około 66 lat, przy czym w badaniach *IMpower110* oraz *KEYNOTE 042* podano dodat-

kowo, że około 55% było w wieku < 65 lat. Większość ocenianych populacji stanowili mężczyźni, choć odsetki pacjentów płci męskiej były dość zróżnicowane pomiędzy badaniami, wynosząc od około 60% do 74%. W każdym z analizowanych badań wymagano dobrej sprawności chorych, uwzględniając jedynie pacjentów w stopniu sprawności 0-1 według skali ECOG. Odsetki pacjentów kwalifikowanych w danej kategorii ECOG były zbliżone w opisywanych badaniach – około 30%-39% kwalifikowano w stopniu 0 ECOG (brak upośledzenia sprawności), natomiast 61%-70% w stopniu 1 (lekko upośledzenie sprawności). Znaczna większość pacjentów uwzględnionych w analizowanych badaniach charakteryzowała się niepłaskonabłonkową histologią guza – odsetki takich chorych wynosiły od 62% do 82%. Z kolei, odsetki pacjentów z płaskonabłonkową histologią wynosiły od 18% do około 38%, przy czym 18% odnotowano w badaniu *KEYNOTE 024*, natomiast 38% - w badaniu *KEYNOTE 042*.

### Skuteczność kliniczna

W ramach oceny skuteczności klinicznej atezolizumabu w porównaniu do pembrolizumabu w populacji chorych z wysoką ekspresją PD-L1 według testu 22C3 odnotowano brak znamienych różnic w

- przeżyciu całkowitym (OS): HR = 0,90 (95% CI: 0,60; 1,34)
- przeżyciu bez progresji choroby (PFS): HR = 0,90 (95% CI: 0,60; 1,34).

Wykonane analizy wrażliwości, uwzględniające dane odnośnie przeżycia z dłuższych okresów obserwacji oraz inaczej definiowane podgrupy w wysoką ekspresją PD-L1 w *IMpower110* (test SP142 oraz SP263) dały podobne wyniki, i nie

zmieniały wnioski na temat wzajemnej skuteczności obu ocenianych leków.

Dane dla niektórych punktów końcowych w badaniu *IMpower110* były dostępne jedynie dla podgrupy chorych z wysoką ekspresją PD-L1 określonej na podstawie testu SP142 – w ramach tych analiz, pomiędzy atezolizumabem i pembrolizumabem odnotowano:

- podobne prawdopodobieństwo uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie: RB = 0,99 (95% CI: 0,64; 1,53)
- podobny wpływ na jakość życia pacjentów, wyrażoną ryzykiem pogorszenia objawów choroby w danym czasie: HR = 1,39 (95% CI: 0,77; 2,53)

Podsumowując, oba leki charakteryzuje podobna skuteczność kliniczna w zakresie wpływu na śmiertelność pacjentów, progresję choroby czy uzyskiwanie odpowiedzi na leczenie, przy jednoczesnym braku różnic we wpływie na jakość życia leczonych pacjentów.

### Bezpieczeństwo

W ramach porównania pośredniego bezpieczeństwa możliwe było zestawienie ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem (TRAEs), ryzyka przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, oraz ryzyka wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z układem odpornościowym (w przypadku tych zdarzeń rozpatrywano je bez określenia ich związku ze stosowanym leczeniem). W większości ocenianych kategorii nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy analizowanymi lekami – niemniej jednak zazwyczaj wyniki liczbowo wskazywały na niższe ryzyko zdarzeń w grupie atezolizumabu. Istotne

różnice, wskazujące na zmniejszone ryzyko występowania zdarzeń po stronie atezolizumabu odnotowano w ocenie AEs prowadzących do przerwania leczenia: RR = 0,31 (95% CI: 0,18; 0,53), NNT = 7 (95% CI: 5; 12). W przypadku oceny pojedynczych zdarzeń niepożądanych związanych z układem odpornościowym, w żadnym z wykonanych porównań nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi lekami. Wyniki oceny bezpieczeństwa w ramach porównania pośredniego wskazują, że atezolizumab jest co najmniej równie bezpieczny jak pembrolizumab.

## Wnioski

Rak płuca jest jednym z najczęściej diagnozowanych nowotworów złośliwych w Polsce, w większości przypadków o złym rokowaniu – przeżycie 5-letnie nie przekracza 15%. Wśród nowotworów klasyfikowanych w kategorii raka płuca, w Polsce najczęściej (ponad 88%) diagnozuje się niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), który rozwija się wolniej od innych typów histologicznych i wykazuje mniejszą wrażliwość na chemioterapię. W związku z tym, leczenie tej postaci nowotworu w dużej mierze opiera się na stosowaniu, obok chemioterapii, również leków ukierunkowanych molekularnie lub immunoterapii. Obecnie pacjenci z rozsianym NDRP o wysokiej ekspresji PD-L1 w pierwszej linii leczenia mają w Polsce dostęp jedynie do pembrolizumabu w monoterapii w ramach programu lekowego. Wprowadzenie do programu możliwości leczenia atezolizumabem w takiej samej populacji pacjentów zwiększy dostępność opcji terapeutycznych i umożliwi skuteczne leczenie NDRP szerszej grupie polskich chorych.

Porównawcza ocena efektywności klinicznej, przeprowadzona metodą przeglądu systematycznego wykazała, że atezolizumab, przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko ligandowi receptorów programowanej śmierci komórki, zastosowane w monoterapii I linii u pacjentów z rozsianym NDRP o wysokiej ekspresji PD-L1 w porównaniu do chemioterapii standardowej opartej na związkach platyny istotnie wydłuża przeżycie całkowite, przeżycie bez progresji choroby oraz czas trwania odpowiedzi, przy zachowaniu jakości życia pacjentów. Szczególną uwagę zwraca korzystny profil bezpieczeństwa atezolizumabu, zwłaszcza w kontekście hematologicznych działań niepożądanych. Porównanie pośrednie z pembrolizumabem wskazuje z kolei na podobną skuteczność kliniczną obu tych leków oraz co najmniej podobny profil bezpieczeństwa atezolizumabu.

Wprowadzenie refundacji atezolizumabu, obok obecnie dostępnego już w ramach programu pembrolizumabu, zwiększy dostępne opcje terapeutyczne niedrobnokomórkowego raka płuca, co umożliwi lekarzom szerszy wybór dostępnych metod leczenia i przekładając się na możliwość zastosowania bardziej dopasowanego leczenia do danego chorego.

**ANALIZA  
KLINICZNA**

**AE**

## 1 Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Tecentriq® (atezolizumab, ATEZO) w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozszianym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), z wysoką ekspresją PD-L1 oraz których nowotwór nie wykazuje mutacji EGFR i nie jest ALK-dodatnim nowotworem.

## 2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 08/01/2021*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.1 (*Higgins 2020*).

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

### 2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

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



### 2.1.1 Źródła danych pierwotnych

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

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

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

Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 04 października 2021 r.):

- ESMO Congress – z lat 2019, 2020, 2021;
- European Lung Cancer Congress – z lat 2019, 2021;
- ESMO Targeted Anticancer Therapies Virtual Congress – z lat 2019, 2020, 2021;
- ESMO Immuno-Oncology Congress – z lat 2019, 2020;
- ASCO Annual Meeting – z lat 2019, 2020, 2021;
- ASCO Quality Care Symposium – z lat 2019, 2020, 2021;
- ASCO-SITC Clinical Immuno-Oncology Symposium – z lat 2019, 2020;
- World Conference on Lung Cancer WCLC – z lat 2019, 2020, 2021;
- North American Conference on Lung Cancer NACLC – z lat 2019, 2020;
- Targeted Therapies in Lung Cancer – z lat 2019, 2020, 2021;
- AACR Annual Meeting – z lat 2019, 2020, 2021;
- AACR-IASLC International Joint Conference: Lung Cancer Translational Science from the Bench to the Clinic – rok 2020;
- EORTC-NCI-AACR Molecular Targets and Cancer Therapeutics – z lat 2019, 2020;
- Tumor Immunology and Immunotherapy – z lat 2019, 2020;
- CRI-CIMT-EATI-AACR International Cancer Immunotherapy Conference: Translating Science into Survival – rok 2019;

- SITC Annual Meeting & Pre-Conference Programs – z lat 2019, 2020.

### 2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

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

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa). Dodatkowo strategia umożliwiała wyszukanie badań dotyczących pembrolizumabu celem oceny możliwości wykonania porównania pośredniego przez wspólny komparator (w tym wypadku wprowadzono ograniczenie na badania z randomizacją). W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

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

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

Nr	Kwerendy
1	Search: "non small cell lung cancer"[all]
2	Search: "NSCLC"[tw]
3	Search: Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[mh]
4	Search: #1 OR #2 OR #3
5	Search: atezolizumab[all]
6	Search: #4 AND #5
7	Search: pembrolizumab[all]
8	Search: #4 AND #7
9	Search: randomized controlled trial[pt]
10	Search: random allocation[mh]

Nr	Kwerendy
11	Search: random*[tiab]
12	Search: controlled[tiab]
13	Search: #9 OR #10 OR #11 OR #12
14	Search: #8 AND #13
15	Search: #6 OR #14

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

Nr	Kwerendy
1	'nsccl' AND [embase]/lim
2	'non small cell lung cancer'/dm AND [embase]/lim
3	'non small cell lung cancer'/mj AND [embase]/lim
4	#1 OR #2 OR #3
5	'atezolizumab'/dd AND [embase]/lim
6	#4 AND #5
7	'pembrolizumab'/dd AND [embase]/lim
8	#4 AND #7
9	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim
10	random*:ab,ti AND [embase]/lim
11	controlled:ab,ti AND [embase]/lim
12	randomization:de AND [embase]/lim
13	#9 OR #10 OR #11 OR #12
14	#8 AND #13
15	#6 OR #14

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

Nr	Kwerendy
1	[mh "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"]
2	NSCLC
3	"non small cell lung cancer"
4	#1 OR #2 OR #3
5	atezolizumab
6	#4 AND #5
7	pembrolizumab in Trials

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozszanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Nr	Kwerendy
8	#7 AND #4 in Trials
9	#6 OR #8

Wyszukiwanie przeprowadzono do 8 listopada 2021 roku.

### 2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Tecentriq 2021*). 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"> <li>rozpoznanie niedrobnokomórkowego raka płuca w zaawansowaniu klinicznym w IV stopniu;</li> <li>wiek powyżej 18 r.ż.;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dzieci i młodzież;</li> <li>dopuszczano włączenie badań prowadzonych w szerszej populacji chorych pod względem ekspresji PD-L1, pod warunkiem prezentacji wyników w podgrupie chorych z wysoką ekspresją PD-L1 (<math>\geq 50\%</math> na komórkach nowotworowych)</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 <math>\geq 50\%</math> potwierdzony zvalidowanym testem;</li> <li>wykluczenie obecności mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genów ALK i ROS1 w przypadku raka gruczołowego, wielkomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka</li> </ul>	

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	płuca NOS z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu; [REDACTED]	
<b>Interwencja</b> (I. z ang. <i>Intervention</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Atezolizumab (ATEZO) w monoterapii</b> zgodnie z dawkowaniem zalecanym w <i>ChPL Tecentriq® 2021 r.</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atezolizumab stosowany w dawkowaniu innym niż zalecane</li> <li>• Atezolizumab w skojarzeniu z chemioterapią, ICIs lub innymi lekami</li> </ul>
<b>Komparatory</b> (C. z ang. <i>Comparison</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Pembrolizumab (PEMBRO) w monoterapii</b> zgodnie z dawkowaniem zalecanym w <i>ChPL Keytruda 2021 r.</i></li> <li>• <b>Chemioterapia standardowa +/- placebo (CHT)</b> – dodatkowy komparator celem wykonania porównania pośredniego</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pembrolizumab w dawkowaniu innym niż zalecane</li> <li>• Pembrolizumab podawany w skojarzeniu z chemioterapią, ICIs lub innymi lekami</li> </ul>
<b>Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych</b> (O. z ang. <i>Outcomes</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (OS – <i>overall survival</i>)</li> <li>• przeżycie bez progresji (PFS – <i>progression-free survival</i>)</li> <li>• obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR – <i>objective response rate</i>)</li> <li>• czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR – <i>duration of response</i>)</li> <li>• wyniki zorientowane na pacjenta (PROs – <i>patient-reported outcomes</i>): jakość życia, objawy związane z chorobą</li> <li>• bezpieczeństwo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocena farmokokinetyki/farmoakodynamiki</li> <li>• Parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa)</li> </ul>
<b>Rodzaj włączonych badań</b> (S. z ang. <i>Study design</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Atezolizumab</b>: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną (obserwacyjne, pragmatyczne, postmarketingowe lub na podstawie rejestrów), w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań pełnotekstowych</li> <li>• <b>Porównanie pośrednie</b> (PEMBRO vs CHT): badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań pełnotekstowych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania eksperymentalne wczesnej fazy (I II), badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i>, serie przypadków, analizy ekonomiczne</li> <li>• Badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej</li> <li>• Badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych</li> <li>• Badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej</li> </ul>

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

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

### 2.1.4 Źródła danych wtórnych

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

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

### 2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

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

### 2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

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

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

## 2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

(URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

### 2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

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

### 2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy ██████████ wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby ██████████ do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (ROB2), według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.1 (*Sterne 2019, Higgins 2020*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

### 2.5 Analiza statystyczna

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

Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane'a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ( $p < 0,1$ ) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych. Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (Higgins 2020). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 3.3.4 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Higgins 2020).

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

Metoda Buchera (Bucher 1997, Edwards 2009) umożliwia przeprowadzenie porównania pośredniego leków A i B poprzez wspólny komparator C, jeśli istnieją badania bezpośrednio porównujące strategię 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 wykonanego 8 listopada 2021 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano następującą liczbę trafień: 741 w Pubmed, 3931 w Embase oraz 880 w Cochrane (łącznie 5552). Wśród nich zidentyfikowano zduplikowane rekordy, ogółem 1085. Zidentyfikowano 2090 opracowań wtórnych, spośród których 91 przeanalizowano w postaci pełnotekstowej pod kątem identyfikacji przeglądów systematycznych. W ramach analizy poszukiwano przeglądów systematycznych celowanych na ATEZO w pierwszej linii leczenia NDRP z przedstawieniem wyników monoterapii tym lekiem lub takich, w których wykonano metaanalizę sieciową umożliwiającą porównanie monoterapii ATEZO vs PEMBRO w pierwszej linii leczenia NDRP. W obu przypadkach opracowania musiały prezentować dane dla pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1.

Ostatecznie do niniejszego raportu włączono 10 przeglądów systematycznych. Włączone opracowania wtórne potwierdziły trafność zastosowanej strategii wyszukiwania badań pierwotnych – nie uwzględniono w nich dodatkowych badań, które nie zostałyby zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, a które spełniałyby kryteria włączenia przyjęte w niniejszym raporcie. Szczegółowe przyczyny wykluczenia opracowań wtórnych nieuwzględnionych w analizie zamieszczono w załączniku.

Analizę skuteczności i bezpieczeństwa monoterapii atezolizumabem w 1. linii leczenia u chorych z zaawansowanym NDRP z wysoką ekspresją PD-L1 przeprowadzono w oparciu o wyniki badania *IMpower110*. Dodatkowo w ramach metaanaliz sieciowych analizowano wyniki prób *KEYNOTE 024* oraz *KEYNOTE 042*. Włączone opracowania korzystały z wyników wspomnianych badań z określonych punktów czasowych, a jedno wykorzystowało również dane z poziomu poszczególnych pacjentów (*individual patient data*) z badania *IMpower110* (*Herbst 2021*).

Celem opracowania *Li 2021* była ocena 1. linii leczenia atezolizumabem w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią u chorych na NDRP. Większość pozostałych opracowań zawierało wyniki metaanaliz sieciowych, które umożliwiały porównanie pośrednie za pomocą metaanalizy sieciowej ATEZO vs PEMBRO (*Al-Showbaki 2021, He 2021, Liang 2020, Majem 2021, Sheng 2021, Teng 2021, Wang 2021*). Badanie *Herbst 2021* nie było celowane na ATEZO i nie porównywało pośrednio ATEZO i PEMBRO, jednak odnaleziono w nim dane z podgrupy chorych z wysoką ekspresją PD-L1 z badania *IMpower110*, których nie odnaleziono w publikacjach włączonych do niego, dlatego też uwzględniono je w niniejszym opisie. Również przegląd *Peng 2021* nie był celowany na ATEZO, przedstawiono natomiast porównanie

pośrednie ATEZO i PEMBRO, jednak w podgrupie pacjentów z wysoką ekspresją Pd-L1 przedstawiono tylko rankingi prawdopodobieństwa bycia najlepszym lekiem w zakresie oceny OS i PFS.

Jak wspomniano wyżej, przegląd *Li 2021*, celowany na atezolizumab, oceniał wyłącznie 1. linię leczenia tym lekiem w monoterapii lub jego skojarzenie z chemioterapią w porównaniu do CHT. Opracowania *Al-Showbaki 2021* i *Teng 2021* skupiały się na ocenie monoterapii inhibitorami PD-1/PD-L1, odpowiednio niezależnie od linii leczenia i w 1. linii. W publikacji *Majem 2021* również przedstawiono dane na temat monoterapii inhibitorami PD-1/PD-L1, w tym przypadku 1. linii, ale porównanie zawężono do badań z chemioterapią opartą na platynie w grupie kontrolnej. Z kolei w ramach badań *Wang 2021*, *He 2021*, *Peng 2021* i *Liang 2020* zestawiono próby dotyczące leczenia inhibitorami PD-1/PD-L1 w monoterapii lub leczeniu skojarzonym, odpowiednio bez względu na linię leczenia (*Wang 2021*) i w 1. linii (pozostałe), w których grupę kontrolną stanowili pacjenci otrzymujący CHT. Autorzy opracowania *Herbst 2021* skupili się na ocenie immunoterapii ogółem vs chemioterapii w 1. linii leczenia. Natomiast przegląd *Sheng 2021* obejmował najszerszą grupę interwencji, tj. ICIs, leki antyangiogenne, chemioterapię oraz schematy leczenia obejmujące połączenia tych leków, stosowane w pierwszej linii leczenia.

Badanie *Al-Showbaki 2021* dotyczyło szerokiej populacji chorych na nowotwory lite, podczas gdy pozostałe skupiały się konkretnie na NDRP. Autorzy opracowań *Liang 2020*, *Peng 2021*, *Sheng 2021* oraz *Wang 2021* włączali badania obejmujące pacjentów z NDRP niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1, a następnie wyróżnili podgrupę z wysoką ekspresją podczas przeprowadzania szczegółowych analiz. W badaniach *He 2021*, *Herbst 2021*, *Li 2021*, *Majem 2021* oraz *Teng 2021* skupiono się wyłącznie na podgrupie pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1. Autorzy większości opracowań poruszyli kwestię zastosowania różnych testów do oceny ekspresji PD-1/PD-L1. Ostatecznie analizy w grupie chorych z wysoką ekspresją PD-1/PD-L1 zostały przeprowadzone mimo braku spójności w tej kwestii, tj. łącznie dla wyników  $TPS \geq 50\%$  oraz  $TC \geq 50\%$  lub  $IC \geq 10\%$  (TC3/IC3).

Ocenę jakości analizowanych opracowań wtórnych przeprowadzono z wykorzystaniem skali AMSTAR 2. Wyniki oceny kluczowych domen przedstawiono w tabeli poniżej. Pełną ocenę włączonych przeglądów systematycznych przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).

Oceniany przegląd	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 7	Pyt. 9	Pyt. 11	Pyt. 13	Pyt. 15	Ocena końcowa
<i>Al-Showbaki 2021</i>	-	-	-	-	+	-	-	Krytycznie niska wiarygodność

Oceniany przegląd	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 7	Pyt. 9	Pyt. 11	Pyt. 13	Pyt. 15	Ocena końcowa
<i>He 2021</i>	+	-/+	-	+	+	+	+	Wysoka wiarygodność
<i>Herbst 2021</i>	-	-/+	-	+	+	+	-	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Li 2021</i>	-	-/+	-	+	+	+	-	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Liang 2020</i>	-	-/+	-	+	+	-	+	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Majem 2021</i>	-	-	-	-	+	-	-	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Peng 2021</i>	-	-/+	-	+	+	+	+	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Sheng 2021</i>	-	-/+	-	+	+	-	-	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Teng 2021</i>	-	-/+	-	+	+	-	-	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Wang 2021</i>	-	-/+	-	+	+	+	-	Krytycznie niska wiarygodność

Przegląd *He 2021* otrzymał wysoką ocenę wiarygodności (stwierdzenie jednego krytycznego ograniczenia), natomiast pozostałe przeglądy w związku ze stwierdzeniem więcej niż jednego krytycznego ograniczenia otrzymały krytycznie niską ocenę wiarygodności.

W przeglądzie *Li 2021*, celowanym na ATEZO, wykazano przewagę tego leku nad CHT pod względem OS i PFS, przy braku różnicy ORR u pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 oraz nieprzedstawieniu danych na temat bezpieczeństwa względem CHT w takiej populacji chorych. Podobne rezultaty dla OS odnotowano także w opracowaniu *Herbst 2021*, gdzie zaprezentowano wyniki metaanalizy sieciowej porównującej między innymi monoterapię ATEZO vs CHT u pacjentów z NDRP z wysoką ekspresją PD-L1. Nie stwierdzono jednak istotnych różnic w ocenie PFS, a także ORR i TRAEs. Brak różnic we wspomnianych punktach końcowych potwierdzono w tym opracowaniu także w analizie z podziałem na typ histologiczny nowotworu (płaskonabłonkowy i niepłaskonabłonkowy).

W przypadku porównania pośredniego ATEZO vs PEMBRO, wykonanego przy użyciu metaanalizy sieciowej, wszystkie opisywane przeglądy systematyczne wskazywały na brak różnic między tymi lekami pod względem OS, PFS i ORR. Podobnie, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ocenie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem podczas stosowania obu tych leków.

Szczegółowe informacje na temat metodyki oraz wyników analizowanych przeglądów zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 6. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie monoterapii ATEZO w 1. linii leczenia chorych z NDRP z wysoką ekspresją PD-L1.

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p><b>AI-Showbaki 2021</b></p> <p>Celem opracowania było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania różnych przeciwciał anty-PD-1/PD-L1 w monoterapii u chorych z nowotworami litymi.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> podano informacje o konflikcie interesów.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie podano informacji o źródle finansowania.</p>	<p><u>Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Przeszukane bazy danych: PubMed</li> <li>Nie podano szczegółowo kwerend, zakresu czasowego (dane zbierano między październikiem 2019 a styczniem 2020) ani ograniczeń językowych wyszukiwania; badań poszukiwano wykorzystując nazwy leków oraz wskazania do ich stosowania uznane przez FDA</li> <li>Poszukiwano RCTs, na podstawie których w latach 2015-2019 FDA zarejestrowała przeciwciała anty-PD-1/PD-L1 w monoterapii nowotworów litych.</li> <li>Przegląd obejmował tylko takie wskazania do stosowania przeciwciał anty-PD-1/PD-L1, dla których zarejestrowane są co najmniej dwa różne leki tak, aby możliwe było wykonanie porównania między nimi.</li> <li><u>Oceniana populacja:</u> chorzy z nowotworami litymi</li> </ul>	<p>W przeglądzie uwzględniono 16 RCTs, w tym 10 dotyczących NDRP. Spośród nich jedno dotyczyło monoterapii ATEZO (<i>IMpower110</i>; doniesienie <i>Herbst 2016</i>), a dwa monoterapii PEMBRO (<i>KEYNOTE 024</i>, <i>KEYNOTE 042</i>; publikacje <i>Reck 2016</i>, <i>Mok 2019</i>) w 1. linii leczenia NDRP.</p>	<p>Porównanie pośrednie monoterapii ATEZO vs PEMBRO w 1. linii leczenia NDRP u pacjentów z ekspresją PD-L1 <math>\geq 50\%</math> (<i>IMpower110</i> vs <i>KEYNOTE 042</i> + <i>KEYNOTE 024</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>OS: HR = 0,88 (95% CI: 0,57; 1,37)*</li> </ul>	<p>Na podstawie porównania pośredniego opartego o wyniki metaanalizy sieciowej wskazano, że skuteczność monoterapii ATEZO i PEMBRO w 1. linii leczenia NDRP u pacjentów z ekspresją PD-L1 <math>\geq 50\%</math> jest porównywalna.</p>

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Oceniana interwencja</u>: monoterapia przeciwciałami anti-PD-1/PD-L1</li> <li>▪ <u>Punkty końcowe</u>: OS, bezpieczeństwo</li> <li>▪ <u>Rodzaj badań</u>: RCT</li> <li>▪ <u>AMSTAR 2</u>: krytycznie niska wiarygodność</li> </ul>			
<p><b>He 2021</b></p> <p>Celem opracowania było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania różnych inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych (ICIs) w 1. linii leczenia u chorych z zaawansowanym NDRP z wysoką ekspresją PD-L1 (≥50%).</p> <p><u>Konflikt interesów</u>: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: przegląd nie był finansowany ze źródeł zewnętrznych</p>	<p><u>Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przeszukane bazy danych: PubMed, Embase, Cochrane Library</li> <li>▪ Nie zastosowano ograniczeń czasowych (wyszukiwanie przeprowadzono w grudniu 2020)</li> <li>▪ Wyszukiwano tylko publikacje w języku angielskim</li> <li>▪ Dodatkowo przeszukano referencje publikacji, rejestr badań klinicznych clinicaltrials.gov, przeszukano doniesienia konferencyjne ASCO, ESMO, WCLC z lat 2015-2020</li> <li>▪ Podano słowa kluczowe</li> <li>▪ Poszukiwano RCTs, oceniające skuteczność 1. linii leczenia ICIs lub CHT-ICIs u chorych na zaawansowanego NDRP.</li> <li>▪ <u>Oceniana populacja</u>: chorzy z zaawansowanym NDRP</li> </ul>	<p>W przeglądzie uwzględniono 14 RCTs, Spośród nich jedno dotyczyło monoterapii ATEZO (<i>IMpower110</i>; <i>Herbst 2020</i>), a dwa monoterapii PEMBRO (<i>KEYNOTE 024</i>, <i>KEYNOTE 042</i>; publikacje <i>Reck 2016</i>, <i>Brahmer 2020</i>, <i>Mok 2019</i>) w 1. linii leczenia NDRP.</p>	<p>Porównanie pośrednie monoterapii ATEZO vs PEMBRO w 1. linii leczenia NDRP u pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥ 50% (<i>IMpower110</i> vs <i>KEYNOTE 042</i> + <i>KEYNOTE 024</i>):</p> <p>OS: HR = 0,88 (95% CrI: 0,57; 1,35)</p> <p>PFS: HR = 0,89 (95% CrI: 0,61; 1,29)</p> <p>ORR: RR = 1,02 (95% CrI: 0,53; 1,96)</p> <p>TRAEs 3-5 stopnia: RR = 1,26 (95% CrI: 0,83; 1,90)</p>	<p>Autorzy przeglądu wnioskuje o wyższości terapii skojarzonej CHT-ICIs nad monoterapią ICIs w zakresie poprawy PFS i ORR u chorych na zaawansowanego NDRP z ekspresją PD-L1 ≥50%. Jednak terapia skojarzona nie prowadzi do korzyści w zakresie OS względem monoterapii ICIs.</p> <p>Na podstawie porównania pośredniego opartego o wyniki metaanalizy sieciowej wykazano, że skuteczność monoterapii ATEZO i PEMBRO w 1. linii leczenia NDRP u pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥ 50% jest porównywalna.</p>

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Oceniana interwencja</u>: 1. linia leczenia ICIs lub CHT-ICIs</li> <li>▪ <u>Punkty końcowe</u>: OS, PFS, ORR, TRAEs 3-5 stopnia</li> <li>▪ <u>Rodzaj badań</u>: RCT</li> </ul> <p>AMSTAR 2: wysoka wiarygodność</p>			
<p><b>Herbst 2021</b></p> <p>Celem opracowania było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania różnych immunoterapii względem chemioterapii w 1. linii leczenia u chorych z NDRP z wysoką ekspresją PD-L1.</p> <p><u>Konflikt interesów</u>: podano informacje o konflikcie interesów.</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: F. Hoffmann-La Roche</p>	<p><u>Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przeszukane bazy danych: Em-base, PubMed, <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>, <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i>, <i>Health Technology Assessment database</i></li> <li>▪ Nie zastosowano ograniczeń czasowych (wyszukiwania przeprowadzono we wrześniu i październiku 2020)</li> <li>▪ Wyszukiwano tylko publikacje w języku angielskim</li> <li>▪ Dodatkowo przeszukano referencje adekwatnych publikacji, doniesienia konferencyjne z lat 2012-2020 (ASCO, ESMO, IASLC, WCLC, ELCC, BTOG), rejestry badań klinicznych (<i>ClinicalTrials.gov</i>, <i>ICTRP</i>, <i>EU Clinical Trials Registry</i>) oraz strony instytucji związanych z HTA (EMA, NICE, CADTH, IQWiG, FDA)</li> <li>▪ Podano szczegółowo kwerendy</li> </ul>	<p>W przeglądzie uwzględniono 17 RCTs, w tym jedno dotyczyło monoterapii ATEZO (<i>IMpower110</i>; publikacja <i>Herbst 2020</i> i doniesienie <i>Spigel 2019</i>, dane z poziomu poszczególnych pacjentów), a dwa monoterapii PEMBRO (<i>KEYNOTE 024</i>, <i>KEYNOTE 042</i>; publikacje <i>Reck 2016</i>, <i>Mok 2019</i> oraz doniesienia <i>Brahmer 2017a</i>, <i>Brahmer 2020</i>, <i>Mok 2019a</i>) w 1. linii leczenia NDRP.</p>	<p><u>Porównanie monoterapii ATEZO i PEMBRO w 1. linii leczenia NDRP względem CHT w podgrupie pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 (TPS <math>\geq</math> 50% lub TC3/IC3) (w przypadku różnicy OS i PFS dane dotyczą przewidywania dla 60-miesięcznego horyzontu czasowego)</u></p> <p>Niezależnie od podtypu histologicznego NDRP:</p> <p>ATEZO vs CHT:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Różnica OS: 10,4 (95% CrI: 1,9; 18,2) miesięcy</li> <li>• OS: HR = 0,59 (95% CrI: 0,37; 0,95)</li> <li>• Różnica PFS: 5,9 (95% CrI: -4,4; 11,3) miesięcy</li> <li>• PFS: HR = 0,63 (95% CrI: 0,28; 1,39)</li> <li>• ORR: OR = 1,57 (95% CrI: 0,78; 3,07)</li> <li>• TRAEs: OR = 0,30 (95% CrI: 0,09; 1,06)</li> </ul> <p>o PEMBRO vs CHT:</p>	<p>Wskazano, że wyniki metaanalizy sieciowej generalnie świadczą o przewadze immunoterapii nad chemioterapią w 1. linii leczenia NDRP w zakresie OS, ORR i bezpieczeństwa.</p>

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Oceniana populacja</u>: dorośli pacjenci z NDRP z wysoką ekspresją PD-L1 (TPS <math>\geq</math> 50% lub TC3/IC3<sup>^</sup>), co najmniej 80% w IV stopniu zaawansowania, nieleczeni chemioterapią z powodu rozsialego NDRP</li> <li>▪ <u>Oceniana interwencja</u>: monoterapia lub terapia skojarzona obejmująca ATEZO, PEMBRO, niwolumab, ipilimumab, durwolumab, bewacyzumab, tremelimumab, CHT (karboplatynę, cisplatinę, docetaksel, etopozyd, gemcytabinę, nabpaktitaksel, paklitaksel, pemetreksed, winorelbina)</li> <li>▪ <u>Punkty końcowe</u>: OS, PFS, ORR, bezpieczeństwo</li> <li>▪ <u>Rodzaj badań</u>: RCT II, III lub IV fazy</li> <li>▪ <u>AMSTAR 2</u>: krytycznie niska wiarygodność</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Różnica OS: 7,2 (95% CrI: 2,2; 12,3) miesięcy</li> <li>• OS: HR = 0,66 (95% CrI: 0,52; 0,85)</li> <li>• Różnica PFS: 6,2 (95% CrI: -1,0; 20,6) miesięcy</li> <li>• PFS: HR = 0,66 (95% CrI: 0,38; 1,11)</li> <li>• ORR: OR = 1,55 (95% CrI: 1,10; 2,29)</li> <li>• TRAEs: OR = 0,36 (95% CrI: 0,10; 1,22)</li> </ul> <p>W podgrupie pNDRP:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ATEZO vs CHT: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Różnica OS: 14,5 (95% CrI: -1,4; 29,4) miesięcy</li> <li>• OS: HR = 0,56 (95% CrI: 0,22; 1,45)</li> <li>• Różnica PFS: 1,8 (95% CrI: -5,8; 7,0) miesięcy</li> <li>• PFS: HR = 0,67 (95% CrI: 0,19; 2,36)</li> <li>• ORR: OR = 2,10 (95% CrI: 0,44; 10,63)</li> </ul> </li> <li>○ PEMBRO vs CHT: <ul style="list-style-type: none"> <li>• OS: HR = 0,58 (95% CrI: 0,39; 0,89)</li> <li>• PFS: HR = 0,35 (95% CrI: 0,10; 1,28)</li> </ul> </li> </ul> <p>W podgrupie npNDRP:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ATEZO vs CHT:</li> </ul>	

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p><b>Li 2021</b></p> <p>Celem opracowania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ATEZO w monoterapii lub w skojarzeniu z CHT w porównaniu z CHT w 1. linii leczenia u chorych z NDRP z wysoką ekspresją PD-L1.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> <i>National Natural Science Foundation of China Grant (No.82003296), The Key Research and Development Program of Liaoning Province Grant (2018225060), the Technological Special Project of Liaoning Province of China Grant (2019020176-JH1/103)</i></p>	<p><u>Przegląd systematyczny:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przeszukane bazy danych: PubMed, Embase, Cochrane Central</li> <li>▪ Dodatkowo przeszukano doniesienia konferencyjne (ASCO, ESMO, AACR, WCLC)</li> <li>▪ Nie zastosowano ograniczeń czasowych (data wyszukiwania: 1.10.2020)</li> <li>▪ Podano szczegółowo kwerendy</li> <li>▪ Włączano publikacje tylko w języku angielskim</li> <li>▪ <u>Oceniana populacja:</u> pacjenci poddani leczeniu 1. linii z powodu zaawansowanego NDRP z wysoką ekspresją PD-L1 (TC <math>\geq</math> 50% / IC <math>\geq</math> 10%)</li> </ul>	<p>W przeglądzie uwzględniono 5 RCTs, w tym jedno dotyczyło monoterapii ATEZO (<i>IMpower110</i>; publikacja <i>Herbst 2020</i> i doniesienie <i>Herbst 2020a</i>) w 1. linii leczenia NDRP.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Różnica OS: 9,4 (95% CrI: -0,3; 18,3) miesięcy</li> <li>• OS: HR = 0,62 (95% CrI: 0,36; 1,06)</li> <li>• Różnica PFS: 7,7 (95% CrI: 0,8; 13,3) miesięcy</li> <li>• PFS: HR = 0,55 (95% CrI: 0,30; 1,01)</li> <li>• ORR: OR = 1,48 (95% CrI: 0,68; 3,35)</li> <li>○ PEMBRO vs CHT: <ul style="list-style-type: none"> <li>• OS: HR = 0,71 (95% CrI: 0,51; 0,97)</li> <li>• PFS: HR = 0,55 (95% CrI: 0,31; 0,98)</li> </ul> </li> </ul> <p>Porównanie bezpośrednie monoterapii ATEZO vs CHT w 1. linii leczenia NDRP w podgrupie pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 (TC <math>\geq</math> 50% / IC <math>\geq</math> 10%):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ OS: HR = 0,59 (95% CI: 0,40; 0,89), p = 0,010</li> <li>▪ PFS: HR = 0,63 (95% CI: 0,45; 0,88), p = 0,007</li> <li>▪ ORR: RR = 1,34 (95% CI: 0,90; 1,99), p = 0,145</li> </ul>	<p>Wyniki analizy wskazały, że leczenie ATEZO charakteryzowało się przewagą nad CHT pod względem OS i PFS.</p>



Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Oceniana interwencja</u>: ATEZO w monoterapii lub w skojarzeniu z CHT porównywana do CHT</li> <li>▪ <u>Punkty końcowe</u>: PFS, OS, ORR, TRAE</li> <li>▪ <u>Rodzaj badań</u>: RCT</li> <li>▪ <u>AMSTAR 2</u>: krytycznie niska wiarygodność</li> </ul>			
<p><b>Liang 2020</b></p> <p>Celem opracowania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania różnych inhibitorów PD-1/PD-L1 w 1. linii leczenia u chorych z NDRP.</p> <p><u>Konflikt interesów</u>: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: <i>National Key R&amp;D Program of China (No. 2017YFC0907900/2017YFC0907903); China National Science Foundation (Grant No. 81871893); Key Project of Guangzhou Scientific Research Project (Grant No. 201804020030); High-level university construction project of Guangzhou medical university (Grant No. 20182737, 201721007, 201715907, 2017160107); National key R&amp;D Program (Grant No. 2017YFC0907903, 2017YFC0112704), the Guangdong high level hospital construction "reaching peak" plan</i></p>	<p><u>Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przeszukane bazy danych: PubMed, Web of Science</li> <li>▪ Dodatkowo przeszukano doniesienia konferencyjne (ASCO, ESMO, WCLC)</li> <li>▪ Nie zastosowano ograniczeń czasowych (data wyszukiwania: 1.01.2020)</li> <li>▪ Kwerendy dotyczyły populacji oraz interwencji; nie podano ich szczegółowo</li> <li>▪ Włączano publikacje tylko w języku angielskim</li> <li>▪ <u>Oceniana populacja</u>: pacjenci poddani leczeniu 1. linii z powodu NDRP bez mutacji genów EGFR, ALK i innych wrażliwych mutacji</li> <li>▪ <u>Oceniana interwencja</u>: porównanie inhibitorów PD-1/PD-L1 z CHT lub ich skojarzenia</li> </ul>	<p>W przeglądzie uwzględniono 12 RCTs, w tym jedno dotyczyło monoterapii ATEZO (<i>IMpower110</i>; doniesienie <i>Spigel 2019</i>), a dwa monoterapii PEMBRO (<i>KEYNOTE 024</i>, <i>KEYNOTE 042</i>; publikacje <i>Reck 2019</i>, <i>Mok 2019</i>) w 1. linii leczenia NDRP.</p>	<p>Porównanie pośrednie monoterapii ATEZO vs PEMBRO w 1. linii leczenia NDRP w podgrupie pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 (<math>\geq 50\%</math>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ OS: HR = 0,88 (95% CI: 0,53; 1,54)</li> <li>▪ PFS: HR = 0,97 (95% CI: 0,52; 1,92)</li> <li>▪ ORR: OR = 0,90 (95% CI: 0,32; 2,27)</li> </ul> <p>ATEZO cechował się największym prawdopodobieństwem bycia najlepszym leczeniem w analizie OS (41%), natomiast pod względem PFS i ORR ani ATEZO, ani PEMBRO nie znalazły się na 1. miejscu (nie podano poszczególnych wyników).</p>	<p>Porównanie pośrednie w ramach metaanalizy sieciowej nie wykazało istotnych różnic OS, PFS i ORR między monoterapią ATEZO i PEMBRO w 1. linii leczenia NDRP u chorych z wysoką ekspresją PD-L1. ATEZO cechował się największym prawdopodobieństwem bycia najlepszym leczeniem w analizie OS.</p>

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Punkty końcowe</u>: OS, PFS, ORR, bezpieczeństwo</li> <li>▪ <u>Rodzaj badań</u>: RCT; wykluczano przeglądy systematyczne, metaanalizy, opisy przypadków, listy</li> <li>▪ <u>AMSTAR 2</u>: krytycznie niska wiarygodność</li> </ul>			
<p><b>Majem 2021</b></p> <p>Celem opracowania było porównanie skuteczności monoterapii inhibitorami PD-1/PD-L1 do CHT opartej na platynie w 1. linii leczenia u chorych z zaawansowanym NDRP z wysoką ekspresją PD-L1.</p> <p><u>Konflikt interesów</u>: podano informacje o konflikcie interesów</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: Roche</p>	<p><u>Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przeszukane bazy danych: Pub-Med</li> <li>▪ Dodatkowo przeszukano doniesienia konferencyjne (ASCO, ESMO, AACR, WCLC)</li> <li>▪ Nie zastosowano ograniczeń czasowych (data wyszukiwania: 1.11.2020)</li> <li>▪ Nie podano szczegółowo kwerend</li> <li>▪ Nie podano informacji na temat ograniczeń językowych</li> <li>▪ <u>Oceniana populacja</u>: pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub zaawansowanym NDRP z wysoką ekspresją PD-L1 (TPS <math>\geq</math> 50% lub TC <math>\geq</math> 50% / IC <math>\geq</math> 10%), nieleczeni wcześniej z powodu rozlanego NDRP</li> <li>▪ <u>Oceniana interwencja</u>: 1. linia monoterapii inhibitorami PD-1/PD-L1</li> </ul>	<p>W przeglądzie uwzględniono 6 RCTs, w tym jedno dotyczyło monoterapii ATEZO (<i>IMpower110</i>; publikacja <i>Herbst 2020</i>), a dwa monoterapii PEMBRO (<i>KEYNOTE 024</i>, <i>KEYNOTE 042</i>; publikacje <i>Reck 2019</i>, <i>Reck 2016</i>, <i>Mok 2019</i> i doniesienia <i>Brahmer 2020</i>, <i>Mok 2019a</i>) w 1. linii leczenia NDRP.</p>	<p>Porównanie pośrednie 1. linii monoterapii NDRP w podgrupie pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 (TPS <math>\geq</math> 50% lub TC <math>\geq</math> 50% / IC <math>\geq</math> 10%)</p> <p>ATEZO vs PEMBRO (<i>KEYNOTE 024</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PFS: HR = 1,27 (95% CI: 0,79; 2,00), p = 0,317</li> </ul> <p>Porównanie pośrednie ATEZO vs PEMBRO (<i>KEYNOTE 042</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PFS: HR = 0,78 (95% CI: 0,53; 1,15), p = 0,204*</li> </ul> <p>Porównanie pośrednie ATEZO vs PEMBRO (<i>KEYNOTE 024</i>, <i>KEYNOTE 042</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ OS: HR = 0,87 (95% CI: 0,58; 1,29), p = 0,483</li> </ul>	<p>Porównanie pośrednie w ramach metaanalizy sieciowej wskazało, że wyniki leczenia (OS, PFS) 1. linii monoterapii ATEZO i PEMBRO u chorych na NDRP z wysoką ekspresją PD-L1 są porównywalne.</p>

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Punkty końcowe</u>: OS, PFS</li> <li>▪ <u>Rodzaj badań</u>: badania III fazy; wykluczono badania obserwacyjne oraz badania zawierające analizy w podgrupach włączonych badań</li> <li>▪ <u>AMSTAR 2</u>: krytycznie niska wiarygodność</li> </ul>			
<p><b>Peng 2021</b></p> <p>Celem opracowania było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania różnych inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych (ICIs) w 1. linii leczenia u chorych z zaawansowanym NDRP (przedstawiono wyniki w podgrupie chorych z wysoką ekspresją PD-L1, <math>\geq 50\%</math>).</p> <p><u>Konflikt interesów</u>: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: przegląd był finansowany z grantów Taipei Tzu Chi Hospital, Buddhist Tzu Chi Medical Foundation (TCRDTPPE-110-52 i TCRD-TPE-110-56)</p>	<p><u>Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przeszukane bazy danych: PubMed, Embase, Cochrane Library</li> <li>▪ Nie zastosowano ograniczeń czasowych (wyszukiwanie przeprowadzono 31 lipca 2021)</li> <li>▪ Wyszukiwano tylko publikacje w języku angielskim</li> <li>▪ Dodatkowo przeszukano referencje publikacji</li> <li>▪ Podano słowa kluczowe</li> <li>▪ Poszukiwano RCTs, oceniające skuteczność 1. linii leczenia ICIs lub CHT-ICIs u chorych na zaawansowanego NDRP.</li> <li>▪ <u>Oceniana populacja</u>: chorzy z zaawansowanym NDRP</li> <li>▪ <u>Oceniana interwencja</u>: 1. linia leczenia ICIs lub CHT-ICIs</li> <li>▪ <u>Punkty końcowe</u>: OS, PFS, ORR, TRAEs <math>\geq 3</math> stopnia</li> </ul>	<p>W przeglądzie uwzględniono 15 RCTs, Spośród nich jedno dotyczyło monoterapii ATEZO (<i>IMpower110</i>; <i>Herbst 2020</i>), a dwa monoterapii PEMBRO (<i>KEYNOTE 024</i>, <i>KEYNOTE 042</i>; publikacje <i>Reck 2016</i>, <i>Mok 2019</i>) w 1. linii leczenia NDRP.</p>	<p>ATEZO vs CHT w 1. linii leczenia NDRP u pacjentów z ekspresją PD-L1 <math>\geq 50\%</math> (<i>IMpower110</i>)</p> <p>OS: HR = 0,59 (95% CI: 0,40; 0,89)</p> <p>PFS: HR = 0,63 (95% CI: 0,45; 0,88)</p> <p>Porównanie pośrednie monoterapii ATEZO vs PEMBRO w 1. linii leczenia NDRP u pacjentów z ekspresją PD-L1 <math>\geq 50\%</math> (<i>IMpower110</i> vs <i>KEYNOTE 042</i> + <i>KEYNOTE 024</i>):</p> <p>OS; ranking prawdopodobieństwa bycia pierwszym:</p> <p>ATEZO: 47,2%</p> <p>PEMBRO: 6,6%</p> <p>PFS; ranking prawdopodobieństwa bycia pierwszym:</p> <p>ATEZO: 2,6%</p> <p>PEMBRO: 0,1%</p>	<p>Autorzy przeglądu stwierdzają, że terapia PEMBRO + CHT zwyciężyła w rankingu korzyści dla oceny OS, PFS i ORR. Podczas takiej terapii stwierdzono więcej TRAEs niż podczas monoterapii ICIs i CHT.</p>

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rodzaj badań: RCT</li> </ul> <p><u>AMSTAR 2</u>: krytycznie niska wiarygodność</p>			
<p><b>Sheng 2021</b></p> <p>Celem opracowania było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia 1. linii u chorych z zaawansowanym NDRP bez mutacji kierujących (<i>driver-genes wild-type</i>).</p> <p><u>Konflikt interesów</u>: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: opracowanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych</p>	<p><u>Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Przeszukane bazy danych: PubMed, Embase, Cochrane CENTRAL</li> <li>Dodatkowo przeszukano doniesienia konferencyjne z lat 2015-2020 (ASCO, ESMO, WCLC), rejestr badań klinicznych ClinicalTrials.gov</li> <li>Nie zastosowano ograniczeń czasowych (data wyszukiwania: 31.07.2020)</li> <li>Podano szczegółowo kwerendy</li> <li>Włączano publikacje tylko w języku angielskim</li> <li><u>Oceniana populacja</u>: wcześniej nieleczeni pacjenci z potwierdzonym histologicznie zaawansowanym (III lub IV stopnia zaawansowania lub nawrót) NDRP bez mutacji kierujących (<i>driver-genes wild-type</i>); wykluczano badania ukierunkowane na szczególne populacje, np. osoby starsze i ze złym stopniem sprawności według skali ECOG</li> </ul>	<p>W przeglądzie uwzględniono 26 RCTs, w tym jedno dotyczyło monoterapii ATEZO (<i>IMpower110</i>; doniesienie <i>Spigel 2019</i>), a dwa monoterapii PEMBRO (<i>KEYNOTE 024</i>, <i>KEYNOTE 042</i>; publikacje <i>Reck 2016</i>, <i>Mok 2019</i>) w 1. linii leczenia NDRP.</p>	<p>Porównanie pośrednie monoterapii ATEZO vs PEMBRO w 1. linii leczenia NDRP w podgrupie pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 (TPS <math>\geq</math> 50% lub TC3/IC3):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>OS: HR = 0,86 (95% CrI: 0,56; 1,33)</li> <li>PFS: HR = 0,87 (95% CrI: 0,60; 1,27)</li> </ul> <p>SUCRA w analizie OS wynosiła 73% vs 56% (2. vs 7. miejsce w rankingu), a w analizie PFS 50% vs 34% (5. vs 6. miejsce w rankingu), odpowiednio dla ATEZO vs PEMBRO.</p>	<p>Porównanie pośrednie w ramach metaanalizy sieciowej nie wykazało istotnych różnic OS i PFS między monoterapią ATEZO i PEMBRO w 1. linii leczenia NDRP w podgrupie pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1, natomiast SUCRA osiągnęła korzystniejszą wartość dla ATEZO.</p>

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Oceniana interwencja</u>: 1. linia leczenia z wykorzystaniem CHT, leków antyangiogennych i immunoterapii; w przypadku npNDRP wykluczano badania nieuwzględniające terapii podtrzymującej lub dotyczące wyłącznie okresu terapii podtrzymującej</li> <li>▪ <u>Punkty końcowe</u>: OS, PFS, ORR, bezpieczeństwo</li> <li>▪ <u>Rodzaj badań</u>: RCT II i III fazy; porównanie co najmniej dwóch leków w 1. linii leczenia; wykluczano badania dotyczące niedostępnych leków</li> <li>▪ <u>AMSTAR 2</u>: krytycznie niska wiarygodność</li> </ul>			
<p><b>Teng 2021</b></p> <p>Celem opracowania było porównanie skuteczności, bezpieczeństwa i kosztów-efektywności stosowania inhibitorów PD-1/PD-L1 w 1. linii leczenia u chorych z zaawansowanym lub rozsiazanym NDRP z wysoką ekspresją PD-L1.</p> <p><u>Konflikt interesów</u>: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: <i>the Science and Technology Development of Shaanxi Province, China (No. 2020SF-210), Clinical Research Award of the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong</i></p>	<p><u>Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przeszukane bazy danych: PubMed, Cochrane Library, Web of Science</li> <li>▪ Nie zastosowano ograniczeń czasowych (data wyszukiwania: 1.01.2021)</li> <li>▪ Podano szczegółowo kwerendy</li> <li>▪ Nie podano informacji na temat ograniczeń językowych wyszukiwania</li> </ul>	<p>W przeglądzie uwzględniono 5 RCTs, w tym jedno dotyczyło monoterapii ATEZO (<i>IMpower110</i>; publikacja <i>Herbst 2020</i>), a dwa monoterapii PEMBRO (<i>KEYNOTE 024</i>, <i>KEYNOTE 042</i>; publikacje <i>Reck 2016</i>, <i>Mok 2019</i>) w 1. linii leczenia NDRP.</p>	<p>Porównanie pośrednie monoterapii ATEZO vs PEMBRO w 1. linii leczenia NDRP w podgrupie pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 (<math>\geq 50\%</math>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PFS: HR = 0,90 (95% CI: 0,62; 1,30)</li> <li>▪ OS: HR = 0,88 (95% CI: 0,56; 1,37)*</li> </ul>	<p>Porównanie pośrednie w ramach metaanalizy sieciowej nie wykazało istotnych różnic OS i PFS między monoterapią ATEZO i PEMBRO w 1. linii leczenia NDRP w podgrupie pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1.</p>

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiazanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>University, China (No. XJTU1AF-CRF-2019-006), Institutional Foundation of the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, China (No. 2019QN-25)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Oceniana populacja:</u> dorośli pacjenci z zaawansowanym lub rozsiażym NDRP z wysoką ekspresją PD-L1 (<math>\geq 50\%</math>)</li> <li>▪ <u>Oceniana interwencja:</u> 1. linia monoterapii inhibitorami PD-1/PD-L1</li> <li>▪ <u>Punkty końcowe:</u> OS, PFS, bezpieczeństwo</li> <li>▪ <u>Rodzaj badań:</u> RCT</li> <li>▪ <u>AMSTAR 2:</u> krytycznie niska wiarygodność</li> </ul>			
<p><b>Wang 2021</b> Celem opracowania było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania inhibitorów PD-1/PD-L1 u chorych z NDRP. <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów <u>Źródło finansowania:</u> the National Natural Science Foundation of China (grant number 82003560 to YK, 81872719 to SW and 8180337 to FS), the Scientific Research Projects of Universities in Shandong Province (grant number J18KB069 to YK), Shandong Provincial Natural Science Foundation, China (grant number ZR2020MH340 to YK), the Shandong Provincial Youth Innovation Team Development Plan of Colleges and Universities (grant number 2019-6-156 to FS)</p>	<p><u>Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przeszukane bazy danych: PubMed, Embase</li> <li>▪ Nie zastosowano ograniczeń czasowych (data wyszukiwania: 20.12.2020)</li> <li>▪ Podano szczegółowo kwerendy</li> <li>▪ Włączano publikacje tylko w języku angielskim</li> <li>▪ <u>Oceniana populacja:</u> chorzy z zaawansowanym NDRP</li> <li>▪ <u>Oceniana interwencja:</u> inhibitory PD-1/PD-L1 zarejestrowane przez FDA w monoterapii lub leczeniu skojarzonym porównane z chemioterapią</li> <li>▪ <u>Punkty końcowe:</u> OS, PFS, TRAEs <math>\geq 3</math>. stopnia</li> </ul>	<p>W przeglądzie uwzględniono 19 RCTs, w tym jedno dotyczyło monoterapii ATEZO (<i>IMpower110</i>; publikacja <i>Herbst 2020</i>), a dwa monoterapii PEMBRO (<i>KEYNOTE 024</i>, <i>KEYNOTE 042</i>; publikacje <i>Reck 2016</i>, <i>Reck 2019</i>, <i>Mok 2019</i> i doniesienia <i>Brahmer 2020</i>, <i>Mok 2019a</i>) w 1. linii leczenia NDRP.</p>	<p>Porównanie pośrednie monoterapii ATEZO vs PEMBRO w 1. linii leczenia NDRP w podgrupie pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 (TPS <math>\geq 50\%</math> lub TC3/IC3):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ OS: HR = 0,91 (95% CrI: 0,59; 1,35)*</li> </ul> <p>ATEZO cechował się najwyższym prawdopodobieństwem (47%) bycia najlepszym leczeniem w sieci w tej grupie pacjentów, podczas gdy dla PEMBRO wartość ta wynosiła 7%.</p>	<p>Porównanie pośrednie w ramach metaanalizy sieciowej nie wykazało istotnych różnic OS między monoterapią ATEZO a PEMBRO w 1. linii leczenia NDRP w podgrupie pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1. Dodatkowo prawdopodobieństwo bycia najlepszym leczeniem w sieci było najwyższe w przypadku ATEZO.</p>

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiażym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Rodzaj badań</u>: RCT III fazy; co najmniej 100 pacjentów w każdym ramieniu badania</li> <li>▪ <u>AMSTAR 2</u>: krytycznie niska wiarygodność</li> </ul>			

\* w opracowaniu zaprezentowano wynik porównania PEMBRO vs ATEZO – w niniejszej tabeli przedstawiono wyniki ATEZO vs PEMBRO obliczony na podstawie dostępnych danych;

^ TC3 – ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych  $\geq 50\%$ , IC3 – ekspresja PD-L1 na komórkach naciekających  $\geq 10\%$ .

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

## 4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 8 listopada 2021 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano następującą liczbę trafień: 741 w Pubmed, 3931 w Embase oraz 880 w Cochrane (łącznie 5552). Wśród nich zidentyfikowano zduplikowane rekordy, ogółem 1085.

Analiza tytułów i streszczeń objęła łącznie 4467 pozycji, spośród których 4331 wykluczono na tym etapie – 62 były opublikowane w języku innym niż polski i angielski, 1221 rekordów było doniesieniami konferencyjnymi, a 2090 prezentowało opracowania wtórne lub poglądowe. W 691 rekordach prezentowano wyniki badań pierwotnych o nieodpowiedniej metodyce, 137 oceniało niewłaściwą interwencję, a 116 nieprawidłową populację. W 14 publikacjach uwzględniono nieodpowiedni komparator.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano 136 publikacji, spośród których 128 nie spełniło kryteriów selekcji przyjętych w raporcie. Wśród wykluczonych publikacji, 22 publikacji przedstawiało badania o nieprawidłowej metodyce, natomiast w 4 była oceniana nieodpowiednia populacja. Ponadto 102 publikacji wykluczono z uwagi na prezentację wyników dotyczących punktów końcowych nie opisywanych w raporcie. Szczegółową listę publikacji analizowanych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczeń przedstawiono w załączniku.

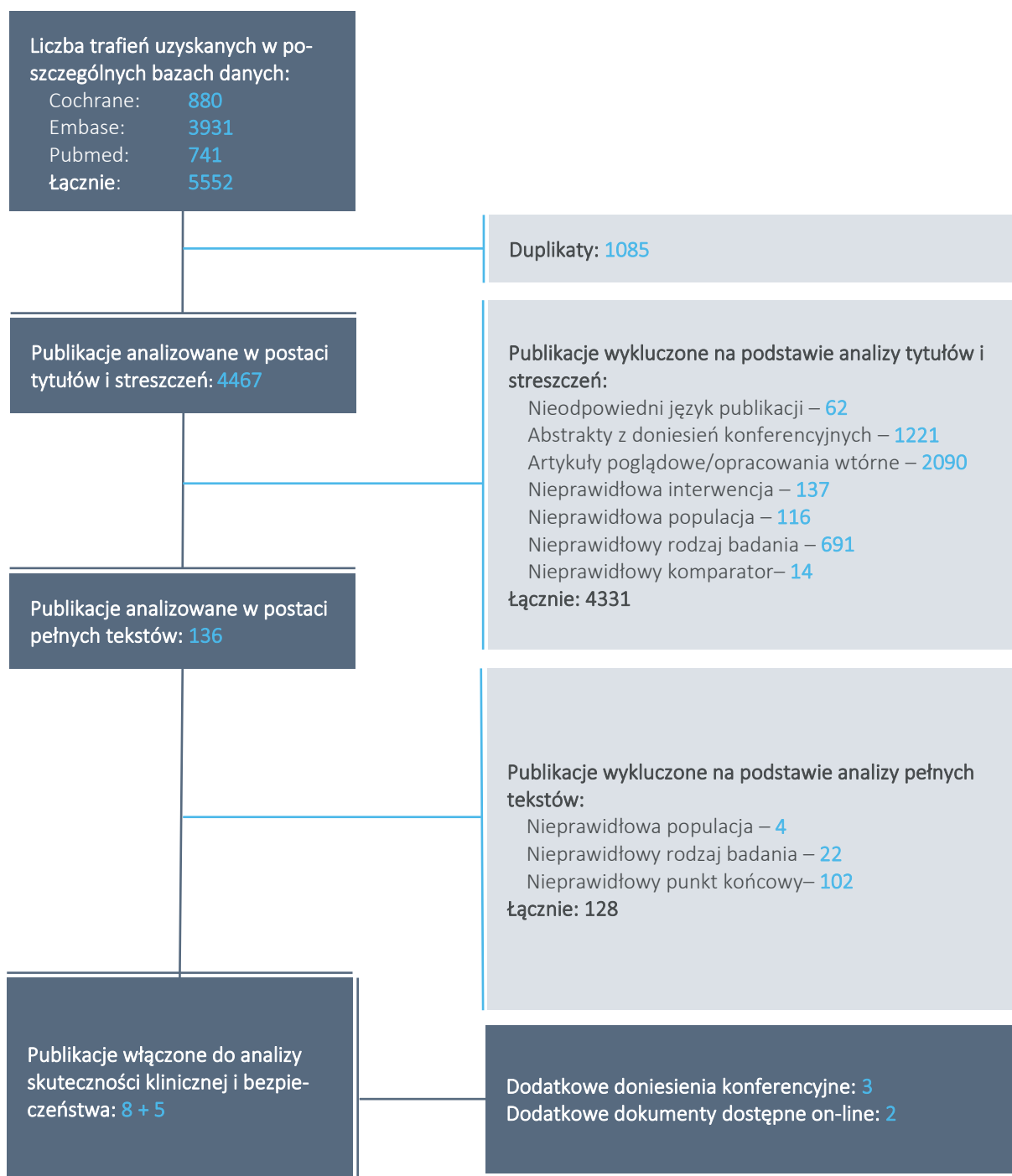
Do raportu włączono 8 publikacji zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego wyszukiwania:

- *Herbst 2020* i *Jassem 2021* – badanie *IMpower110* (RCT, porównanie atezolizumab vs chemioterapia);
- *Reck 2016*, *Reck 2016*, *Brahmer 2017*, *Huang 2019* i *Reck 2021* – badanie *KEYNOTE 024* (RCT, porównanie pembrolizumab vs chemioterapia);
- *Mok 2019* – badanie *KEYNOTE 042* (RCT, porównanie pembrolizumab vs chemioterapia).

Włączono również 3 doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe dane do badania *IMpower110* (*de Marinis 2020*) i *KEYNOTE 042* (*Mok 2019a*, *Cho 2021*). Dodatkowo włączono dokument *EPAR 2021* oraz dane z bazy *clinicaltrials.gov* prezentujące dodatkowe wyniki badania *IMpower110*. Ponieważ nie odnaleziono badań umożliwiających bezpośrednie porównania atezolizumabu z pembrolizumabem wykonano porównanie pośrednie przez wspólny komparator – chemioterapię standardową.



Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



## 5 Atezolizumab vs chemioterapia – badanie RCT *IMpower110*

### 5.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano jedno badanie z randomizacją i bez zaślepienia, w którym oceniano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo monoterapii atezolizumabem (ATEZO) w odniesieniu do chemioterapii opartej na związkach platyny (CHT) w populacji dorosłych pacjentów z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym niepłaskonabłonkowym lub płaskonabłonkowym NDRP w stadium IV, bez wcześniejszego leczenia ogólnoustrojowego: *IMpower110*, opisane w publikacjach pełnotekstowych *Herbst 2020* i *Jassem 2021* (odpowiednio analiza *interim* i końcowa OS) oraz doniesieniu konferencyjnym *de Marinis 2020*, prezentującym ocenę jakości życia. Ponadto korzystano z dokumentu *EPAR 2021* oraz strony *clinicaltrials.gov*.

Próba kliniczna *IMpower110* była międzynarodowym, wielośrodkowym badaniem klinicznym trzeciej fazy z randomizacją i bez zaślepienia. Głównym punktem końcowym próby była ocena przeżycia całkowitego w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1, z wykluczeniem chorych z mutacjami *EGFR* lub translokacjami *ALK*. Wśród drugorzędowych punktów końcowych znalazły się: przeżycie wolne od progresji choroby, obiektywna odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi, ocena jakości życia oraz analiza bezpieczeństwa.

W niniejszym rozdziale skupiono się na docelowej populacji dla raportu, czyli pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1. Ponieważ w badaniu wyróżniono taką grupę różnymi rodzajami testów, autorzy niniejszej analizy przedstawili wyniki w następujących podgrupach:

- chorzy z wysoką ekspresją PD-L1 według testu SP142 (TC  $\geq$  50% lub IC  $\geq$  10%, czyli ekspresja PD-L1  $\geq$  50% na komórkach guza [TC, z ang. *tumour cells*] lub  $\geq$  10% na komórkach immunologicznych naciekających guz [IC, z ang. *immune cells*]) – stanowiący 37% (205/554) całkowitej populacji badania uwzględnionej w ocenie skuteczności;
- chorzy z wysoką ekspresją PD-L1 według testu 22C3 (ekspresja PD-L1 na  $\geq$  50% komórkach guza) – stanowiący 49% (260/534) pacjentów analizowanych z wykorzystaniem testu 22C3;
- chorzy z wysoką ekspresją PD-L1 według testu SP263 (ekspresja PD-L1 na  $\geq$  50% komórkach guza) – stanowiący 54% (293/546) pacjentów analizowanych z wykorzystaniem testu SP263.

Ponadto przedstawiono też wyniki dla populacji bezpieczeństwa, czyli chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę analizowanego leczenia, bez względu na ekspresję PD-L1 i status mutacji genu *EGFR* lub rearanżacji *ALK*. Natomiast w badaniu prezentowano również dane dla skuteczności w populacji mITT (a więc wszystkich pacjentów z ekspresją PD-L1 TC1/2/3 lub IC1/2/3, czyli odpowiadającą  $\geq 1\%$  ekspresji na komórkach guza lub  $\geq 1\%$  na komórkach immunologicznych naciekających guz, u których nie stwierdzono mutacji genu *EGFR* lub rearanżacji *ALK*) oraz informacje dla ekspresji PD-L1 innej niż wysoka. Wszystkie one zostały przedstawione w formie tabelarycznej w końcowej tabeli podsumowującej badania *IMpower110* (Tabela 90).

Zakładana wielkość populacji miała wynieść 400 pacjentów. Oszacowano, że do wykrycia HR = 0,6 dla oceny PFS (co odpowiada poprawie mediany PFS od 6 do 10 miesięcy) z mocą statystyczną na poziomie 97,6% i dwustronnym poziomie istotności  $\alpha = 0,05$ , wymagane jest wystąpienie 238 zdarzeń progresji. Natomiast w przypadku oceny OS do wykrycia HR = 0,7 dla oceny OS (co odpowiada poprawie mediany OS od 14-20 miesięcy) z mocą statystyczną na poziomie 80% i dwustronnym poziomie istotności  $\alpha = 0,03$ , wskazano, że w analizie końcowej konieczne jest wystąpienie 291 zgonów. Nie zaplanowano analizy *interim* dla PFS. Natomiast analizę *interim* dla OS przewidziano w momencie końcowej analizy PFS, przy wystąpieniu około 145 zgonów w populacji ITT.

Badanie było sponsorowane przez F. Hoffmann–La Roche/Genentech. Brały w nim udział 144 ośrodki w 19 krajach, w tym 5 w Polsce. Była to próba umiarkowanej jakości – z powodu braku zaślepienia otrzymała 3/5 punktów w skali Jadad.

Najważniejsze cechy metodyki badania *IMpower110* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Charakterystyka metodyki badania *IMpower110*.

Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>superiority</i>	IIA; 3/5	Mediana najdłuższej obserwacji dla OS: dla populacji mITT 30 (zakres: 0-52) miesięcy, a dla populacji z wysoką ekspresją PD-L1 31,3 (zakres:	tak	ATEZO vs CHT: 277 vs 277 (populacja mITT) ATEZO vs CHT: 107 vs 98 (populacja chorych z wysoką ekspresją PD-L1 wg testu SP142) ATEZO vs CHT: 286** vs 263	analiza skuteczności: populacja mITT* analiza bezpieczeństwa: populacja bezpieczeństwa^^	wieloośrodkowe (144 w 19 krajach, w tym 5 w Polsce)	F. Hoffmann–La Roche/Genentech

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozszanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/punkcja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
		0-52) miesięcy (data odcięcia danych: 4 luty 2020 r.^)		(populacja bezpieczeństwa)			

\* ocenę skuteczności klinicznej przeprowadzono w populacji pacjentów poddanych randomizacji z ekspresją PD-L1 TC1/2/3 lub IC1/2/3, czyli odpowiadającą  $\geq 1\%$  ekspresji na komórkach guza lub  $\geq 1\%$  na komórkach immunologicznych naciekających guz, u których nie stwierdzono mutacji genu EGFR lub rearanżacji ALK (populacja mITT dla OS i PFS; w przypadku oceny ORR musieli mieć oni także chorobę mierzalną w momencie włączenia, dla analizy DOR obiektywną odpowiedź na leczenie, a w ocenie jakości życia wypełnić kwestionariusze QLQ-C30 i QLQ-LC13);

\*\* 1 pacjent otrzymał ATEZO i w ocenie bezpieczeństwa został uwzględniony w jego grupie;

^ publikacja *Jassem 2021*;

^^ chorzy, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę analizowanego leczenia, bez względu na ekspresję PD-L1 i status mutacji genu EGFR lub rearanżacji ALK.

W publikacji *Jassem 2021* przedstawiono najnowsze informacje (dla daty odcięcia danych 4 luty 2020 r.) dotyczące przepływu pacjentów w badaniu, w tym powody przerwania udziału w próbie. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przepływ pacjentów w badaniu *IMpower110*.

Kryterium	Populacja ogólna		Wysoka ekspresja PD-L1 (SP142)	
	ATEZO	CHT	ATEZO	CHT
Poddani preskryningowi			3192	
Brak ekspresji PD-L1			2506	
Poddani skryningowi			861	
Brak ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworu			99	
Osoby włączone przez pomyłkę			51	
ECOG > 1			23	
Aktywne lub nieleczone przerzuty do OUN			23	
Poddani randomizacji (populacja ITT)	285	287	107	98
Pacjenci bez mutacji genu EGFR lub rearanżacją ALK (populacja mITT)	277 (97,2%)	277 (96,5%)	bd.	bd.
Populacja bezpieczeństwa	285 (100%)	264 (92%)^	bd.	bd.
Chorzy, którzy zakończyli udział w badaniu	193 (67,7%)	208 (72,5%)	65* (60,7%)	68* (69,4%)
Zgon	174 (61,1%)	181 (63,1%)	61 (57,0%)	59 (60,2%)
Wycofanie zgody	16 (5,6%)	24 (8,4%)	4 (3,7%)	8 (8,2%)
Utrata z obserwacji	3 (1,1%)	3 (1,1%)	0 (0%)	1 (1,0%)

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Kryterium	Populacja ogólna		Wysoka ekspresja PD-L1 (SP142)	
	ATEZO	CHT	ATEZO	CHT
Kontynuujący udział w badaniu w momencie odcięcia danych	92 (32,3%)	79 (27,5%)	42* (39,3%)	30* (30,6%)
Otrzymujący terapię	48 (16,8%)	1 (0,3%)	23 (21,5%)	0 (0%)
Tylko w obserwacji przeżycia	44 (15,4%)	78 (27,2%)	19 (17,8%)	30 (30,6%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ 14 pacjentów zrezygnowało z udziału w badaniu, 5 wycofało zgodę na leczenie, a 4 zmarło; 1 pacjent otrzymał ATEZO i w ocenie bezpieczeństwa został uwzględniony w jego grupie.

Po skryningu randomizacji w badaniu poddano łącznie 572 chorych (285 przydzielono do grupy ATEZO, a 287 do grupy CHT). Tylko w grupie CHT było 23 pacjentów, którzy nie otrzymali żadnej dawki leczenia. 1 pacjent otrzymał ATEZO i w ocenie bezpieczeństwa został uwzględniony w jego grupie, dlatego w ocenie bezpieczeństwa liczebności grup wyniosły odpowiednio 286 dla ATEZO i 263 dla CHT. Przedwcześnie udział w próbie zakończyło 67,7% chorych z grupy ATEZO i 72,5% pacjentów z grupy chemioterapii – najczęstszą tego przyczyną był zgon chorego, odpowiednio 61,1% i 63,1%. Z obserwacji utracono niewielki odsetek pacjentów – 1,1% w każdej analizowanej grupie. W momencie najnowszej daty odcięcia danych udział w badaniu kontynuowało 32,3% chorych z grupy monoterapii atezolizumabem (w tym 16,8% nadal otrzymywało terapię, a 15,4% było obserwowanych w kierunku przeżycia) i 27,5% pacjentów z grupy chemioterapii (w tym 0,3% nadal otrzymywało terapię, a 27,2% było obserwowanych w kierunku przeżycia). W podgrupie pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 (107 pacjentów otrzymujących ATEZO i 98 leczonych CHT) przedwcześnie zakończyło udział w badaniu odpowiednio 60,7% i 69,4% pacjentów – najczęstszą tego przyczyną był zgon chorego, odpowiednio 57,0% i 60,2%. Z obserwacji utracono tylko jednego pacjenta w grupie chemioterapii. W momencie najnowszej daty odcięcia danych udział w badaniu kontynuowało 39,3% chorych z grupy monoterapii atezolizumabem (w tym 21,5% nadal otrzymywało terapię, a 17,8% było obserwowanych w kierunku przeżycia) i 30,6% pacjentów z grupy chemioterapii (wszyscy byli obserwowani w kierunku przeżycia).

Ocenę ryzyka błędu systematycznego badania *IMpower110* przeprowadzono również przy użyciu zalecanego narzędzia *Cochrane Collaboration* – ROB2. Wynik tej analizy został przedstawiony w tabeli poniżej.

Tabela 9. Podsumowanie oceny jakości badania *IMpower110* według skali ROB2.

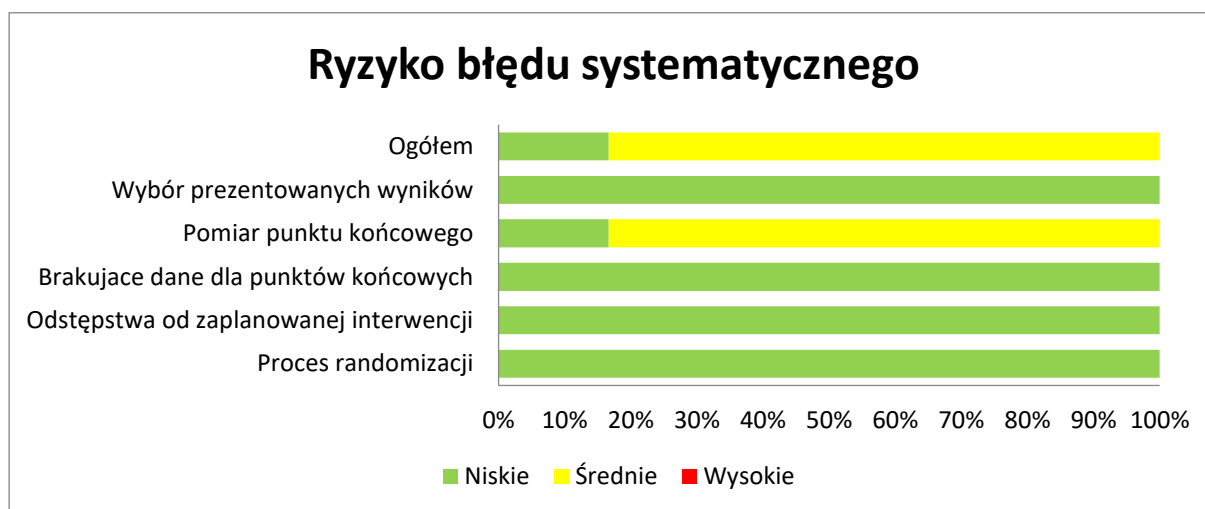
Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
OS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
PFS - ocena lokalna	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
ORR - ocena lokalna	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
DOR - ocena lokalna	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
jakość życia	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie

W badaniu *IMpower110* zastosowano randomizację blokową w stosunku 1:1 z użyciem interaktywnego systemu głosowego/internetowego. Czynniki stratyfikacji były: płeć (męska vs żeńska), stopień sprawności ECOG (0 vs 1), typ histologiczny nowotworu (niepłaskonabłonkowy vs płaskonabłonkowy) oraz ekspresja PD-L1 (TC1/2/3 i jakakolwiek IC vs TC0 i IC1/2/3). Z uwagi na dobry opis randomizacji, poprawną metodę jej przeprowadzenia i utrzymanie utajnienia procesu randomizacji, ryzyko wynikające z nieprawidłowości procesu randomizacji oceniono na niskie. Również jako niskie określono ryzyko odstępstwa od zaplanowanej interwencji – wynikały one z przyczyn typowych dla badania klinicznego (większość z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych). Ocenę skuteczności klinicznej przeprowadzono w populacji pacjentów poddanych randomizacji z ekspresją PD-L1 TC1/2/3 lub IC1/2/3, czyli odpowiadającą  $\geq 1\%$  ekspresji na komórkach guza lub  $\geq 1\%$  na komórkach immunologicznych naciekających guz, u których nie stwierdzono mutacji genu EGFR lub rearanżacji ALK (populacja mITT dla OS i PFS; w przypadku oceny ORR musieli mieć oni także chorobę mierzalną w momencie włączenia, dla analizy DOR obiektywną odpowiedź na leczenie, a w ocenie jakości życia wypełnić kwestionariusze QLQ-C30 i QLQ-LC13 oraz SILC, natomiast analizę bezpieczeństwa w populacji chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę analizowanego leczenia, bez względu na ekspresję PD-L1 i status mutacji genu EGFR lub rearanżacji ALK. Z obserwacji utracono tylko po 1,1% pacjentów w każdej z analizowanych grup w populacji ITT. W przypadku oceny w ramach podgrup z wysoką ekspresją za pomocą testu SP142, tacy pacjenci stanowili 37% populacji mITT, 49% pacjentów analizowanych z wykorzystaniem testu 22C3 oraz 54% pacjentów analizowanych z wykorzystaniem testu SP263. Pomimo braku zaślepienia w badaniu ryzyko związane z oceną głównego punktu końcowego (OS) oceniono jako niskie. W przypadku analiz PFS, ORR, DOR w ocenie lokalnej oraz jakości życia (główne wyniki dotyczyły czasu do potwierdzonego pogorszenia objawów, uznano więc, że konieczność potwierdzenia obserwacji w

kolejnym pomiarze obiektywizuje wyniki), a także oceny bezpieczeństwa ryzyko określono jako średnie. Nie stwierdzono, by przedstawione zostały preferencyjnie wyselekcjonowane do oceny, dodatkowo dostępny był protokół badania, który były przestrzegany – w związku z tym ryzyko wynikające z selektywnego wyboru prezentowanych wyników uznano również za niskie.

Szczegółową ocenę ryzyka błędu systematycznego badania *IMpower110* w narzędziu ROB2 umieszczono w załączniku, a poniżej także w formie graficznej.

Wykres 2. Podsumowanie oceny jakości badania *IMpower110* według skali ROB2.



## 5.2 Charakterystyka włączonej populacji

### 5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania *IMpower110* włączano dorosłych pacjentów z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym niepłaskonabłonkowym lub płaskonabłonkowym NDRP w stadium IV. Wymagano ekspresji PD-L1 w guzie – TC1/2/3 lub IC1/2/3 odpowiadająca  $\geq 1\%$  ekspresji na komórkach guza i  $\geq 1\%$  na komórkach immunologicznych naciekających guz. Choroba pacjentów musiała być mierzalna wg RECIST 1.1, zaś stopień sprawności mieścić się w zakresie 0-1 wg ECOG. Pacjenci nie mogli zostać poddani wcześniejszemu leczeniu niepłaskonabłonkowego lub płaskonabłonkowego NDRP w stadium IV, natomiast chorzy otrzymujący wcześniej neoadiuwantową lub adiuwantową chemioterapię, radioterapię lub chemioradioterapię z intencją wyleczenia choroby bez przerzutów, musieli mieć co najmniej 6-miesięczny okres przerwy od ostatniej chemioterapii, radioterapii czy cyklu chemioradioterapii do randomizacji. Pacjenci, u których zastosowano leczenie przerzutów do OUN byli włączani po spełnieniu określonych warunków, w tym braku konieczności stosowania kortykosteroidów i radioterapii stereotaktycznej w ciągu 7 dni,

a radioterapii w ciągu 14 dni przed randomizacją. Wymagane była również właściwe funkcjonowanie narządów oraz odpowiednie wartości parametrów hematologicznych, określone za pomocą badań laboratoryjnych wykonanych w ciągu 14 dni przed randomizacją. Kobiety w wieku rozrodczym i mężczyźni, którzy mają partnerki w takim wieku musieli stosować powszechnie uznane formy antykoncepcji.

Z badania *IMpower110* wykluczano chorych z rozpoznaną mutacją *EGFR* lub rearanżacją *ALK*, a także z aktywnymi lub nieleczonymi przerzutami do mózgu oraz niekontrolowanym bólem związanym z guzem. Z udziału w próbie pacjentów dyskwalifikowały również inne schorzenia, w tym niekontrolowany wysięk opłucnowy, wysięk osierdziowy lub wodobrzusze wymagające wielokrotnych zabiegów drenażu, nowotwory złośliwe inne niż NDRP w okresie 5 lat przed randomizacją (z określonymi wyjątkami), choroby autoimmunologiczne, ciężkie reakcje alergiczne, anafilaktyczne i inne reakcje nadwrażliwości na chimeryczne lub humanizowane przeciwciała lub białka infuzyjne w wywiadzie, istotna choroba sercowo-naczyniowa, a także dodatni wynik testu na HIV i aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C. Pacjenci nie mogli otrzymać niektórych interwencji, np. zatwierdzonych terapii przeciwnowotworowych, w tym terapii hormonalnej w ciągu 3 tygodniu przed rozpoczęciem leczenia stosowanego w badaniu, terapeutycznych doustnych lub dożylnych antybiotyków, agonistów CD137 lub leków blokujących punkty kontrolne układu odpornościowego czy przeciwciał terapeutycznych anty PD-1 i anty-PD-L1, ogólnoustrojowych środków immunostymulujących (w ciągu 4 tygodni lub 5 okresów półtrwania leku przed randomizacją), kortykosteroidów czy innych leków immunosupresyjnych, a także szczepienia żywą, atenuowaną szczepionką (w ciągu 4 tygodni przed randomizacją) oraz mieć przeprowadzonego dużego zabiegu chirurgicznego, innego niż w celach diagnostycznych (w ciągu 28 dni przed randomizacją) i allogenicznego przeszczepu szpiku kostnego lub przeszczepu narządu litego. Oprócz tego nie włączano pacjentów z przeciwwskazaniami do podjęcia chemioterapii, m.in. z reakcjami alergicznymi na cisplatynę, karboplatynę lub inne związki zawierające platynę, z upośledzeniem słuchu czy chorych, którzy nie mogli przerwać leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.

Szczegółowe kryteria selekcji pacjentów w badaniu *IMpower110* zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 10. Kryteria selekcji pacjentów w badaniu *IMpower110*.

Kategoria	Kryteria selekcji
<b>Kryteria włączenia</b>	
Kryteria związane z rakiem gruczołu krokowego	<ul style="list-style-type: none"> <li>Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony niepłaskonabłonkowy lub płaskonabłonkowy NDRP w stadium IV (zgodnie z <i>Union Internationale contre le Cancer/American Joint Committee on Cancer staging system</i>)</li> </ul>

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1



Kategoria	Kryteria selekcji
	<ul style="list-style-type: none"> <li>o U pacjentów o mieszanej histologii guza klasyfikacja na niepłaskonabłonkowy lub płaskonabłonkowy następowała w oparciu o główny składnik histologiczny</li> <li>• Ekspresja PD-L1 w guzie (TC1/2/3 lub IC1/2/3 odpowiadająca <math>\geq 1\%</math> ekspresji na komórkach guza i <math>\geq 1\%</math> na komórkach immunologicznych naciekających guz), określona za pomocą IHC przez laboratorium centralne na wcześniej pozyskanej archiwalnej tkance nowotworowej lub tkance pobranej podczas skryningu <ul style="list-style-type: none"> <li>o Dostarczenie reprezentatywnej próbki tkanki nowotworowej utrwalonej w formalinie i zatopionej w parafinie (FFPE) w postaci bloków, co było preferowane lub dostarczenie <math>\geq 15</math> niewybarwionych, świeżo pociętych seryjnych przekrojów (na szkiełkach). Do próbek musi zostać dołączony także raport patologiczny <ul style="list-style-type: none"> <li>– Dopuszczono dostarczenie <math>&lt; 15</math> skrawków (nie mniej niż 10) – kwalifikacja pacjenta odbywała się po ustaleniu z monitorem medycznym (z ang. <i>Medical Monitor</i>)</li> </ul> </li> <li>o Dopuszczono pobieranie świeżych próbek przy pomocy resekcji, biopsji gruboigłowych, wycięcia, nacinania lub biopsji kleszczowych czy ciosowych</li> <li>o Nie dopuszczono aspiracji cienkoigłowej (zdefiniowanej jako próbki, które nie zachowują architektury tkankowej i tworzące zawiesinę lub rozmaz komórkowy), szczotkowanie, osadu z komórek z wysięku opłucnowego lub próbki z płukania</li> <li>o Nie dopuszczono pobierania tkanki nowotworowej z przerzutów do kości, które zostały odwapniane</li> <li>o W przypadku próbek z biopsji gruboigłowej, preferowane jest dostarczenie do oceny <math>\geq 3</math> rdzeni zatopionych w pojedynczym bloku parafinowym</li> <li>o W przypadku pacjentów, u których początkowa archiwalna próbka tkanki guza jest negatywna w kierunku ekspresji PD-L1, może być przeprowadzona biopsja świeżej tkanki do badania ekspresji PD-L1 podczas skryningu. Pozytywne wyniki ekspresji PD-L1 w dowolnej próbce tkanki nowotworowej zostaną ocenione jako kryterium kwalifikacyjne</li> </ul> </li> <li>• Choroba mierzalna wg RECIST 1.1 (wcześniejsze zmiany poddane radioterapii można uznać za mierzalną chorobę tylko wtedy, gdy progresja choroby została jednoznacznie udokumentowana w tym miejscu od czasu radioterapii i zmiana ta nie jest jedynym miejscem mierzalnej choroby)</li> </ul>
Kryteria wiekowe i związane ze stanem pacjenta	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek <math>\geq 18</math> lat</li> <li>• ECOG 0-1</li> </ul>
Kryteria związane z wcześniejszym leczeniem	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak wcześniejszego leczenia niepłaskonabłonkowego lub płaskonabłonkowego NDRP w stadium IV</li> <li>• Pacjenci, którzy otrzymywali wcześniej neoadiuwantową lub adiuwantową chemioterapię, radioterapię lub chemioradioterapię z intencją wyleczenia choroby bez przerzutów, musieli mieć co najmniej 6-miesięczny okres wolny od ostatniej chemioterapii, radioterapii czy cyklu chemioradioterapii do randomizacji</li> <li>• Pacjenci z leczeniem przerzutów do OUN w wywiadzie byli włączani po spełnieniu wszystkich poniższych warunków: <ul style="list-style-type: none"> <li>o Dopuszczono przerzuty nadnamiotowe (<i>supratentorial</i>) i do mózdku- brak przerzutów do śródmózgowia, mostu, istoty rdzennej oraz rdzenia kręgowego</li> <li>o Brak obecnej konieczności stosowania kortykosteroidów w leczeniu chorób OUN</li> <li>o Brak radioterapii stereotaktycznej w ciągu 7 dni lub radioterapii całego mózgu w ciągu 14 dni przed randomizacją</li> <li>o Brak dowodów przejściowej progresji między zakończeniem terapii ukierunkowanej na OUN, a badaniami radiologicznymi podczas skryningu</li> <li>– Pacjenci z nowymi bezobjawowymi przerzutami do OUN wykrytymi podczas skryningu musieli się poddać radioterapii i/lub operacji przerzutów do OUN. Po tym leczeniu pacjenci mogą kwalifikować się do badania bez konieczności wykonania dodatkowego skanu mózgu przed randomizacją, jeżeli wszystkie inne kryteria są spełnione</li> </ul> </li> </ul>

Kategoria	Kryteria selekcji
Inne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Właściwe funkcjonowanie narządów oraz odpowiednie wartości parametrów hematologicznych, określone za pomocą badań laboratoryjnych wykonanych w ciągu 14 dni przed randomizacją: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ANC <math>\geq</math> 1500 komórek/<math>\mu</math>l bez stosowania czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów</li> <li>○ Liczba limfocytów <math>\geq</math> 500 komórek/<math>\mu</math>l</li> <li>○ Liczba płytek krwi <math>\geq</math> 100 000 komórek/<math>\mu</math>l</li> <li>○ Hemoglobina <math>\geq</math> 9,0 g/dl (w celu spełnienia tego kryterium pacjenci mogli zostać poddani transfuzji)</li> <li>○ INR lub aPTT <math>\leq</math> 1,5 x GGN <ul style="list-style-type: none"> <li>– Dotyczy tylko pacjentów, którzy nie otrzymują terapeutycznego leczenia antykoagulacyjnego, pacjenci otrzymujący taką terapię muszą osiągnąć wynik INR lub aPTT w granicach wartości terapeutycznych przez <math>\geq</math> 1 tydzień przed randomizacją</li> </ul> </li> <li>○ AST, ALT i fosfataza alkaliczna <math>\leq</math> 2,5x GGN z następującymi wyjątkami: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Pacjenci z udokumentowanymi przerzutami do wątroby: AST i/lub ALT <math>\leq</math> 5xGGN</li> <li>– Pacjenci z udokumentowanymi przerzutami do wątroby lub kości: fosfataza alkaliczna <math>\leq</math> 5 <math>\leq</math> GGN</li> </ul> </li> <li>○ Stężenie bilirubiny w surowicy krwi <math>\leq</math> 1,5xGGN <ul style="list-style-type: none"> <li>– Dopuszczono udział pacjentów z rozpoznaną chorobą Gilberta, u których stężenie bilirubiny w surowicy krwi wynosiło <math>\leq</math> 3xGGN</li> </ul> </li> <li>○ CrCl <math>\geq</math> 45ml/min lub w przypadku stosowania cisplatyny CrCl <math>\geq</math> 60ml/min</li> </ul> </li> <li>• W przypadku kobiet w wieku rozrodczym i mężczyzn mających partnerki w wieku rozrodczym: zgoda na stosowanie podczas trwania badania powszechnie uznanych form antykoncepcji, które skutkują niskim odsetkiem niepowodzeń <math>\leq</math> 1% rocznie przy konsekwentnym i prawidłowym stosowaniu <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Kobiety powinny kontynuować stosowanie powszechnie uznanych metod antykoncepcji przez 5 miesięcy po ostatniej dawce ATEZO oraz przez 6 miesięcy po ostatniej dawce cisplatyny; w tym samym okresie kobiety nie mogą oddawać komórek jajowych</li> <li>○ Mężczyźni leczeni chemioterapią (cisplatyna lub karboplatyna z pemetreksedem lub gemcytabiną) powinni kontynuować stosowanie antykoncepcji przez 6 miesięcy po ostatniej dawce chemioterapii</li> <li>○ Mężczyźni muszą powstrzymać się od oddawania nasienia przez 6 miesięcy po ostatniej dawce chemioterapii</li> </ul> </li> <li>• Kobiety przed menopauzą (<math>\geq</math> 12 miesięcy braku miesiączki niewywołanym leczeniem) lub, które nie zostały poddane chirurgicznej sterylizacji, muszą uzyskać ujemny wynik testu ciążowego z surowicy krwi 14 dni przed rozpoczęciem badania</li> </ul>
Kryteria związane z nowotworem podstawowym	<p style="text-align: center;"><b>Kryteria wykluczenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wykluczono pacjentów z rozpoznaną mutacją genu <i>EGFR</i> lub rearanżacją <i>ALK</i><sup>^</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ U pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP o nieznanym statusie dotyczącym mutacji genu <i>EGFR</i> lub rearanżacji <i>ALK</i> wymagane jest testowanie w trakcie trwania preskryningu/skryningu, natomiast pacjenci z płaskonabłonkowym NDRP o nieznanym statusie dotyczącym mutacji genu <i>EGFR</i> lub rearanżacji <i>ALK</i> nie muszą być testowani w trakcie wymienionych okresów</li> <li>○ Status mutacji genu <i>EGFR</i> lub rearanżacji <i>ALK</i> może być oceniony lokalnie lub w centralnym laboratorium, przy czym w centralnej ocenie wymagana jest dodatkowa tkanka</li> </ul> </li> <li>• Aktywne lub nieleczone przerzuty do OUN zdiagnozowane przy użyciu TK lub rezonansu magnetycznego podczas skryningu i wcześniejszych ocen radiologicznych</li> <li>• Niekontrolowany ból związany z guzem: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pacjenci wymagający leczenia przeciwbólowego muszą mieć stały jego schemat w momencie rozpoczęcia badania</li> </ul> </li> </ul>

Kategoria	Kryteria selekcji
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zmiany objawowe podatne na paliatywną radioterapię (np. przerzuty do kości lub przerzuty powodujące ucisk nerwów) należy leczyć przed randomizacją. Pacjenci powinni zostać wyleczeni z AEs związanych z radioterapią. Nie jest wymagany minimalny okres rekonwalescencji</li> <li>○ Bezobjawowe zmiany przerzutowe, których dalszy wzrost prawdopodobnie spowodowałby czynnościowe deficyty lub nieuleczalny ból (np. przerzuty nadtwardówkowe, które nie są obecnie powiązane z uciskiem rdzenia kręgowego, należy rozważyć w terapii lokalno-regionalnej (z ang. <i>loco-regional</i>), jeżeli jest właściwa przed włączeniem do badania</li> </ul>
Kryteria związane z chorobami	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Ucisk rdzenia kręgowego leczony niewyleczony definitywnie za pomocą operacji i/lub radioterapii lub wcześniej zdiagnozowany i leczony ucisk rdzenia kręgowego bez dowodów na to, że choroba była klinicznie stabilna w ciągu <math>\geq 2</math> tygodni przed randomizacją</li> <li>● Karcynomatoza opon miękkich (z ang. <i>Leptomeningeal disease</i>)</li> <li>● Niekontrolowany wysięk opłucnowy, wysięk osierdziowy lub wodobrzusze wymagające wielokrotnych zabiegów drenażu (raz w miesiącu lub częściej) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Dopuszczono pacjentów z założonymi cewnikami (np. PleurX®)</li> </ul> </li> <li>● Niekontrolowana lub objawowa hiperkalcemia (<math>&gt; 1,5</math> mmol/l zjonizowanego wapnia lub stężenie wapnia <math>&gt; 12</math> mg/dl lub skorygowane stężenie wapnia w surowicy <math>&gt; \text{GGN}</math>) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pacjenci otrzymujący denosumab przed randomizacją muszą być zdolni do zaprzestania jego stosowania i jego zmiany na bisfosforan w trakcie trwania badania</li> </ul> </li> <li>● Nowotwory złośliwe inne niż NDRP w okresie 5 lat przed randomizacją, z wyjątkiem osób o znikomym ryzyku przerzutów lub zgonu (np. 5-letnie OS <math>&gt; 90\%</math>) leczone z intencją wyleczenia (takie jak właściwie leczony rak szyjki macicy in situ, podstawnomórkowy i płaskonabłonkowy rak skóry czy zlokalizowany rak prostaty czy rak przewodowy in situ, leczone chirurgicznie z intencją wyleczenia)</li> <li>● Ciężkie reakcje alergiczne, anafilaktyczne lub inne reakcje nadwrażliwości na chimeryczne lub humanizowane przeciwciała lub białka infuzyjne w wywiadzie</li> <li>● Nadwrażliwość na biofarmaceutyki wytwarzane w komórkach jajnika chomika chińskiego lub dowolny składnik atezolizumabu</li> <li>● Choroba autoimmunologiczna w wywiadzie, w tym: miastenia, zapalenie mięśni, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, układowy toczeń rumieniowaty, reumatoidalne zapalenie stawów, choroba zapalna jelit, zakrzepica naczyń związana z zespołem antyfosfolipidowym, ziarniniak Wegenera, zespół Sjögrena, zespół Guillaina-Barrégo, stwardnienie rozsiane, zapalenie naczyń lub kłębuszkowe zapalenie nerek <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Dopuszczono pacjentów z następującymi schorzeniami w wywiadzie: autoimmunologiczną niedoczynnością tarczycy poddanych terapii zastępczej hormonami tarczycy, kontrolowaną cukrzycą typu I leczoną insuliną, z objawową: egzemą, łuszczycą, liszajem zwykłym, liszajem prze-wlekłym lub bielactwem dermatologicznym (np. pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów byliby wykluczeni) pod następującymi warunkami: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Wysypka musi zajmować mniej niż 10% powierzchni ciała</li> <li>– Choroba jest dobrze kontrolowana na początku leczenia i wymaga stosowania miejscowo sterydów o niskiej sile działania</li> <li>– Brak ciężkich zaostrzeń choroby podstawowej w ciągu ostatnich 12 miesięcy wymagających leczenia PUVA (z ang. <i>psoralen plus ultraviolet A radiation</i>), metotreksatem, retinoidami, środkami biologicznymi, doustnymi inhibitorami kalcyneuryny lub silnie działającymi lub doustnymi sterydami</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>● Idiopatyczne zwłóknienie płuc, organizujące się zapalenie płuc (z ang. <i>organizing</i>) (np. zarostowe zapalenie oskrzelików), polekowe zapalenie płuc, idiopatyczne zapalenie płuc w wywiadzie lub dowody na aktywne zapalenie płuc w skryningowym badaniu TK klatki piersiowej – dopuszczono popromienne zapalenie płuc w polu napromienienia (zwłóknienie)</li> <li>● Dodatni wynik testu w kierunku zakażenia wirusem HIV</li> </ul>

Kategoria	Kryteria selekcji
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu B (przewlekłe lub ostre – zdefiniowane jako dodatni wynik zapalenia wątroby typu B antygenu powierzchniowego HBsAg podczas skryningu) lub zapalenie wątroby typu C <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Dopuszczono pacjentów z przebyłym zapaleniem wątroby typu B lub przebyłym zakażeniem HBV (zdefiniowanym jako obecność przeciwciała przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B (HBc Ab) i brak (HBsAg) – u tych pacjentów należy wykonać test DNA HBV przed randomizacją</li> <li>○ Dopuszczono pacjentów z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C (HCV) pod warunkiem, że polimeraza reakcji łańcuchowych jest ujemna dla HCV RNA</li> </ul> </li> <li>• Aktywna gruźlica</li> <li>• Ciężkie zakażenia w ciągu 4 tygodni przed randomizacją, w tym m.in. hospitalizacja z powodu powikłań wynikających z zakażeń, bakteriemii lub ciężkiego zapalenia płuc</li> <li>• Istotna choroba sercowo-naczyniowa, taka jak choroba serca <math>\geq</math> II klasy wg NYHA, zawał mięśnia sercowego lub udar naczyniowy mózgu w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją, niestabilna arytmia lub niestabilna dusznica piersiowa <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pacjenci z rozpoznaną chorobą wieńcową, zastoinową niewydolnością serca niespełniającą powyższych kryteriów lub pacjenci z frakcją wyrzutową lewej komory serca <math>&lt;</math> 50%, która musiała być kontrolowana stabilnym schematem leczenia zoptymalizowanym przez lekarza prowadzącego, a w razie potrzeby skonsultowanym z kardiologiem</li> </ul> </li> <li>• Wszelkie inne choroby, zaburzenia metaboliczne, wyniki badań fizykalnych lub laboratoryjnych dające uzasadnione podejrzenie choroby lub stanu, w którym przeciwskazane jest stosowanie badanego leku lub który może wpłynąć na interpretację wyników lub narażać pacjenta na wysokie ryzyko powikłań leczenia</li> <li>• Pacjenci z chorobami lub stanami, które zakłócają zdolność rozumienia, przestrzegania i wypełniania procedur zastosowanych w badaniu</li> </ul>
Kryteria związane z wcześniejszym leczeniem	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Każda zatwierdzona terapia przeciwnowotworowa, w tym terapia hormonalna w ciągu 3 tygodni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu</li> <li>• Leczenie jakimkolwiek innym badanym lekiem lub udział w innym badaniu klinicznym z zamiarem terapeutycznym w ciągu 28 dni przed randomizacją</li> <li>• Stosowanie terapeutycznych doustnych lub dożylnych antybiotyków w ciągu 2 tygodni przed randomizacją <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Dopuszczono pacjentów otrzymujących profilaktyczną antybiotykoterapię (np. w profilaktyce zakażenia dróg moczowych lub w celu zapobiegania zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc)</li> </ul> </li> <li>• Szczepienie żywą, atenuowaną szczepionką w ciągu 4 tygodni przed randomizacją lub przewidywanie, że taka szczepionka będzie wymagana podczas badania</li> <li>• Duży zabieg chirurgiczny, inny niż w celach diagnostycznych, w ciągu 28 dni przed randomizacją lub przewidywanie konieczności przeprowadzenia dużego zabiegu chirurgicznego w trakcie badania</li> <li>• Wcześniejszy allogeniczny przeszczep szpiku kostnego lub przeszczep narządu litego</li> <li>• Wcześniejsze leczenie agonistami CD137 lub lekami blokującymi punkty kontrolne układu odpornościowego czy przeciwciałami terapeutycznymi anty PD-1 i anty-PD-L1 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pacjenci, którzy otrzymywali wcześniej terapię antycytotoksycznym antygenem związanym z limfocytami T4 (CTLA-4) mogą zostać włączeni, pod warunkiem spełnienia następujących wymagań: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Ostatnia dawka musiała być podana <math>\geq</math> 6 tygodni przed randomizacją</li> <li>– Brak poważnych zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym związanych z anty-CTLA-4 (stopień 3 i 4 wg CTCAE)</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Leczenie ogólnoustrojowymi środkami immunostymulującymi (w tym: interferony lub interleukina-2) w ciągu 4 tygodni lub 5 okresów półtrwania leku (którekolwiek trwało dłużej) przed randomizacją</li> </ul>

Kategoria	Kryteria selekcji
	<ul style="list-style-type: none"> <li>o Dopuszczono wcześniejsze leczenie szczepionkami przeciwnowotworowymi</li> <li>• Leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami lub innymi lekami immunosupresyjnymi (w tym: kortykosteroidami, cyklofosfamidem, azatiopryną, metotreksatem, talidomidem i anty-TNF) w ciągu 2 tygodni przed randomizacją               <ul style="list-style-type: none"> <li>o Dopuszczono pacjentów, którzy otrzymali doraźną, małą dawkę (<math>\leq 10</math> mg prednizonu lub jego odpowiednika) lub ogólnoustrojowe leczenie immunosupresyjne</li> <li>o Dozwolone jest stosowanie kortykosteroidów (<math>\leq 10</math> mg prednizonu lub jego odpowiednika) w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc, mineralokortykosteroidów (np. fludrokortyzonu) u pacjentów z niedociśnieniem ortostatycznym oraz niskich dawek suplementacji kortykosteroidów w przypadku niewydolności kory nadnerczy</li> </ul> </li> </ul>
Inne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciąża, karmienie piersią lub zamiar zajścia w ciążę podczas badania</li> <li>• Reakcje alergiczne na cisplatynę, karboplatinę lub inne związki zawierające platynę</li> <li>• Pacjenci z upośledzeniem słuchu (cisplatyna)</li> <li>• Neuropatia obwodowa stopnia <math>\geq 2</math> wg kryteriów NCI CTCAE wersja 4.0. (cisplatyna)</li> <li>• Klirens kreatyniny <math>\leq 60</math> ml/min (cisplatyna)</li> <li>• Pacjenci nie mogący przerwać leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (pemetreksed)</li> <li>• Nadwrażliwość na gemcytabinę w wywiadzie</li> <li>• Radioterapia w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem terapii gemcytabiną</li> </ul>

<sup>^</sup> wstępnie włączano takich pacjentów, ale musieli być oni poddani wcześniejszemu leczeniu celowanemu, jednak po zmianie protokołu zdecydowano wykluczyć takich 18 chorych z analizy.

## 5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej zebrano dane dotyczące wyjściowej charakterystyki chorych uczestniczących w badaniu *IMpower110* – zarówno dla populacji mITT, jak i chorych z wysoką ekspresją PD-L1 według testu SP142. Badacze wskazali, że wyjściowe charakterystyki między wyróżnionymi grupami w populacji mITT były dobrze zbalansowane. Łącznie w populacji ITT badania uwzględniono 554 chorych (277 w grupie ATEZO i 277 w grupie kontrolnej), a w populacji z wysoką ekspresją PD-L1, ocenioną za pomocą testu SP142 ( $\geq 50\%$  komórek nowotworowych, lub  $\geq 10\%$  na komórek immunologicznych naciekających guz): 205 pacjentów (107 w grupie ATEZO i 98 w grupie kontrolnej), natomiast testem 22C3 ( $\geq 50\%$  komórek nowotworowych): 260 (134 w grupie ATEZO i 126 w grupie kontrolnej) oraz 293 (150 w grupie ATEZO i 143 w grupie kontrolnej).

Ponieważ jako główne wyniki traktowano rezultaty z podgrupy chorych z wysoką ekspresją PD-L1 (SP142), to charakterystyka tych pacjentów została opisana poniżej. Ich mediana wieku wynosiła w grupie ATEZO 63, a w grupie CHT 66 lat. Większość stanowili mężczyźni (69,8%) oraz pacjenci rasy białej ( $\geq 81,3\%$  w zależności od grupy) oraz chorzy pochodzący z Europy ( $\geq 71,0\%$ ). Przeważnie pacjenci charakteryzowali się 1 stopniem sprawności wg ECOG (64%). Około 2/3 pacjentów wcześniej paliła papierosy.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

W momencie diagnozy w badanej populacji przeważał niepłaskonabłonkowy NDRP (75,6%). Podobne wnioskowanie dotyczy także chorych z populacji mITT.

Tabela 11. Charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentów badania *IMpower110*.

Kryterium	Populacja mITT		Wysoka ekspresja PD-L1 (SP142)	
	ATEZO, N = 277	CHT, N = 277	ATEZO, N = 107	CHT, N = 98
Mediana wieku (Zakres) [lata]	64 (30-81)	65 (30-87)	63 (33-79)	66 (33-87)
Liczba mężczyzn (%)	196 (70,8%)	193 (69,7%)	79 (73,8%)	64 (65,3%)
<b>Kategorie wiekowe<sup>^</sup> [lata], n (%)</b>				
< 65	143 (51,6%)	134 (48,4%)	59 (55,1%)	43 (43,9%)
65-74	106 (38,3%)	117 (42,2%)	33 (30,8%)	47 (48,0%)
> 74	28 (10,1%)	26 (9,4%)	15 (14,0%)	8 (8,2%)
<b>Rasa, n (%)</b>				
Biała	227 (81,9%)	240 (86,6%)	87 (81,3%)	82 (83,7%)
Azjatycka	45 (16,2%)	30 (10,8%)	20 (18,7%)	15 (15,3%)
Czarna	2 (0,7%)	2 (0,7%)	0 (0%)	0 (0%)
Nieznana	2 (0,7%)	5 (1,8%)	0 (0%)	1 (1,0%)
Wiele ras <sup>^</sup>	1 (0,4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>Pochodzenie, n (%)</b>				
Europa	209 (75,5%)	225 (81,2%)	76 (71,0%)	77 (78,6%)
Azja Pacyficzna	44 (15,9%)	29 (10,5%)	20 (18,7%)	14 (14,3%)
Ameryka Południowa	15 (5,4%)	16 (5,8%)	6 (5,6%)	5 (5,1%)
Ameryka Północna	9 (3,2%)	7 (2,5%)	5 (4,7%)	2 (2,0%)
<b>ECOG, n (%)</b>				
0	97 (35,0%)	102 (36,8%)	35 (32,7%)	38 (38,8%)
1	180 (65,0%)	175 (63,2%)	72 (67,3%)	60 (61,2%)
<b>Status palenia, n (%)</b>				
Nigdy	37 (13,4%)	35 (12,6%)	9 (8,4%)	15 (15,3%)
Obecnie	74 (26,7%)	81 (29,2%)	20 (18,7%)	29 (29,6%)
Wcześniej	166 (59,9%)	161 (58,1%)	78 (72,9%)	54 (55,1%)
<b>Typ histologiczny w momencie diagnozy, n (%)</b>				
Niepłaskonabłonkowy	192 (69,3%)	193 (69,7%)	80 (74,8%)	75 (76,5%)
Płaskonabłonkowy	85 (30,7%)	84 (30,3%)	27 (25,2%)	23 (23,5%)

<sup>^</sup> dane z publikacji *Jassem 2021*.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozszanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Wskazać trzeba, że podgrupy chorych testowane poszczególnymi testami oceniającymi ekspresję PD-L1, a więc SP142, 22C3 i SP263 były do siebie zbliżone pod względem wyjściowych charakterystyk – dane te podsumowuje kolejna tabela. Odsetek chorych z wysoką ekspresją PD-L1 mieścił się w zależności od przeprowadzonego testu w zakresie 19,3-27,5% w grupie ATEZO i 17,7-26,2% w grupie CHT. Ponadto wykazano, że około 30% pacjentów, u których stwierdzono wysoką progresję PD-L1 przy użyciu testu SP142 wykazywała ekspresję  $\geq 50\%$  na komórkach guza także przy użyciu testu 22C3 i SP263 (odpowiednio 28,5% i 30,2%). Ostatnie dwa testy pokrywały się w swoich ocenach w 44,9%.

Tabela 12. Charakterystyki kliniczne i demograficzne pacjentów badania *IMpower110*, wyróżnione na podstawie poszczególnych testów stosowanych do oceny ekspresji PD-L1.

Kryterium	SP142 N = 554	22C3, N = 534	SP263, N = 546
Mediana wieku (Zakres [lata])	64 (30-87)	65 (30-87)	64 (30-87)
Liczba mężczyzn (%)	389 (70,2%)	372 (69,7%)	383 (70,1%)
Liczba chorych z wysoką ekspresją PD-L1 łącznie	205 (37,0%*)	260 (48,7%*)	293 (53,7%*)
Liczba chorych z wysoką ekspresją PD-L1 w grupie ATEZO	107 (19,3%*)	134 (25,1%*)	150 (27,5%*)
Liczba chorych z wysoką ekspresją PD-L1 w grupie kontrolnej	98 (17,7%*)	126 (24,0%*)	143 (26,2%*)
<b>Kategorie wiekowe [lata], n (%)</b>			
< 65	277 (50,0%)	264 (49,4%)	272 (49,8%)
65-74	223 (40,3%)	218 (40,8%)	221 (40,5%)
> 74	52 (9,4%)	50 (9,4%)	51 (9,3%)
$\geq 85$	2 (0,4%)	2 (0,4%)	2 (0,4%)
<b>Rasa, n (%)</b>			
Biała	467 (84,3%)	452 (84,6%)	463 (84,8%)
Azjatycka	75 (13,5%)	70 (13,1%)	71 (13,0%)
Czarna	4 (0,7%)	4 (0,7%)	4 (0,7%)
Nieznana	7 (1,3%)	7 (1,3%)	7 (1,3%)
Wiele ras	1 (0,2%)	1 (0,2%)	1 (0,2%)
<b>ECOG, n (%)</b>			
0	199 (35,9%)	193 (36,1%)	198 (36,3%)
1	355 (64,1%)	341 (63,9%)	348 (63,7%)
<b>Status palenia, n (%)</b>			

Kryterium	SP142 N = 554	22C3, N = 534	SP263, N = 546
Nigdy	72 (13,0%) <sup>1</sup>	69 (12,9%)	70 (12,8%)
Obecnie	55 (28,0%)	149 (27,9%)	154 (28,2%)
Wcześniej	327 (59,0%)	316 (59,2%)	322 (59,0%)
<b>Typ histologiczny w momencie diagnozy, n (%)</b>			
Niepłaskonabłonkowy	385 (69,5%)	373 (69,9%)	379 (69,4%)
Płaskonabłonkowy	169 (30,5%)	161 (30,1%)	167 (30,6%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

### 5.2.3 Zgodność populacji badania *IMpower110* z proponowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzna

W niniejszym rozdziale przeprowadzono ocenę zgodności populacji badania *IMpower110* z populacją określoną w projekcie proponowanego programu lekowego. Ich główne kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów zaprezentowano szczegółowo w tabeli poniżej.

Zarówno do PL, jak i w analizowanej próbie włączani są pacjenci z rozpoznaniem histologicznym lub cytologicznym niepłaskonabłonkowym lub płaskonabłonkowym NDRP w stadium IV. W obu przypadkach choroba musi być mierzalna wg RECIST 1.1. W projekcie programu lekowego kryterium włączenia stanowi nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu. Podobnie w badaniu *IMpower110* kryterium wyłączenia stanowiły aktywne lub nieleczone przerzuty do OUN, a do próby byli włączani pacjenci z leczeniem przerzutów do OUN w wywiadzie, którzy musieli spełnić określone warunki, w tym braku obecnej konieczności stosowania kortykosteroidów w leczeniu chorób OUN oraz dowodów przejściowej progresji między zakończeniem terapii ukierunkowanej na OUN, a badaniami radiologicznymi podczas skryningu. Jedyne różnice między programem lekowym, a analizowaną próbą dotyczą wymaganej ekspresji PD-L1 – w PL wymagane jest, by wynosiła ona  $\geq 50\%$  na komórkach nowotworowych, natomiast w badaniu włączano pacjentów z ekspresją  $\geq 1\%$  na komórkach guza lub  $\geq 1\%$  na komórkach immunologicznych naciekających guz. Niemniej jednak w badaniu wyróżniono podgrupę chorych z wysoką ekspresją PD-L1 (definiowaną jako TC  $\geq 50\%$  lub IC  $\geq 10\%$  i którzy stanowili 37% populacji mITT badania), którą wyodrębniono przy użyciu testu SP142, a także 2 podgrupy pacjentów tylko z ekspresją PD-L1 na  $\geq 50\%$  komórkach guza (wyróżnione za pomocą testów 22C3



i SP263 – stanowili odpowiednio 49% i 54% analizowanych tymi testami populacji), w których odnaleziono dane dla oceny skuteczności klinicznej (w analizie OS i PFS dla wszystkich trzech podgrup, a w ocenie ORR, DOR i jakości życia tylko dla pierwszej wspomnianej podgrupy). Poza tym w PL wykluczani są pacjenci z mutacją w genie *EGFR* oraz rearanżacją genów *ALK* i *ROS1* w przypadku raka gruczołowego, wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS, natomiast w próbie wykluczano chorych z rozpoznaną mutacją genu *EGFR* lub rearanżacją *ALK*. Zaznaczyć przy tym trzeba, że w początkowej wersji protokołu uwzględniano chorych z mutacją w genie *EGFR* oraz rearanżacją genów *ALK*, ale zostali oni wykluczeni z analizy skuteczności, niemniej jednak są uwzględnieni w ocenie bezpieczeństwa (18 chorych).

Analizując stan pacjenta, przyjęte kryteria w PL i próbie *IMpower110* wskazują, że musiała u niego występować sprawność 0-1 wg skali Zubroda-WHO lub ECOG. W obu przypadkach czynność układu krwiotwórczego, nerek i wątroby, określona poszczególnymi parametrami laboratoryjnymi, musiała umożliwiać leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego – wskazać trzeba, że wartości graniczne niektórych parametrów laboratoryjnych, jak i poszczególne z nich wskazane do przeanalizowania, różniły się między PL, a próbą: stężenie AST i ALT w PL ma być  $\leq 5 \times$  GGN, a w badaniu  $\leq 2,5 \times$  GGN; w PL wymagano oceny zasadowej fosfatazy i kreatyniny, o czym nie wspominają kryteria badania *IMpower110*. Zarówno w proponowanym programie lekowym, jak i analizowanej próbie wykluczono współwystępowanie chorób o istotnym klinicznie znaczeniu bez możliwości ich kontroli za pomocą właściwego leczenia, z tym, że w badaniu sprecyzowano konkretniej poszczególne jednostki chorobowe. Oprócz tego w programie lekowym wykluczono współwystępowanie innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym, natomiast w badaniu *IMpower110* nie włączano pacjentów z innymi nowotworami złośliwymi niż NDRP w okresie 5 lat przed randomizacją, z wyjątkiem osób o znikomym ryzyku przerzutów lub zgonu (np. 5-letnie OS  $> 90\%$ ) leczone z intencją wyleczenia (takie jak właściwie leczony rak szyjki macicy in situ, podstawnokomórkowy i płaskonabłonkowy rak skóry czy zlokalizowany rak prostaty czy rak przewodowy in situ, leczone chirurgicznie z intencją wyleczenia).

W przypadku wcześniejszego leczenia tak w PL, jak i w badaniu *IMpower110* zabronione było stosowanie wcześniejszego leczenia niepłaskonabłonkowego lub płaskonabłonkowego NDRP w stadium IV, czyli w stadium uogólnienia (obecność przerzutów). W obu zestawach kryteriów za leczenie systemowe nie

uznawano terapii uzupełniającej pooperacyjnej oraz chemioterapii stosowanej podczas skojarzonej radiochemioterapii w stadium miejscowego zaawansowania, a w badaniu *IMpower110* sprecyzowano, że pacjenci, którzy otrzymywali wcześniej neoadiuwantową lub adiuwantową chemioterapię, radioterapię lub chemioradioterapię z intencją wyleczenia choroby bez przerzutów, musieli mieć co najmniej 6-miesięczny okres wolny od ostatniej chemioterapii, radioterapii czy cyklu chemioradioterapii do randomizacji. Ponadto w programie lekowym sprecyzowano, że nie dopuszczalne jest jednoczesne stosowanie leków ukierunkowanych molekularnie, natomiast w badaniu wskazano, że z udziału w nim dyskwalifikowała pacjentów każda zatwierdzona terapia przeciwnowotworowa, w tym terapia hormonalna w ciągu 3 tygodni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu oraz leczenie jakimkolwiek innym badanym lekiem lub udział w innym badaniu klinicznym z zamiarem terapeutycznym w ciągu 28 dni przed randomizacją.

Tabela 13. Zestawienie kryteriów włączenia pacjentów do proponowanego programu lekowego z kryteriami włączenia do badania *IMpower110* (ocena wiarygodności zewnętrznej).

Kryterium	Kryteria w proponowanym programie lekowym	<i>IMpower110</i>	Komentarz
Jednostka chorobowa	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne NDRP (rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy) <ul style="list-style-type: none"> <li>Zaawansowanie kliniczne w stopniu IV</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony niepłaskonabłonkowy lub płaskonabłonkowy NDRP w stadium IV (zgodnie z <i>Union Internationale contre le Cancer/American Joint Committee on Cancer staging system</i>)</li> </ul>	<b>KRYTERIA ZGODNE</b>
Status EGFR oraz ALK	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wykluczenie mutacji w genie <i>EGFR</i> oraz rearanżacji genów <i>ALK</i> i <i>ROS1</i> w przypadku raka gruczołowego, wielkomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wykluczono pacjentów z rozpoznaną mutacją genu <i>EGFR</i> lub rearanżacją <i>ALK</i></li> <li>Wstępnie włączano takich pacjentów, ale musieli być oni poddani wcześniejszemu leczeniu celowanemu, jednak po zmianie protokołu zdecydowano wykluczyć takich chorych z analizy skuteczności (n = 18), niemniej jednak są uwzględnieni w ocenie bezpieczeństwa.</li> </ul>	<b>KRYTERIA ZGODNE</b>
Ekspresja PD-L1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 <math>\geq</math> 50% potwierdzony zwalidowanym testem</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ekspresja PD-L1 w guzie (TC1/2/3 lub IC1/2/3 odpowiadająca <math>\geq</math> 1% ekspresji na komórkach guza i <math>\geq</math> 1% na komórkach immunologicznych naciekających guz), określona za pomocą IHC przez laboratorium centralne na wcześniej pozyskanej archiwalnej tkance nowotworowej lub tkance pobranej podczas skryningu</li> <li>Ekspresję oceniono głównie testem SP142, ale przedstawiono również wyniki skuteczności klinicznej według oceny testami 22C3 oraz SP263</li> <li>Przedstawiono wyniki wśród chorych z wysoką ekspresją PD-L1: a) <math>\geq</math> 50% komórek nowotworowych, lub <math>\geq</math> 10% na komórkach immunologicznych naciekających guz oraz b) <math>\geq</math> 50% komórek nowotworowych</li> </ul>	<b>KRYTERIA W WIĘKSZOŚCI ZGODNE</b> W PL wymagana jest wysoka ekspresja PD-L1, definiowana jako $\geq$ 50% na komórkach nowotworowych, natomiast w badaniu włączano pacjentów z ekspresją $\geq$ 1% na komórkach guza lub $\geq$ 1% na komórkach immunologicznych naciekających guz. Niemniej jednak w badaniu wyróżniono podgrupę chorych z wysoką ekspresją PD-L1 przy użyciu testu SP142 (definiowaną jako TC $\geq$ 50% lub IC $\geq$ 10%), która stanowiła 37% populacji mITT, a także 2 podgrupy pacjen-

TECENTRIQ® (atezolizumab) | w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Kryterium	Kryteria w proponowanym programie lekowym	IMpower110	Komentarz
			tów z ekspresją PD-L1 na $\geq 50\%$ komórkach guza (wyróżnione za pomocą testów 22C3 i SP263 – stanowiły odpowiednio 49% i 54% populacji poddanej badaniu tymi testami), w których odnaleziono dane dla oceny skuteczności klinicznej (w analizie OS i PFS dla wszystkich trzech podgrup, a w ocenie ORR, DOR i jakości życia dla pierwszej wspomnianej podgrupy).
Mierzalność choroby	<ul style="list-style-type: none"> <li>Obecność zmian możliwych do oceny w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Choroba mierzalna wg RECIST 1.1 (wcześniejsze zmiany poddane radioterapii można uznać za mierzalną chorobę tylko wtedy, gdy progresja choroby została jednoznacznie udokumentowana w tym miejscu od czasu radioterapii i zmiana ta nie jest jedynym miejscem mierzalnej choroby)</li> </ul>	<b>KRYTERIA ZGODNE</b>
Przerzuty do OUN	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radio-terapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci po leczeniu przerzutów do OUN w wywiadzie byli włączani po spełnieniu wszystkich poniższych warunków: <ul style="list-style-type: none"> <li>Dopuszczono przerzuty nadnamiotowe (supratentorial) i do mózdku- brak przerzutów do śródmózgowia, mostu, istoty rdzennej oraz rdzenia kręgowego</li> <li>Brak obecnej konieczności stosowania kortykosteroidów w leczeniu chorób OUN</li> <li>Brak radioterapii stereotaktycznej w ciągu 7 dni lub radioterapii całego mózgu w ciągu 14 dni przed randomizacją</li> <li>Brak dowodów przejściowej progresji między zakończeniem terapii ukierunkowanej na OUN, a badaniami radiologicznymi podczas skryningu</li> </ul> </li> </ul>	<b>KRYTERIA ZGODNE</b>

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Kryterium	Kryteria w proponowanym programie lekowym	IMpower110	Komentarz
		<ul style="list-style-type: none"> <li>o Pacjenci z nowymi bezobjawowymi przerzutami do OUN wykrytymi podczas skryningu musieli się poddać radioterapii i/lub operacji przerzutów do OUN. Po tym leczeniu pacjenci mogą kwalifikować się do badania bez konieczności wykonania dodatkowego skanu mózgu przed randomizacją, jeżeli wszystkie inne kryteria są spełnione</li> <li>▪ Kryterium wykluczenia stanowiły aktywne lub nieleczone przerzuty do OUN zdiagnozowane przy użyciu TK lub rezonansu magnetycznego podczas skryningu i wcześniejszych ocen radiologicznych</li> </ul>	
Wcześniejsze leczenie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Niestosowanie wcześniejszego farmakologicznego leczenia systemowego niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia (obecność przerzutów); za leczenie systemowe nie uznaje się leczenia uzupełniającego pooperacyjnego oraz chemioterapii stosowanej podczas skojarzonej radiochemioterapii w stadium miejscowego zaawansowania</li> <li>▪ Wykluczenie jednoczesnego stosowania leków ukierunkowanych molekularnie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Brak wcześniejszego leczenia niepłaskonabłonkowego lub płaskonabłonkowego NDRP w stadium IV</li> <li>▪ Pacjenci, którzy otrzymywali wcześniej neoadiuwantową lub adiuwantową chemioterapię, radioterapię lub chemioradioterapię z intencją wyleczenia choroby bez przerzutów, musieli mieć co najmniej 6-miesięczny okres wolny od ostatniej chemioterapii, radioterapii czy cyklu chemioradioterapii do randomizacji</li> </ul>	<b>KRYTERIA ZGODNE</b>
Dodatkowe, istotne kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wiek powyżej 18. roku życia</li> <li>▪ Sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wiek <math>\geq</math> 18 lat</li> <li>▪ Stopień sprawności 0 lub 1 w skali ECOG</li> </ul>	<b>KRYTERIA ZGODNE</b>

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

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

Chorzy w badaniu *IMpower110* zostali przydzieleni do grupy otrzymujących atezolizumab (ATEZO), podawany dożylnie w dawce 1200 mg raz na trzy tygodnie i grupy, która dostawała chemioterapię opartą na związkach platyny, 4 lub 6 cykli raz na trzy tygodnie. W przypadku pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP CHT obejmowała cisplatynę podawaną dożylnie w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> p.c. lub karboplatynę podawaną dożylnie (AUC = 6) + pemetreksed podawany dożylnie w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> p.c. Natomiast chorzy z płaskonabłonkowym NDRP byli leczeni cisplatyną podawaną dożylnie w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> p.c. + gemcytabiną podawaną dożylnie w dawce 1250 mg/m<sup>2</sup> p.c. lub karboplatyną podawaną dożylnie (AUC = 5) + gemcytabiną podawaną dożylnie w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> p.c. Zmiany dawkowania ATEZO nie były dozwolone, ale pacjenci mogli czasowo przerwać leczenie ATEZO do 105 dni (po takim okresie terapia ATEZO powinna zostać zakończona). W badaniu dopuszczono natomiast redukcję dawek poszczególnych składowych chemioterapii w zależności o rodzaju i stopnia poszczególnych AEs. Natomiast ich zakończenie było konieczne w sytuacji wystąpienia jakichkolwiek hematologicznych AEs i niehematologicznych AEs w 3 lub 4 stopniu po 2 wcześniejszych redukcjach dawki lub jeśli podawanie leku zostało opóźnione z powodu wystąpienia toksyczności o > 63 dni.

Pacjenci przerywali przypisane leczenie w przypadku wystąpienia jednego z poniższych:

- objawowego pogorszenia związanego z progresją choroby w ocenie badacza po uwzględnieniu badań radiograficznych, wyników biopsji i stanu klinicznego;
- wystąpienia nietolerowanej toksyczności związanej z ATEZO, w tym pojawienie się AEs o podłożu immunologicznym ocenionych przez badacza jako niedopuszczalne uwzględniając potencjalną odpowiedź pacjenta na leczenia oraz nasilenie zdarzenia;
- wystąpienia nietolerowanej toksyczności związanej ze stosowanym leczeniem;
- wystąpienie jakiegokolwiek stanu medycznego, które mogłyby zagrozić bezpieczeństwu pacjenta w przypadku kontynuacji analizowanej terapii;
- zastosowania innej terapii przeciwnowotworowej nieokreślonej w protokole;
- ciąży;
- wystąpienia progresji radiograficznej według RECIST 1.1.

Wyjątek stanowili pacjenci otrzymujący ATEZO, którzy mogli kontynuować tą terapię po wystąpieniu progresji radiograficznej według RECIST 1.1 przy spełnieniu wszystkich następujących warunków:

- obecność dowodów na korzyść kliniczną w ocenie badacza;
- brak objawów podmiotowych i przedmiotowych (w tym pogorszenia wyników laboratoryjnych) wskazujących jednoznacznie na progresję choroby;
- brak spadku stanu sprawności wg ECOG, który może być związany z progresją choroby;
- brak progresji guza w anatomicznie krytycznych miejscach (np. zajęcie opon mózgowych), które nie mogą być łatwo opanowane i ustabilizowane za pomocą interwencji dozwolonych w protokole, przed kolejną dawką;
- konieczność wyrażenia przez pacjentów zgody na odroczenie innych opcji leczenia na rzecz ATEZO w momencie wstępnej progresji;
- dostępność wymaganych próbek biopsyjnych, chyba, że jest to klinicznie niewykonalne w ocenie badacza, w miejscu lokalnej lub przerzutowej progresji.

Odsetek pacjentów, którzy kontynuowali terapię ATEZO mimo wystąpienia progresji radiograficznej według RECIST 1.1, wynosił 27% (77/286 chorych w ramach populacji bezpieczeństwa). Zmiana interwencji z grupy kontrolnej na ATEZO (*cross-over*) była zabroniona.

Szczegóły dotyczące interwencji (w tym dodatkowych leków dozwolonych i zabronionych) stosowanych w badaniu *IMpower110* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniu *IMpower110* (publikacja *Herbst 2020*).

	ATEZO	CHT
Dawkowanie	<p><b>atezolizumab</b> (ATEZO), podawany dożylnie w dawce 1200 mg raz na trzy tygodnie; zmiany dawkowania ATEZO nie były dopuszczone, ale pacjenci mogli czasowo przerwać leczenie ATEZO do 105 dni (po takim okresie terapia ATEZO powinna zostać zakończona), jeśli wystąpiło u nich AE tego wymagające</p>	<p><b>chemioterapia</b> oparta na związkach platyny, 4 lub 6 cykli raz na trzy tygodnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci z niepłaskonabłonkowym NDRP CHT otrzymywali cisplatynę podawaną dożylnie w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> p.c. lub karboplatynę podawaną dożylnie (AUC = 6) + pemetreksed podawany dożylnie w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> p.c.</li> <li>• chorzy z płaskonabłonkowym NDRP byli leczeni cisplatyną podawaną dożylnie w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> p.c. + gemcytabiną podawaną dożylnie w dawce 1250 mg/m<sup>2</sup> p.c. lub karboplatyną podawaną dożylnie (AUC = 5) + gemcytabiną podawaną dożylnie w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> p.c.</li> <li>• w przypadku pemetreksedu, cisplatyny, karboplatyny i gemcytabiny, ich podawanie powinno zostać zakończone w sytuacji wystąpienia jakichkolwiek hematologicznych AEs i niehematologicznych AEs w 3 lub 4 stopniu po 2 wcześniejszych redukcjach dawki lub je-</li> </ul>

	ATEZO	CHT
		<p>śli podawanie leku zostało opóźnione z powodu wystąpienia toksyczności o &gt; 63 dni; w badaniu dopuszczono redukcję dawek wyżej wymienionych leków w zależności o rodzaju i stopnia poszczególnych AEs (z podziałem na hematologiczne i niehematologiczne)</p>
Dozwolone terapie dodatkowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• premedykacja lekami przeciwhistaminowymi dla dowolnych wlewów ATEZO po 1 cyklu</li> <li>• doustne środki antykoncepcyjne</li> <li>• zastępcza terapia hormonalna</li> <li>• profilaktyczne lub terapeutyczne leczenie przeciwzakrzepowe (takie jak niskocząsteczkowa heparyna czy warfaryna podawana w stabilnych dawkach)</li> <li>• radioterapia paliatywna (np. leczenie znanych przerzutów do kości lub objawowe łagodzenie bólu), która nie zakłóca oceny docelowego guza</li> <li>• nieaktywne szczepienie przeciw grypie</li> <li>• megestrol podawany jako środek pobudzający apetyt</li> <li>• kortykosteroidy (<math>\leq 10</math> mg doustnego prednizonu lub jego równoważnik) w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc</li> <li>• mineralokortykosteroidy (np. fludrokortyzon)</li> <li>• kortykosteroidy w małych dawkach dla pacjentów z niedośnieniem ortostatycznym lub niewydolnością kory nadnerczy</li> <li>• objawy związane z wlewem powinny być leczone paracetamolem, ibuprofenem, difenhydraminą i/lub famotydyną lub innych antagonistą receptora <math>H_2</math></li> <li>• w przypadku duszności, niedociśnienia, świszczącego oddechu, skurczu oskrzeli, tachykardii, zmniejszonego nasycenia tlenem lub zaburzeń oddechowych związanych z wlewem należy podać tlen uzupełniający lub zastosować agonistów <math>\beta_2</math>-adrenergicznych</li> </ul>	
Zabronione terapie dodatkowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• jakakolwiek równoczesna terapia przeciwnowotworowa, w tym chemioterapia, hormonoterapia, immunoterapia, radioterapia, terapia eksperymentalna i ziołowa</li> <li>• denosumab</li> <li>• każda żywa, atenuowana szczepionka w trakcie leczenia i 5 miesięcy od podania ostatniej dawki ATEZO</li> <li>• stosowanie steroidów w premedykacji pacjentów, u których wykonanie tomografii komputerowej z kontrastem jest przeciwwskazane</li> <li>• nie rekomendowane jest jednoczesne stosowanie terapii ziołowych</li> </ul>	
Terapie dodatkowe podlegające ograniczeniu u chorych stosujących ATEZO	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ogólnoustrojowe kortykosteroidy i inhibitory TNF-<math>\alpha</math> – zalecono rozważanie opcjonalnego zastosowania leków przeciwhistaminowych</li> </ul>	

W publikacji *Jassem 2021* podano też najnowsze dane na temat pacjentów, którzy po zakończeniu leczenia stosowanego w próbie rozpoczęli kolejną linię terapii przeciwnowotworowej nieobjętej protokołem badania. W populacji mITT dotyczyło to 40,4% chorych z grupy ATEZO i 58,8% pacjentów z grupy CHT, a w podgrupie pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 odpowiednio 35,5% i 54,1%. Należy także podkreślić, że w tej podgrupie immunoterapię w kolejnej linii leczenia otrzymało 34,7% chorych z grupy



kontrolnej, co może zaburzać ocenę OS. Szczegółowe dane o głównych rodzajach kolejnej terapii przeciwnowotworowej stosowanej przez uczestników próby zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Następną linią leczenia przeciwnowotworowego nieobjętego protokołem badania *IMpower110* (*Jassem 2021*).

Terapia	Populacja mITT		Wysoka ekspresja PD-L1 (SP142)	
	ATEZO, N = 277	CHT, N = 277	ATEZO, N = 107	CHT, N = 98
Co najmniej jedna linia leczenia przeciwnowotworowego nieobjętego protokołem	112 (40,4%)	163 (58,8%)	38 (35,5%)	53 (54,1%)
Immunoterapia	13 (4,7%)	95 (34,3%)	4 (3,7%)	34 (34,7%)
Chemioterapia	105 (37,9%)	88 (31,8%)	33 (30,8%)	21 (21,4%)
Terapia celowana	20 (7,2%)	18 (6,5%)	12 (11,2%)	9 (9,2%)
Nieznane, w tym inne produkty lecznicze, przeciwciała monoklonalne i leki przeciwnowotworowe	5 (1,8%)	10 (3,6%)	2 (1,9%)	4 (4,1%)

## 5.4 Skuteczność kliniczna

Główną i dodatkową ocenę skuteczności klinicznej przeprowadzono w populacji pacjentów poddanych randomizacji z ekspresją PD-L1 TC1/2/3 lub IC1/2/3, czyli odpowiadającą  $\geq 1\%$  ekspresji na komórkach guza lub  $\geq 1\%$  na komórkach immunologicznych naciekających guz, u których nie stwierdzono mutacji genu *EGFR* lub rearanżacji *ALK* – populacja mITT dla OS i PFS. W przypadku oceny ORR pacjenci musieli mieć także chorobę mierzalną w momencie włączenia, dla analizy DOR obiektywną odpowiedź na leczenie, a w ocenie jakości życia – wypełnić kwestionariusze QLQ-C30 i QLQ-LC13 oraz SILC.

W badaniu *IMpower110* zaplanowano analizy w predefiniowanych podgrupach chorych, u których nowotwór nie wykazuje mutacji *EGFR* i nie jest *ALK*-dodatnim NDRP (*EGFR/ALK* WT) i z różnymi stopniami ekspresji PD-L1 (do badania włączano chorych z ekspresją  $\geq 1\%$  na komórkach nowotworowych i  $\geq 1\%$  na komórkach immunologicznych naciekających guz w ocenie testem SP142). Do oceny ekspresji PD-L1 można używać różnych metod o nieco odmiennych charakterystykach dotyczących wydajności i zgodności pomiędzy metodami. Ogólnie testy 22C3 oraz SP263 są wysoce zgodne, podczas gdy test SP142 wykazuje mniejszą czułość w barwieniu zarówno komórek nowotworowych, jak również komórek immunologicznych naciekających guz. W praktyce testy 22C3 i SP263 oceniają ekspresję na komórkach nowotworowych, natomiast SP142 obejmuje ocenę zarówno komórek nowotworowych, jak również komórek immunologicznych naciekających guz. Wynikają stąd różne algorytmy oceny ekspresji i różne definicje wysokiej ekspresji PD-L1, w zależności od testu. W obowiązującym programie lekowym dla pembrolizumabu w monoterapii w I linii leczenia NDRP wskazano zastosowanie testów 22C3 lub SP263 i wykazanie ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych w co najmniej 50%. W badaniach dla komparatora, czyli pembrolizumabu przedstawiono wyniki w podgrupie z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$  na komórkach nowotworowych w oparciu o test 22C3. Natomiast w badaniu *IMpower110* podstawową ocenę ekspresji wykonano za pomocą testu SP142 (zgodnie z kryteriami włączenia), i w związku z tym wysoką ekspresję definiowano jako  $\geq 50\%$  na komórkach nowotworowych lub  $\geq 10\%$  na komórkach immunologicznych naciekających guz. Niemniej autorzy wykonali dodatkowo także ocenę testami 22C3 i SP263 i przedstawili wyniki w podgrupach z ekspresją  $\geq 50\%$  na komórkach nowotworowych.

Jako że populację docelową stanowią chorzy z wysoką ekspresją PD-L1, którą można oceniać różnymi testami, w analizie wyróżniono wyniki w następujących podgrupach:

- chorzy z wysoką ekspresją PD-L1 według testu SP142 (TC  $\geq$  50% lub IC  $\geq$  10%: ekspresja PD-L1  $\geq$  50% na komórkach nowotworowych [TC, z ang. *tumour cells*] lub  $\geq$  10% na komórkach immunologicznych naciekających guz [IC, z ang. *immune cells*]) – ocena OS, PFS, ORR, DOR, PROs;
- chorzy z wysoką ekspresją PD-L1 według testu 22C3 (ekspresja PD-L1 na  $\geq$  50% komórkach nowotworowych) – ocena OS i PFS;
- chorzy z wysoką ekspresją PD-L1 według testu SP263 (ekspresja PD-L1 na  $\geq$  50% komórkach nowotworowych) – ocena OS i PFS.

W badaniu wyróżniono również następujące podgrupy:

- chorzy z EGFR/ALK WT, z wysoką/umiarkowaną ekspresją PD-L1 (TC lub IC  $\geq$  5%);
- chorzy z EGFR/ALK WT, z ekspresją PD-L1 (TC lub IC  $\geq$  1%; populacja ITT).

Z uwagi, że powyższe podgrupy nie stanowią docelowej populacji niniejszego raportu, wyniki skuteczności w w/w podgrupach przedstawiono w załączniku (Tabela 90).

W poniższej tabeli zamieszczono definicje punktów końcowych, dla których dostępne są wyniki badania *IMpower110*.

Tabela 16. Punkty końcowe oceniane w badaniu *IMpower110*.

Punkt końcowy	Definicja
<b>Przeżycie całkowite (OS)</b>	<p>Definiowane jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Dane dla chorych, którzy w momencie daty odcięcia danych byli żywi były cenzorowane dla daty ostatniej dostępnej informacji o tym, że nie zmarli. Chorzy bez żadnych informacji po rozpoczęciu badania (<i>post-baseline</i>) byli cenzorowani dla daty randomizacji +1 dzień.</p> <p>Czynniki stratyfikacji uwzględnione w analizie: płeć, status ECOG, stopień ekspresji PD-L1, wyjściowa obecność przerzutów do wątroby. Ponadto wykonano również analizę nie uwzględniającą czynników stratyfikacji.</p> <p>Wyniki analizy OS wykonano dla podgrup chorych z wysoką ekspresją PD-L1 ocenianą za pomocą testów SP142, 22C3 i SP263.</p> <p>Analiza wrażliwości: analiza eksploracyjna uwzględniająca wpływ kolejnej linii immunoterapii jako leczenia nie objętego protokołem (NPT, z ang. <i>Non-Protocol-Specified</i>) na OS, korekta RPSFT (<i>rank-preserving structural failure time model</i>).</p>
<b>Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)</b>	<p>Definiowane jako czas [w miesiącach] pomiędzy datą randomizacji a datą pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu, w zależności co nastąpiło wcześniej. Progresja choroby oceniana przez badacza na podstawie kryteriów RECIST v1.1 – ocena lokalna. Chorzy bez progresji choroby i zgonu w momencie analizy byli cenzorowani w momencie ostatniej oceny guza. Chorzy bez wykonanej oceny guza po rozpoczęciu badania (<i>post-baseline</i>) byli cenzorowani dla daty randomizacji +1 dzień.</p> <p>Wykonano analizę uwzględniającą czynniki stratyfikacji wymienione powyżej (przy OS) oraz analizę nie uwzględniającą czynników stratyfikacji.</p> <p>Wyniki analizy PFS wykonano dla podgrup chorych z wysoką ekspresją PD-L1 ocenianą za pomocą testów SP142, 22C3 i SP263.</p>

Punkt końcowy	Definicja
<b>Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)</b>	<p>Definiowana jako niepotwierdzone wystąpienie całkowitej lub częściowej na leczenie (CR lub PR), w ocenie badacza na podstawie kryteriów RECIST v1.1 – ocena lokalna. Chorzy nie spełniający tych kryteriów, w tym pacjenci bez jakiegokolwiek oceny guza po rozpoczęciu badania (<i>post-baseline</i>), uznawani za nie wykazujący odpowiedzi na leczenie (<i>non-responders</i>).</p> <p>Wyniki analizy ORR wykonano dla podgrupy chorych z wysoką ekspresją PD-L1 ocenianą za pomocą testu SP142.</p>
<b>Czas trwania odpowiedzi (DOR)</b>	<p>Definiowany jako czas od daty pierwszego wystąpienia CR lub PR (w zależności co jest odnotowane jako pierwsze) do pierwszej udokumentowanej daty progresji lub zgonu, w ocenie badacza na podstawie kryteriów RECIST v1.1 – ocena lokalna. Ocena wykonywana u pacjentów ze stwierdzoną przez badacza ORR. Chorzy bez stwierdzonej progresji lub zgonu do daty odcięcia danych byli cenzorowani w momencie ostatniej oceny guza. Chorzy bez wykonanej oceny guza po rozpoczęciu badania (<i>post-baseline</i>) byli cenzorowani dla daty randomizacji +1 dzień.</p> <p>Wyniki analizy DOR wykonano dla podgrupy chorych z wysoką ekspresją PD-L1 ocenianą za pomocą testu SP142.</p>
<b>Punkty oceniane przez pacjenta (PROs)</b>	<p>Na podstawie punktów ocenianych przez pacjenta (PROs): kwestionariusza QLQ-C30 (<i>the EORTC Quality of Life Questionnaire Core 30</i>) i modułu dla raka płuca QLQ-LC13 oraz kwestionariusza SILC.</p> <p>Czas do potwierdzonego pogorszenia (TTD) przy użyciu kwestionariusza SILC w samodzielnej ocenie objawów przez pacjenta definiowane jako czas od randomizacji do pierwszego pogorszenia objawów raka płuca (kaszel, duszności, ból w klatce piersiowej, którekolwiek wystąpi jako pierwsze), dla dwóch ocen lub jednej oceny, po której w czasie do 1 tygodnia stwierdzono zgon pacjenta. Zmiana wyniku pojedynczego objawu o 0,3 punktu dla kaszlu i duszności oznacza zmianę istotną klinicznie, a dla bólu w klatce piersiowej istotna klinicznie jest zmiana o 0,5 punktu.</p> <p>Czas do potwierdzonego pogorszenia (TTD) przy użyciu kwestionariusza QLQ-LC13 w samodzielnej ocenie objawów przez pacjenta definiowane jako czas od randomizacji do zwiększenia wyniku (pogorszenie) o <math>\geq 10</math> punktów jednej z 3 podskal (ocena duszności, kaszlu, bólu w klatce piersiowej, którekolwiek wystąpi jako pierwsze) w stosunku do wartości początkowej.</p> <p>Ocena PROs wykonywana do 6 miesięcy po wystąpieniu radiograficznej progresji choroby na podstawie kryteriów RECIST v1.1 (lub utraty korzyści klinicznej u pacjentów kontynuujących atezolizumab po wystąpieniu radiograficznej PD). Chorzy, którzy zakończyli leczenie z powodu innego niż PD wg RECIST v1.1 (lub utrata korzyści klinicznej u pacjentów kontynuujących atezolizumab po wystąpieniu radiograficznej PD) kontynuują ocenę PROs wg kwestionariuszy EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 i SILC do czasu stwierdzenia takiej PD (lub utraty korzyści klinicznej j.w.), chyba że pacjent wycofał zgodę lub sponsor zakończył badanie (<i>terminated</i>), cokolwiek wystąpiło wcześniej.</p> <p>Wyniki analizy wykonano dla podgrupy chorych z wysoką ekspresją PD-L1 ocenianą za pomocą testu SP142.</p>

Wyniki analizy wstępnej (*interim*) dla okresu obserwacji o medianie 15,7 miesiący (zakres: 0-35) w grupie chorych z wysoką ekspresją PD-L1 (data odcięcia danych: 10.09.2018 r.) prezentuje publikacja *Herbst 2020*, natomiast w *Jassem 2021* przedstawiono wyniki analizy końcowej (data odcięcia: 4.02.2020 r.) – mediana okresu obserwacji u pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 wynosząca 31,3 miesiąca (zakres: 0-52). Ocena punktów raportowanych przez pacjenta (PROs) znajduje się w doniesieniu konferencyjnym *de Marinis 2020* oraz *clinicaltrials.gov*, przedstawiono wyniki oceny po 42 i 48 tygodniach (odcięcia danych 10 września 2018 r.).

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozszanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

### 5.4.1 Przeżycie całkowite (OS)

Przeżycie całkowite (OS) było głównym punktem końcowym ocenianym w badaniu *IMpower110* w populacji chorych na NDRP z ekspresją PD-L1, z wykluczeniem mutacji *EGFR* i translokacji *ALK* (*EGFR/ALK* WT). Przeżycie całkowite analizowane było hierarchicznie w populacji chorych *EGFR/ALK* WT, z wysoką ekspresją PD-L1 wg testu SP142 (TC  $\geq$  50% lub IC  $\geq$  10%), potem łącznie u chorych z wysoką lub umiarkowaną ekspresją PD-L1 (TC lub IC  $\geq$  5%), a następnie u chorych z ekspresją PD-L1 ogółem (TC lub IC  $\geq$  1%). Jeśli wyniki analizy OS były istotne we wszystkich trzech rozpatrywanych populacjach, wykonywano porównanie dla oceny przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS).

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne dane dotyczące oceny przeżycia całkowitego w badaniu *IMpower110*. Wyniki istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

Tabela 17. Przeżycie całkowite (OS); chorzy z wysoką ekspresją PD-L1; ATEZO vs CHT; badanie *IMpower110* (*Herbst 2020, Jassem 2021, EPAR 2021*).

Okres obserwacji; Źródło danych	Sposób prezentacji danych	ATEZO		CHT		HR (95% CI); p	
		N	(95% CI)	N	(95% CI)		
<b>Wysoka ekspresja PD-L1 wg testu SP142 (N = 205)</b>							
mediana 15,7 miesiący (zakres: 0-35); <i>Herbst 2020</i> ; ze stratyfikacją	n zdarzeń (%), dane z <i>EPAR 2021</i>		44 (41,1%)		57 (58,2%)	<b>0,59 (0,40; 0,89); p = 0,0106</b>	
	mediana OS [mie- siące]		20,2 (16,5; NO)		13,1 (7,4; 16,5)		
	6-mies. OS [%]		76,3% (68,2%; 84,4%)		70,1% (60,8%; 79,4%)	–	
	12-mies. OS [%]		64,9% (55,4%; 74,4%)		50,6% (40,0%; 61,3%)	–	
	24-mies. OS [%], dane z <i>EPAR 2021</i>	107		45,5%	98		–
	analiza eksplora- cyjna <sup>1</sup>			bd.		bd.	<b>0,59 (0,40; 0,89); IS</b>
	analiza eksplora- cyjna <sup>2</sup>			bd.		bd.	<b>0,61 (0,41; 0,90); IS</b>
	analiza eksplora- cyjna <sup>3</sup>			bd.		bd.	<b>0,61 (0,41; 0,91); IS</b>
mediana 31,3 miesiący (zakres 0-52); <i>Jassem 2021</i>	n zdarzeń (%), dane z <i>EPAR 2021</i>		64 (59,8%)		64 (65,3%)	0,76 (0,54; 1,09); p = 0,1338	
	mediana OS [mie- siące]; analiza koń- cowa, eksploracyjna	107		98			14,7 (7,4; 17,7)
	12-mies. OS [%], dane z <i>EPAR 2021</i>			66,1%		52,3%	–

Okres obserwacji; Źródło danych	Sposób prezentacji danych	ATEZO		CHT		HR (95% CI); p
		N	(95% CI)	N	(95% CI)	
	24-mies. OS [%], dane z <i>EPAR 2021</i>		47,1%		34,1%	–
	mediana OS [mie- siące]; analiza eks- ploracyjna, korekta RPSFT <sup>4</sup>		20,2 (17,2; 27,9)		13,0 (7,4; 17,0)	<b>0,69 (0,48; 0,99); IS</b>
<b>Wysoka ekspresja PD-L1 wg testu 22C3 (N = 260)</b>						
mediana 15,7 miesiące (zakres: 0-35); <i>Herbst 2020</i>	mediana OS [mie- siące]; bez stratyfika- cji	134	20,2	126	11,0	<b>0,60 (0,42; 0,86); IS</b>
mediana 31,3 miesiące (zakres 0-52); <i>Jassem 2021</i>	mediana OS [mie- siące]; analiza koń- cowa, eksploracyjna	134	20,6 (17,2; 27,1)	126	12,3 (9,1; 16,5)	<b>0,73 (0,54; 0,99); IS</b>
<b>Wysoka ekspresja PD-L1 wg testu SP263 (N = 293)</b>						
mediana 15,7 miesiące (zakres: 0-35); <i>Herbst 2020</i>	mediana OS [mie- siące]; bez stratyfika- cji <sup>†</sup>	150	19,5 (13,8; NO)	143	16,1 (9,8; 17,4)	0,71 (0,50; 1,00); NS
mediana 31,3 miesiące (zakres 0-52); <i>Jassem 2021</i>	mediana OS [mie- siące]; analiza koń- cowa, eksploracyjna	150	20,2 (17,2; 25,6)	143	14,7 (10,2; 17,6)	0,83 (0,62; 1,10); NS

1 analiza wrażliwości dla OS z głównej analizy (*primary analysis*), z uwzględnieniem dopasowania na pacjentów, którzy wcześniej się wycofali z badania bez stwierdzenia zgonu, HR ze stratyfikacją;

2 analiza wrażliwości dla OS na podstawie wielokrotnej imputacji danych nr 1 (*multiple imputation scenario*) – wartość parametrów wrażliwości dla ATEZO i CHT przyjęto odpowiednio 3 i 1, z uwzględnieniem dopasowania na pacjentów, którzy wcześniej się wycofali z badania bez stwierdzenia zgonu, HR ze stratyfikacją;

3 analiza wrażliwości dla OS na podstawie wielokrotnej imputacji danych nr 2 (*multiple imputation scenario*) – wartość parametrów wrażliwości dla ATEZO i CHT przyjęto odpowiednio 5 i 1, z uwzględnieniem dopasowania na pacjentów, którzy wcześniej się wycofali z badania bez stwierdzenia zgonu, HR ze stratyfikacją;

**Parametr wrażliwości** reprezentuje stosunek ryzyka specyficznego dla pacjenta w dowolnym punkcie czasowym po zakończeniu badania w porównaniu z ryzykiem dla tego samego pacjenta w tym samym czasie, jeśli pacjent pozostałby w badaniu lub zmarł;

4 analiza eksploracyjna uwzględniająca wpływ kolejnej linii immunoterapii jako leczenia nie objętego protokołem (NPT, z ang. *non-protocol therapy*), korekta RPSFT (z ang. *rank-preserving structural failure time*);

† 95% CI dla median dostępne na [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov).

### **Analiza interim (mediana okresu obserwacji 15,7 mies.)**

Wśród chorych z wysoką ekspresją PD-L1 wg testu SP142 w momencie analizy interim odnotowano 44 (41,1%) zgonów w grupie ATEZO i 57 (58,2%) w grupie CHT. Mediana OS była istotnie statycznie większa, o 7,1 miesiące, w grupie atezolizumabu niż w grupie chemioterapii, mediany OS wyniosły odpowiednio 20,2 vs 13,1 miesiące. Oszacowany hazard względny zgonu, z uwzględnieniem stratyfikacji, wyniósł 0,59 (95% CI: 0,40; 0,89),  $p = 0,0106$ , i wskazywał na istotne statycznie zmniejszenie ryzyka zgonu w grupie ATEZO w porównaniu do CHT.

**TECENTRIQ® (atezolizumab)**

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

6-miesięczne przeżycie całkowite w grupie ATEZO wyniosło 76,3%, w porównaniu do 70,1% w grupie chemioterapii. Natomiast 12-miesięczne OS wyniosło odpowiednio 64,9% vs 50,6%, a 24-miesięczne OS 45,5% vs 24,8%.

W przeprowadzonych analizach wrażliwości, uwzględniających dopasowanie na pacjentów, którzy wcześniej wycofywali się z badania bez stwierdzenia zgonu, również wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka zgonu u chorych leczonych atezolizumabem w porównaniu do chemioterapii:

- analiza wrażliwości dla OS z głównej analizy HR = 0,59 (95% CI: 0,40; 0,89);
- pierwsza analiza wrażliwości dla OS na podstawie wielokrotnej imputacji danych, zakładająca wartość parametrów wrażliwości dla ATEZO i CHT odpowiednio 3 i 1: HR = 0,61 (95% CI: 0,41; 0,90);
- druga analiza wrażliwości dla OS na podstawie wielokrotnej imputacji danych, zakładająca wartość parametrów wrażliwości dla ATEZO i CHT odpowiednio 5 i 1: HR = 0,61 (95% CI: 0,41; 0,91).

Pośród 554 chorych z EGFR/AKL WT z ekspresją PD-L1, 534 oceniano dodatkowo testem 22C3 i 546 testem SP263. Przeżycie całkowite było porównywalne pomiędzy odpowiadającymi sobie podgrupami chorych z wysoką ekspresją PD-L1 ocenianymi różnymi testami (SP263 TC  $\geq$  50%; 22C3 TPS  $\geq$  50%, SP142 TC  $\geq$  50% lub IC  $\geq$  10%). Pośród pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 ocenianą testem SP142 mediana OS w grupie ATEZO wyniosła 20,2 miesiąca w porównaniu do 13,1 mies. w grupie CHT, stratyfikowany HR = 0,59 (95% CI: 0,40; 0,89). Mediana OS u chorych z wysoką ekspresją PD-L1 wg testu 22C3 wyniosła 20,2 miesiąca w grupie ATEZO i 11,0 mies. w grupie CHT, HR = 0,60 (95% CI: 0,42; 0,86), bez stratyfikacji. Natomiast u chorych z wysoką ekspresją PD-L1 ocenianą testem SP263 mediany OS w grupie ATEZO vs CHT wyniosły odpowiednio 19,52 vs 16,1 miesiące, a HR = 0,71 (95% CI: 0,50; 1,00), bez stratyfikacji.

### **Analiza zaktualizowana (mediana 31,3 mies.)**

Ponieważ korzyść ze stosowania ATEZO w grupie z wysoką ekspresją PD-L1 w zakresie OS przekroczyła granicę istotności statystycznej w analizie *interim*, analiza ta została uznana za główną analizę (*primary analysis*) dla oceny OS w danej populacji. W związku z czym zaktualizowana analiza końcowa (*final*) OS dla grupy o wysokiej ekspresji PD-L1 ma charakter eksploracyjny i nie była formalnie testowana.

W momencie analizy końcowej odnotowano 64 (59,8%) zgonów w grupie ATEZO i 64 (65,3%) w grupie CHT. Mediany OS w grupach ATEZO vs CHT wyniosły odpowiednio 20,2 vs 14,7 miesięcy. Po 17 miesią-

cach dodatkowego okresu obserwacji od analizy *interim*, korzyść ze stosowania atezolizumabu względem chemioterapii w obrębie chorych z wysoką ekspresją PD-L1 wg testu SP142 w zakresie przeżycia całkowitego, mimo zachowanego trendu na korzyść atezolizumabu, nie była istotna statystycznie, stratyfikowany HR = 0,76 (95% CI: 0,54; 1,09). Utrata istotności statystycznej prawdopodobnie wynikała z faktu, że duży odsetek chorych z wysoką ekspresją PD-L1 wg testu SP142 z grupy chemioterapii (34,7%) po zakończeniu leczenia stosowanego w badaniu *IMpower110* rozpoczął immunoterapię jako kolejną linię terapii przeciwnowotworowej nieobjętej protokołem badania (NPT, z ang. *non-protocol therapy*), co zaburza ocenę OS. W grupie ATEZO immunoterapię w kolejnej linii otrzymało tylko 3,7% chorych. Pacjenci z grupy chemioterapii rozpoczęli immunoterapię NPT wcześniej i stosowali ją dłużej niż pacjenci z grupy atezolizumabu, co potencjalnie wpływało na obniżenie korzyści ze stosowania ATEZO w dłuższym okresie obserwacji; mediany czasu do pierwszej immunoterapii NPT wyniosły odpowiednio 14,4 miesiąca (zakres: 12,7-20,2) i 6,0 miesięcy (zakres: 1,0-24,3), a mediany czasu trwania pierwszej immunoterapii NPT wyniosły odpowiednio 1,9 miesięcy (zakres: 0-7,4) i 24,4 miesięcy (zakres: 0-43,5).

Wykonano zatem dodatkową analizę eksploracyjną *post-hoc* przy użyciu metody RPSFT (z ang. *rank-preserving structural failure time*) uwzględniającą korektę wpływu kolejnej immunoterapii jako NPT. Czas trwania OS po rozpoczęciu immunoterapii NPT u pacjentów w ramieniu chemioterapii skorygowano multiplikatywnie przez dany czynnik w celu oszacowania OS w przypadku braku NPT. Całkowity czas trwania OS, na który składała się suma czasu od randomizacji do rozpoczęcia immunoterapii NPT i skorygowanego czasu przeżycia po rozpoczęciu NPT, analizowano przy użyciu tej samej metody co w pierwotnej analizie OS.

W analizie eksploracyjnej wykonanej metodą RPSFT korygującej wpływ kolejnej linii immunoterapii jako leczenia nie objętego protokołem, stosowanej przez wysoki odsetek pacjentów z grupy kontrolnej (ATEZO vs CHT, odpowiednio 3,7% vs 34,7%), wykazano znamienne statystycznie korzyść ze stosowania atezolizumabu w wydłużaniu przeżycia całkowitego względem stosowania chemioterapii, HR = 0,69 (95% CI: 0,48; 0,99), mediany OS wyniosły 20,2 vs 13,0 miesięcy odpowiednio dla ATEZO vs CHT.

Dwunastomiesięczne przeżycie wyniosło 66,1% w grupie ATEZO w porównaniu do 52,3% w grupie CHT, a 24-miesięczne OS wyniosło odpowiednio 47,1% vs 34,1%.

W analizach wykonanych w obrębie chorych z wysoką ekspresją PD-L1 ocenioną innymi testami (22C3 i SP263) otrzymano podobne liczbowo wyniki, jednak w przypadku oceny testem 22C3 uzyskany wynik był istotny statystycznie: HR = 0,73 (95% CI: 0,54; 0,99) bez stratyfikacji, mediany OS 20,6 vs 12,3 mies.



odpowiednio dla ATEZO vs CHT. Wynik uzyskany dla oceny wysokiej ekspresji testem SP263 był nieistotny statystycznie, choć wskazywał na korzyść atezolizumabu: HR = 0,83 (95% CI: 0,62; 1,10) bez stratyfikacji, mediany OS 20,2 vs 14,7 mies. odpowiednio dla ATEZO vs CHT. Należy podkreślić jednak, że te analizy nie obejmowały stratyfikacji oraz korekty o wpływ kolejnej linii immunoterapii jako leczenia nie objętego protokołem, a populacja wykazująca wysoką ekspresję testem SP263 była najliczniejsza (N = 293), a zatem najbardziej obciążona.

#### 5.4.1.1 Przeżycie całkowite (OS) w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk

Autorzy badania *IMpower110* wykonali analizę przeżycia całkowitego w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk, u chorych z wysoką ekspresją PD-L1 wg testu SP142. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy *interim* i analizy końcowej, pogrubioną czcionką wyróżniając znamienne statystycznie rezultaty.

Tabela 18. Przeżycie całkowite (OS) w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk; chorzy z wysoką ekspresją PD-L1 – analiza *interim*; ATEZO vs CHT; badanie *IMpower110* (*Herbst 2020, Jassem 2021*).

Podgrupa	N (%)	ATEZO mediana OS	CHT mediana OS	HR (95% CI)
<b>Analiza <i>interim</i></b>				
Ogółem	205 (100%)	20,2	13,1	<b>0,59 (0,40; 0,89); IS</b>
Wiek	<65 lat	102 (49,8%)	NO	0,59 (0,34; 1,04); NS
	65-74 lata	80 (39,0%)	17,8	0,63 (0,34; 1,19); NS
	>74 lata	23 (11,2%)	NO	0,79 (0,18; 3,56); NS
Płeć	mężczyźni	143 (69,8%)	23,1	<b>0,57 (0,35; 0,93); IS</b>
	kobiety	62 (30,2%)	17,8	0,69 (0,34; 1,39); NS
Rasa	biała	169 (82,4%)	17,8	0,67 (0,44; 1,03); NS
	azjatycka	35 (17,1%)	NO	0,38 (0,13; 1,13); NS
Region geograficzny	Europa	153 (74,6%)	17,8	0,81 (0,52; 1,27); NS
	Azja-Pacyfik	34 (16,6%)	NO	0,35 (0,12; 1,04); NS
	Ameryka Południowa	11 (5,4%)	NO	0,17 (0,02; 1,49); NS
	Ameryka Północna	7 (3,4%)	NO	<0,01 (0,00; NO); NS
Używanie tytoniu	nigdy	24 (11,7%)	8,0	1,83 (0,63; 5,31); NS
	aktualnie	49 (23,9%)	NO	<b>0,35 (0,14; 0,88); IS</b>
	w przeszłości	132 (64,4%)	23,1	0,60 (0,36; 1,00); NS

Podgrupa		N (%)	ATEZO mediana OS	CHT mediana OS	HR (95% CI)
Typ histologiczny NDRP	niepłaskonabłonkowy	155 (75,6%)	20,2	10,5	<b>0,62 (0,40; 0,96); IS</b>
	płatkonabłonkowy	50 (24,4%)	NO	15,3	0,56 (0,23; 1,37); NS
Status ECOG	0	73 (35,6%)	NO	15,7	<b>0,42 (0,20; 0,92); IS</b>
	1	132 (64,4%)	16,5	13,1	0,69 (0,43; 1,10); NS
<b>Analiza końcowa</b>					
Ogółem		205 (100%)	20,2	14,7	0,76 (0,54; 1,08); NS
Wiek	<65 lat	102 (49,8%)	23,2	15,3	0,72 (0,44; 1,19); NS
	65-74 lata	80 (39,0%)	20,2	10,4	0,78 (0,45; 1,36); NS
	>74 lata	23 (11,2%)	25,6	NO	1,03 (0,31; 3,48); NS
Płeć	mężczyźni	143 (69,8%)	23,2	14,7	0,73 (0,48; 1,11); NS
	kobiety	62 (30,2%)	18,9	15,3	0,84 (0,45; 1,58); NS
Rasa	biała	169 (82,4%)	19,3	15,7	0,86 (0,59; 1,25); NS
	azjatycka	35 (17,1%)	NO	14,1	0,40 (0,14; 1,14); NS
Region geograficzny	Europa	153 (74,6%)	18,5	15,7	0,95 (0,64; 1,41); NS
	Azja-Pacyfik	34 (16,6%)	NO	12,3	0,37 (0,13; 1,04); NS
	Ameryka Południowa	11 (5,4%)	19,3	5,9	0,58 (0,14; 2,34); NS
	Ameryka Północna	7 (3,4%)	19,5	11,4	<0,01 (0,00; NO); NS
Używanie tytoniu	nigdy	24 (11,7%)	8,0	16,5	1,98 (0,77; 5,08); NS
	aktualnie	49 (23,9%)	22,5	10,5	0,61 (0,30; 1,24); NS
	w przeszłości	132 (64,4%)	23,2	14,7	0,75 (0,47; 1,18); NS
Typ histologiczny NDRP	niepłaskonabłonkowy	155 (75,6%)	20,2	13,1	0,72 (0,48; 1,08); NS
	płatkonabłonkowy	50 (24,4%)	24,6	16,5	0,91 (0,45; 1,83); NS
Status ECOG	0	73 (35,6%)	NO	14,7	0,63 (0,33; 1,20); NS
	1	132 (64,4%)	17,2	15,3	0,80 (0,53; 1,22); NS

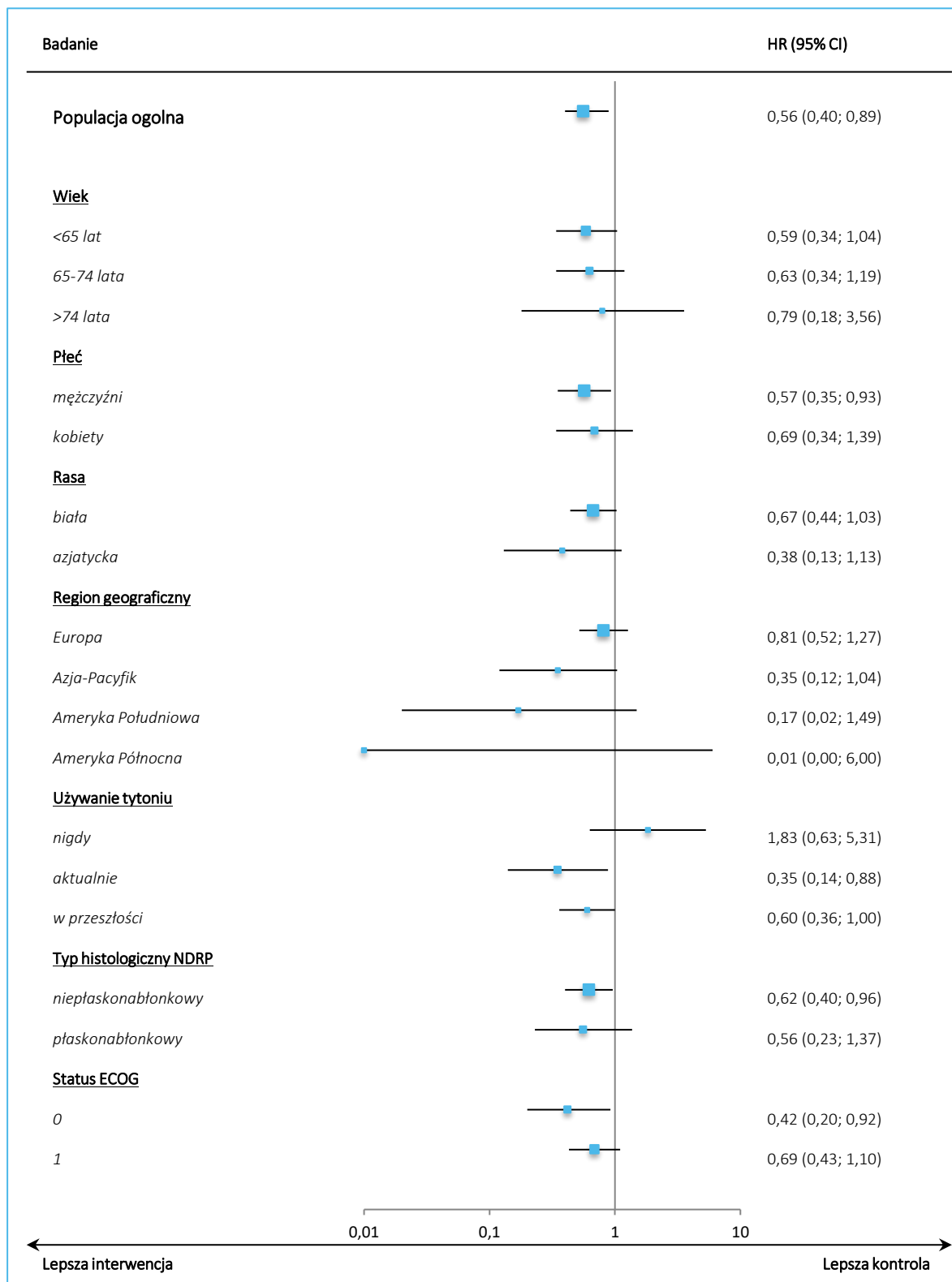
NO nie osiągnięto.

Na etapie analizy *interim* wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka zgonu w populacji ogólnej chorych o wysokiej ekspresji PD-L1 wg testu SP142 leczonych atezolizumabem w porównaniu do chemioterapii, HR = 0,59 (95% CI: 0,40; 0,89). Spośród analizowanych podgrup istotne statystycznie wyniki, każdorazowo wskazujące na korzyść ATEZO w porównaniu do CHT, wykazano dla podgrupy mężczyzn, HR = 0,57 (95% CI: 0,35; 0,93), chorych aktualnie używających tytoniu, HR = 0,35 (95% CI: 0,14; 0,88), chorych na niepłaskonabłonkowego NDRP, HR = 0,62 (95% CI: 0,40; 0,96), oraz pacjentów o statusie sprawności ECOG równym 0, HR = 0,42 (95% CI: 0,20; 0,92). Generalnie zarówno w przypadku analizy

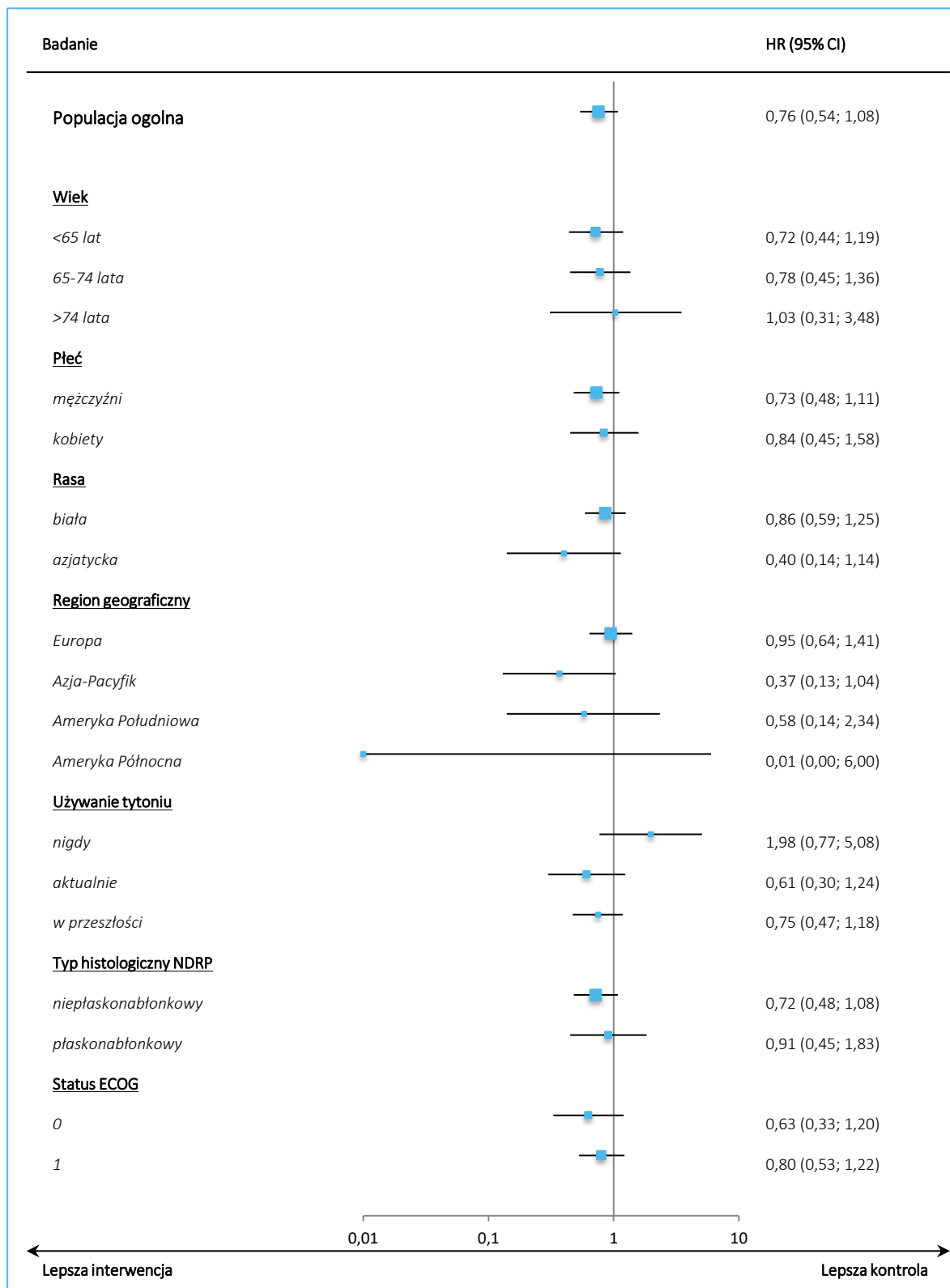
*interim*, jak również analizy końcowej wykazano spójność wyników w przeważającej większości wyróżnionych podgrup, przy czym należy zwrócić uwagę na brak korekty o wpływ kolejnej linii immunoterapii jako leczenia nie objętego protokołem.

Szczegółowe wyniki obydwu analiz przedstawiono na poniższych wykresach.

Wykres 3. Przeżycie całkowite (OS) w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk; chorzy z wysoką ekspresją PD-L1 – analiza *interim*; ATEZO vs CHT; badanie *IMpower110*.



Wykres 4. Przeżycie całkowite (OS) w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk; chorzy z wysoką ekspresją PD-L1 – analiza końcowa; ATEZO vs CHT; badanie *IMpower110*.



TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozszanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

## 5.4.2 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) stanowiło w badaniu *IMpower110* dodatkowy punkt końcowy. Progresja choroby oceniana przez badacza na podstawie kryteriów RECIST v1.1 – ocena lokalna. Wyniki dotyczące tego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej, pogrubioną czcionką wyróżniając istotne statystycznie wyniki.

Tabela 19. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); chorzy z wysoką ekspresją PD-L1; ATEZO vs CHT; badanie *IMpower110* (*Herbst 2020, Jassem 2021*).

Okres obserwacji; Źródło danych	Sposób prezentacji danych	ATEZO		CHT		HR (95% CI); p
		N	(95% CI)	N	(95% CI)	
<b>Wysoka ekspresja PD-L1 wg testu SP142 (N = 205)</b>						
	n zdarzeń (%), dane z <i>EPAR 2021</i>		67 (62,6%)		79 (80,6%)	<b>0,63 (0,45; 0,88); p = 0,0070</b>
mediana 15,7 miesiące (zakres: 0-35); <i>Herbst 2020</i>	mediana PFS [mie- siące], ze stratyfi- kacją	107	8,1 (6,8; 11,0)	98	5,0 (4,2; 5,7)	
	6-mies. PFS [%]^		59,8% (50,4%; 69,2%)		38,3% (28,5%; 48,1%)	–
	12-mies. PFS [%]^		36,9% (27,0%; 46,9%)		21,6% (12,6%; 30,6%)	–
	n zdarzeń (%), dane z <i>EPAR 2021</i>		82 (76,6%)		87 (88,8%)	<b>0,59 (0,43; 0,81); p = 0,0010</b>
mediana 31,3 miesiące (zakres 0-52); <i>Jassem 2021</i>	mediana PFS [mie- siące], ze stratyfi- kacją	107	8,2 (6,8; 11,4)	98	5,0 (4,2; 5,7)	
	12-mies. PFS [%]		39,2%		19,2%	–
	24-mies. PFS [%]		25,7%		7,9%	–
	mediana PFS [mie- siące], bez stratyfi- kacji		8,2		5,0	<b>0,57 (0,42; 0,78); IS</b>
<b>Wysoka ekspresja PD-L1 wg testu 22C3 (N = 260)</b>						
mediana 15,7 miesiące (zakres: 0-35); <i>Herbst 2020</i>	mediana PFS [mie- siące], bez stratyfi- kacji	134	7,3	126	5,4	<b>0,61 (0,46; 0,82); IS</b>
mediana 31,3 miesiące (zakres 0-52); <i>Jassem 2021</i>	mediana PFS [mie- siące], bez stratyfi- kacji	134	7,7	126	5,4	<b>0,57 (0,43; 0,75); IS</b>

Okres obserwacji; Źródło danych	Sposób prezentacji danych	ATEZO		CHT		HR (95% CI); p
		N	(95% CI)	N	(95% CI)	
<b>Wysoka ekspresja PD-L1 wg testu SP263 (N = 293)</b>						
mediana 15,7 miesiące (zakres: 0-35); <i>Herbst 2020</i>	mediana PFS [mie- siące], bez stratyfi- kacji†	150	7,0 (5,6; 8,7)	143	4,9 (4,0; 5,6)	<b>0,67 (0,51; 0,89); IS</b>
mediana 31,3 miesiące (zakres 0-52); <i>Jassem 2021</i>	mediana PFS [mie- siące], bez stratyfi- kacji	150	7,3	143	4,9	<b>0,62 (0,48; 0,81); IS</b>

^ liczba chorych bez zdarzenia progresji lub zgonu w okresie 6 miesięcy wyniosła n = 60 w grupie ATEZO i n = 36 w grupie CHT; dla okresu 12 miesięcy liczby te wyniosły odpowiednio n = 25 i n = 13;

† 95% CI dla median dostępne na [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov).

### **Analiza interim (mediana 15,7 mies.)**

W analizie *interim* wykazano istotne statystycznie wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu po leczeniu atezolizumabem względem stosowania chemioterapii u chorych z wysoką ekspresją PD-L1 ocenianą testem SP142, HR = 0,63 (95% CI: 0,45; 0,88), p = 0,0070; mediany PFS wyniosły 8,1 vs 5,1 miesiące odpowiednio dla ATEZO vs CHT. W momencie analizy odnotowano 67 (62,6%) zdarzeń progresji lub zgonu w grupie ATEZO i 79 (80,6%) w grupie CHT.

6-miesięczne PFS w grupie ATEZO wyniosło 59,8% w porównaniu do 38,3% w grupie CHT, odsetki te dla 12-miesięcznego PFS wyniosły odpowiednio 36,9% vs 21,6%.

Ocena wysokiej ekspresji PD-L1 testami 22C3 i SP263 również umożliwiła wykazanie spójnych z powyższymi i istotnych statystycznie różnic między grupami na korzyść ATEZO w ryzyku progresji choroby lub zgonu. U chorych z ekspresją PD-L1 ocenianą testem 22C3 oszacowany hazard względny progresji choroby lub zgonu wyniósł 0,61 (95% CI: 0,46; 0,82), przy medianach PFS 7,3 vs 5,4 miesiące odpowiednio dla ATEZO vs CHT, a dla testu SP263 – HR = 0,67 (95% CI: 0,51; 0,89), mediany PFS odpowiednio 7,0 vs 4,0 miesiące.

### **Analiza końcowa (mediana 31,3 mies.)**

W dłuższym okresie obserwacji wyniki uległy poprawie na korzyść ATEZO. Mediana PFS była dłuższa w grupie atezolizumabu niż chemioterapii, odpowiednio 8,2 vs 5,0 miesiące. W momencie analizy stwierdzono 82 (76,6%) zdarzeń progresji lub zgonu w grupie ATEZO i 87 (88,8%) w grupie CHT. Odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu u chorych z wysoką ekspresją PD-L1 wg testu SP142, HR = 0,59 (95% CI: 0,43; 0,81), p = 0,0010, ze stratyfikacją. Analiza bez

uwzględnienia czynników stratyfikacji potwierdziła istotne zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu u chorych z grupy ATEZO wobec CHT: HR = 0,57 (95% CI: 0,42; 0,78).

Jednoroczne PFS wyniosło 39,2% w grupie ATEZO i 19,2% w grupie CHT, natomiast dwuletnie PFS wyniosło odpowiednio 25,7% vs 7,9%.

Analiza PFS u chorych z wysoką ekspresją PD-L1 ocenioną innymi testami również wykazała spójne i istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu w grupie ATEZO względem CHT; dla podgrupy chorych ocenianych testem 22C3 uzyskano wynik HR = 0,57 (95% CI: 0,43; 0,75) i mediany PFS odpowiednio 7,7 vs 5,4 miesiący, a dla testu SP263 – HR = 0,62 (95% CI: 0,48; 0,81), mediany PFS odpowiednio 7,3 vs 4,9 miesiący.

### 5.4.3 Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)

Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) stanowiła dodatkowy punkt końcowy badania *IMpower110*. Wystąpienie odpowiedzi potwierdzone było przez badaczy (*investigator-assessed*). Wyniki dotyczące tego punktu końcowego zawiera tabela poniżej.

Tabela 20. Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR); chorzy z wysoką ekspresją PD-L1 (TC ≥ 50% lub IC ≥ 10%; WT); ATEZO vs CHT; badanie *IMpower110* (*Herbst 2020, Jassem 2021*).

Okres obserwacji; Źródło danych	Sposób pre- zentacji da- nych	ATEZO		CHT		RB (95% CI); p*
		n*/N	% (95% CI)	n*/N	% (95% CI)	
<b>Wysoka ekspresja PD-L1 wg testu SP142 (N = 205)</b>						
mediana 15,7 miesiący (zakres: 0-35); <i>Herbst 2020</i>	liczba chorych [%]	41/107	38,3% (29,1%; 48,2%)	28/98	28,6% (19,9%; 38,6%)	1,34 (0,90; 1,99); p = 0,1450
mediana 31,3 miesiący (zakres 0-52); <i>Jassem 2021</i>	liczba chorych [%]	43/107	40,2% (30,8%; 50,1%)	28/98	28,6% (19,9%; 38,6%)	1,41 (0,95; 2,08); p = 0,0858

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W analizie *interim*, w obrębie pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 wg testu SP142 odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie potwierdzoną przez badacza wyniósł 38,3% w grupie ATEZO w porównaniu do 28,6% w grupie CHT. W obliczeniach własnych wykazano zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania ORR u chorych leczonych ATEZO w porównaniu do CHT, jednak wynik nie był istotny statystycznie, RB = 1,34 (95% CI: 0,90; 1,99), p = 0,1450. Odpowiedź całkowitą (CR) stwierdzono u jednego pacjenta z grupy ATEZO i jednego z CHT, u pozostałych pacjentów raportowano odpowiedź częściową (PR).

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozszanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1



W analizie końcowej ORR również raportowano częściej w grupie ATEZO niż CHT, 40,2% vs 28,6%, jednak również dla tego punktu czasowego wynik nie przekroczył znamienności statystycznej: RB = 1,41 (0,95; 2,08),  $p = 0,0858$ .

#### 5.4.4 Czas trwania odpowiedzi (DOR)

Jednym z dodatkowych punktów końcowych w badaniu *IMpower110* był czas trwania odpowiedzi (DOR), oceniany przez badaczy wg kryteriów RECIST v1.1. (ocena lokalna) w obrębie pacjentów z potwierdzoną obiektywną odpowiedzią na leczenie. Dostępne wyniki dotyczące tego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21. Czas trwania odpowiedzi (DOR); chorzy z wysoką ekspresją PD-L1; ATEZO vs CHT; badanie *IMpower110* (*Herbst 2020, Jassem 2021*).

Okres obserwacji; Źródło danych	Źródło danych	Sposób prezentacji danych	ATEZO		CHT		Ocena istotności
			n*/N	% (95% CI)	n*/N	% (95% CI)	
<b>Wysoka ekspresja PD-L1 wg testu SP142</b>							
mediana 15,7 miesięcy (zakres: 0-35)	<i>Herbst 2020</i>	mediana DOR [miesiące]; ze stratyfikacją	41	NO (1,8†; 29,3†)	28	6,7 (2,6; 23,9†)	bd. <b>HR = 0,365</b> <b>(95% CI: 0,166; 0,80); p = 0,0096<sup>^</sup></b>
	<i>EPAR 2021, clinicaltrials.gov</i>			NO (11,8; NO)		6,7 (5,5; 17,3)	
mediana 31,3 miesięcy (zakres 0-52)	<i>Jassem 2021</i>	mediana DOR [miesiące]	43	38,9 (2,8; 46,3†)	28	8,3 (2,6; 30,0†)	bd.
	<i>EPAR 2021</i>			38,9 (16,1; NO)		8,3 (5,6; 11,0)	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

† z cenzorowaniem;

<sup>^</sup> bez stratyfikacji HR = 0,342 (95% CI: 0,166; 0,706),  $p = 0,0024$ ;

NO nie osiągnięto.

W momencie analizy *interim* w grupie atezolizumabu mediana DOR nie została osiągnięta, natomiast w grupie chemioterapii mediana DOR wyniosła 6,7 miesięcy. Stosowanie atezolizumabu wiązało się z dłuższym czasem trwania odpowiedzi na leczenie w porównaniu do stosowania chemioterapii, HR = 0,365 (95% CI: 0,166; 0,80) ze stratyfikacją, wynik był istotny statystycznie,  $p = 0,0096$ . HR obliczony bez uwzględnienia czynników stratyfikacji również był istotny statystycznie, HR = 0,342 (95% CI: 0,166; 0,706),  $p = 0,0024$ .

W dłuższym okresie obserwacji (analiza końcowa) mediana DOR była o 31,5 miesiąca wyższa w grupie ATEZO: 39,8 vs 8,3 miesięcy, autorzy nie podali istotności statystycznej tego wyniku.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozszanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

### 5.4.5 Jakość życia – punkty końcowe oceniane przez pacjentów (PROs)

Punkty końcowe oceniane przez pacjentów (PROs) były wcześniej zdefiniowanymi punktami końcowymi mającymi na celu ocenę całkowitej korzyści klinicznej z perspektywy pacjentów. W badaniu *IMpower110* ocena jakości życia i objawów wykonywana była na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (*the EORTC Quality of Life Questionnaire Core 30*) oraz modułu służącego ocenie objawów związanych z nowotworami płuc QLQ-LC13. Ocenę objawów raka płuca wykonywano również za pomocą kwestionariusza SILC (*the Symptoms in Lung Cancer*).

Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 to zwalidowane i wiarygodne narzędzie do samodzielnej oceny, składające się z 30 pytań oceniających 5 aspektów funkcjonowania pacjenta (fizyczne, emocjonalne, rolę społeczną, poznawcze i funkcjonowanie społeczne), 3 oceniające objawy (zmęczenie, nudności i wymioty, oraz ból), ogólny stan zdrowia i jakość życia, a także 6 pojedynczych pozycji (duszności, bezsenność, utratę apetytu, zaparcia, biegunka i problemy finansowe). Wyniki skali można uzyskać dla skal wielopunktowych. Za klinicznie istotną zmianę uznano pogorszenie ogólnej punktacji o  $\geq 10$  punktów względem wartości wyjściowych. Moduł QLQ-LC13 zawiera jedną wielopunktową skalę do oceny duszności oraz szereg pojedynczych punktów oceniających ból, kaszel, ból w jamie ustnej, dysfagię, neuropatię obwodową, łysienie i krwioplucie. Czas do pogorszenia (TTD) objawów raka płuc zostały przedstawione w populacji z wysoką ekspresją PD-L1 wg testu SP142 (TC  $\geq 50\%$  lub IC  $\geq 10\%$ ; WT).

Kwestionariusz SILC to 9-punktowe narzędzie służące do samooceny nasilenia objawów raka płuca: kaszlu, duszności, bólu w klatce piersiowej, a także całkowitego wyniku nasilenia objawów. Ocena nasilenia każdego z objawów obliczana jako średnia z otrzymanych wyników (zakres od 0 do 4). Wzrost punktacji oznacza pogorszenie objawów. Zmiana wyniku pojedynczego objawu o 0,3 punktu dla kaszlu i duszności oznacza zmianę istotną klinicznie, a dla bólu w klatce piersiowej istotna klinicznie jest zmiana o 0,5 punktu. Czas do potwierdzonego pogorszenia (TTD) objawów raka płuc oraz zmiana względem wartości wyjściowych w ocenie ogólnego stanu zdrowia, funkcjonowaniu fizycznym oraz objawach raka płuc zostały przedstawione w populacji z wysoką ekspresją PD-L1 wg testu SP142 (TC  $\geq 50\%$  lub IC  $\geq 10\%$ ; WT).

Ocenę PROs za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-LC13 oraz SILC przedstawiono w doniesieniu konferencyjnym *de Marinis 2020* oraz w bazie *clinicaltrials.gov*, a w dokumencie *EPAR 2021* zaprezentowano wartości początkowe. Dostępne wyniki zebrano w poniższej tabeli oraz kolejnych.

Tabela 22. Jakość życia – punkty końcowe oceniane przez pacjentów (PROs) – czas do potwierdzonego pogorszenia objawów raka płuc wg kwestionariusza EORTC QLQ-LC13; chorzy z wysoką ekspresją PD-L1; ATEZO vs CHT; badanie *IMpower110* (doniesienie konferencyjne *de Marinis 2020*, *EPAR 2021*, *clinicaltrials.gov*).

Punkt końcowy	Źródło danych	Sposób prezentacji danych	ATEZO, N = 107	CHT, N = 98	HR (95% CI)
<b>Wysoka ekspresja PD-L1 wg testu SP142 (N = 205)</b>					
Ocena kaszlu	<i>EPAR 2021</i>	Średnia wartość początkowa (SD)	36,14 (24,63) dla N = 95	29,32 (25,18) dla N = 83	NS
	<i>de Marinis 2020</i>	mediana TTD (95% CI) [miesiące]; ze stratyfikacją	bd.	bd.	0,98 (0,48; 2,03); NS
	<i>clinicaltrials.gov</i>		NO (21,5; NO)	NO (NO; NO)	0,984 (0,477; 2,030); NS
Ocena bólu w klatce piersiowej	<i>EPAR 2021</i>	Średnia wartość początkowa (SD)	20,00 (23,52) dla N = 95	15,26 (25,13) dla N = 83	NS
	<i>de Marinis 2020</i>	mediana TTD (95% CI) [miesiące]; ze stratyfikacją	bd.	bd.	1,02 (0,47; 2,22); NS
	<i>clinicaltrials.gov</i>		NO (NO; NO)	NO (NO; NO)	1,024 (0,472; 2,222); NS
Ocena duszności	<i>EPAR 2021</i>	Średnia wartość początkowa (SD)	23,98 (24,27) dla N = 95	25,03 (23,46) dla N = 83	NS
	<i>de Marinis 2020</i>	mediana TTD (95% CI) [miesiące]; ze stratyfikacją	bd.	bd.	0,96 (0,57; 1,60); NS
	<i>clinicaltrials.gov</i>		11,1 (7,0; NO)	11,8 (6,8; 19,5)	0,955 (0,569; 1,604); NS
3-objawowy wynik złożony	<i>de Marinis 2020</i>		bd.	bd.	0,92 (0,59; 1,44); NS

NO nie osiągnięto;  
NS nieistotne statystycznie.

Na początku badania odsetek pacjentów, którzy wypełnili kwestionariusze QLQ-C30 i QLQ-LC13 był wysoki w obu ramionach, odpowiednio 90% w ATEZO i 86% w CHT dla QLQ-C30 i 89% vs 85% dla QLQ-LC13, i pozostawał na poziomie > 80% dla większości wizyt. Kwestionariusz SILC został wypełniony przez 50-60% pacjentów w obu ramionach.

Średnie wyniki wyjściowe oceny ogólnego stanu zdrowia, funkcjonowania fizycznego i roli społecznej były umiarkowane, a nasilenie objawów niskie: ocena nasilenia kaszlu uzyskała 36,14 punktów w grupie ATEZO vs 29,32 w grupie CHT, ocena bólu w klatce piersiowej odpowiednio 20,00 vs 15,26 punktów, a ocena duszności odpowiednio 23,98 vs 25,03 punktów. Wyniki były porównywalne w obu grupach. Po około 38 miesiącach okresu obserwacji (odcinka danych 10 września 2018 r.) mediany czasu do pogorszenia kaszlu i bólu w klatce piersiowej nie zostały osiągnięte w obydwu grupach, natomiast mediany TTD dla oceny duszności wyniosły 11,1 miesiące w grupie ATEZO i 11,8 miesiące w grupie CHT. Nie

stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami w ocenie czasu do potwierdzonego pogorszenia (TTD) objawów związanych z rakiem płuc w ocenie kwestionariuszem QLQ-LC13 (dane z doniesienia konferencyjnego *de Marinis 2020*):

- Kaszel: HR = 0,98 (95% CI: 0,48; 2,03);
- Ból w klatce piersiowej: HR = 1,02 (95% CI: 0,47; 2,22);
- Duszności: HR = 0,96 (95% CI: 0,57; 1,60).

Również ocena złożonego wyniku dla 3 objawów nie wykazała istotnych różnic między grupami: HR = 0,92 (95% CI: 0,59; 1,44).

Autorzy doniesienia konferencyjnego *de Marinis 2020* podali, że ocena średniej zmiany w QLQ-LC13 w funkcjonowaniu fizycznym w 42 tygodniu względem wartości wyjściowych wskazywała na nieznaczną poprawę w grupie ATEZO i była większa lub równa grupie CHT. Nie stwierdzono klinicznie istotnego pogorszenia duszności, kaszlu czy bólu w klatce piersiowej w grupie ATEZO vs CHT. Średnia zmiana w kaszlu i bólu w klatce piersiowej w stosunku do wartości początkowej uległa liczbowej poprawie zaraz po rozpoczęciu leczenia i utrzymywała się w grupie ATEZO do 48 tygodnia. Liczbowo wyniki oceny zmęczenia i nudności/wymiotów uległy poprawie zaraz po rozpoczęciu leczenia atezolizumabem i utrzymywały się do 48 tygodnia.

W kolejnych tabelach przedstawiono wyniki oceny PROs za pomocą kwestionariusza SILC.

Tabela 23. Jakość życia – punkty końcowe oceniane przez pacjentów (PROs) – czas do potwierdzonego pogorszenia objawów raka płuc wg kwestionariusza SILC; chorzy z wysoką ekspresją PD-L1; ATEZO vs CHT; badanie *IMpower110* (EPAR 2021, *clinicaltrials.gov*).

Punkt końcowy	Źródło danych		ATEZO, N = 107	CHT, N = 98	HR (95% CI)
<b>Wysoka ekspresja PD-L1 wg testu SP142 (N = 205)</b>					
Ocena kaszlu	EPAR 2021	Średnia wartość początkowa (SD)	1,44 (1,03) dla N = 61	1,15 (1,00) dla N = 52	NS
	<i>clinicaltrials.gov</i>	mediana TTD (95% CI) [miesiące]; ze stratyfikacją	3,5 (1,0; 10,8)	3,4 (1,3; 12,4)	1,142 (0,657; 1,984); NS
Ocena bólu w klatce piersiowej	EPAR 2021	Średnia wartość początkowa (SD)	0,82 (0,93) dla N = 61	0,78 (1,02) dla N = 52	NS
	<i>clinicaltrials.gov</i>	mediana TTD (95% CI) [miesiące]; ze stratyfikacją	1,7 (0,7; 4,5)	1,1 (0,7; NO)	1,229 (0,737; 2,049); NS
Ocena duszności	EPAR 2021	Średnia wartość początkowa (SD)	1,08 (1,00) dla N = 61	1,12 (1,01) dla N = 52	NS

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozszanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Punkt końcowy	Źródło danych	ATEZO, N = 107	CHT, N = 98	HR (95% CI)	
	<i>clinicaltrials.gov</i>	mediana TTD (95% CI) [miesiące]; ze stratyfikacją	1,3 (0,7; 3,6)	1,0 (0,5; 1,9)	0,891 (0,555; 1,430); NS

NO nie osiągnięto;  
NS nieistotne statystycznie.

Tabela 24. Jakość życia – punkty końcowe oceniane przez pacjentów (PROs) – średnia zmiana wyniku nasilenia objawów raka płuca raportowanych przez pacjentów za pomocą kwestionariusza SILC, w stosunku do wartości początkowych; chorzy z wysoką ekspresją PD-L1; ATEZO vs CHT; badanie *IMpower110* (*clinicaltrials.gov*).

Punkt końcowy	Tydzień	ATEZO		CHT		MD (95% CI)*
		N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)	
<b>Wysoka ekspresja PD-L1 wg testu SP142</b>						
Ocena kaszlu	Tydzień 42	20	-0,20 (1,16)	6	0,17 (0,52)	-0,37 (-1,03; 0,29) p = 0,2696
	Tydzień 48	15	0,23 (0,68)	3	0,17 (0,29)	0,06 (-0,42; 0,54) p = 0,8047
Ocena duszności	Tydzień 42	20	0,52 (1,07)	6	0,30 (0,55)	0,22 (-0,42; 0,86) p = 0,5025
	Tydzień 48	15	0,39 (0,93)	3	0,60 (0,72)	-0,21 (-1,15; 0,73) p = 0,6618
Ocena bólu w klatce piersiowej	Tydzień 42	20	0,33 (1,05)	6	0,25 (1,04)	0,08 (-0,87; 1,03) p = 0,8690
	Tydzień 48	15	0,17 (0,79)	3	0,50 (0,50)	-0,33 (-1,02; 0,36) p = 0,3505

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Średnie początkowe wartości oceny nasilenia objawów w kwestionariuszu SILC nie różniły się znacząco pomiędzy grupami (n = 61 vs n = 52), dla kaszlu wyniosły 1,44 vs 1,15 punktów (w 4-punktowej ocenie), odpowiednio dla grup ATEZO vs CHT, dla bólu w klatce piersiowej odpowiednio 0,82 vs 0,78 punktów, a dla duszności odpowiednio 1,08 vs 1,12 punktów. Po około 38 miesiącach okresu obserwacji (odcięcie danych 10 września 2018 r.) mediana czasu do potwierdzonego pogorszenia kaszlu wyniosły 3,5 vs 3,4 miesiące odpowiednio dla ATEZO vs CHT, dla pogorszenia bólu w klatce piersiowej odpowiednio 1,7 vs 1,1 miesiące, a dla duszności odpowiednio 1,3 vs 1,0 miesiące. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w ocenie TTD, oszacowane wartości HR wyniosły (dane z doniesienia konferencyjnego *clinicaltrials.gov*):

- Kaszel: HR = 1,142 (95% CI: 0,657; 1,984);
- Ból w klatce piersiowej: HR = 1,229 (95% CI: 0,737; 2,049);
- Duszności: HR = 0,891 (95% CI: 0,555; 1,430).

Ocena nasilenia kaszlu w 42 tygodniu względem wartości wyjściowych wskazywała na nieznaczną poprawę w grupie ATEZO, w grupie CHT odnotowano niewielkie pogorszenie w danym czasie, odpowiednio -0,20 vs 0,17 punktu. Pozostałe wyniki oceny średnich zmian wyniku nasilenia objawów raka płuca raportowanych przez pacjentów za pomocą kwestionariusza SILC, w stosunku do wartości początkowych wskazywały na pogorszenie w czasie, jednak ocena średniej różnicy między grupami nie była istotna statystycznie w żadnym punkcie.

## 5.5 Bezpieczeństwo

Ocenę bezpieczeństwa w badaniu *IMpower110* przeprowadzono w populacji pacjentów zgodnie z otrzymanym leczeniem (*as treated*), tj. odpowiednio 286 i 263 osób w grupie stosującej atezolizumab i chemioterapię (jeden pacjent przydzielony w wyniku randomizacji do chemioterapii otrzymał przez pomyłkę atezolizumab, w związku z czym w analizie bezpieczeństwa był uwzględniony w grupie atezolizumabu). Analiza została przeprowadzona w całej populacji pacjentów bez podziału na podgrupy według stopnia ekspresji PD-L1.

Częstość i nasilenie zdarzeń niepożądanych oceniano według kryteriów *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0* i klasyfikowano według *Medical Dictionary for Regulatory Activities version 22.1*.

W trakcie trwania badania zdarzenia niepożądane były rejestrowane do 30. dnia od otrzymania ostatniej dawki leczenia lub do momentu rozpoczęcia innej systemowej terapii przeciwnowotworowej. Obserwacja w kierunku występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania była prowadzona do 90. dnia od otrzymania ostatniej dawki leczenia lub do momentu rozpoczęcia innej systemowej terapii przeciwnowotworowej.

Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzą z publikacji zawierającej wyniki badania z analizy wstępnej (publikacja *Herbst 2020*, mediana czasu obserwacji przeżycia 13,4 [zakres: 0-35] miesięcy, data odcięcia: 10.09.2018) i z końcowej analizy (publikacja *Jassem 2021*, mediana czasu obserwacji przeżycia 30,0 [zakres: 0-52] miesięcy, data odcięcia: 4.02.2020).

## 5.5.1 Analiza wstępna (*Herbst 2020*)

### 5.5.1.1 Poszczególne kategorie zdarzeń niepożądanych

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych (AEs, z ang. *adverse events*) ogółem, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs, z ang. *treatment-related adverse events*) oraz zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym (imAEs, z ang. *immune-mediated adverse events*). Na podstawie dostępnych danych obliczono ryzyko względne (RR, z ang. *relative risk*) oraz różnicę ryzyka (RD, z ang. *risk difference*) wraz z wartościami NNT (z ang. *number needed to treat*) lub NNH (z ang. *number needed to harm*). Pogrubieniem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

Tabela 25. Ocena bezpieczeństwa – poszczególne kategorie zdarzeń niepożądanych (AEs); ATEZO vs CHT; badanie *IMpower110* (*Herbst 2020*).

AEs	ATEZO, N = 286, n (%)	CHT, N = 263, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>AEs ogółem</b>				
Jakiegokolwiek	258 (90,2%)	249 (94,7%)	<b>0,95 (0,91; 1,00)</b> p = 0,0472	<b>-0,04 (-0,09; 0,00)</b> NNT = 23 (12; 1212) p = 0,0458
3-4 stopnia	86 (30,1%)	138 (52,5%)	<b>0,57 (0,46; 0,71)</b> p < 0,0001	<b>-0,22 (-0,30; -0,14)</b> NNT = 5 (4; 7) p < 0,0001
5 stopnia	11 (3,8%)	11 (4,2%)	0,92 (0,41; 2,09) p = 0,8409	0,00 (-0,04; 0,03) p = 0,8412
Ciężkie ( <i>serious</i> )	81 (28,3%)	75 (28,5%)	0,99 (0,76; 1,30) p = 0,9595	0,00 (-0,08; 0,07) p = 0,9596
Prowadzące do przerwania leczenia	18 (6,3%)	43 (16,3%)	<b>0,38 (0,23; 0,65)</b> p = 0,0004	<b>-0,10 (-0,15; -0,05)</b> NNT = 10 (7; 21) p = 0,0002
<b>TRAEs</b>				
Jakiegokolwiek	173 (60,5%)	224 (85,2%)	<b>0,71 (0,64; 0,79)</b> p < 0,0001	<b>-0,25 (-0,32; -0,18)</b> NNT = 5 (4; 6) p < 0,0001
Jakiegokolwiek w podgrupie pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1†	bd.	bd.	OR = 0,30 (95% CrI: 0,09; 1,06); NS	bd.
3-4 stopnia	37 (12,9%)	116 (44,1%)	<b>0,29 (0,21; 0,41)</b> p < 0,0001	<b>-0,31 (-0,38; -0,24)</b> NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001
5 stopnia	0 (0,0%)	1 (0,4%)	0,31 (0,01; 7,49) p = 0,4685	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4681

AEs	ATEZO, N = 286, n (%)	CHT, N = 263, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ciężkie ( <i>serious</i> )	24 (8,4%)	41 (15,6%)	<b>0,54 (0,33; 0,87)</b> p = 0,0106	<b>-0,07 (-0,13; -0,02)</b> NNT = 14 (8; 57) p = 0,0094
<b>imAEs</b>				
Jakiegokolwiek	115 (40,2%)	44 (16,7%)	<b>2,40 (1,77; 3,26)</b> p < 0,0001	<b>0,23 (0,16; 0,31)</b> NNH = 5 (4; 7) p < 0,0001
3-4 stopnia	19 (6,6%)	4 (1,5%)	<b>4,37 (1,51; 12,67)</b> p = 0,0067	<b>0,05 (0,02; 0,08)</b> NNH = 20 (12; 54) p = 0,0020
5 stopnia	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-
Wymagające stosowania glikokortykosteroidów	30 (10,5%)	3 (1,1%)	<b>9,20 (2,84; 29,78)</b> p = 0,0002	<b>0,09 (0,06; 0,13)</b> NNH = 11 (8; 18) p < 0,0001

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

† dane pochodzą z opracowania wtórnego *Herbst 2021*;

NS nieistotnie statystycznie.

Zdarzenia niepożądane odnotowano ogółem u 90,2% chorych leczonych atezolizumabem i 94,7% pacjentów otrzymujących chemioterapię. Oszacowane ryzyko względne wystąpienia AEs o jakimkolwiek nasileniu było mniejsze u pacjentów leczonych atezolizumabem niż u chorych stosujących chemioterapię, a wynik był istotny statystycznie, RR = 0,95 (95% CI: 0,91; 1,00), p = 0,0472, NNT = 23 (95% CI: 12; 1212). Podobnie było w przypadku AEs o nasileniu 3-4 stopnia – u chorych z grupy ATEZO ryzyko wystąpienia takich AEs było zmiennie mniejsze niż w grupie CHT, 30,1% vs 52,5%, RR = 0,57 (95% CI: 0,46; 0,71), p < 0,0001, NNT = 5 (95% CI: 4; 7). Natomiast w przypadku częstości zaobserwowanych AEs 5 stopnia oraz ciężkich AEs stwierdzono brak istotnych różnic między grupami. Pacjenci w grupie ATEZO istotnie rzadziej przerywali leczenie z powodu AEs niż chorzy z grupy CHT, 6,3% vs 16,3%, RR = 0,38 (95% CI: 0,23; 0,65), p = 0,0004, NNT = 10 (95% CI: 7; 21).

W przypadku zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs) zarówno te o jakimkolwiek stopniu nasilenia (60,5% vs 85,2%, RR = 0,71 [95% CI: 0,64; 0,79], p < 0,0001, NNT = 5 [95% CI: 4; 6]), jak i te o nasileniu 3-4 stopnia (12,9% vs 44,1%, RR = 0,29 [95% CI: 0,21; 0,41], p < 0,0001, NNT = 4 [95% CI: 3; 5]) oraz ciężkie (8,4% vs 15,6%, RR = 0,54 [95% CI: 0,33; 0,87], p = 0,0106, NNT = 14 [95% CI: 8; 57]) występowały istotnie rzadziej w grupie pacjentów leczonych atezolizumabem niż w grupie kontrolnej. W grupie leczonej atezolizumabem nie odnotowano żadnego przypadku zgonu związanego z leczeniem, natomiast zaobserwowano jeden taki przypadek w grupie kontrolnej.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozszanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1



Dodatkowo w opracowaniu wtórnym *Herbst 2021*, opartym m. in. na danych pochodzących od poszczególnych pacjentów (*individual patient data*), zidentyfikowano wyniki dotyczące występowania TRAEs ogółem w podgrupie pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1. Autorzy wskazali na większe bezpieczeństwo atezolizumabu w tym zakresie względem chemioterapii, OR = 0,30 (95% CrI: 0,09; 1,06), jednak wynik ten nie osiągnął progu istotności statystycznej. Publikacja prezentuje wyniki metaanalizy sieciowej, która opierała się na innej metodyce niż pozostałe analizy dotyczące bezpieczeństwa przedstawione w tym rozdziale, co ogranicza możliwość ich porównania.

Z kolei zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (imAEs) o jakimkolwiek stopniu nasilenia oraz 3-4 stopnia występowały znamienne częściej w grupie leczonej atezolizumabem w porównaniu do chemioterapii, odpowiednio 40,2% vs 16,7%, RR = 2,40 (95% CI: 1,77; 3,26),  $p < 0,0001$ , NNH = 5 (95% CI: 4; 7) oraz 6,6% vs 1,5%, RR = 4,37 (95% CI: 1,51; 12,67),  $p = 0,0067$ , NNH = 20 (95% CI: 12; 54). Nie odnotowano żadnego przypadku imAEs 5 stopnia. imAEs wymagające stosowania glikokortykosteroidów występowały częściej w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej, 10,5% vs 1,1%, RR = 9,20 (95% CI: 2,84; 29,78),  $p = 0,0002$ , NNH = 11 (95% CI: 8; 18).

### 5.5.1.2 Zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia niezależnie od stopnia nasilenia

Autorzy badania *IMpower110* w publikacji *Herbst 2020* przedstawili dane dotyczące zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia (TEAEs, z ang. *treatment-emergent adverse events*), które wystąpiły u  $\geq 10\%$  pacjentów w którymkolwiek ramieniu badania. W przypadku zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia dostępne były dane dla wszystkich takich AEs raportowanych u co najmniej 1% badanych, a dla zgonów zaprezentowano wszystkie przyczyny. TEAEs niezależnie od stopnia nasilenia zaprezentowano w tabeli poniżej, pogrubioną czcionką zaznaczając istotne statystycznie wyniki.

Tabela 26. Ocena bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia niezależnie od stopnia nasilenia; ATEZO vs CHT; badanie *IMpower110* (*Herbst 2020*).

AEs	ATEZO, N = 286, n (%)	CHT, N = 263, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Niedokrwistość	44 (15,4%)	125 (47,5%)	<b>0,32 (0,24; 0,44)</b> $p < 0,0001$	<b>-0,32 (-0,39;-0,25)</b> <b>NNT = 4 (3; 5)</b> $p < 0,0001$
Zmniejszenie łaknienia	44 (15,4%)	50 (19,0%)	0,81 (0,56; 1,17) $p = 0,2608$	-0,04 (-0,10; 0,03) $p = 0,2609$

AEs	ATEZO, N = 286, n (%)	CHT, N = 263, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Duszność	4 (1,4%)	26 (9,9%)	<b>0,14 (0,05; 0,40)</b> p = 0,0002	<b>-0,08 (-0,12; -0,05)</b> NNT = 12 (9; 22) p < 0,0001
Nudności	39 (13,6%)	89 (33,8%)	<b>0,40 (0,29; 0,56)</b> p < 0,0001	<b>-0,20 (-0,27; -0,13)</b> NNT = 5 (4; 8) p < 0,0001
Astenia	37 (12,9%)	46 (17,5%)	0,74 (0,50; 1,10) p = 0,1386	-0,05 (-0,11; 0,01) p = 0,1380
Zmęczenie	37 (12,9%)	46 (17,5%)	0,74 (0,50; 1,10) p = 0,1386	-0,05 (-0,11; 0,01) p = 0,1380
Zaparcia	35 (12,2%)	57 (21,7%)	<b>0,56 (0,38; 0,83)</b> p = 0,0037	<b>-0,09 (-0,16; -0,03)</b> NNT = 11 (7; 32) p = 0,0031
Gorączka	39 (13,6%)	23 (8,7%)	1,56 (0,96; 2,54) p = 0,0740	0,05 (0,00; 0,10) p = 0,0674
Kaszel	34 (11,9%)	25 (9,5%)	1,25 (0,77; 2,04) p = 0,3695	0,02 (-0,03; 0,08) p = 0,3656
Biegunka	32 (11,2%)	31 (11,8%)	0,95 (0,60; 1,51) p = 0,8261	-0,01 (-0,06; 0,05) p = 0,8263
Zwiększenie aktywności ALT we krwi	30 (10,5%)	15 (5,7%)	<b>1,84 (1,01; 3,34)</b> p = 0,0454	<b>0,05 (0,00; 0,09)</b> NNH = 21 (11; 382) p = 0,0381
Zwiększenie aktywności AST we krwi	28 (9,8%)	9 (3,4%)	<b>2,86 (1,38; 5,95)</b> p = 0,0049	<b>0,06 (0,02; 0,10)</b> NNH = 16 (10; 44) p = 0,0022
Wymioty	18 (6,3%)	34 (12,9%)	<b>0,49 (0,28; 0,84)</b> p = 0,0098	<b>-0,07 (-0,12; -0,02)</b> NNT = 16 (9; 59) p = 0,0084
Hiponatremia	17 (5,9%)	12 (4,6%)	1,30 (0,63; 2,68) p = 0,4714	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4673
Zapalenie płuc ( <i>pneumonia</i> )	14 (4,9%)	17 (6,5%)	0,76 (0,38; 1,51) p = 0,4279	-0,02 (-0,05; 0,02) p = 0,4285
Zakażenie dróg oddech- owych	14 (4,9%)	9 (3,4%)	1,43 (0,63; 3,25) p = 0,3924	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,3858
Hiperglikemia	12 (4,2%)	13 (4,9%)	0,85 (0,39; 1,83) p = 0,6752	-0,01 (-0,04; 0,03) p = 0,6758
Hiperkaliemia	12 (4,2%)	8 (3,0%)	1,38 (0,57; 3,32) p = 0,4732	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,4679
POChP	11 (3,8%)	2 (0,8%)	<b>5,06 (1,13; 22,61)</b> p = 0,0339	<b>0,03 (0,01; 0,06)</b> NNH = 33 (19; 161) p = 0,0141
Zatorowość płucna	9 (3,1%)	3 (1,1%)	2,76 (0,75; 10,08) p = 0,1248	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,1008

AEs	ATEZO, N = 286, n (%)	CHT, N = 263, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zakażenie dróg moczowych	8 (2,8%)	10 (3,8%)	0,74 (0,29; 1,84) p = 0,5106	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,5113
Hiperkalcemia	7 (2,4%)	2 (0,8%)	3,22 (0,67; 15,36) p = 0,1426	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,1112
Trombocytopenia	7 (2,4%)	44 (16,7%)	<b>0,15 (0,07; 0,32)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>-0,14 (-0,19;-0,09)</b> <b>NNT = 8 (6; 11)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
Nadciśnienie tętnicze	5 (1,7%)	9 (3,4%)	0,51 (0,17; 1,50) p = 0,2230	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,2194
Hipokaliemia	4 (1,4%)	10 (3,8%)	0,37 (0,12; 1,16) p = 0,0876	-0,02 (-0,05; 0,00) p = 0,0790
Neutropenia	4 (1,4%)	74 (28,1%)	<b>0,05 (0,02; 0,13)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>-0,27 (-0,32;-0,21)</b> <b>NNT = 4 (4; 5)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
Zmniejszenie liczby leukocytów we krwi	3 (1,0%)	14 (5,3%)	<b>0,20 (0,06; 0,68)</b> <b>p = 0,0100</b>	<b>-0,04 (-0,07;-0,01)</b> <b>NNT = 24 (14; 77)</b> <b>p = 0,0046</b>
Leukopenia	3 (1,0%)	21 (8,0%)	<b>0,13 (0,04; 0,44)</b> <b>p = 0,0009</b>	<b>-0,07 (-0,10;-0,03)</b> <b>NNT = 15 (10; 29)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
Zakażenie dolnych dróg oddechowych	3 (1,0%)	6 (2,3%)	0,46 (0,12; 1,82) p = 0,2683	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2627
Zgon	2 (0,7%)	3 (1,1%)	0,61 (0,10; 3,64) p = 0,5903	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,5902
Posocznica	2 (0,7%)	2 (0,8%)	0,92 (0,13; 6,48) p = 0,9329	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9330
Ostre niedokrwienie mięśnia sercowego	1 (0,3%)	0 (0,0%)	2,76 (0,11; 67,45) p = 0,5336	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4868
Aspiracja	1 (0,3%)	0 (0,0%)	2,76 (0,11; 67,45) p = 0,5336	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4868
Nagłe zatrzymanie krążenia	1 (0,3%)	2 (0,8%)	0,46 (0,04; 5,04) p = 0,5248	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,5205
Zawał mózgu	1 (0,3%)	0 (0,0%)	2,76 (0,11; 67,45) p = 0,5336	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4868
Zmniejszenie liczby płytek krwi	1 (0,3%)	22 (8,4%)	<b>0,04 (0,01; 0,31)</b> <b>p = 0,0018</b>	<b>-0,08 (-0,11;-0,05)</b> <b>NNT = 13 (9; 22)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
Okluzja urządzenia medycznego	1 (0,3%)	0 (0,0%)	2,76 (0,11; 67,45) p = 0,5336	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4868
Smolisty stolec	1 (0,3%)	0 (0,0%)	2,76 (0,11; 67,45) p = 0,5336	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4868
Pancytopenia	1 (0,3%)	4 (1,5%)	0,23 (0,03; 2,04) p = 0,1872	-0,01 (-0,03; 0,00) p = 0,1589

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

AEs	ATEZO, N = 286, n (%)	CHT, N = 263, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ostry obrzęk płuc	0 (0,0%)	2 (0,8%)	0,18 (0,01; 3,81) p = 0,2737	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,2383
Niewydolność serca	0 (0,0%)	1 (0,4%)	0,31 (0,01; 7,49) p = 0,4685	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4681
Zmniejszenie liczby neutrofilii we krwi	0 (0,0%)	19 (7,2%)	<b>0,02 (0,00; 0,39)</b> <b>p = 0,0088</b>	<b>-0,07 (-0,10;-0,04)</b> <b>NNT = 14 (10; 25)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
Gorączka neutropeniczna	0 (0,0%)	9 (3,4%)	<b>0,05 (0,00; 0,83)</b> <b>p = 0,0366</b>	<b>-0,03 (-0,06;-0,01)</b> <b>NNT = 30 (18; 89)</b> <b>p = 0,0035</b>
Gruźlica	0 (0,0%)	1 (0,4%)	0,31 (0,01; 7,49) p = 0,4685	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4681
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi <sup>^</sup>	8 (2,8%)	23 (8,7%)	<b>0,32 (0,15; 0,70)</b> <b>p = 0,0045</b>	<b>-0,06 (-0,10;-0,02)</b> <b>NNT = 17 (11; 50)</b> <b>p = 0,0029</b>
Świąd <sup>^</sup>	19 (6,6%)	4 (1,5%)	<b>4,37 (1,51; 12,67)</b> <b>p = 0,0067</b>	<b>0,05 (0,02; 0,08)</b> <b>NNH = 20 (12; 54)</b> <b>p = 0,0020</b>
Niedoczynność tarczycy <sup>^</sup>	22 (7,7%)	2 (0,8%)	<b>10,12 (2,40; 42,60)</b> <b>p = 0,0016</b>	<b>0,07 (0,04; 0,10)</b> <b>NNH = 15 (10; 28)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dane odczytane z wykresu.

Najczęstszymi TEAEs w grupie atezolizumabu były niedokrwistość oraz zmniejszone łaknienie, raportowane u 15,4% pacjentów. Natomiast w grupie chemioterapii najczęściej występowały hematologiczne TEAEs, takie jak niedokrwistość (47,5%), neutropenia (28,1%), trombocytopenia (16,7%), a także nudności (33,8%), zaparcia (21,7%) i zmniejszone łaknienie (19,0%) oraz astenia i zmęczenie (oba u 17,5% pacjentów).

Analiza częstości występowania TEAEs niezależnie od stopnia ich nasilenia wykazała istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka ich wystąpienia w grupie atezolizumabu w porównaniu do chemioterapii w przypadku:

- Niedokrwistości, 15,4% vs 47,5%, RR = 0,32 (95% CI: 0,24; 0,44), p < 0,0001, NNT = 4 (95% CI: 3; 5),
- Duszności, 1,4% vs 9,9%, RR = 0,14 (95% CI: 0,05; 0,40), p = 0,0002, NNT = 12 (95% CI: 9; 22),
- Nudności, 13,6% vs 33,8%, RR = 0,40 (95% CI: 0,29; 0,56), p < 0,0001, NNT = 5 (95% CI: 4; 8),
- Zaparcia, 12,2% vs 21,7%, RR = 0,56 (95% CI: 0,38; 0,83), p = 0,0037, NNT = 11 (95% CI: 7; 32),

- Wymiotów, 6,3% vs 12,9%, RR = 0,49 (95% CI: 0,28; 0,84), p = 0,0098, NNT = 16 (95% CI: 9; 59),
- Trombocytopenii, 2,4% vs 16,7%, RR = 0,15 (95% CI: 0,07; 0,32), p < 0,0001, NNT = 8 (95% CI: 6; 11),
- Zmniejszenia liczby płytek krwi, 0,3% vs 8,4%, RR = 0,04 (95% CI: 0,01; 0,31), p = 0,0018, NNT = 13 (95% CI: 9; 22),
- Neutropenii, 1,4% vs 28,1%, RR = 0,05 (95% CI: 0,02; 0,13), p < 0,0001, NNT = 4 (95% CI: 4; 5),
- Zmniejszenia liczby neutrofilów we krwi, 0,0% vs 7,2%, RR = 0,02 (95% CI: 0,00; 0,39), p = 0,0088, NNT = 14 (95% CI: 10; 25),
- Leukopenii, 1,0% vs 8,0%, RR = 0,13 (95% CI: 0,04; 0,44), p = 0,0009, NNT = 15 (95% CI: 10; 29),
- Zmniejszenia liczby leukocytów we krwi, 1,0% vs 5,3%, RR = 0,20 (95% CI: 0,06; 0,68), p = 0,0100, NNT = 24 (95% CI: 14; 77),
- Gorączki neutropenicznej, 0,0% vs 3,4%, RR = 0,05 (95% CI: 0,00; 0,83), p = 0,0366, NNT = 30 (95% CI: 18; 89),
- Zwiększenia stężenia kreatyniny we krwi, 2,8% vs 8,7%, RR = 0,32 (95% CI: 0,15; 0,70), p = 0,0045, NNT = 17 (95% CI: 11; 50).

Stosowanie atezolizumabu w porównaniu do chemioterapii wiązało się ze statystycznie istotnym zwiększonym ryzykiem:

- Zwiększenia aktywności ALT we krwi, 10,5% vs 5,7%, RR = 1,84 (95% CI: 1,01; 3,34), p = 0,0454, NNH = 21 (95% CI: 11; 382),
- Zwiększenia aktywności AST we krwi, 9,8% vs 3,4%, RR = 2,86 (95% CI: 1,38; 5,95), p = 0,0049, NNH = 16 (95% CI: 10; 44),
- POChP, 3,8% vs 0,8%, RR = 5,06 (95% CI: 1,13; 22,61), p = 0,0339, NNH = 33 (95% CI: 19; 161),
- Świądu, 6,6% vs 1,5%, RR = 4,37 (95% CI: 1,51; 12,67), p = 0,0067, NNH = 20 (95% CI: 12; 54),
- Niedoczynności tarczycy, 7,7% vs 0,8%, RR = 10,12 (95% CI: 2,40; 42,60), p = 0,0016, NNH = 15 (95% CI: 10; 28).

W przypadku pozostałych TEAEs zaprezentowanych w tabeli nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami.

### 5.5.1.3 Zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia 3-4 stopnia nasilenia

Zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (TEAEs) o nasileniu 3-4 stopnia zaprezentowano w tabeli poniżej. Znamienne statystycznie wyniki pogrubiono.

Tabela 27. Ocena bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia 3-4 stopnia; ATEZO vs CHT; badanie *IMpower110 (Herbst 2020)*.

AEs	ATEZO, N = 286, n (%)	CHT, N = 263, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Niedokrwistość	5 (1,7%)	48 (18,3%)	<b>0,10 (0,04; 0,24)</b> p < 0,0001	<b>-0,17 (-0,21; -0,12)</b> NNT = 7 (5; 9) p < 0,0001
Zmniejszenie łaknienia	2 (0,7%)	0 (0,0%)	4,60 (0,22; 95,36) p = 0,3239	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,2519
Duszność	2 (0,7%)	0 (0,0%)	4,60 (0,22; 95,36) p = 0,3239	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,2519
Nudności	1 (0,3%)	5 (1,9%)	0,18 (0,02; 1,56) p = 0,1210	-0,02 (-0,03; 0,00) p = 0,0888
Astenia	2 (0,7%)	5 (1,9%)	0,37 (0,07; 1,88) p = 0,2295	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2180
Zmęczenie	2 (0,7%)	6 (2,3%)	0,31 (0,06; 1,51) p = 0,1453	-0,02 (-0,04; 0,00) p = 0,1298
Zaparcie	3 (1,0%)	2 (0,8%)	1,38 (0,23; 8,19) p = 0,7234	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7204
Gorączka	0 (0,0%)	1 (0,4%)	0,31 (0,01; 7,49) p = 0,4685	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4681
Kaszel	1 (0,3%)	0 (0,0%)	2,76 (0,11; 67,45) p = 0,5336	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4868
Biegunka	0 (0,0%)	2 (0,8%)	0,18 (0,01; 3,81) p = 0,2737	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,2383
Zwiększona aktywność ALT we krwi	5 (1,7%)	1 (0,4%)	4,60 (0,54; 39,10) p = 0,1624	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,1129
Zwiększona aktywność AST we krwi	5 (1,7%)	1 (0,4%)	4,60 (0,54; 39,10) p = 0,1624	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,1129
Wymioty	1 (0,3%)	2 (0,8%)	0,46 (0,04; 5,04) p = 0,5248	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,5205
Hiponatremia	6 (2,1%)	6 (2,3%)	0,92 (0,30; 2,82) p = 0,8833	0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,8834
Zapalenie płuc (pneumonia)	7 (2,4%)	9 (3,4%)	0,72 (0,27; 1,89) p = 0,4998	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,5004
Zakażenie dróg oddechowych	2 (0,7%)	1 (0,4%)	1,84 (0,17; 20,16) p = 0,6180	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,6079

AEs	ATEZO, N = 286, n (%)	CHT, N = 263, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Hiperglikemia	1 (0,3%)	4 (1,5%)	0,23 (0,03; 2,04) p = 0,1872	-0,01 (-0,03; 0,00) p = 0,1589
Hiperkaliemia	6 (2,1%)	3 (1,1%)	1,84 (0,46; 7,28) p = 0,3854	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3714
POChP	4 (1,4%)	0 (0,0%)	8,28 (0,45; 153,03) p = 0,1555	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,0732
Zatorowość płucna	4 (1,4%)	2 (0,8%)	1,84 (0,34; 9,96) p = 0,4796	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4668
Zakażenie dróg moczowych	1 (0,3%)	3 (1,1%)	0,31 (0,03; 2,93) p = 0,3045	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,2864
Hiperkalcemia	4 (1,4%)	0 (0,0%)	8,28 (0,45; 153,03) p = 0,1555	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,0732
Trombocytopenia	1 (0,3%)	19 (7,2%)	<b>0,05 (0,01; 0,36)</b> <b>p = 0,0031</b>	<b>-0,07 (-0,10; -0,04)</b> <b>NNT = 15 (10; 28)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
Nadciśnienie tętnicze	2 (0,7%)	3 (1,1%)	0,61 (0,10; 3,64) p = 0,5903	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,5902
Hipokaliemia	0 (0,0%)	3 (1,1%)	0,13 (0,01; 2,53) p = 0,1788	-0,01 (-0,03; 0,00) p = 0,1261
Neutropenia	2 (0,7%)	46 (17,5%)	<b>0,04 (0,01; 0,16)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>-0,17 (-0,21; -0,12)</b> <b>NNT = 6 (5; 9)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
Zmniejszenie liczby leukocytów we krwi	0 (0,0%)	5 (1,9%)	0,08 (0,00; 1,51) p = 0,0924	<b>-0,02 (-0,04; 0,00)</b> <b>p = 0,0373</b>
Leukopenia	1 (0,3%)	4 (1,5%)	0,23 (0,03; 2,04) p = 0,1872	-0,01 (-0,03; 0,00) p = 0,1589
Zakażenie dolnych dróg oddechowych	1 (0,3%)	3 (1,1%)	0,31 (0,03; 2,93) p = 0,3045	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,2864
Posocznica	1 (0,3%)	2 (0,8%)	0,46 (0,04; 5,04) p = 0,5248	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,5205
Ostre niedokrwienie mięśnia sercowego	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-
Aspiracja	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-
Nagłe zatrzymanie krążenia	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-
Zawał mózgu	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-
Zmniejszenie liczby płytek krwi	0 (0,0%)	11 (4,2%)	<b>0,04 (0,00; 0,68)</b> <b>p = 0,0256</b>	<b>-0,04 (-0,07; -0,02)</b> <b>NNT = 24 (15; 60)</b> <b>p = 0,0011</b>
Okłuzja urządzenia medycznego	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-
Smolisty stolec	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-

AEs	ATEZO, N = 286, n (%)	CHT, N = 263, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Pancytopenia	1 (0,3%)	2 (0,8%)	0,46 (0,04; 5,04) p = 0,5248	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,5205
Ostry obrzęk płuc	0 (0,0%)	1 (0,4%)	0,31 (0,01; 7,49) p = 0,4685	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4681
Niewydolność serca	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-
Zmniejszenie liczby neutrofilii we krwi	0 (0,0%)	10 (3,8%)	<b>0,04 (0,00; 0,74)</b> <b>p = 0,0304</b>	<b>-0,04 (-0,06;-0,01)</b> <b>NNT = 27 (17; 72)</b> <b>p = 0,0020</b>
Gorączka neutropeniczna	0 (0,0%)	9 (3,4%)	<b>0,05 (0,00; 0,83)</b> <b>p = 0,0366</b>	<b>-0,03 (-0,06;-0,01)</b> <b>NNT = 30 (18; 89)</b> <b>p = 0,0035</b>
Gruźlica	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wszystkie TEAEs 3-4 stopnia w grupie ATEZO raportowano z częstością mniejszą niż 5%. Również w grupie CHT, z wyjątkiem niedokrwistości (18,3%) i neutropenii (17,5%), takie zdarzenia wystąpiły u mniej niż 5% pacjentów. W przypadku TEAEs 3-4 stopnia stwierdzone istotne statystycznie różnice między grupami wskazywały na korzyść związaną ze stosowaniem atezolizumabu w porównaniu do chemioterapii. Wszystkie TEAEs 3-4 stopnia były związane z zaburzeniem czynności układu krwiotwórczego. U chorych leczonych atezolizumabem, w porównaniu do chemioterapii, stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia:

- Niedokrwistość, 1,7% vs 18,3%, RR = 0,10 (95% CI: 0,04; 0,24), p < 0,0001, NNT = 7 (95% CI: 5; 9),
- Trombocytopenia, 0,3% vs 7,2%, RR = 0,05 (95% CI: 0,01; 0,36), p = 0,0031, NNT = 15 (95% CI: 10; 28),
- Zmniejszenie liczby płytek krwi, 0,0% vs 4,2%, RR = 0,04 (95% CI: 0,00; 0,68), p = 0,0256, NNT = 24 (95% CI: 15; 60),
- Neutropenia, 0,7% vs 17,5%, RR = 0,04 (95% CI: 0,01; 0,16), p < 0,0001, NNT = 6 (95% CI: 5; 9),
- Zmniejszenie liczby neutrofilii we krwi, 0,0% vs 3,8%, RR = 0,04 (95% CI: 0,00; 0,74), p = 0,0304, NNT = 27 (95% CI: 17; 72),
- Gorączka neutropeniczna, 0,0% vs 3,4%, RR = 0,05 (95% CI: 0,00; 0,83), p = 0,0366, NNT = 30 (95% CI: 18; 89).



### 5.5.1.4 Zgony

W badaniu *IMpower110* wystąpiło po 11 zgonów w obu ramionach badania, sklasyfikowanych jako zdarzenia niepożądane 5 stopnia nasilenia występujące w trakcie leczenia (TEAEs). Poniżej w tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące przyczyn stwierdzonych zgonów.

Tabela 28. Ocena bezpieczeństwa – zgony; ATEZO vs CHT; badanie *IMpower110* (*Herbst 2020*).

AEs	ATEZO, N = 286, n (%)†	CHT, N = 263, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zgony ogółem	11 (3,8%)	11 (4,2%)	0,92 (0,41; 2,09) p = 0,8409	0,00 (-0,04; 0,03) p = 0,8412
Zapalenie płuc ( <i>pneumonia</i> )	0 (0,0%)	1 (0,4%)	0,31 (0,01; 7,49) p = 0,4685	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4681
Zakażenie dróg oddechowych	0 (0,0%)	1 (0,4%)	0,31 (0,01; 7,49) p = 0,4685	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4681
POChP	1 (0,3%)	0 (0,0%)	2,76 (0,11; 67,45) p = 0,5336	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4868
Zatorowość płucna	1 (0,3%)	0 (0,0%)	2,76 (0,11; 67,45) p = 0,5336	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4868
Zgon (inaczej nie sprecyzowane)	2 (0,7%)	3 (1,1%)	0,61 (0,10; 3,64) p = 0,5903	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,5902
Posocznica	1 (0,3%)	0 (0,0%)	2,76 (0,11; 67,45) p = 0,5336	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4868
Ostre niedokrwienie mięśnia sercowego	1 (0,3%)	0 (0,0%)	2,76 (0,11; 67,45) p = 0,5336	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4868
Aspiracja	1 (0,3%)	0 (0,0%)	2,76 (0,11; 67,45) p = 0,5336	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4868
Nagłe zatrzymanie krążenia	1 (0,3%)	2 (0,8%)	0,46 (0,04; 5,04) p = 0,5248	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,5205
Zawał mózgu	1 (0,3%)	0 (0,0%)	2,76 (0,11; 67,45) p = 0,5336	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4868
Okluzja urządzenia medycznego	1 (0,3%)	0 (0,0%)	2,76 (0,11; 67,45) p = 0,5336	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4868
Pancytopenia	0 (0,0%)	1 (0,4%)	0,31 (0,01; 7,49) p = 0,4685	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4681
Ostry obrzęk płuc	0 (0,0%)	1 (0,4%)	0,31 (0,01; 7,49) p = 0,4685	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4681
Niewydolność serca	0 (0,0%)	1 (0,4%)	0,31 (0,01; 7,49) p = 0,4685	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4681
Gruźlica	0 (0,0%)	1 (0,4%)	0,31 (0,01; 7,49) p = 0,4685	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4681

† w publikacji *Herbst 2020* łączna liczba zgonów w grupie ATEZO wyniosła 11, natomiast suma zaprezentowanych przez autorów poszczególnych zgonów wynosi 10;

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *IMpower110* w obydwu grupach odnotowano po 11 zgonów. W żadnym przypadku nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy ramionami badania. Tylko jeden przypadek zgonu został uznany za związany ze stosowanym leczeniem i dotyczył pacjenta poddanego chemioterapii.

### 5.5.1.5 Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym (imAEs) występujących u  $\geq 1\%$  pacjentów w którymkolwiek z ramion badania. Wyniki istotne statystycznie przedstawiono pogrubioną czcionką.

Tabela 29. Ocena bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (imAEs); ATEZO vs CHT; badanie *IMpower110* (*Herbst 2020*).

AEs	ATEZO, N = 286, n (%)	CHT, N = 263, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>imAEs ogółem</b>				
Zapalenie wątroby ogółem	46 (16,1%)	22 (8,4%)	<b>1,92 (1,19; 3,11)</b> p = 0,0076	<b>0,08 (0,02; 0,13)</b> NNH = 13 (8; 44) p = 0,0052
Zapalenie wątroby (nieprawidłowości laboratoryjne)	45 (15,7%)	22 (8,4%)	<b>1,88 (1,16; 3,04)</b> p = 0,0101	<b>0,07 (0,02; 0,13)</b> NNH = 14 (8; 51) p = 0,0073
Zapalenie wątroby (diagnoza kliniczna)	1 (0,3%)	1 (0,4%)	0,92 (0,06; 14,63) p = 0,9526	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9527
Wysypka	44 (15,4%)	19 (7,2%)	<b>2,13 (1,28; 3,55)</b> p = 0,0038	<b>0,08 (0,03; 0,13)</b> NNH = 13 (8; 35) p = 0,0022
Niedoczynność tarczycy	27 (9,4%)	4 (1,5%)	<b>6,21 (2,20; 17,50)</b> p = 0,0006	<b>0,08 (0,04; 0,12)</b> NNH = 13 (9; 24) p < 0,0001
Nadczynność tarczycy	13 (4,5%)	2 (0,8%)	<b>5,98 (1,36; 26,24)</b> p = 0,0178	<b>0,04 (0,01; 0,06)</b> NNH = 27 (16; 87) p = 0,0048
Zapalenie płuc ( <i>pneumonitis</i> )	11 (3,8%)	1 (0,4%)	<b>10,12 (1,31; 77,81)</b> p = 0,0262	<b>0,03 (0,01; 0,06)</b> NNH = 29 (18; 90) p = 0,0038
Reakcja na wlew	4 (1,4%)	0 (0,0%)	8,28 (0,45; 153,03) p = 0,1555	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,0732
Zapalenie jelita grubego	3 (1,0%)	0 (0,0%)	6,44 (0,33; 124,07) p = 0,2173	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1345
<b>imAEs 3-4 stopnia</b>				
Zapalenie wątroby ogółem	12 (4,2%)	1 (0,4%)	<b>11,03 (1,44; 84,28)</b> p = 0,0206	<b>0,04 (0,01; 0,06)</b> NNH = 27 (16; 73) p = 0,0022

AEs	ATEZO, N = 286, n (%)	CHT, N = 263, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zapalenie wątroby (nieprawidłowości laboratoryjne)	12 (4,2%)	1 (0,4%)	<b>11,03 (1,44; 84,28)</b> p = 0,0206	<b>0,04 (0,01; 0,06)</b> NNH = 27 (16; 73) p = 0,0022
Zapalenie wątroby (diagnoza kliniczna)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-
Wysypka	3 (1,0%)	2 (0,8%)	1,38 (0,23; 8,19) p = 0,7234	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7204
Niedoczynność tarczycy	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-
Nadczynność tarczycy	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-
Zapalenie płuc ( <i>pneumonitis</i> )	2 (0,7%)	0 (0,0%)	4,60 (0,22; 95,36) p = 0,3239	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,2519
Reakcja na wlew	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-
Zapalenie jelita grubego	2 (0,7%)	0 (0,0%)	4,60 (0,22; 95,36) p = 0,3239	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,2519

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Poszczególne zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (imAEs) raportowano u kilku – kilkunastu procent chorych leczonych atezolizumabem, podczas gdy w grupie chemioterapii nie przekroczyły one 10%. Najczęstszymi imAEs były zapalenie wątroby (16,1% vs 8,4% w grupach ATEZO vs CHT) i wysypka (odpowiednio 15,4% vs 7,2%). Istotnie statystycznie różnice, wszystkie na niekorzyść atezolizumabu, stwierdzono w przypadku następujących imAEs:

- Zapalenia wątroby ogółem, jak i zapalenia wątroby stwierdzonego na podstawie nieprawidłowości badań laboratoryjnych, odpowiednio 16,1% vs 8,4%, RR = 1,92 (95% CI: 1,19; 3,11), p = 0,0076, NNH = 13 (95% CI: 8; 44) oraz 15,7% vs 8,4%, RR = 1,88 (95% CI: 1,16; 3,04), p = 0,0101, NNH = 14 (95% CI: 8; 51),
- Wysypki, 15,4% vs 7,2%, RR = 2,13 (95% CI: 1,28; 3,55), p = 0,0038, NNH = 13 (95% CI: 8; 35),
- Niedoczynności tarczycy, 9,4% vs 1,5%, RR = 6,21 (95% CI: 2,20; 17,50), p = 0,0006, NNH = 13 (95% CI: 9; 24),
- Nadczynności tarczycy, 4,5% vs 0,8%, RR = 5,98 (95% CI: 1,36; 26,24), p = 0,0178, NNH = 27 (95% CI: 16; 87),
- Zapalenia płuc (*pneumonitis*), 3,8% vs 0,4%, RR = 10,12 (95% CI: 1,31; 77,81), p = 0,0262, NNH = 29 (95% CI: 18; 90).

Poszczególne zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym o nasileniu 3-4 stopnia odnotowano u mniej niż 5% chorych z grupy ATEZO i u poniżej 1% pacjentów z grupy kontrolnej. Dla imAEs 3-4 stopnia

różnicę istotną statystycznie wykazano tylko dla zapalenia wątroby rozpoznanego w każdym przypadku na podstawie nieprawidłowości badań laboratoryjnych (brak postawionych diagnoz klinicznych), 4,2% vs 0,4%, RR = 11,03 (95% CI: 1,44; 84,28), p = 0,0206, NNH = 27 (95% CI: 16; 73).

W tabeli poniżej przedstawiono zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym wymagające stosowania glikokortykosteroidów z podziałem na zdarzenia niezależnie od stopnia ich nasilenia oraz zdarzenia 3-4 stopnia.

Tabela 30. Ocena bezpieczeństwa – imAEs wymagające stosowania glikokortykosteroidów; ATEZO vs CHT; badanie *IMpower110* (Herbst 2020).

AEs	ATEZO, N = 286, n (%)	CHT, N = 263, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>imAEs ogółem</b>				
Zapalenie wątroby	12/286 (4,2%)	1/263 (0,4%)	<b>11,03 (1,44; 84,28)</b> p = 0,0206	<b>0,04 (0,01; 0,06)</b> NNH = 27 (16; 73) p = 0,0022
Zapalenie płuc ( <i>pneumonitis</i> )	10/286 (3,5%)	1/263 (0,4%)	<b>9,20 (1,19; 71,35)</b> p = 0,0338	<b>0,03 (0,01; 0,05)</b> NNH = 33 (19; 117) p = 0,0068
Wysypka	10/286 (3,5%)	1/263 (0,4%)	<b>9,20 (1,19; 71,35)</b> p = 0,0338	<b>0,03 (0,01; 0,05)</b> NNH = 33 (19; 117) p = 0,0068
Zapalenie jelita grubego	2/286 (0,7%)	0/263 (0,0%)	4,60 (0,22; 95,36) p = 0,3239	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,2519
Zapalenie naczyń	1/286 (0,3%)	0/263 (0,0%)	2,76 (0,11; 67,45) p = 0,5336	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4868
Niewydolność nadnerczy	1/286 (0,3%)	0/263 (0,0%)	2,76 (0,11; 67,45) p = 0,5336	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4868
Cukrzyca	1/286 (0,3%)	0/263 (0,0%)	2,76 (0,11; 67,45) p = 0,5336	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4868
Reakcja na wlew	1/286 (0,3%)	0/263 (0,0%)	2,76 (0,11; 67,45) p = 0,5336	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4868
Niedoczynność tarczycy	1/286 (0,3%)	0/263 (0,0%)	2,76 (0,11; 67,45) p = 0,5336	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4868
Zapalenie nerek	1/286 (0,3%)	0/263 (0,0%)	2,76 (0,11; 67,45) p = 0,5336	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4868
<b>imAEs 3-4 stopnia nasilenia</b>				
Zapalenie wątroby	8/286 (2,8%)†	0/263 (0,0%)	15,64 (0,91; 269,60) p = 0,0584	<b>0,03 (0,01; 0,05)</b> p = 0,0069
Zapalenie płuc ( <i>pneumonitis</i> )	2/286 (0,7%)	0/263 (0,0%)	4,60 (0,22; 95,36) p = 0,3239	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,2519

AEs	ATEZO, N = 286, n (%)	CHT, N = 263, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Wysypka	3/286 (1,0%)	1/263 (0,4%)	2,76 (0,29; 26,36) p = 0,3782	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3476
Zapalenie jelita grubego	2/286 (0,7%)	0/263 (0,0%)	4,60 (0,22; 95,36) p = 0,3239	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,2519
Zapalenie naczyń	1/286 (0,3%)	0/263 (0,0%)	2,76 (0,11; 67,45) p = 0,5336	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4868
Niewydolność nadnerczy	0/286 (0,0%)	0/263 (0,0%)	-	-
Cukrzyca	0/286 (0,0%)	0/263 (0,0%)	-	-
Reakcja na wlew	0/286 (0,0%)	0/263 (0,0%)	-	-
Niedoczynność tarczycy	0/286 (0,0%)	0/263 (0,0%)	-	-
Zapalenie nerek	0/286 (0,0%)	0/263 (0,0%)	-	-

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

† dotyczy wyłącznie zapalenia wątroby rozpoznanego na podstawie nieprawidłowości badań laboratoryjnych.

Poszczególne zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym, które wymagały stosowania glikokortykosteroidów wystąpiły u mniej niż 5% pacjentów stosujących atezolizumab oraz u poniżej 1% chorych poddanych chemioterapii. Istotnie statystycznie różnice, wszystkie na niekorzyść atezolizumabu, zaobserwowano w przypadku następujących imAEs bez względu na stopień nasilenia:

- Zapalenie wątroby, 4,2% vs 0,4%, RR = 11,03 (95% CI: 1,44; 84,28), p = 0,0206, NNH = 27 (95% CI: 16; 73),
- Zapalenie płuc (*pneumonitis*), 3,5% vs 0,4%, RR = 9,20 (95% CI: 1,19; 71,35), p = 0,0388, NNH = 33 (95% CI: 19; 117),
- Wysypka, 3,5% vs 0,4%, RR = 9,20 (95% CI: 1,19; 71,35), p = 0,0338, NNH = 33 (95% CI: 19; 117).

W przypadku imAEs 3-4 stopnia nasilenia wymagających stosowania glikokortykosteroidów nie stwierdzono istotnych różnic między grupami.

### 5.5.2 Analiza końcowa (*Jassem 2021*)

Analiza wyników dotyczących bezpieczeństwa z dłuższego okresu obserwacji pacjentów była spójna z analizą wstępną i zgodna z dotychczasową wiedzą na temat atezolizumabu. Zgodnie z interpretacją autorów końcowa analiza danych, podobnie do analizy wstępnej, wskazywała na większe bezpieczeństwo stosowania atezolizumabu w porównaniu do chemioterapii, z wyjątkiem zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym, które występowały częściej w grupie poddanej immunoterapii.

### 5.5.2.1 Poszczególne kategorie zdarzeń niepożądanych

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych (AEs) ogółem, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs) oraz zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym (imAEs). Na podstawie dostępnych danych obliczono ryzyko względne (RR) oraz różnicę ryzyka (RD) wraz z wartościami NNT lub NNH. Pogrubieniem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

Tabela 31. Ocena bezpieczeństwa – poszczególne kategorie zdarzeń niepożądanych (AEs); ATEZO vs CHT; badanie *IMpower110 (Jassem 2021)*.

AEs	ATEZO, N = 286, n (%)	CHT, N = 263, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>AEs ogółem</b>				
Jakiegokolwiek	263 (92,0%)	250 (95,1%)	0,97 (0,93; 1,01) p = 0,1396	-0,03 (-0,07; 0,01) p = 0,1383
3-4 stopnia	97 (33,9%)	140 (53,2%)	<b>0,64 (0,52; 0,78)</b> p < 0,0001	<b>-0,19 (-0,27;-0,11)</b> NNT = 6 (4; 9) p < 0,0001
5 stopnia	12 (4,2%)	11 (4,2%)	1,00 (0,45; 2,23) p = 0,9938	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9938
Ciężkie ( <i>serious</i> )	91 (31,8%)	77 (29,3%)	1,09 (0,84; 1,40) p = 0,5193	0,03 (-0,05; 0,10) p = 0,5182
Prowadzące do przerwania leczenia	21 (7,3%)	45 (17,1%)	<b>0,43 (0,26; 0,70)</b> p = 0,0007	<b>-0,10 (-0,15;-0,04)</b> NNT = 11 (7; 24) p = 0,0005
<b>TRAEs</b>				
Jakiegokolwiek	180 (62,9%)	224 (85,2%)	<b>0,74 (0,67; 0,82)</b> p < 0,0001	<b>-0,22 (-0,29;-0,15)</b> NNT = 5 (4; 7) p < 0,0001
3-4 stopnia	41 (14,3%)	118 (44,9%)	<b>0,32 (0,23; 0,44)</b> p < 0,0001	<b>-0,31 (-0,38;-0,23)</b> NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001
5 stopnia	0 (0,0%)	1 (0,4%)	0,31 (0,01; 7,49) p = 0,4685	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4681
Ciężkie ( <i>serious</i> )	27 (9,4%)	41 (15,6%)	<b>0,61 (0,38; 0,96)</b> p = 0,0311	<b>-0,06 (-0,12;-0,01)</b> NNT = 17 (9; 165) p = 0,0296
<b>imAEs</b>				
Jakiegokolwiek	132 (46,2%)	48 (18,3%)	<b>2,53 (1,90; 3,36)</b> p < 0,0001	<b>0,28 (0,20; 0,35)</b> NNH = 4 (3; 5) p < 0,0001
3-4 stopnia	25 (8,7%)	4 (1,5%)	<b>5,75 (2,03; 16,29)</b> p = 0,0010	<b>0,07 (0,04; 0,11)</b> NNH = 14 (10; 28) p < 0,0001

AEs	ATEZO, N = 286, n (%)	CHT, N = 263, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
5 stopnia	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-
Wymagające stosowania glikokortykosteroidów	38 (13,3%)	4 (1,5%)	<b>8,74 (3,16; 24,14)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>0,12 (0,08; 0,16)</b> <b>NNH = 9 (7; 14)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Zdarzenia niepożądane odnotowano ogółem u 92,0% chorych leczonych atezolizumabem i 95,1% pacjentów otrzymujących chemioterapię – w końcowej analizie, w odróżnieniu od analizy wstępnej, grupy te nie różniły się istotnie między sobą. W przypadku ryzyka względnego wystąpienia AEs 3-4 stopnia nasilenia różnica na korzyść ATEZO pozostała istotna statystycznie, 33,9% vs 53,2%, RR = 0,64 (95% CI: 0,52; 0,78),  $p < 0,0001$ , NNT = 6 (95% CI: 4; 9), natomiast brak znamienych różnic między grupami stwierdzono w częstości zaobserwowanych AEs 5 stopnia oraz ciężkich AEs. Pacjenci w grupie ATEZO istotnie rzadziej przerywali leczenie z powodu AEs niż chorzy z grupy CHT, 7,3% vs 17,1%, RR = 0,43 (95% CI: 0,26; 0,70),  $p = 0,0007$ , NNT = 11 (95% CI: 7; 24), co pozostało w zgodzie z analizą wstępną.

Końcowa analiza zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs) była zgodna z analizą wstępną. TRAEs o jakimkolwiek stopniu nasilenia (62,9% vs 85,2%, RR = 0,74 [95% CI: 0,67; 0,82],  $p < 0,0001$ , NNT = 5 [95% CI: 4; 7]), jak i te 3 i 4 stopnia (14,3% vs 44,9%, RR = 0,32 [95% CI: 0,23; 0,44],  $p < 0,0001$ , NNT = 4 [95% CI: 3; 5]) oraz ciężkie TRAEs (9,4% vs 15,6%, RR = 0,61 [95% CI: 0,38; 0,96],  $p = 0,0311$ , NNT = 17 [95% CI: 9; 165]) występowały istotnie rzadziej w grupie pacjentów leczonych atezolizumabem niż w grupie kontrolnej. W grupie leczonej atezolizumabem nie odnotowano żadnego przypadku TRAEs 5 stopnia, natomiast zaobserwowano taki 1 przypadek w grupie kontrolnej.

Z kolei ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym (imAEs) o jakimkolwiek stopniu nasilenia i 3-4 stopnia było znamienne większe w grupie chorych leczonych atezolizumabem niż chemioterapią i wynosiło odpowiednio 46,2% vs 18,3%, RR = 2,53 (95% CI: 1,90; 3,36),  $p < 0,0001$ , NNH = 4 (95% CI: 3; 5) oraz 8,7% vs 1,5%, RR = 5,75 (95% CI: 2,03; 16,29),  $p = 0,0010$ , NNH = 14 (95% CI: 10; 28). Nie odnotowano żadnego przypadku imAEs 5 stopnia. imAEs wymagające stosowania glikokortykosteroidów występowały istotnie częściej w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej, 13,3% vs 1,5%, a ryzyko względne było równe RR = 8,74 (95% CI: 3,16; 24,14),  $p < 0,0001$ , NNH = 9 (95% CI: 7; 14).

### 5.5.2.2 Zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia niezależnie od stopnia nasilenia

Autorzy badania *IMpower110* przedstawili w publikacji *Jassem 2021* dane dotyczące TEAEs, które wystąpiły u  $\geq 15\%$  pacjentów w którymkolwiek ramieniu badania, zdarzeń niepożądanych o nasileniu 3-4 stopnia raportowanych u co najmniej 2% chorych oraz AEs prowadzących do zgonu u  $\geq 1\%$ . Zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (TEAEs) niezależnie od stopnia nasilenia zaprezentowano w tabeli poniżej. Znamienne statystycznie wyniki przedstawiono pogrubioną czcionką.

Tabela 32. Ocena bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia niezależnie od stopnia nasilenia; ATEZO vs CHT; badanie *IMpower110* (*Jassem 2021*).

AEs	ATEZO, N = 286, n (%)	CHT, N = 263, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Niedokrwistość	49 (17,1%)	127 (48,3%)	<b>0,35 (0,27; 0,47)</b> p < 0,0001	<b>-0,31 (-0,39;-0,24)</b> NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001
Zmniejszenie łaknienia	49 (17,1%)	51 (19,4%)	0,88 (0,62; 1,26) p = 0,4935	-0,02 (-0,09; 0,04) p = 0,4940
Zmęczenie	44 (15,4%)	47 (17,9%)	0,86 (0,59; 1,25) p = 0,4343	-0,02 (-0,09; 0,04) p = 0,4348
Gorączka	43 (15,0%)	25 (9,5%)	1,58 (0,99; 2,51) p = 0,0526	<b>0,06 (0,00; 0,11)</b> p = 0,0468
Nudności	42 (14,7%)	89 (33,8%)	<b>0,43 (0,31; 0,60)</b> p < 0,0001	<b>-0,19 (-0,26;-0,12)</b> NNT = 6 (4; 9) p < 0,0001
Zaparcie	41 (14,3%)	59 (22,4%)	<b>0,64 (0,45; 0,92)</b> p = 0,0152	<b>-0,08 (-0,15;-0,02)</b> NNT = 13 (7; 62) p = 0,0142
Astenia	40 (14,0%)	47 (17,9%)	0,78 (0,53; 1,15) p = 0,2144	-0,04 (-0,10; 0,02) p = 0,2143
Zapalenie płuc ( <i>pneumonia</i> )	22 (7,7%)	20 (7,6%)	1,01 (0,57; 1,81) p = 0,9692	0,00 (-0,04; 0,05) p = 0,9692
Hiponatremia	19 (6,6%)	12 (4,6%)	1,46 (0,72; 2,94) p = 0,2949	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,2874
Trombocytopenia	8 (2,8%)	45 (17,1%)	<b>0,16 (0,08; 0,34)</b> p < 0,0001	<b>-0,14 (-0,19;-0,09)</b> NNT = 7 (6; 11) p < 0,0001
Neutropenia	5 (1,7%)	74 (28,1%)	<b>0,06 (0,03; 0,15)</b> p < 0,0001	<b>-0,26 (-0,32;-0,21)</b> NNT = 4 (4; 5) p < 0,0001
Hiperkaliemia	13 (4,5%)	10 (3,8%)	1,20 (0,53; 2,68) p = 0,6647	0,01 (-0,03; 0,04) p = 0,6630



AEs	ATEZO, N = 286, n (%)	CHT, N = 263, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zgon	2 (0,7%)	3 (1,1%)	0,61 (0,10; 3,64) p = 0,5903	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,5902
Zmniejszenie liczby płytek krwi	1 (0,3%)	22 (8,4%)	<b>0,04 (0,01; 0,31)</b> p = 0,0018	<b>-0,08 (-0,11; -0,05)</b> NNT = 13 (9; 22) p < 0,0001
Zmniejszenie liczby neutrofilów we krwi	0 (0,0%)	19 (7,2%)	<b>0,02 (0,00; 0,39)</b> p = 0,0088	<b>-0,07 (-0,10; -0,04)</b> NNT = 14 (10; 25) p < 0,0001
Gorączka neutropeniczna	0 (0,0%)	9 (3,4%)	<b>0,05 (0,00; 0,83)</b> p = 0,0366	<b>-0,03 (-0,06; -0,01)</b> NNT = 30 (18; 89) p = 0,0035
Wymioty <sup>^</sup>	21 (7,3%)	45 (17,1%)	<b>0,43 (0,26; 0,70)</b> p = 0,0007	<b>-0,10 (-0,15; -0,04)</b> NNT = 11 (7; 24) p = 0,0005
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi <sup>^</sup>	10 (3,5%)	27 (10,3%)	<b>0,34 (0,17; 0,69)</b> p = 0,0028	<b>-0,07 (-0,11; -0,03)</b> NNT = 15 (10; 40) p = 0,0018
Leukopenia <sup>^</sup>	3 (1,0%)	21 (8,0%)	<b>0,13 (0,04; 0,44)</b> p = 0,0009	<b>-0,07 (-0,10; -0,03)</b> NNT = 15 (10; 29) p < 0,0001
Łysienie <sup>^</sup>	3 (1,0%)	16 (6,1%)	<b>0,17 (0,05; 0,59)</b> p = 0,0048	<b>-0,05 (-0,08; -0,02)</b> NNT = 20 (13; 53) p = 0,0016
Zwiększona aktywność AST we krwi <sup>^</sup>	29 (10,1%)	11 (4,2%)	<b>2,42 (1,24; 4,75)</b> p = 0,0100	<b>0,06 (0,02; 0,10)</b> NNH = 17 (10; 59) p = 0,0060
Wysypka <sup>^</sup>	24 (8,4%)	8 (3,0%)	<b>2,76 (1,26; 6,03)</b> p = 0,0110	<b>0,05 (0,02; 0,09)</b> NNH = 19 (11; 66) p = 0,0061
Zapalenie jamy nosowej i gardła <sup>^</sup>	22 (7,7%)	7 (2,7%)	<b>2,89 (1,26; 6,65)</b> p = 0,0126	<b>0,05 (0,01; 0,09)</b> NNH = 20 (12; 73) p = 0,0069
Ból stawów <sup>^</sup>	21 (7,3%)	6 (2,3%)	<b>3,22 (1,32; 7,85)</b> p = 0,0102	<b>0,05 (0,02; 0,09)</b> NNH = 20 (12; 65) p = 0,0048
Świąd <sup>^</sup>	24 (8,4%)	4 (1,5%)	<b>5,52 (1,94; 15,69)</b> p = 0,0014	<b>0,07 (0,03; 0,10)</b> NNH = 15 (10; 31) p = 0,0001
Niedoczynność tarczycy <sup>^</sup>	25 (8,7%)	3 (1,1%)	<b>7,66 (2,34; 25,08)</b> p = 0,0008	<b>0,08 (0,04; 0,11)</b> NNH = 14 (9; 25) p < 0,0001

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dane odczytane z wykresu.

W grupie atezolizumabu poszczególne TEAEs występowały u mniej niż 20% pacjentów – najczęstszymi były niedokrwistość i zmniejszone łaknienie (obydwa u 17,1% chorych). W grupie chemioterapii poszczególne TEAEs występowały u większego odsetka pacjentów, najczęstsze – niedokrwistość i nudności – odpowiednio u 48,3% i 33,8% pacjentów. Analiza częstości występowania TEAEs niezależnie od stopnia ich nasilenia wykazała istotną korzyść na rzecz atezolizumabu w porównaniu do chemioterapii w postaci zmniejszonego ryzyka wystąpienia następujących TEAEs:

- Niedokrwistości, 17,1% vs 48,3%, RR = 0,35 (95% CI: 0,27; 0,47),  $p < 0,0001$ , NNT = 4 (95% CI: 3; 5),
- Nudności, 14,7% vs 33,8%, RR = 0,43 (95% CI: 0,31; 0,60),  $p < 0,0001$ , NNT = 6 (95% CI: 4; 9),
- Zaparcia, 14,3% vs 22,4%, RR = 0,64 (95% CI: 0,45; 0,92),  $p = 0,0152$ , NNT = 13 (95% CI: 7; 62),
- Trombocytopenii, 2,8% vs 17,1%, RR = 0,16 (95% CI: 0,08; 0,34),  $p < 0,0001$ , NNT = 7 (95% CI: 6; 11),
- Neutropenii, 1,7% vs 28,1%, RR = 0,06 (95% CI: 0,03; 0,15),  $p < 0,0001$ , NNT = 4 (95% CI: 4; 5),
- Zmniejszenia liczby płytek krwi, 0,3% vs 8,4%, RR = 0,04 (95% CI: 0,01; 0,31),  $p = 0,0018$ , NNT = 13 (95% CI: 9; 22),
- Zmniejszenie liczby neutrofilii we krwi, 0,0% vs 7,2%, RR = 0,02 (95% CI: 0,00; 0,39),  $p = 0,0088$ , NNT = 14 (95% CI: 10; 25)
- Gorączki neutropenicznej, 0,0% vs 3,4%, RR = 0,05 (95% CI: 0,00; 0,83),  $p = 0,0366$ , NNT = 30 (95% CI: 18; 89),
- Wymiotów, 7,3% vs 17,1%, RR = 0,43 (95% CI: 0,26; 0,70),  $p = 0,0007$ , NNT = 11 (95% CI: 7; 24),
- Zwiększenia stężenia kreatyniny we krwi, 3,5% vs 10,3%, RR = 0,34 (95% CI: 0,17; 0,69),  $p = 0,0028$ , NNT = 15 (95% CI: 10; 40),
- Leukopenii, 1,0% vs 8,0%, RR = 0,13 (95% CI: 0,04; 0,44),  $p = 0,0009$ , NNT = 15 (95% CI: 10; 29),
- Łysienia, 1,0% vs 6,1%, RR = 0,17 (95% CI: 0,05; 0,59),  $p = 0,0048$ , NNT = 20 (95% CI: 13; 53),

Stosowanie atezolizumabu w porównaniu do chemioterapii wiązało się ze znamienne zwiększonym ryzykiem wystąpienia:

- Zwiększenia aktywności AST we krwi, 10,1% vs 4,2%, RR = 2,42 (95% CI: 1,24; 4,75),  $p = 0,0100$ , NNH = 17 (95% CI: 10; 59),
- Wysypki, 8,4% vs 3,0%, RR = 2,76 (95% CI: 1,26; 6,03),  $p = 0,0110$ , NNH = 19 (95% CI: 11; 66),
- Zapalenia jamy nosowej i gardła, 7,7% vs 2,7%, RR = 2,89 (95% CI: 1,26; 6,65),  $p = 0,0126$ , NNH = 20 (95% CI: 12; 73),

- Bólu stawów, 7,3% vs 2,3%, RR = 3,22 (95% CI: 1,32; 7,85), p = 0,0102, NNH = 20 (95% CI: 12; 65),
- Świądu, 8,4% vs 1,5%, RR = 5,52 (95% CI: 1,94; 15,69), p = 0,0014, NNH = 15 (95% CI: 10; 31),
- Niedoczynności tarczycy, 8,7% vs 1,1%, RR = 7,66 (95% CI: 2,34; 25,08), p = 0,0008, NNH = 14 (95% CI: 9; 25).

W przypadku pozostałych TEAEs zaprezentowanych w tabeli nie stwierdzono istotnych różnic między grupami.

### 5.5.2.3 Zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia 3-4 stopnia nasilenia

Zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (TEAEs) 3-4 stopnia nasilenia zaprezentowano w tabeli poniżej. Istotne statystycznie wyniki pogrubiono.

Tabela 33. Ocena bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia 3-4 Stopnia nasilenia; ATEZO vs CHT; badanie *IMpower110 (Jassem 2021)*.

AEs	ATEZO, N = 286, n (%)	CHT, N = 263, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Niedokrwistość	5 (1,7%)	50 (19,0%)	<b>0,09 (0,04; 0,23)</b> p < 0,0001	<b>-0,17 (-0,22; -0,12)</b> NNT = 6 (5; 9) p < 0,0001
Zmniejszenie łaknienia	2 (0,7%)	0 (0,0%)	4,60 (0,22; 95,36) p = 0,3239	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,2519
Zmęczenie	3 (1,0%)	6 (2,3%)	0,46 (0,12; 1,82) p = 0,2683	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2627
Gorączka	0 (0,0%)	1 (0,4%)	0,31 (0,01; 7,49) p = 0,4685	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4681
Nudności	1 (0,3%)	5 (1,9%)	0,18 (0,02; 1,56) p = 0,1210	-0,02 (-0,03; 0,00) p = 0,0888
Zaparcie	3 (1,0%)	2 (0,8%)	1,38 (0,23; 8,19) p = 0,7234	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7204
Astenia	2 (0,7%)	5 (1,9%)	0,37 (0,07; 1,88) p = 0,2295	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2180
Zapalenie płuc ( <i>pneumonia</i> )	10 (3,5%)	11 (4,2%)	0,84 (0,36; 1,94) p = 0,6759	-0,01 (-0,04; 0,03) p = 0,6765
Hiponatremia	8 (2,8%)	6 (2,3%)	1,23 (0,43; 3,49) p = 0,7023	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,7005
Trombocytopenia	1 (0,3%)	20 (7,6%)	<b>0,05 (0,01; 0,34)</b> p = 0,0026	<b>-0,07 (-0,11; -0,04)</b> NNT = 14 (10; 26) p < 0,0001

AEs	ATEZO, N = 286, n (%)	CHT, N = 263, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Neutropenia	2 (0,7%)	46 (17,5%)	<b>0,04 (0,01; 0,16)</b> p < 0,0001	<b>-0,17 (-0,21;-0,12)</b> NNT = 6 (5; 9) p < 0,0001
Hiperkaliemia	7 (2,4%)	4 (1,5%)	1,61 (0,48; 5,43) p = 0,4435	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4342
Zmniejszenie liczby płytek krwi	0 (0,0%)	11 (4,2%)	<b>0,04 (0,00; 0,68)</b> p = 0,0256	<b>-0,04 (-0,07;-0,02)</b> NNT = 24 (15; 60) p = 0,0011
Zmniejszenie liczby neutrofilii we krwi	0 (0,0%)	10 (3,8%)	<b>0,04 (0,00; 0,74)</b> p = 0,0304	<b>-0,04 (-0,06;-0,01)</b> NNT = 27 (17; 72) p = 0,0020
Gorączka neutropeniczna	0 (0,0%)	9 (3,4%)	<b>0,05 (0,00; 0,83)</b> p = 0,0366	<b>-0,03 (-0,06;-0,01)</b> NNT = 30 (18; 89) p = 0,0035

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

U chorych leczonych atezolizumabem TEAEs 3-4 stopnia wystąpiły z częstością poniżej 5%. W grupie CHT niedokrwistości neutropenię odnotowano odpowiednio u 19,0% i 17,5% pacjentów, pozostałe zdarzenia nie przekroczyły częstości 5%. W przypadku TEAEs 3-4 stopnia stwierdzone istotne statystycznie różnice między grupami wskazywały na korzyść związaną ze stosowaniem atezolizumabu w porównaniu do chemioterapii. Wszystkie były związane z zaburzeniem czynności układu krwiotwórczego. W grupie ATEZO wobec CHT odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia następujących TEAEs 3-4 stopnia:

- Niedokrwistość, 1,7% vs 19,0%, RR = 0,09 (95% CI: 0,04; 0,23), p < 0,0001, NNT = 6 (95% CI: 5; 9),
- Trombocytopenia, 0,3% vs 7,6%, RR = 0,05 (95% CI: 0,01; 0,34), p = 0,0026, NNT = 14 (95% CI: 10; 26),
- Neutropenia, 0,7% vs 17,5%, RR = 0,04 (95% CI: 0,01; 0,16), p < 0,0001, NNT = 6 (95% CI: 5; 9),
- Zmniejszenie liczby płytek krwi, 0,0% vs 4,2%, RR = 0,04 (95% CI: 0,00; 0,68), p = 0,0256, NNT = 24 (95% CI: 15; 60),
- Zmniejszenie liczby neutrofilii we krwi, 0,0% vs 3,8%, RR = 0,04 (95% CI: 0,00; 0,74), p = 0,0304, NNT = 27 (95% CI: 17; 72),
- Gorączka neutropeniczna, 0,0% vs 3,4%, RR = 0,05 (95% CI: 0,00; 0,83), p = 0,0366, NNT = 30 (95% CI: 18; 89).

### 5.5.2.4 Zgony

W publikacji zawierającej końcowe wyniki badania *IMpower110* (*Jassem 2021*) w odróżnieniu od publikacji wyników analizy wstępnej (*Herbst 2020*) zastosowano inny próg odcięcia dla prezentacji szczegółowych przyczyn zgonów – w publikacji *Jassem 2021* zostały przedstawione przyczyny zgonów występujących u  $\geq 1\%$  pacjentów w którymkolwiek ramieniu badania, natomiast w publikacji *Herbst 2020* zawarto przyczyny wszystkich zdarzeń. W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące częstości zgonów odnotowanych na etapie analizie końcowej oraz nowych zgonów raportowanych po analizie wstępnej.

Tabela 34. Ocena bezpieczeństwa – zgony; ATEZO vs CHT; badanie *IMpower110* (*Jassem 2021*).

AEs	ATEZO, N = 286, n (%)	CHT, N = 263, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zgony	12 (4,2%)	11 (4,2%)	1,00 (0,45; 2,23) p = 0,9938	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9938
Zapalenie płuc ( <i>pneumonia</i> )	0 (0,0%)	1 (0,4%)	0,31 (0,01; 7,49) p = 0,4685	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4681

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W okresie między publikacją wyników z obydwu okresów obserwacji w grupie ATEZO wystąpił jeden dodatkowy zgon z powodu obrzęku płuc, który został uznany za niezwiązany ze stosowaną immunoterapią. Ostatecznie w grupie pacjentów leczonych atezolizumabem stwierdzono 12 zgonów (4,2%), a wśród pacjentów poddanych chemioterapii 11 (4,2%). Różnice między grupami w ryzyku wystąpienia zgonu oraz poszczególnych AEs prowadzących do zgonu nie były istotne statystycznie.

### 5.5.2.5 Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym (imAEs), ogółem oraz o nasileniu 3-4 stopnia, występujących u  $\geq 1\%$  pacjentów w którymkolwiek z ramion badania.

Tabela 35. Ocena bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (imAEs); ATEZO vs CHT; badanie *IMpower110* (Jassem 2021).

AEs	ATEZO, N = 286, n (%)	CHT, N = 263, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>imAEs ogółem</b>				
Wysypka	53 (18,5%)	20 (7,6%)	<b>2,44 (1,50; 3,96)</b> p = 0,0003	<b>0,11 (0,05; 0,16)</b> NNH = 10 (7; 19) p = 0,0001
Zapalenie wątroby	47 (16,4%)	25 (9,5%)	<b>1,73 (1,10; 2,73)</b> p = 0,0185	<b>0,07 (0,01; 0,12)</b> NNH = 15 (9; 74) p = 0,0148
Niedoczynność tarczycy	30 (10,5%)	5 (1,9%)	<b>5,52 (2,17; 14,01)</b> p = 0,0003	<b>0,09 (0,05; 0,13)</b> NNH = 12 (8; 22) p < 0,0001
Nadczynność tarczycy	14 (4,9%)	2 (0,8%)	<b>6,44 (1,48; 28,06)</b> p = 0,0132	<b>0,04 (0,01; 0,07)</b> NNH = 25 (15; 71) p = 0,0028
Zapalenie płuc ( <i>pneumonitis</i> )	12 (4,2%)	1 (0,4%)	<b>11,03 (1,44; 84,28)</b> p = 0,0206	<b>0,04 (0,01; 0,06)</b> NNH = 27 (16; 73) p = 0,0022
Cukrzyca	5 (1,7%)	1 (0,4%)	4,60 (0,54; 39,10) p = 0,1624	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,1129
Reakcja związana z wle- wem	4 (1,4%)	0 (0,0%)	8,28 (0,45; 153,03) p = 0,1555	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,0732
Zapalenie trzustki	3 (1,0%)	0 (0,0%)	6,44 (0,33; 124,07) p = 0,2173	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1345
Zapalenie jelita grubego	3 (1,0%)	0 (0,0%)	6,44 (0,33; 124,07) p = 0,2173	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1345
Niewydolność nadnerczy	3 (1,0%)	0 (0,0%)	6,44 (0,33; 124,07) p = 0,2173	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1345
<b>imAEs 3-4 stopnia nasilenia</b>				
Wysypka	4 (1,4%)	2 (0,8%)	1,84 (0,34; 9,96) p = 0,4796	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4668
Zapalenie wątroby	12 (4,2%) <sup>†</sup>	1 (0,4%)	<b>11,03 (1,44; 84,28)</b> p = 0,0206	<b>0,04 (0,01; 0,06)</b> NNH = 27 (16; 73) p = 0,0022
Niedoczynność tarczycy	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-
Nadczynność tarczycy	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-
Zapalenie płuc ( <i>pneumonitis</i> )	2 (0,7%)	0 (0,0%)	4,60 (0,22; 95,36) p = 0,3239	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,2519
Cukrzyca	2 (0,7%)	0 (0,0%)	4,60 (0,22; 95,36) p = 0,3239	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,2519
Reakcja związana z wle- wem	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-

AEs	ATEZO, N = 286, n (%)	CHT, N = 263, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zapalenie trzustki	3 (1,0%)	0 (0,0%)	6,44 (0,33; 124,07) p = 0,2173	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1345
Zapalenie jelita grubego	2 (0,7%)	0 (0,0%)	4,60 (0,22; 95,36) p = 0,3239	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,2519
Niewydolność nadnerczy	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

† dotyczy wyłącznie zapalenia wątroby rozpoznanego na podstawie nieprawidłowości badań laboratoryjnych.

Poszczególne zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym raportowano u kilku-kilkunastu procent chorych leczonych atezolizumabem, podczas gdy w grupie chemioterapii nie przekroczyły one 10%. Najczęstszym imAEs były wysypka (18,5% vs 7,6% w grupach ATEZO vs CHT) oraz zapalenie wątroby (odpowiednio 16,4% vs 9,5%). Istotne statystycznie różnice, wszystkie na niekorzyść atezolizumabu, stwierdzono w przypadku następujących imAEs:

- Wysypka, 18,5% vs 7,6%, RR = 2,44 (95% CI: 1,50; 3,96), p = 0,0003, NNH = 10 (95% CI: 7; 19),
- Zapalenie wątroby, 16,4% vs 9,5%, RR = 1,73 (95% CI: 1,10; 2,73), p = 0,0185, NNH = 15 (95% CI: 9; 74),
- Niedoczynność tarczycy, 10,5% vs 1,9%, RR = 5,52 (95% CI: 2,17; 14,01), p = 0,0003, NNH = 12 (95% CI: 8; 22),
- Nadczynność tarczycy, 4,9% vs 0,8%, RR = 6,44 (95% CI: 1,48; 28,06), p = 0,0132, NNH = 25 (95% CI: 15; 71),
- Zapalenie płuc (*pneumonitis*), 4,2% vs 0,4%, RR = 11,03 (95% CI: 1,44; 84,28), p = 0,0206, NNH = 27 (95% CI: 16; 73).

Poszczególne zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym o nasileniu 3-4 stopnia odnotowano u mniej niż 5% chorych z grupy ATEZO i mniej niż 1% pacjentów z grupy CHT. Podobnie jak powyżej najczęstszymi zgłaszanymi imAEs były wysypka (1,4% vs 0,8% w grupach ATEZO vs CHT) oraz zapalenie wątroby (odpowiednio 4,2% vs 0,4%), ale wyłącznie w przypadku zapalenia wątroby różnica była istotna statystycznie, a ryzyko względne wynosiło RR = 11,03 (95% CI: 1,44; 84,28), p = 0,0206, NNH = 27 (95% CI: 16; 73).

W tabeli poniżej przedstawiono zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym wymagające stosowania glikokortykosteroidów z podziałem na zdarzenia niezależnie od stopnia ich nasilenia oraz zdarzenia 3-4 stopnia.

Tabela 36. Ocena bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (imAEs) wymagające stosowania glikokortykosteroidów; ATEZO vs CHT; badanie *IMpower110* (Jassem 2021).

AEs	ATEZO, N = 286, n (%)	CHT, N = 263, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>imAEs ogółem</b>				
Wysypka	14 (4,9%)	2 (0,8%)	<b>6,44 (1,48; 28,06)</b> p = 0,0132	<b>0,04 (0,01; 0,07)</b> NNH = 25 (15; 71) p = 0,0028
Zapalenie wątroby	12 (4,2%)†	1 (0,4%)†	<b>11,03 (1,44; 84,28)</b> p = 0,0206	<b>0,04 (0,01; 0,06)</b> NNH = 27 (16; 73) p = 0,0022
Zapalenie płuc ( <i>pneumonitis</i> )	11 (3,8%)	1 (0,4%)	<b>10,12 (1,31; 77,81)</b> p = 0,0262	<b>0,03 (0,01; 0,06)</b> NNH = 29 (18; 90) p = 0,0038
Zapalenie jelita grubego	2 (0,7%)	0 (0,0%)	4,60 (0,22; 95,36) p = 0,3239	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,2519
Cukrzyca	2 (0,7%)	0 (0,0%)	4,60 (0,22; 95,36) p = 0,3239	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,2519
Niewydolność nadnerczy	2 (0,7%)	0 (0,0%)	4,60 (0,22; 95,36) p = 0,3239	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,2519
Zapalenie trzustki	1 (0,3%)	0 (0,0%)	2,76 (0,11; 67,45) p = 0,5336	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4868
Zapalenie naczyń	1 (0,3%)	0 (0,0%)	2,76 (0,11; 67,45) p = 0,5336	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4868
Niedoczynność tarczycy	1 (0,3%)	0 (0,0%)	2,76 (0,11; 67,45) p = 0,5336	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4868
Reakcja związana z wle- wem	1 (0,3%)	0 (0,0%)	2,76 (0,11; 67,45) p = 0,5336	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4868
Poważna reakcja skórna	1 (0,3%)	0 (0,0%)	2,76 (0,11; 67,45) p = 0,5336	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4868
Zapalenie nerek	1 (0,3%)	0 (0,0%)	2,76 (0,11; 67,45) p = 0,5336	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4868
<b>imAEs 3-4 stopnia nasilenia</b>				
Wysypka	4 (1,4%)	1 (0,4%)	3,68 (0,41; 32,70) p = 0,2427	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,1981
Zapalenie wątroby	8 (2,8%)†	0 (0,0%)	15,64 (0,91; 269,60) p = 0,0584	<b>0,03 (0,01; 0,05)</b> p = 0,0069
Zapalenie płuc ( <i>pneumonitis</i> )	2 (0,7%)	0 (0,0%)	4,60 (0,22; 95,36) p = 0,3239	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,2519
Zapalenie jelita grubego	2 (0,7%)	0 (0,0%)	4,60 (0,22; 95,36) p = 0,3239	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,2519
Cukrzyca	1 (0,3%)	0 (0,0%)	2,76 (0,11; 67,45) p = 0,5336	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4868



AEs	ATEZO, N = 286, n (%)	CHT, N = 263, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Niewydolność nadnerczy	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-
Zapalenie trzustki	1 (0,3%)	0 (0,0%)	2,76 (0,11; 67,45) p = 0,5336	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4868
Zapalenie naczyń	1 (0,3%)	0 (0,0%)	2,76 (0,11; 67,45) p = 0,5336	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4868
Niedoczynność tarczycy	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-
Reakcja związana z wle- wem	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-
Poważna reakcja skórna	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-
Zapalenie nerek	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

† dotyczy wyłącznie zapalenia wątroby rozpoznanego na podstawie nieprawidłowości badań laboratoryjnych.

Poszczególne zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym, które wymagały stosowania glikokortykosteroidów wystąpiły u mniej niż 5% pacjentów stosujących atezolizumab oraz poniżej 1% chorych poddanych chemioterapii. Istotnie statystycznie różnice, wszystkie na niekorzyść atezolizumabu, zaobserwowano w przypadku imAEs bez względu na stopień nasilenia:

- Zapalenia wątroby, 4,2% vs 0,4%, RR = 11,03 (95% CI: 1,44; 84,28), p = 0,0206, NNH = 27 (95% CI: 16; 73),
- Zapalenia płuc (*pneumonitis*), 3,8% vs 0,4%, RR = 10,12 (95% CI: 1,31; 77,81), p = 0,0262, NNH = 29 (95% CI: 18; 90),
- Wysypki, 4,9% vs 0,8%, RR = 6,44 (95% CI: 1,48; 28,06), p = 0,0132, NNH = 25 (95% CI: 15; 71).

W przypadku imAEs 3-4 stopnia nasilenia wymagających stosowania glikokortykosteroidów nie stwierdzono istotnych różnic między grupami.

## 6 Atezolizumab vs pembrolizumab – porównanie pośrednie

### 6.1 Zestawienie metodyki

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących monoterapie atezolizumabu z pembrolizumabem w I linii leczenia rozsialego NDRP wykonano porównanie pośrednie. Uwzględniono w nim jedno badanie RCT oceniające atezolizumab – próbę *IMpower110* oraz dwa badania RCT oceniające pembrolizumab: *KEYNOTE 024* oraz *KEYNOTE 042*. Wszystkie te badania odnosiły skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo atezolizumabu i pembrolizumabu względem standardowej chemioterapii – umożliwiło to porównanie pośrednie tych leków przez wspólny komparator. Wszystkie trzy odnalezione badania były wielośrodkowymi próbami klinicznymi z randomizacją III fazy, z równoległą grupą kontrolną, ale w żadnym nie zastosowano zaślepienia. Próby były stosunkowo dużymi badaniami, uwzględniając po kilkuset pacjentów, w tym wyróżniając podgrupy chorych z wysoką ekspresją PD-L1. Badanie *IMpower110* było sponsorowane przez firmę F. Hoffmann-La Roche/Genentech, natomiast próby *KEYNOTE* sponzorowała firma Merck.

Szczegółowe informacje odnośnie metodyki analizowanych badań podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 37. Charakterystyka metodyki badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim atezolizumabu i pembrolizumabu.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOT-MiT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Liczba ośrodków	Sponsor
<b>Atezolizumab vs chemioterapia</b>							
<i>IMpower110</i>	<i>superiority</i>	IIA; 3/5	Mediana najdłuższej obserwacji dla OS: dla populacji mITT 30 (zakres: 0-52) miesięcy, a dla populacji z wysoką ekspresją PD-L1 31,3 (zakres: 0-52) miesięcy (data odcięcia danych: 4 luty 2020 r.)	tak	ATEZO vs CHT: 277 vs 277 (populacja mITT) ATEZO vs CHT: 107 vs 98 (populacja chorych z wysoką ekspresją PD-L1 wg testu SP142) ATEZO vs CHT: 286 vs 263 (populacja bezpieczeństwa)	wieloośrodkowe (144 w 19 krajach, w tym 5 w Polsce)	F. Hoffmann–La Roche/Genentech
<b>Pembrolizumab vs chemioterapia</b>							
<i>KEYNOTE 024</i>	<i>superiority</i>	IIA; 3/5	Mediana (najdłuższy okres) 59,9 (zakres: 55,1-68,4) miesiąca (data odcięcia: 1.06.2020)	tak	Populacja ITT (PEMBRO vs CHT): 154 vs 151 Populacja oceny bezpieczeństwa (PEMBRO vs CHT): 154 vs 150	Wieloośrodkowe (142 w 16 krajach)	Merck
<i>KEYNOTE 042</i>	<i>superiority</i>	IIA; 3/5	Mediana (najdłuższy okres) 46,9 miesiąca (zakres: 35,8; 62,1) w momencie odcięcia danych (21 luty 2020 r.)	tak	Populacja ITT (PEMBRO vs CHT): 637 vs 637 Populacja chorych z wysoką ekspresją PD-L1 (wg testu 22C3): 299 vs 300 Populacja oceny bezpieczeństwa (PEMBRO vs CHT): 636 vs 615	Wieloośrodkowe (213 w 32 krajach, w tym w Polsce)	Merck Sharp & Dohme

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Badania kliniczne uwzględnione w porównaniu pośrednim były próbami klinicznymi o dobrej jakości – w każdym z nich zastosowano poprawnie metodę randomizacji oraz podano informacje o przepływie pacjentów w trakcie badania, ale z uwagi na fakt, że prób były niezaślepienie odjęto 2 punkty z oceny Jadad, i badania uzyskały 3/5 punktów w tej skali. Okres obserwacji w analizowanych badaniach był stosunkowo długi: mediany najdłuższego okresu obserwacji uzyskiwały wartość od 30 do około 60 miesięcy.

Najważniejsze informacje o przepływie pacjentów w ramach poszczególnych badań, oraz dane odnośnie liczby chorych w podgrupach istotnych z punktu widzenia niniejszej analizy, podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 38. Najważniejsze informacje o przepływie chorych w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim ATEZO vs PEMBRO.

Badanie	Ramię leczenia	Skryning	Randomizacja	Liczebność chorych z wysoką ekspresją PD-L1, n (%)	Otrzymanie leczenia, n (%)	Utrata z obserwacji, n (%)
<i>IMpower110</i>	ATEZO	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ocena ekspresji PD-L1: 3192</li> <li>▪ skryning: 861</li> <li>▪ włączenie do badania: 572</li> </ul>	285 (49,8%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wg testu SP142: 107 (37,5%)</li> <li>▪ Wg testu 22C3: 134 (47,0%)</li> <li>▪ Wg testu SP263: 150 (52,6%)</li> </ul>	285 (100%)	3 (1,1%)
	CHT		287 (50,2%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wg testu SP142: 98 (34,1%)</li> <li>▪ Wg testu 22C3: 126 (43,9%)</li> <li>▪ Wg testu SP263: 143 (49,8%)</li> </ul>	264 (92%)	3 (1,1%)
<i>KEYNOTE 024</i>	PEMBRO	1934	154	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wg testu 22C3: 154 (100%)</li> </ul>	154 (100%)	bd.
	CHT		151	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wg testu 22C3: 151 (100%)</li> </ul>	150 (99,3%)	bd.
<i>KEYNOTE 042</i>	PEMBRO	3248	637	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wg testu 22C3: 299 (46,9%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PD-L1 &gt; 50%: 298 (99,7%)</li> <li>▪ PD-L1 &gt; 20%: 412 (99,8%)</li> <li>▪ PD-L1 &gt; 1%: 636 (99,8%)</li> </ul>	bd.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozszianym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Badanie	Ramię leczenia	Skryning	Randomizacja	Liczebność chorych z wysoką ekspresją PD-L1, n (%)	Otrzymanie leczenia, n (%)	Utrata z obserwacji, n (%)
	CHT		637	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wg testu 22C3: 286 (44,9%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PD-L1 &gt; 50%: 286 (95,3%)</li> <li>▪ PD-L1 &gt; 20%: 384 (94,8%)</li> <li>▪ PD-L1 &gt; 1%: 615 (96,5%)</li> </ul>	bd.

Jak już wspomniano, oceniane badania były stosunkowo dużymi próbami, obejmującymi populacje liczące po kilkuset chorych. Większość (> 94%) pacjentów poddanych randomizacji otrzymała przepisane leczenie. Informacje o utracie pacjentów z badania przedstawiono w próbie *IMpower110* i odsetek takich chorych był bardzo niski: odnotowano po 3 przypadki (1,1%) w każdej z grup.

W tabeli poniżej zestawiono wyniki oceny ryzyka wystąpienia błędów systematycznych w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim, przeprowadzonej przy pomocy narzędzia *Cochrane Collaboration* – skali ROB2.

Tabela 39. Podsumowanie oceny jakości badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim według skali ROB2.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
<b><i>IMpower110 (ATEZO vs CHT)</i></b>						
OS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
PFS	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
ORR	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
jakość życia	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
<b><i>KEYNOTE 024 (PEMBRO vs CHT)</i></b>						
OS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
PFS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
ORR	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
jakość życia	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
<b><i>KEYNOTE 042 (PEMBRO vs CHT)</i></b>						
OS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozszanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
PFS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
ORR	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie

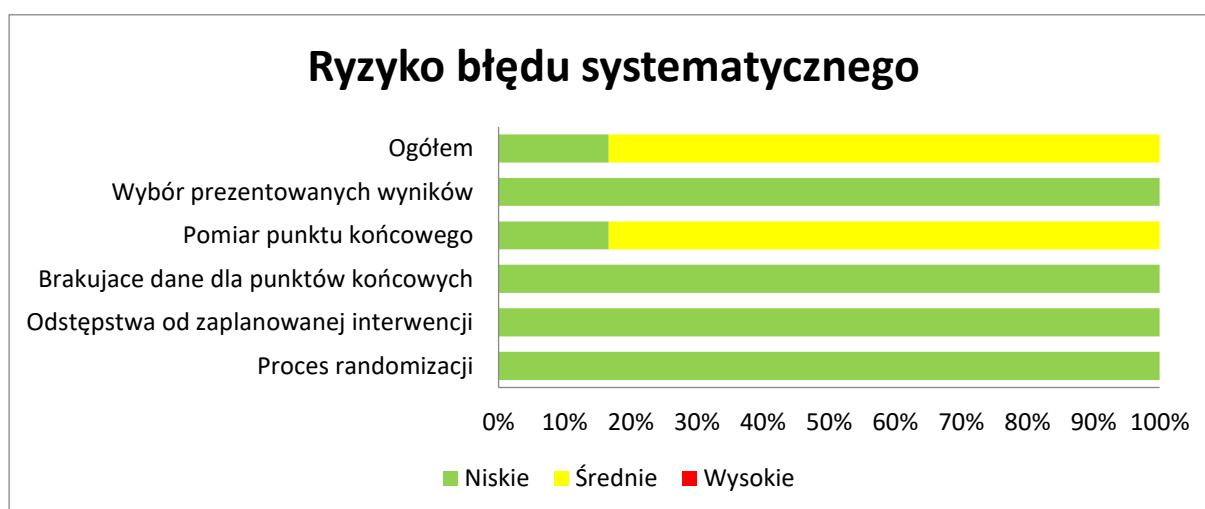
Ocenie ryzyka wystąpienia błędu systematycznego poddano te punkty końcowe, które zostały uwzględnione w analizie porównania pośredniego: przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby, ogólna odpowiedź na leczenie, jakość życia oraz bezpieczeństwo. Ogółem, wszystkie badania uwzględnione w porównaniu pośrednim były próbami klinicznymi z randomizacją, która w każdym z nich została wykonana poprawnie – randomizacje przeprowadzono centralnie wykorzystując generowane komputerowo listy randomizacji, a przydział pacjentów prowadzony za pomocą interaktywnych systemów głosowych lub internetowych gwarantował obiektywność. Ryzyko błędów systematycznych wynikające z procesu randomizacji uznano więc za niskie. Badania prowadzono bez zaślepienia, ale nie stwierdzono odstępstw od zaplanowanych interwencji (np. nie zmieniano grupy pacjentom, którzy w wyniku randomizacji zostali przypisani do mniej preferowanego przez nich leczenia). W analizowanych badaniach oceny prowadzono w populacji ITT (lub zmodyfikowanej ITT), lub w populacji chorych, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leczenia (w przypadku oceny bezpieczeństwa) albo wypełnili przynajmniej 1 kwestionariusz oceny jakości życia (w ocenie jakości życia) i populacje te obejmowały wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji. W związku z powyższym, ryzyko wystąpienia błędów systematycznych wynikających z odstępstw od zaplanowanej interwencji, lub wynikające z brakujących danych dla analizowanych punktów końcowych, w każdym z badań uznano za niskie.

Oceniając ryzyko wystąpienia błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego, brano pod uwagę metodę pomiaru oraz fakt braku zaślepienia interwencji ocenianych badaniach. W przypadku oceny całkowitego przeżycia uznano ryzyko wystąpienia błędu systematycznego za niskie w każdym z analizowanych badań, z uwagi na fakt, że wystąpienie zgonu jest obiektywnym zdarzeniem. Punkty końcowe oparte na ocenie odpowiedzi guza na leczenie (PFS, ORR) w każdym z badań oceniano w ten sam sposób – w ocenie badania radiologicznego według kryteriów RECIST 1.1, ale w próbie *IMpower110* ocena ta była wykonywana lokalnie przez niezaslepionych badaczy, natomiast w pozostałych próbach – przez centralną, zaślepioną komisję. W związku z tym w badaniu *IMpower110* ryzyko pojawienia się błędów systematycznych w ocenie tych punktów końcowych uznano za średnie, natomiast w

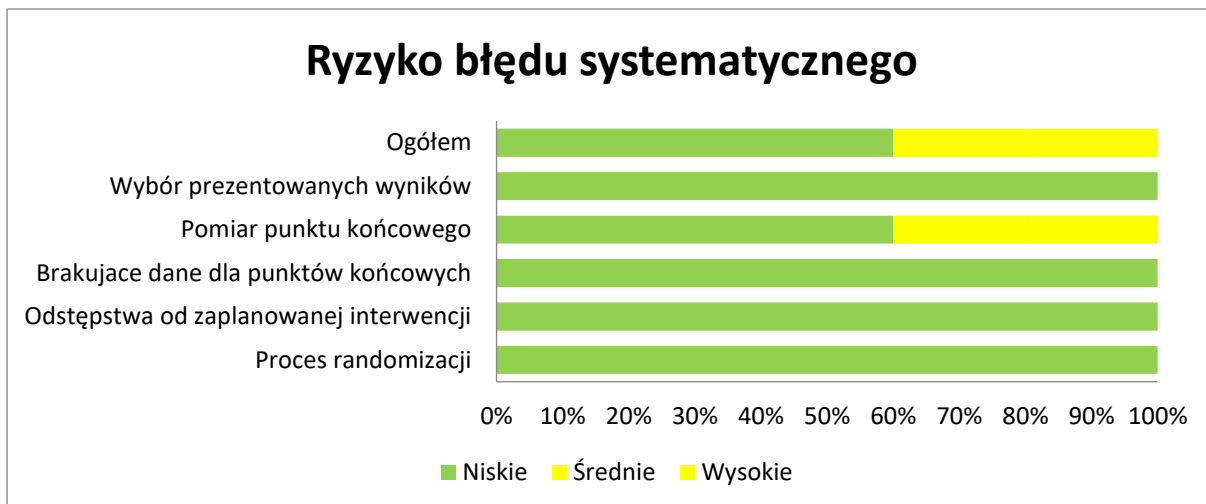
pozostałych badaniach – za niskie. Wyniki oceny jakości życia, które mogły zostać wykorzystane w porównaniu pośrednim przedstawiono w dwóch analizowanych badaniach, *IMpower110* oraz *KEYNOTE 024*. Z uwagi na fakt, że jakość życia była punktem końcowym samodzielnie ocenianym przez pacjentów, znajomość stosowanej interwencji mogła istotnie wpływać na ocenę objawów choroby, którą następnie wykorzystano w oszacowaniu czasu do pogorszenia jakości życia (TTD), prezentowanego w badaniach. Ponieważ jednak TTD oceniano jako potwierdzone zdarzenie (w kolejnym pomiarze), ryzyko wystąpienia błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w obu badaniach uznano za średnie dla oceny jakości życia. Również ocena bezpieczeństwa mogła zależeć od świadomości stosowanej interwencji, ale uznano że jedynie częściowo, w zakresie nieobiektywnych zdarzeń niepożądanych zgłaszanych przez pacjenta – wyniki badań laboratoryjnych, ocena zgonów lub przerwania terapii wciąż pozostawały zdarzeniami ocenianymi obiektywnie. Dlatego ryzyko wystąpienia błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w ocenie bezpieczeństwa uznano ogólnie za średnie.

Dla analizowanych badań dostępne były protokoły, a w odnalezionych publikacjach nie stwierdzono, by autorzy w wybiórczy sposób prezentowali uzyskane wyniki, w związku z czym ryzyko pojawienia się błędu systematycznego związanego z wyborem prezentowanych wyników uznano za niskie w każdym z analizowanych badań. Na wykresach poniżej podsumowano wyniki oceny jakości poszczególnych badań włączonych do oceny porównania pośredniego.

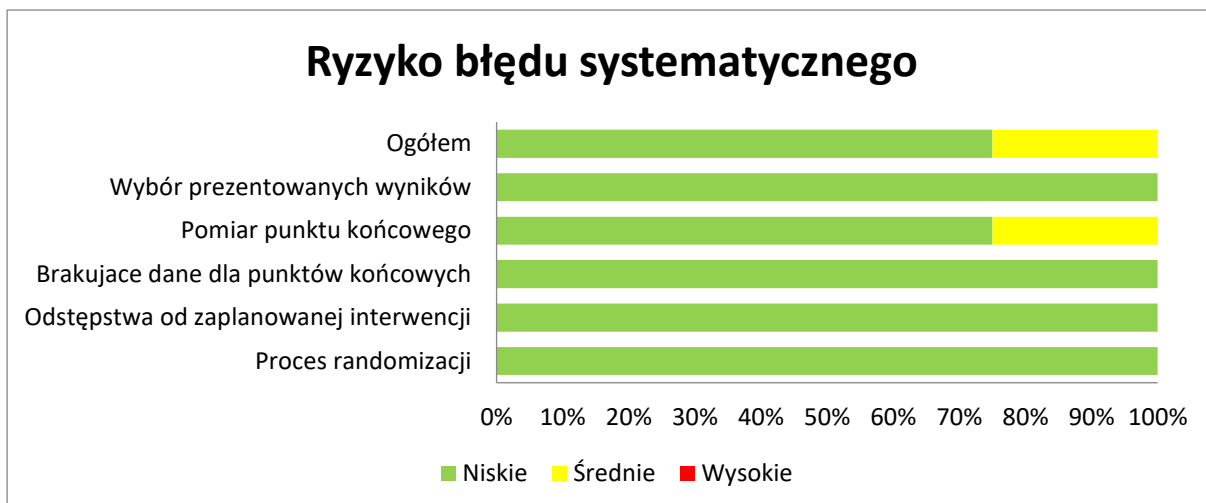
Wykres 5. Podsumowanie oceny jakości badania *IMpower110* według skali ROB2.



Wykres 6. Podsumowanie oceny jakości badania KEYNOTE 024 według skali ROB2.



Wykres 7. Podsumowanie oceny jakości badania KEYNOTE 042 według skali ROB2.



## 6.2 Zestawienie populacji

Porównanie pośrednie atezolizumabu z pembrolizumabem w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), z wysoką ekspresją PD-L1 oraz których nowotwór nie wykazuje mutacji EGFR i nie jest ALK-dodatnim nowotworem przeprowadzone w stosunkowo homogenicznych populacjach analizując kryteria włączenia w poszczególnych badaniach – najważniejsze podsumowano w tabeli poniżej (szczegółowe kryteria włączenia oraz wykluczenia pacjentów w poszczególnych badaniach zawarto w tabelarycznym podsumowaniu każdego z nich, zamieszczonym w załączniku do niniejszej analizy).



Tabela 40. Zestawienie najważniejszych kryteriów warunkujących udział w badaniach włączonych do porównania pośredniego ATEZO vs PEMBRO (*IMpower110*, *KEYNOTE 024* oraz *KEYNOTE 042*).

Kryteria	<i>IMpower110</i>	<i>KEYNOTE 024</i>	<i>KEYNOTE 042</i>
Jednostka chorobowa	<ul style="list-style-type: none"> <li>Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony niepłaskonabłonkowy lub płaskonabłonkowy NDRP w stadium IV (zgodnie z <i>Union Internationale contre le Cancer/American Joint Committee on Cancer staging system</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rozpoznany (histologicznie lub cytologicznie) NDRP w IV stopniu zaawansowania klinicznego</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy NDRP</li> </ul>
Status EGFR oraz ALK	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wykluczono pacjentów z rozpoznaną mutacją genu <i>EGFR</i> lub rearanżacją <i>ALK</i></li> <li>Wstępnie włączano takich pacjentów, ale musieli być oni poddani wcześniejszemu leczeniu celowanemu, jednak po zmianie protokołu zdecydowano wykluczyć takich chorych z analizy skuteczności (n = 18)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brak mutacji genu <i>EGFR</i> i translokacji genu <i>ALK</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brak mutacji genu <i>EGFR</i> i translokacji genu <i>ALK</i></li> </ul>
Ekspresja PD-L1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ekspresja PD-L1 w guzie (TC1/2/3 lub IC1/2/3 odpowiadająca <math>\geq 1\%</math> ekspresji na komórkach guza i <math>\geq 1\%</math> na komórkach immunologicznych naciekających guz), określona za pomocą IHC przez laboratorium centralne na wcześniej pozyskanej archiwalnej tkance nowotworowej lub tkance pobranej podczas skryningu</li> <li>Ekspresję oceniono głównie testem SP142, ale przedstawiono również wyniki według oceny testami 22C3 oraz SP263</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Poziom ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych <math>\geq 50\%</math></li> <li>Ekspresję oceniano testem 22C3</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Poziom ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych <math>\geq 1\%</math></li> <li>Ekspresję oceniano testem 22C3</li> </ul>
Mierzalność choroby	<ul style="list-style-type: none"> <li>Choroba mierzalna wg RECIST 1.1 (wcześniejsze zmiany poddane radioterapii można</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Obecność co najmniej jednej mierzalnej zmiany zgodnie z kryteriami RECIST 1.1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Obecność choroby mierzalnej z kryteriami RECIST 1.1 (według oceny ośrodka)</li> </ul>

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Kryteria	IMpower110	KEYNOTE 024	KEYNOTE 042
Przerzuty do OUN	<p>uznać za mierzalną chorobę tylko wtedy, gdy progresja choroby została jednoznacznie udokumentowana w tym miejscu od czasu radioterapii i zmiana ta nie jest jedynym miejscem mierzalnej choroby)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pacjenci po leczeniu przerzutów do OUN w wywiadzie byli włączani po spełnieniu wszystkich poniższych warunków: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Dopuszczono przerzuty nadnamiotowe (supratentorial) i do móżdżku-brak przerzutów do śródmózgowia, mostu, istoty rdzennej oraz rdzenia kręgowego</li> <li>○ Brak obecnej konieczności stosowania kortykosteroidów w leczeniu chorób OUN</li> <li>○ Brak radioterapii stereotaktycznej w ciągu 7 dni lub radioterapii całego mózgu w ciągu 14 dni przed randomizacją</li> <li>○ Brak dowodów przejściowej progresji między zakończeniem terapii ukierunkowanej na OUN, a badaniami radiologicznymi podczas skryningu</li> <li>○ Pacjenci z nowymi bezobjawowymi przerzutami do OUN wykrytymi podczas skryningu musieli się poddać radioterapii i/lub operacji przerzutów do OUN. Po tym leczeniu pacjenci mogą kwalifikować się do badania bez konieczności wykonania dodatkowego skanu mózgu przed</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kryterium wykluczające: nieleczone przerzuty do OUN lub nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych stwierdzone w momencie wykonania badań obrazowych w okresie kwalifikacji do badania lub przed wyrażeniem świadomej zgody na udział w badaniu; w przypadku przerzutów do OUN poddanych leczeniu konieczne jest wykazanie stabilnego stanu (dwa wyniki badań obrazowych mózgu po leczeniu przerzutów wykonane po co najmniej 4 tygodniach i niewskazujące na progresję choroby); dodatkowo konieczne jest ustąpienie objawów będących wynikiem przerzutów lub ich leczenia; konieczne jest zakończenie stosowania glikokortykosteroidów w leczeniu przerzutów co najmniej 3 dni przed włączeniem leczenia w ramach badania</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kryterium wykluczające: przerzuty do OUN i/lub nowotworowe zapalenie opon mózgowych; dopuszczono udział pacjentów z wcześniej leczonymi przerzutami po spełnieniu następujących warunków: choroba stabilna (brak objawów neurologicznych), brak nowych lub powiększających się przerzutów do mózgu w obrazach radiologicznych <math>\geq 4</math> tygodni po leczeniu przerzutów do mózgu (np. operacja, radioterapia) oraz brak leczenia sterydami <math>\geq 3</math> dni przed pierwszą dawką badanego leku</li> </ul>

Kryteria	IMpower110	KEYNOTE 024	KEYNOTE 042
	<p>randomizacją, jeżeli wszystkie inne kryteria są spełnione</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Kryterium wykluczenia stanowiły aktywne lub nieleczone przerzuty do OUN zdiagnozowane przy użyciu TK lub rezonansu magnetycznego podczas skryningu i wcześniejszych ocen radiologicznych</li> </ul>		
Wcześniejsze leczenie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brak wcześniejszego leczenia niepłaskonabłonkowego lub płaskonabłonkowego NDRP w stadium IV</li> <li>Pacjenci, którzy otrzymywali wcześniej neoadjuwantową lub adjuwantową chemioterapię, radioterapię lub chemioradioterapię z intencją wyleczenia choroby bez przerzutów, musieli mieć co najmniej 6-miesięczny okres wolny od ostatniej chemioterapii, radioterapii czy cyklu chemioradioterapii do randomizacji</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brak wcześniejszej terapii systemowej NDRP w IV stopniu zaawansowania; przebycie chemioterapii lub radioterapii w ramach leczenia neoadjuwantowego lub adjuwantowego jest dopuszczalne o ile zostało zakończone co najmniej 6 miesięcy przed rozpoznaniem choroby w IV stopniu zaawansowania</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brak wcześniejszej terapii systemowej miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP</li> </ul>
Dodatkowe, istotne kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek <math>\geq</math> 18 lat</li> <li>Stopień sprawności 0 lub 1 w skali ECOG</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek <math>\geq</math> 18 lat</li> <li>Stopień sprawności 0 lub 1 w skali ECOG</li> <li>Przewidywana długość życia <math>\geq</math> 3 miesięcy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek <math>\geq</math> 18 lat</li> <li>Stopień sprawności 0 lub 1 w skali ECOG</li> <li>Przewidywana długość życia <math>\geq</math> 3 miesięcy</li> </ul>

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Wszystkie trzy opisywane badania uwzględniły pacjentów z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP). W próbach *IMpower110* oraz *KEYNOTE 024* wymagano, by choroba znajdowała się w stadium IV zaawansowania (przerzutowy rak), natomiast w badaniu *KEYNOTE 042* dopuszczono udział pacjentów z chorobą miejscowo zaawansowaną, co mogło potencjalnie wpłynąć na możliwość odniesienia populacji chorych tego badania do pozostałych. Niemniej jednak, w próbie *KEYNOTE 042* ostatecznie uwzględniono w znacznej większości chorych z chorobą przerzutową (272/299, 91% w grupie pembrolizumabu vs 265/300, 88% w grupie chemioterapii), więc pod względem zaawansowania nowotworu populacja tego badania była zbliżona do populacji ocenianych w pozostałych badaniach. W każdym z analizowanych badań wymagano, by choroba nowotworowa spełniała kryteria mierzalności według RECIST 1.1, a także wymagano braku wcześniejszego leczenia systemowego ocenianego nowotworu.

Ogółem, w badaniach wykluczono chorych z mutacjami genu EGFR lub z translokacją w genie ALK – początkowo badanie *IMpower110* uwzględniało takich chorych, jednak w wyniku zmiany protokołu wykluczono możliwość rekrutacji takich chorych; 18 pacjentów, którzy zostali włączeni według wcześniejszych kryteriów zostało wykluczonych z analizy skuteczności klinicznej.

Porównanie przeprowadzono w populacji z wysoką ekspresją PD-L1, niemniej w poszczególnych badaniach zastosowano różne testy do jej oceny. Test SP142 (główny test stosowany w badaniach nad atezolizumabem) pozwala na ocenę ekspresji PD-L1 zarówno na komórkach guza, jak i na komórkach immunologicznych naciekających guza, a testy 22C3 (stosowany w badaniach dla pembrolizumabu) i SP263 (charakterystyczny dla badań dla durwalumabu) wyłącznie na komórkach guza. Wynikają stąd różnice definicji populacji z wysoką ekspresją PD-L1.

Ogólnie, w badaniu *IMpower110* (główne badanie oceniające atezolizumab) włączono pacjentów z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$ , podobnie jak w próbie *KEYNOTE 042*; z kolei chorzy w badaniu *KEYNOTE 024* musieli charakteryzować się ekspresją PD-L1 na poziomie przynajmniej 50% komórek guza- w każdym z badań wyróżniono jednak podgrupę chorych z wysoką ekspresją PD-L1, co umożliwiło porównanie ich wyników w zbliżonych populacjach.

Jak wspomniano, ekspresja PD-L1 może być wyznaczana przy pomocy różnych testów i w analizowanych badaniach stosowano różne metody. W badaniu *IMpower110* jako podstawowy (rekrutacja do badania i wyróżnienie grupy z wysoką ekspresją w głównej analizie wyników) wykorzystano test SP142, a popu-

lację z wysoką ekspresją PD-L1 definiowano jako  $\geq 50\%$  komórek nowotworowych, lub  $\geq 10\%$  na komórek immunologicznych naciekających guz. Dla głównych punktów końcowych (OS, PFS) przedstawiono jednak dodatkowe wyniki w podgrupie z wysoką ekspresją PD-L1, oszacowaną przy pomocy testu 22C3 oraz SP263 (zdefiniowaną w tym przypadku jako  $\geq 50\%$  komórek guza z ekspresją PD-L1). Natomiast w próbach *KEYNOTE* ocenę wykonano testem 22C3, a przez wysoką ekspresję PD-L1 rozumiano obecność tego liganda  $\geq 50\%$  komórek guza.

Ponieważ populację docelową do programu lekowego stanowią pacjenci z wysoką ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$  komórek nowotworowych (aktualny program lekowy wskazuje zastosowanie testów 22C3 lub SP263 do oceny ekspresji), gdzie było to możliwe w podstawowych wariantach analiz zestawiano wyniki w podgrupach chorych z wysoką ekspresją PD-L1 ocenianą według testu 22C3. W dodatkowych wariantach analizy zestawiano wyniki badania *IMpower110* w podgrupach wyróżnionych na podstawie pozostałych dwóch stosowanych testów: SP142 oraz SP263, z wynikami badań *KEYNOTE* w podgrupie wysokiej ekspresji PD-L1 definiowanej testem 22C3. W pozostałych przypadkach wykorzystano dane dla podgrupy wysokiej ekspresji PD-L1 określanej testem SP142 po stronie badania *IMpower110* oraz testem 22C3 w przypadku badań *KEYNOTE*.

W tabeli poniżej podsumowano charakterystyki wyjściowe pacjentów uwzględnionych w poszczególnych badaniach, w podgrupach z wysoką ekspresją PD-L1. W zestawieniu po stronie badania *IMpower110* wykorzystano dane dla podgrupy z wysoką ekspresją PD-L1 według testu SP142, gdyż jedynie dla tej grupy przedstawiono szczegółowe charakterystyki pacjentów w podziale na przypisane interwencje. Charakterystyki pacjentów ocenionych według testu 22C3, wykorzystywanego w pozostałych badaniach, zostały przedstawione jedynie dla całej populacji – a więc chorych bez względu na poziom ekspresji PD-L1 oraz bez względu na otrzymywane leczenie. Zaznaczyć należy, że charakterystyki pacjentów ogółem w podgrupach wyróżnionych na podstawie zastosowanego testu ekspresji PD-L1 (bez podziału na stopień ekspresji oraz rodzaj otrzymywanej interwencji) były zbliżone (szczegóły przedstawiono w rozdziale poświęconemu opisowi populacji badania *IMpower110*, 5.2.2).

Tabela 41. Charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentów z podgrupy z wysoką ekspresją PD-L1 w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim (*IMpower110*, *KEYNOTE 024*, *KEYNOTE 042*).

Charakterystyka	<i>IMpower110</i> wysoka ekspresja PD-L1 według testu SP142		<i>KEYNOTE 024</i> wysoka ekspresja PD-L1 według testu 22C3		<i>KEYNOTE 042</i> wysoka ekspresja PD-L1 według testu 22C3	
	ATEZO, N = 107	CHT, N = 98	PEMBRO, N = 154	CHT, N = 151	PEMBRO, N = 299	CHT, N = 300
Mediana wieku (Zakres) [lata]	63 (33-79)	66 (33-87)	64,5 (33-90)	66,0 (38-85)	63,0 (IQR: 56,0; 68,0)	64,0 (IQR: 57,0; 69,0)
Liczba mężczyzn (%)	79 (73,8%)	64 (65,3%)	92 (59,7%)	95 (62,9%)	205 (69,0%)	210 (70,0%)
<b>Kategorie wiekowe [lata], n (%)</b>						
< 65 lat	59 (55,1%)	43 (43,9%)	bd.	bd.	167 (56,0%)	161 (54,0%)
<b>Pochodzenie, n (%)</b>						
Europa	76 (71,0%)	77 (78,6%)	bd	bd	71 (24,0%)	66 (22,0%)
Azja Pacyficzna <sup>^</sup>	20 (18,7%)	14 (14,3%)	21 (13,6%)	19 (12,6%)	92 (31,0%)	94 (31,0%)
Ameryka Południowa <sup>^</sup>	6 (5,6%)	5 (5,1%)	bd	bd	53 (18,0%)	63 (21,0%)
<b>ECOG, n (%)</b>						
0	35 (32,7%)	38 (38,8%)	54 (35,1%)	53 (35,1%)	96 (32,0%)	91 (30,0%)
1	72 (67,3%)	60 (61,2%)	99 (64,3%)	98 (64,9%)	203 (68,0%)	209 (70,0%)
<b>Status palenia, n (%)</b>						
Nigdy	9 (8,4%)	15 (15,3%)	5 (3,2%)	19 (12,6%)	64 (21,0%)	67 (22,0%)
Obecnie	20 (18,7%)	29 (29,6%)	34 (22,1%)	31 (20,5%)	57 (19,0%)	59 (20,0%)
Wcześniej	78 (72,9%)	54 (55,1%)	115 (74,7%)	101 (66,9%)	178 (60,0%)	174 (58,0%)
<b>Typ histologiczny w momencie diagnozy, n (%)</b>						
Niepłatko-nabłonkowy	80 (74,8%)	75 (76,5%)	125 (81,2%)	124 (82,1%)	192 (64,0%)	186 (62,0%)
Płaskonabłonkowy	27 (25,2%)	23 (23,5%)	29 (18,8%)	27 (17,9%)	107 (36,0%)	114 (38,0%)

<sup>^</sup> w przypadku próby *KEYNOTE 024* pacjentów zakwalifikowanych do kategorii Azja Pacyficzna określono jako „East Asia”, natomiast w badaniu *KEYNOTE 042* pacjentów zakwalifikowanych do kategorii Ameryka Południowa określano jako „Latin America”.

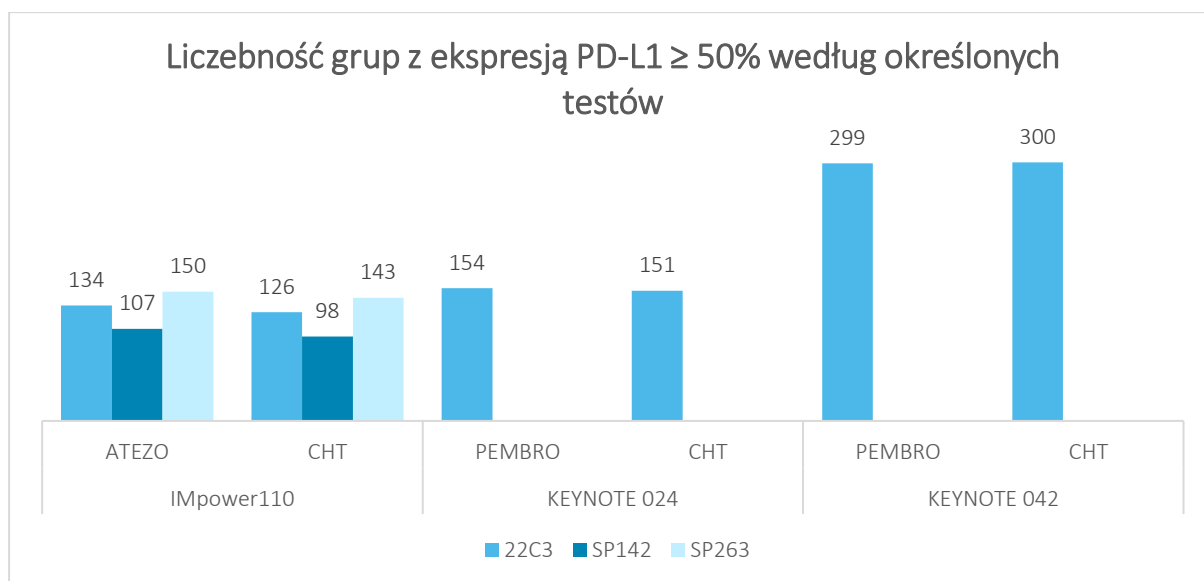
Ogółem, w badaniach *IMpower110* oraz *KEYNOTE 024* uwzględniono zbliżoną liczbę pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 – w przypadku oceny według testu 22C3, stosowanego w obu badaniach liczebności te wyniosły 134 oraz 126 (ATEZO vs CHT) w badaniu *IMpower110* oraz 154 vs 151 (PEMBRO vs CHT) w badaniu *KEYNOTE 024*. Również populacje z wysoką ekspresją PD-L1 określoną według innych testów zastosowanych w badaniu *IMpower110* były zbliżone: 107 vs 98 w przypadku testu SP142, oraz 150 vs

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozszanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

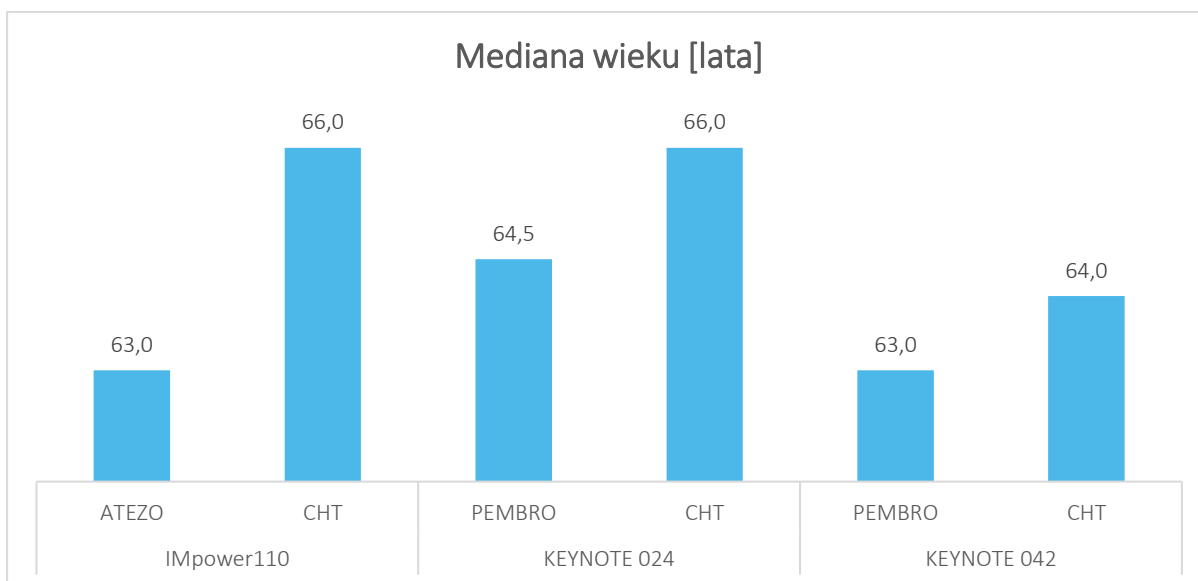
143 gdy wykorzystano test SP263. Natomiast w badaniu *KEYNOTE 042* podgrupa chorych z wysoką ekspresją PD-L1, którą w tym badaniu wyznaczono w oparciu o test 22C3, była około dwukrotnie wyższa niż w pozostałych badaniach (299 vs 300 chorych, PEMBRO vs CHT). Na wykresie poniżej zestawiono liczebności pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 określoną przy pomocy różnych testów stosowanych w badaniach.

Wykres 8. Zestawienie liczebności populacji chorych z wysoką ekspresją PD-L1 według poszczególnych testów; badania *IMpower110*, *KEYNOTE 024*, *KEYNOTE 042*.



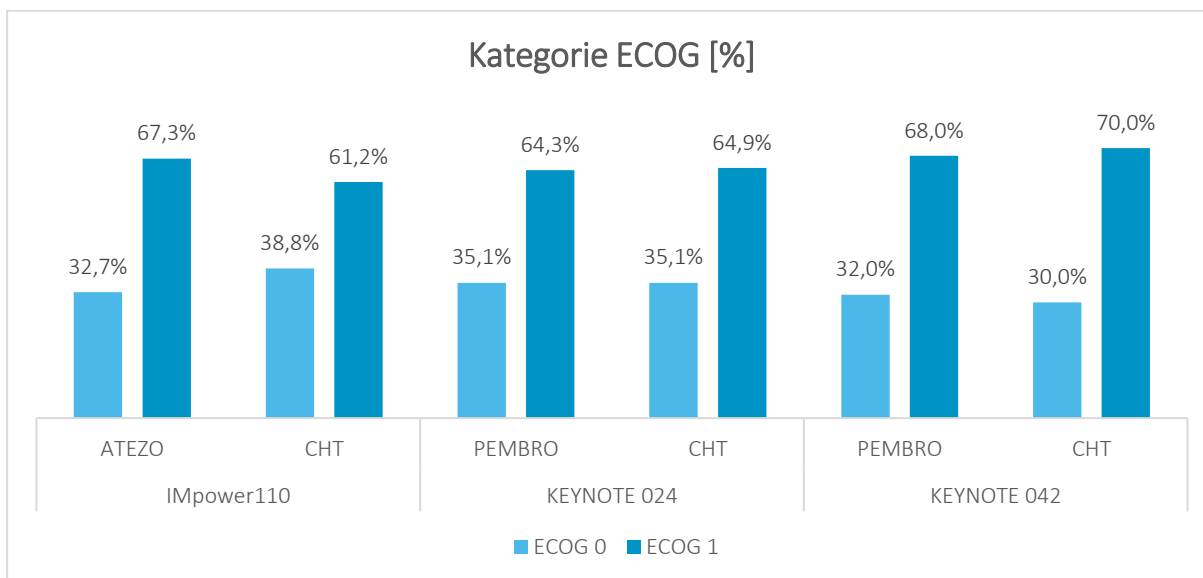
W każdym z opisywanych badań uwzględniono dorosłych chorych, a mediany wieku ocenianych pacjentów były bardzo zbliżone i wyniosły od 63 do około 66 lat, przy czym w badaniach *IMpower110* oraz *KEYNOTE 042* podano dodatkowo, że około 55% było w wieku < 65 lat. Większość ocenianych populacji stanowili mężczyźni, choć odsetki pacjentów płci męskiej były dość zróżnicowane pomiędzy badaniami, wynosząc od około 60% do 74%. Badania oceniały zróżnicowane etnicznie populacje – w przypadku próby *IMpower110* większość (około 71%-79%) pacjentów pochodziła z Europy, natomiast w badaniu *KEYNOTE 042* z Europy pochodziło jedynie około 23% pacjentów, natomiast około 31% pochodziło z Azji. Na wykresie poniżej podsumowano informacje dotyczące wieku pacjentów uczestniczących w poszczególnych badaniach.

Wykres 9. Zestawienie charakterystyk wyjściowych pacjentów – mediana wieku; badania *IMpower110*, *KEYNOTE 024*, *KEYNOTE 042*.



W każdym z analizowanych badań wymagano dobrej sprawności chorych, uwzględniając jedynie pacjentów w stopniu sprawności 0-1 według skali ECOG. Odsetki pacjentów kwalifikowanych w danej kategorii ECOG były zbliżone w opisywanych badaniach – około 30%-39% kwalifikowano w stopniu 0 ECOG (brak upośledzenia sprawności), natomiast 61%-70% w stopniu 1 (lekkie upośledzenie sprawności). Na wykresie poniżej zestawiono odsetki pacjentów otrzymujących określoną ocenę sprawności według ECOG.

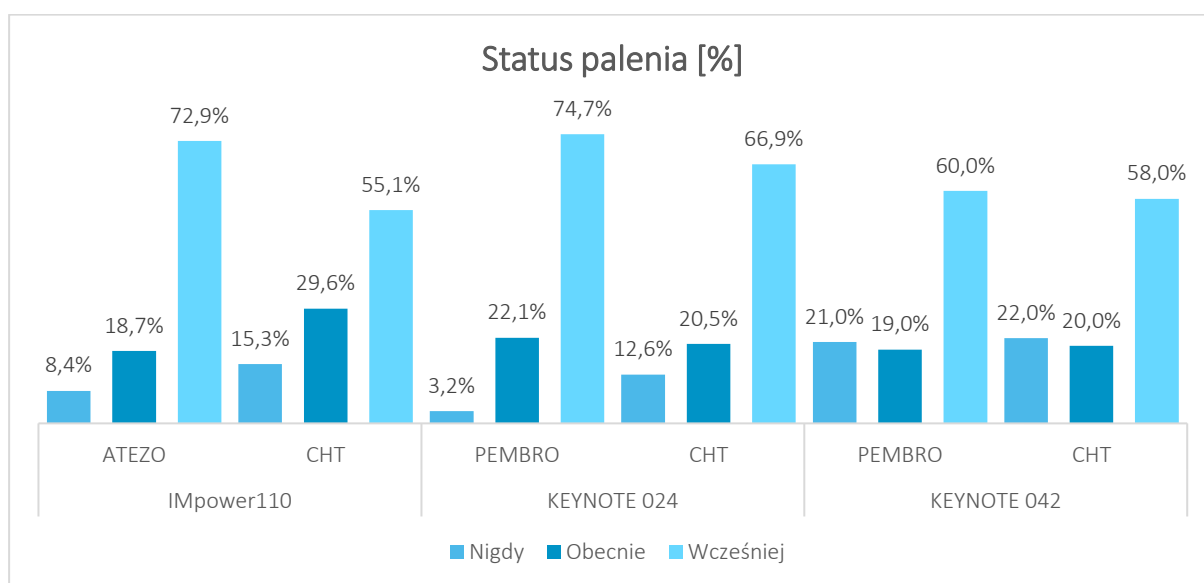
Wykres 10. Zestawienie charakterystyk wyjściowych pacjentów – kategorie ECOG; badania *IMpower110*, *KEYNOTE 024*, *KEYNOTE 042*.





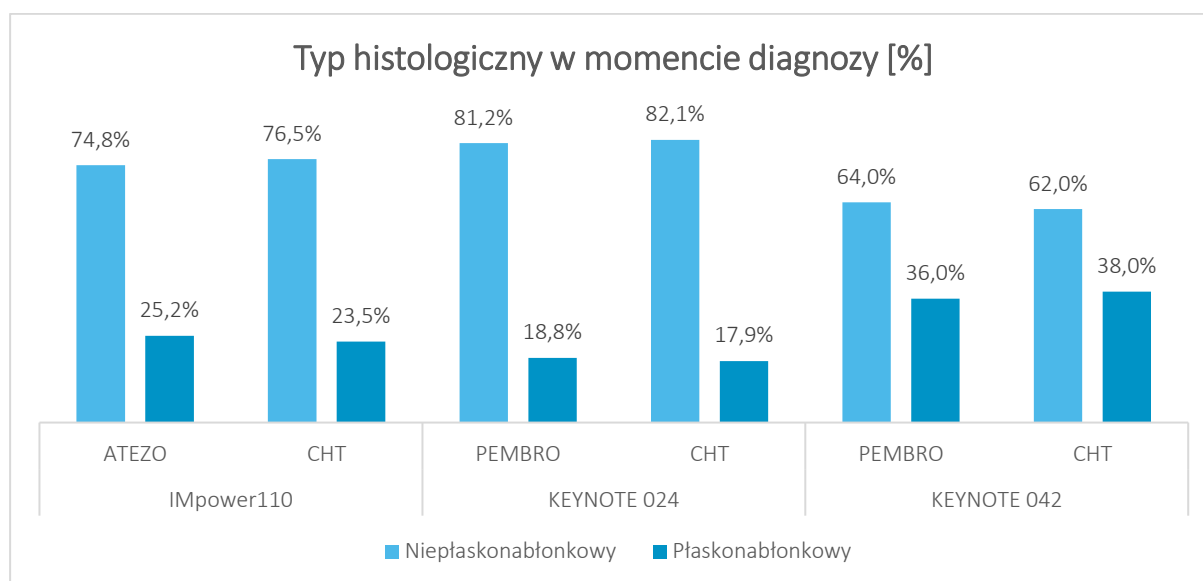
W analizowanych badaniach raportowano status palenia i w momencie włączenia do poszczególnych badań większość pacjentów nie paliła, ale stosowała wyroby tytoniowe wcześniej: odsetki takich pacjentów wynosiły od 55% do 73%. Niewielki odsetek pacjentów w badaniu *IMpower110* (8%-15%) nigdy nie palił papierosów, natomiast takich pacjentów było nieco mniej w próbie *KEYNOTE 024* (3%-12%), oraz nieco więcej w próbie *KEYNOTE 042* (21%-22%). Około 18%-29% pacjentów w każdym z badań paliło papierosy w momencie włączenia do badania. Charakterystyki pacjentów związane ze statusem palenia podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 11. Zestawienie charakterystyk wyjściowych pacjentów – status palenia; badania *IMpower110*, *KEYNOTE 024*, *KEYNOTE 042*.



Znaczna większość pacjentów uwzględnionych w analizowanych badaniach charakteryzowała się niepłaskonabłonkową histologią guza – odsetki takich chorych wynosiły od 62% do 82%. Z kolei, odsetki pacjentów z płaskonabłonkową histologią wynosiły od 18% do około 38%, przy czym 18% odnotowano w badaniu *KEYNOTE 024*, natomiast 38% - w badaniu *KEYNOTE 042*. Odsetek pacjentów z określonym typem histologicznym guza w poszczególnych badaniach podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 12. Zestawienie charakterystyk wyjściowych pacjentów – typ histologiczny guza w momencie diagnozy; badania *IMpower110*, *KEYNOTE 024*, *KEYNOTE 042*.



### 6.2.1 Zestawienie kryteriów włączenia w ocenianych badaniach z kryteriami selekcji w proponowanym programie lekowym – ocena wiarygodności zewnętrznej

W tabeli poniżej podsumowano najważniejsze kryteria włączenia, które zawarto we wnioskowanym programie lekowym, i sprawdzono ich zgodność z kryteriami stosowanymi w badaniach klinicznych. Ogółem, najważniejsze kryteria zastosowane w projekcie programu lekowego odpowiadały kryteriom stosowanym w analizowanych badaniach. Do programu, podobnie jak w badaniach, planowane jest włączenie chorych z histologicznie lub cytologicznie rozpoznany rakiem NDRP (płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym), w IV stopniu zaawansowania klinicznego – w zakresie tego kryterium odbiegało nieco od reszty badania *KEYNOTE 042*, gdzie uwzględniono również chorych z guzem miejscowo zaawansowanym; niemniej jednak, odsetek chorych z nowotworem w IV stopniu zaawansowania był bardzo duży w tym badaniu (88% lub więcej), co zmniejsza niezgodność populacji z pozostałymi badaniami i programem lekowym w zakresie tego parametru. Pozostałe kryteria były zgodne – pacjenci uwzględnieni w programie lekowym nie mogą mieć mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genów ALK, oraz wymagana jest ekspresja PD-L1  $\geq 50\%$  potwierdzona zwalidowanym testem (zalecane w obecnym programie lekowym testy to 22C3 lub SP263) – tak definiowane podgrupy były obecne we wszystkich badaniach w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych. Pacjenci kwalifikowani do programu oraz do badań klinicznych nie mogli stosować wcześniejszego leczenia systemowego NDRP w stadium uogólnionym oraz musieli się charakteryzować obecnością choroby mierzalnej. Zarówno do programu,

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiały niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

jaki do badań wymagano dobrej sprawności kwalifikowanych chorych (ocena 0-1 według skali ECOG, i uwzględniano jedynie dorosłych pacjentów.

Tabela 42. Zestawienie kryteriów włączenia pacjentów do proponowanego programu lekowego z kryteriami włączenia do badań włączonych do porównania pośredniego (ocena wiarygodności zewnętrznej).

Kryterium	Kryteria w proponowanym programie lekowym	IMpower110	KEYNOTE 024	KEYNOTE 042	Komentarz
Jednostka chorobowa	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne NDRP (rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy)</li> <li>Zaawansowanie kliniczne w stopniu IV</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony niepłaskonabłonkowy lub płaskonabłonkowy NDRP w stadium IV (zgodnie z <i>Union Internationale contre le Cancer/American Joint Committee on Cancer staging system</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rozpoznany (histologicznie lub cytologicznie) NDRP w IV stopniu zaawansowania klinicznego</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy NDRP</li> </ul>	<p><b>KRYTERIA W WIĘKSZOŚCI ZGODNE</b> – w zakresie tego kryterium odbiegało nieco od reszty badania <i>KEYNOTE 042</i>, gdzie uwzględniono również chorych z guzem miejscowo zaawansowanym; niemniej jednak, odsetek chorych z nowotworem w IV stopniu zaawansowania był bardzo duży w tym badaniu (88% lub więcej), co zmniejsza niezgodność populacji z pozostałymi badaniami i programem lekowym w zakresie tego parametru</p>
Status EGFR oraz ALK	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wykluczenie mutacji w genie <i>EGFR</i> oraz rearanżacji genów <i>ALK</i> i <i>ROS1</i> w przypadku raka gruczołowego, wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS z wykorzystaniem zwalidowanego te-</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wykluczono pacjentów z rozpoznaną mutacją genu <i>EGFR</i> lub rearanżacją <i>ALK</i></li> <li>Wstępnie włączano takich pacjentów, ale musieli być oni poddani wcześniejszemu leczeniu celowanemu, jednak po</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brak mutacji genu <i>EGFR</i> i translokacji genu <i>ALK</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brak mutacji genu <i>EGFR</i> i translokacji genu <i>ALK</i></li> </ul>	<p><b>KRYTERIA ZGODNE</b></p>

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Kryterium	Kryteria w proponowanym programie lekowym	IMpower110	KEYNOTE 024	KEYNOTE 042	Komentarz
	<p>stu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego test</p>	<p>zmianie protokołu zdecydowano wykluczyć takich chorych z analizy skuteczności (n = 18)</p>			
Ekspresja PD-L1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 <math>\geq</math> 50% potwierdzony zwalidowanym testem</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ekspresja PD-L1 w guzie (TC1/2/3 lub IC1/2/3 odpowiadająca <math>\geq</math> 1% ekspresji na komórkach guza i <math>\geq</math> 1% na komórkach immunologicznych naciekających guz), określona za pomocą IHC przez laboratorium centralne na wcześniej pozyskanej archiwalnej tkance nowotworowej lub tkance pobranej podczas skryningu</li> <li>Ekspresję oceniono głównie testem SP142, ale przedstawiono również wyniki skuteczności klinicznej według oceny testami 22C3 oraz SP263</li> <li>Prezentowano wyniki wśród chorych z wysoką ekspresją PD-L1: a) <math>\geq</math> 50% komórek nowotworowych, lub <math>\geq</math> 10% na komórkach immunologicznych naciekających guz) oraz b) <math>\geq</math> 50% komórek nowotworowych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Poziom ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych <math>\geq</math> 50%</li> <li>Ekspresję oceniano testem 22C3</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Poziom ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych <math>\geq</math> 1%</li> <li>Ekspresję oceniano testem 22C3</li> <li>Prezentowano wyniki w podgrupie o wysokiej ekspresji PD-L1 (<math>\geq</math> 50% komórek nowotworowych)</li> </ul>	<p><b>KRYTERIA CZĘŚCIOWO ZGODNE</b> – przedstawiono wyniki skuteczności klinicznej wśród chorych z wysoką ekspresją PD-L1</p>
Mierzalność choroby	<ul style="list-style-type: none"> <li>Obecność zmian możliwych do oceny w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Choroba mierzalna wg RECIST 1.1 (wcześniejsze zmiany poddane radioterapii można uznać za mierzalną chorobę tylko wtedy, gdy progresja choroby</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Obecność co najmniej jednej mierzalnej zmiany zgodnie z kryteriami RECIST 1.1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Obecność choroby mierzalnej z kryteriami RECIST 1.1 (według oceny ośrodka)</li> </ul>	<p><b>KRYTERIA ZGODNE</b></p>

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Kryterium	Kryteria w proponowanym programie lekowym	IMpower110	KEYNOTE 024	KEYNOTE 042	Komentarz
	w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1	została jednoznacznie udokumentowana w tym miejscu od czasu radioterapii i zmiana ta nie jest jedynym miejscem mierzalnej choroby)			
Przerzuty do OUN	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radio-terapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pacjenci po leczeniu przerzutów do OUN w wywiadzie byli włączani po spełnieniu wszystkich poniższych warunków: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Dopuszczono przerzuty nadnamiotowe (supratentorial) i do mózdzku - brak przerzutów do śródmózgowia, mostu, istoty rdzennej oraz rdzenia kręgowego</li> <li>○ Brak obecnej konieczności stosowania kortykosteroidów w leczeniu chorób OUN</li> <li>○ Brak radioterapii stereotaktycznej w ciągu 7 dni lub radioterapii całego mózgu w ciągu 14 dni przed randomizacją</li> <li>○ Brak dowodów przejściowej progresji między zakończeniem terapii ukierunkowanej na OUN, a badaniami radiologicznymi podczas skryningu</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kryterium wykluczające: nielezione przerzuty do OUN lub nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych stwierdzone w momencie wykonania badań obrazowych w okresie kwalifikacji do badania lub przed wyrażeniem świadomej zgody na udział w badaniu; w przypadku przerzutów do OUN poddanych leczeniu konieczne jest wykazanie stabilnego stanu (dwa wyniki badań obrazowych mózgu po leczeniu przerzutów wykonane po co najmniej 4 tygodniach i niewskazujące na progresję choroby); dodatkowo konieczne jest ustąpienie objawów będących wynikiem przerzutów lub ich leczenia; konieczne jest zakończenie stosowania glikokortykosteroidów w leczeniu przerzutów co najmniej 3 dni przed włączeniem leczenia w ramach badania</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kryterium wykluczające: przerzuty do OUN i/lub nowotworowe zapalenie opon mózgowych; dopuszczono udział pacjentów z wcześniej leczonymi przerzutami po spełnieniu następujących warunków: choroba stabilna (brak objawów neurologicznych), brak nowych lub powiększających się przerzutów do mózgu w obrazach radiologicznych <math>\geq 4</math> tygodni po leczeniu przerzutów do mózgu (np. operacja, radioterapia) oraz brak leczenia sterydami <math>\geq 3</math> dni przed pierwszą dawką badanego leku</li> </ul>	<b>KRYTERIA ZGODNE</b>

Kryterium	Kryteria w proponowanym programie lekowym	IMpower110	KEYNOTE 024	KEYNOTE 042	Komentarz
		<ul style="list-style-type: none"> <li>o Pacjenci z nowymi bezobjawowymi przerzutami do OUN wykrytymi podczas skryningu musieli się poddać radioterapii i/lub operacji przerzutów do OUN. Po tym leczeniu pacjenci mogą kwalifikować się do badania bez konieczności wykonania dodatkowego skanu mózgu przed randomizacją, jeżeli wszystkie inne kryteria są spełnione</li> <li>▪ Kryterium wykluczenia stanowiły aktywne lub nieleczone przerzuty do OUN zdiagnozowane przy użyciu TK lub rezonansu magnetycznego podczas skryningu i wcześniejszych ocen radiologicznych</li> </ul>			
Wcześniejsze leczenie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Niestosowanie wcześniejszego farmakologicznego leczenia systemowego niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia (obecność przerzutów); za leczenie systemowe nie uznaje się leczenia uzupełniającego pooperacyjnego oraz chemioterapii stosowanego</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Brak wcześniejszego leczenia niepłaskonabłonkowego lub płaskonabłonkowego NDRP w stadium IV</li> <li>▪ Pacjenci, którzy otrzymywali wcześniej neoadjuwantową lub adjuwantową chemioterapię, radioterapię lub chemioradioterapię z intencją wyleczenia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Brak wcześniejszej terapii systemowej NDRP w IV stopniu zaawansowania; przebycie chemioterapii lub radioterapii w ramach leczenia neoadjuwantowego lub adjuwantowego jest dopuszczalne o ile zostało zakończone co najmniej 6 mie-</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Brak wcześniejszej terapii systemowej miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP</li> </ul>	<b>KRYTERIA ZGODNE</b>

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Kryterium	Kryteria w proponowanym programie lekowym	IMpower110	KEYNOTE 024	KEYNOTE 042	Komentarz
	<p>wanej podczas skojarzonej radiochemioterapii w stadium miejscowego zaawansowania</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wykluczenie jednoczesnego stosowania leków ukierunkowanych molekularnie</li> </ul>	choroby bez przerzutów, musieli mieć co najmniej 6-miesięczny okres wolny od ostatniej chemioterapii, radioterapii czy cyklu chemioradioterapii do randomizacji	sięcy przed rozpoznaniem choroby w IV stopniu zaawansowania		
Dodatkowe, istotne kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek powyżej 18. roku życia</li> <li>Sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek ≥ 18 lat</li> <li>Stopień sprawności 0 lub 1 w skali ECOG</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek ≥ 18 lat</li> <li>Stopień sprawności 0 lub 1 w skali ECOG</li> <li>Przewidywana długość życia ≥ 3 miesięcy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek ≥ 18 lat</li> <li>Stopień sprawności 0 lub 1 w skali ECOG</li> <li>Przewidywana długość życia ≥ 3 miesięcy</li> </ul>	<b>KRYTERIA ZGODNE</b>

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1



Podsumowując, w analizowanych badaniach klinicznych lub zdefiniowanych podgrupach stosowano bardzo zbliżone kryteria do tych, jakie zawarto w proponowanym programie lekowym, w związku z czym uwzględnione w tych badaniach populacje mogą dobrze reprezentować populację, którą będzie obejmował proponowany program lekowy, a oszacowane w takiej populacji skuteczność i bezpieczeństwo atezolizumabu, w porównaniu z pembrolizumabem, będzie odzwierciedlać efektywność tych terapii w ramach prowadzonego programu.

### 6.3 Zestawienie interwencji

W niniejszej analizie zaplanowano porównanie pośrednie atezolizumabu oraz pembrolizumabu przez wspólny komparator – schematy chemioterapii standardowej, które stanowiły grupy kontrolne trzech badań uwzględnianych w porównaniu pośrednim: *IMpower110*, *KEYNOTE 024* oraz *KEYNOTE 042*. W każdym z odnalezionych badań stosowano kilka różnych schematów, które były wybierane z dostępnych przez lekarza prowadzącego pacjenta – ogółem, wybór chemioterapii zależał od histologii guza, gdyż niektóre schematy były dostępne jedynie dla chorych z rakiem niepłaskonabłonkowym. Podsumowanie możliwych do zastosowania schematów chemioterapii, wraz z ich szczegółowym dawkowaniem przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 43. Możliwe do zastosowania schematy chemioterapii w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim atezolizumabu i pembrolizumabu; badania *IMpower110*, *KEYNOTE 024* oraz *KEYNOTE 042*.

CHT w badaniu <i>IMpower110</i>	CHT w badaniu <i>KEYNOTE 024</i>	CHT w badaniu <i>KEYNOTE 042</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Chemioterapia w raku niepłaskonabłonkowym:</b> cisplatyna/karboplatyna + pemetrexed</li> <li>▪ <b>Chemioterapia w raku płaskonabłonkowym:</b> cisplatyna/karboplatyna + gemcytabina</li> <li>▪ <b>Liczba cykli:</b> 4-6 cykli 3-tygodniowych</li> <li>▪ pacjenci z niepłaskonabłonkowym NDRP CHT otrzymywali cisplatynę podawaną dożylnie w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> p.c. lub karboplatynę podawaną dożylnie (AUC = 6) + pemetrekse- dem podawany dożylnie w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> p.c.</li> <li>▪ chorzy z płaskonabłonkowym NDRP byli leczeni cisplatyną podawaną dożylnie w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> p.c. + gemcytabiną podawaną dożylnie w</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Chemioterapia w raku niepłaskonabłonkowym:</b> cisplatyna/karboplatyna + pemetrexed, cisplatyna/karboplatyna + gemcytabina, lub karboplatyna + paklitaksel, z możliwością zastosowania podtrzymującej terapii pemeteksedem</li> <li>▪ <b>Chemioterapia w raku płaskonabłonkowym:</b> cisplatyna/karboplatyna + gemcytabina, lub karboplatyna + paklitaksel</li> <li>▪ <b>Liczba cykli:</b> 4-6 cykli 3-tygodniowych</li> <li>▪ Karboplatyna AUC 5 lub 6 z pemetrekse- dem 500 mg/m<sup>2</sup> p.c. co 3 tygodnie; po 4-6 cyklach leczenia możliwe kontynuowanie terapii w postaci leczenia podtrzymującego</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Chemioterapia w raku niepłaskonabłonkowym:</b> karboplatyna + pemetrexed lub karboplatyna + paklitaksel, z możliwością zastosowania podtrzymującej terapii pemetekse- dem</li> <li>▪ <b>Chemioterapia w raku płaskonabłonkowym:</b> karboplatyna+paklitaksel z możliwością zastosowania podtrzymującej terapii pemetekse- dem</li> <li>▪ <b>Liczba cykli:</b> 4-6 cykli 3-tygodniowych</li> <li>▪ Karboplatynę podawano w dawce pozwalającej uzyskać AUC 5-6 mg/ml/min, paklitaksel stosowano w dawce 200 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, natomiast pemetrexed w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała</li> </ul>

CHT w badaniu <i>IMpower110</i>	CHT w badaniu <i>KEYNOTE 024</i>	CHT w badaniu <i>KEYNOTE 042</i>
<p>dawce 1250 mg/m<sup>2</sup> p.c lub karboplatyną podawaną dożylnie (AUC = 5) + gemcytabiną podawaną dożylnie w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> p.c.</p>	<p>pemetrekse dem 500 mg/m<sup>2</sup> co 3 tygodnie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cisplatyna 75 mg/m<sup>2</sup> z pemetrekse dem 500 mg/m<sup>2</sup> p.c. co 3 tygodnie; po 4-6 cyklach leczenia możliwe kontynuowanie terapii w postaci leczenia podtrzymującego pemetrekse dem 500 mg/m<sup>2</sup> p.c. co 3 tygodnie</li> <li>▪ Karboplatyna AUC 5 lub 6 w 1. dniu oraz gemcytabina 1250 mg/m<sup>2</sup> p.c. w 1. i 8. dniu 3-tygodniowego cyklu</li> <li>▪ Cisplatyna 75 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu oraz gemcytabina 1250 mg/m<sup>2</sup> p.c. w 1. i 8. dniu 3-tygodniowego cyklu</li> <li>▪ Karboplatyna AUC 5 lub 6 z paklitakselem 200 mg/m<sup>2</sup> co 3 tygodnie; po 4-6 cyklach leczenia możliwe kontynuowanie terapii w postaci leczenia podtrzymującego pemetrekse dem 500 mg/m<sup>2</sup> p.c. co 3 tygodnie</li> </ul>	

W badaniu *IMpower110* dopuszczono stosowanie schematów opartych na cisplatynie lub karboplatynie, w skojarzeniu z pemetrekse dem u chorych z niepłaskonabłonkowym rakiem, oraz w skojarzeniu z gemcytabiną u pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem. Podobne schematy zastosowano w badaniu *KEYNOTE 024* – lekarze mogli wybierać spośród 5 różnych schematów chemioterapii, opartych na cisplatynie/karboplatynie i gemcytabinie lub pemetrekse dzie. W odróżnieniu od badania *IMpower110*, chorzy z próby *KEYNOTE 024* mogli otrzymać również schemat leczenia oparty na paklitakse lu. Natomiast chorzy biorący udział w badaniu *KEYNOTE 042* mogli otrzymać jedynie schematy oparte na karboplatynie, skojarzonej z paklitakselem lub pemetrekse dem. Analogiczne schematy stosowane w poszczególnych badaniach były zbliżone pod względem dawki oraz częstości podawania, a stosowane leczenie odzwierciedlało rzeczywistą praktykę kliniczną – można więc założyć, że pomimo różnic w zastosowaniu konkretnych schematów leczenia, było ono dobrze dobrane do danego pacjenta, a grupy chemioterapii w poszczególnych badaniach odzwierciedlały tę samą efektywność chemioterapii jako kategorii terapeutycznej, co pozwalało z kolei na założenie podobnego efektu w grupach chemioterapii każdego z badań.

W badaniach *IMpower110* oraz *KEYNOTE 042* przejście z grupy chemioterapii na immunoterapię (*cross-over*) nie było dozwolone, natomiast w próbie *KEYNOTE 024* dozwolono takie postępowanie (55% chorych przeszło z grupy chemioterapii na pembrolizumab). Pomimo braku możliwości *cross-over* w badaniu *IMpower110* oraz *KEYNOTE 042*, pacjenci mogli otrzymać w kolejnej linii leczenia immunoterapię,

co znacząco zaburza ocenę porównawczą OS w dłuższym okresie obserwacji. W badaniu *IMpower110* duży odsetek chorych z wysoką ekspresją PD-L1 z grupy chemioterapii (34,7%) rozpoczynał immunoterapię jako kolejną linię terapii przeciwnowotworowej nieobjętej protokołem badania (NPT, z ang. *non-protocol therapy*), w grupie ATEZO immunoterapię w kolejnej linii otrzymało tylko 3,7% chorych. Podobnie, w próbie *KEYNOTE 042* immunoterapię w kolejnej linii leczenia otrzymało 20,0% chorych z grupy chemioterapii, w porównaniu do 3,0% w grupie pembrolizumabu. W niniejszej analizie testowano więc kilka wariantów oceny OS oraz PFS, aby ocenić możliwy wpływ zmiany terapii na obserwowane wyniki.

W badaniu *IMpower110* leczenie atezolizumabem mogło być kontynuowane mimo stwierdzenia progresji radiologicznej, jeśli u pacjenta występowała korzyść kliniczna. Spośród 277 chorych z grupy ATEZO, 77 (27,8%) kontynuowało stosowanie tego leku po wystąpieniu progresji choroby lub w jej trakcie (mediana czasu trwania leczenia 1,4 miesiąca, zakres: 0-17). Należy jednak zaznaczyć, że również w badaniu *KEYNOTE 024* chorzy klinicznie stabilni, u których stwierdzono korzyść kliniczną (w ocenie badacza) z obydwu grup mogli kontynuować przypisane leczenie mimo stwierdzenia progresji choroby. W badaniu *KEYNOTE 042* klinicznie stabilni chorzy z radiograficzną progresją choroby mogli kontynuować przydzielone leczenie do czasu potwierdzenia progresji choroby w badaniach obrazowych  $\geq 4$  tygodnie później. Nie jest jasne w jaki sposób ewentualne różnice wymagające z takiego leczenia mogły wpłynąć na możliwość zestawienia wyników poszczególnych badań, ale fakt, że w każdym z nich zastosowano zbliżone podejście może przemawiać za minimalnym wpływem na wyniki oceny.

## 6.4 Zakres analiz porównania pośredniego

W ramach prowadzonego porównania pośredniego zaplanowano ocenę istotnych punktów końcowych, raportowanych w badaniach oceniających atezolizumab oraz pembrolizumab: przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby, oraz ogólną odpowiedź na leczenie. Porównano również jakość życia pacjentów poddanych leczeniu ocenianymi terapiami (w zakresie oceny czasu do pogorszenia objawów choroby) oraz bezpieczeństwo stosowania każdej z nich. Obliczenia porównania pośredniego wykonano przy użyciu standardowej metody Buchera (*Bucher 1997, Edwards 2009*), której szczegóły przedstawiono w rozdziale poświęconym opisowi metod statystycznych wykorzystanych w niniejszym raporcie (rozdział 2.5).

W tabeli poniżej zestawiono punkty końcowe oceniane w analizowanych badaniach, które zostały uwzględnione w obliczeniach porównania pośredniego, wraz z ich definicją.

Tabela 44. Zestawienie punktów końcowych w analizowanych badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim.

Oceniany punkt końcowy	<i>IMpower110</i>	<i>KEYNOTE 024</i>	<i>KEYNOTE 042</i>
Przeżycie całkowite (OS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny</li> <li>w badaniu nie dopuszczano przechodzenia z grupy chemioterapii na atezolizumab (<i>cross-over</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny</li> <li>w badaniu dopuszczano przechodzenie z grupy chemioterapii na pembrolizumab (<i>cross-over</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny</li> <li>w badaniu nie dopuszczano przechodzenia z grupy chemioterapii na pembrolizumab (<i>cross-over</i>)</li> </ul>
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>czas od randomizacji do progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny</li> <li>Progresja choroby oceniana na podstawie kryteriów RECIST v1.1 – ocena lokalna</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>czas od randomizacji do progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny</li> <li>Progresja choroby oceniana na podstawie kryteriów RECIST v1.1 – ocena przez niezależną, centralną zaślepioną komisję</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>czas od randomizacji do progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny</li> <li>Progresja choroby oceniana na podstawie kryteriów RECIST v1.1 – ocena przez niezależną, centralną zaślepioną komisję</li> </ul>
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ogólną odpowiedź definiowano jako odsetek pacjentów uzyskujących całkowitą lub częściową odpowiedź radiologiczną</li> <li>odpowiedź oceniano na podstawie kryteriów RECIST v1.1 – ocena lokalna</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ogólną odpowiedź definiowano jako odsetek pacjentów uzyskujących całkowitą lub częściową odpowiedź radiologiczną</li> <li>odpowiedź oceniano na podstawie kryteriów RECIST v1.1 – ocena przez niezależną, centralną zaślepioną komisję</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ogólną odpowiedź definiowano jako odsetek pacjentów uzyskujących całkowitą lub częściową odpowiedź radiologiczną</li> <li>odpowiedź oceniano na podstawie kryteriów RECIST v1.1 – ocena przez niezależną, centralną zaślepioną komisję</li> </ul>
Czas do pogorszenia objawów choroby (TTD) – ocena jakości życia	<ul style="list-style-type: none"> <li>czas od randomizacji do zwiększenia wyniku (pogorszenie) o <math>\geq 10</math> punktów jednej z 3 podskal (ocena duszności, kaszlu, bólu w klatce piersiowej) w stosunku do wartości początkowej (któreokolwiek zdarzenie wystąpiło wcześniej), według kwestionariusza EORTC QLQ-LC13</li> <li>zdarzenie pogorszenia o <math>\geq 10</math> punktów musiało zostać potwierdzone w kolejnym pomiarze</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>czas od randomizacji do zwiększenia wyniku (pogorszenie) o <math>\geq 10</math> punktów jednej z 3 podskal (ocena duszności, kaszlu, bólu w klatce piersiowej) w stosunku do wartości początkowej (któreokolwiek zdarzenie wystąpiło wcześniej), według kwestionariusza EORTC QLQ-LC13</li> <li>zdarzenie pogorszenia o <math>\geq 10</math> punktów musiało zostać potwierdzone w kolejnym pomiarze</li> </ul>	nie raportowano
Analiza bezpieczeństwa	<ul style="list-style-type: none"> <li>w ramach porównania pośredniego wykorzystano liczby pacjentów, u których odnotowano dane zdarzenie niepożądane – zestawiano te zdarzenia niepożądane i kategorie</li> </ul>		

Oceniany punkt końcowy	<i>IMpower110</i>	<i>KEYNOTE 024</i>	<i>KEYNOTE 042</i>
	zdarzeń, które raportowano w badaniu <i>IMpower110</i> oraz w przynajmniej jednym z badań uwzględnionych po stronie pembrolizumabu		

Ogółem, wybrane do porównania pośrednie punkty końcowe miały zbliżone definicje w rozpatrywanych badaniach – przeżycie całkowite definiowano jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, przeżycie wolne od progresji choroby jako czas od randomizacji do progresji choroby według kryteriów RECIST 1.1 lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, ogólną odpowiedź na leczenie jako sumę odpowiedzi całkowitej oraz częściowej, a czas do pogorszenia objawów choroby rozpatrywano w kategorii pogorszenia oceny objawów kaszlu, duszności lub bólu w klatce piersiowej według kwestionariusza EORTC QLQ-LC13.

Odnotowano jednak pewne różnice w podejściu do oceny tych punktów końcowych. W przypadku oceny przeżycia całkowitego, dużą rolę w jego ocenie odgrywa leczenie, które może zostać zastosowane po progresji choroby – umożliwienie pacjentom z grup kontrolnych otrzymania potencjalnie bardziej skutecznego leczenia może skutkować zmniejszeniem różnic w śmiertelności względem grupy ocenianej interwencji, a w konsekwencji – zmniejszyć względną skuteczność leczenia. W badaniach *IMpower110* oraz *KEYNOTE 042* nie dopuszczono możliwości zastosowania ocenianego leczenia w grupie kontrolnej otrzymującej chemioterapię po progresji choroby (*cross-over*), ale pacjenci mogli otrzymać inne leczenie po progresji, w tym immunoterapię, której skuteczność mogła zaburzać ocenę OS. Z kolei, pacjenci w badaniu *KEYNOTE 024* uwzględnieni w grupie chemioterapii mogli przechodzić do grupy pembrolizumabu (*cross-over*), mogli również otrzymać leczenie poza protokołem badania. W tabeli poniżej podsumowano najważniejsze (odsetek chorych otrzymujących immunoterapię, odsetek chorych z *cross-over*) informacje odnośnie leczenia po progresji lub *cross-over* w analizowanych badaniach.

Tabela 45. Odsetek pacjentów otrzymujących immunoterapię po progresji choroby, lub przechodzących do grupy ocenianego leczenia w momencie progresji – badania *IMPower110*, *KEYNOTE 024* oraz *KEYNOTE 042*.

Badanie	Leczenie po progresji w grupie ATEZO/PEMBRO	Leczenie po progresji w grupie CHT
<i>IMpower110</i> (wysoka ekspresja PD-L1 według testu SP142), dane z publikacji <i>Jessem 2021</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Immunoterapia: 4/107 (3,7%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Immunoterapia: 34/98 (34,7%)</li> </ul>
<i>KEYNOTE 024</i> (wysoka ekspresja PD-L1 według testu 22C3), dane z publikacji <i>Reck 2021</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Immunoterapia: 20/154 (13,0%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Immunoterapia (poza <i>cross-over</i>): 16/151 (16,2%)</li> <li><i>cross-over</i>: 83/151 (55,0%)</li> <li>ogółem leczenie immunoterapią: 99 (65,6%)</li> </ul>

Badanie	Leczenie po progresji w grupie ATEZO/PEMBRO	Leczenie po progresji w grupie CHT
KEYNOTE 042 (cała populacja ITT)	▪ Immunoterapia: 19/637 (3,0%)	▪ Immunoterapia: 126/637 (20,0%)

Ogółem, w badaniach *IMpower110* oraz *KEYNOTE 042* odsetek pacjentów z grup odpowiednio atezolizumabu oraz pembrolizumabu, którzy po progresji otrzymywali kolejną immunoterapię był niewielki, zbliżony i wynosił odpowiednio 3,7% oraz 3,0%. Nieco więcej takich pacjentów obserwowano w badaniu *KEYNOTE 024* – 13%. Z kolei, dużo większe odsetki pacjentów otrzymujących immunoterapię po progresji odnotowano w grupach chemioterapii analizowanych badań: 34,7% w badaniu *IMpower110*, 65,6% w badaniu *KEYNOTE 024* (w tym 55,0% w wyniku *cross-over* do grupy pembrolizumabu), oraz u 20% w badaniu *KEYNOTE 042*. Różnice te mogły wpłynąć na ocenę OS w dłuższym okresie obserwacji, gdzie większość pacjentów z grup chemioterapii otrzymała już leczenie po progresji lub przeszła do grupy pembrolizumabu (w przypadku badania *KEYNOTE 024*), dlatego w wariancie oceny OS, gdzie uwzględniono dane z dłuższych okresów obserwacji starano się wykorzystać wyniki oceny OS skorygowane względem leczenia stosowanego po progresji.

W ocenie progresji choroby oraz odpowiedzi na leczenie, w każdym z badań stosowano te same radiologiczne kryteria, RECIST w wersji 1.1, ale odnotowano różnice w sposobie tej oceny. W badaniu *IMpower110* ocenę wykonano lokalnie bez zaślepienia, natomiast w pozostałych dwóch badaniach ocenę wykonała niezależna, zaślepiona komisja. W badaniu *KEYNOTE 024* przedstawiono również wyniki oceny odpowiedzi według oceny lokalnej, ale jedynie w dłuższym okresie obserwacji, przeprowadzono więc dodatkową analizę wrażliwości, w której zestawiono wyniki oceny odpowiedzi z badań *IMpower110* oraz *KEYNOTE 024* w dłuższym okresie obserwacji, w ocenie lokalnej. Podobnie postąpiono w przypadku oceny PFS.

Niewielkie różnice odnotowano również w definicji pogorszenia objawów choroby według kwestionariusza EORTC QLQ-LC13. W przypadku obu badań raportujących ten punkt końcowy (*IMpower110*, *KEYNOTE 024*) pogorszenie definiowano jako zmniejszenie wyniku oceny danego objawu o przynajmniej 10 punktów oraz zaznaczono, że miało to być potwierdzone pogorszenie, tzn. odnotowane także w trakcie kolejnej oceny objawów.

W ramach oceny bezpieczeństwa zestawiono ze sobą te zdarzenia niepożądane, które były raportowane w badaniu *IMpower110*, a które zostały również przedstawione w badaniach *KEYNOTE 024* oraz *KEYNOTE 042*. Z uwagi na dostępność danych, z badania *IMpower110* udało się wykorzystać jedynie dane odnośnie bezpieczeństwa w całej analizowanej populacji chorych, bez względu na stopień ekspresji PD-

L1 (dodatkowo, w populacji bezpieczeństwa uwzględniono również 18 pacjentów z mutacją genu EGFR oraz rearanżacją genu ALK, wykluczonych w analizie skuteczności klinicznej) – analogiczne dane wykorzystano więc z pozostałych badań. Z uwagi na fakt, że *cross-over* w badaniach *IMpower110* oraz *KEYNOTE 042* nie był dozwolony, a w przypadku badania *KEYNOTE 024* dane odnośnie bezpieczeństwa prezentowano jedynie przed wystąpieniem *cross-over*, w obliczeniach porównania pośredniego uwzględniono dane odnośnie bezpieczeństwa z najdłuższego okresu obserwacji, w którym prezentowano je w danym badaniu.

Oprócz podziału na analizy względem testów ekspresji PD-L1, wykonano również analizy wrażliwości, aby przetestować wpływ różnych czynników na wyniki porównania pośredniego. Informacje o zakładanych analizach podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 46. Zestawienie analiz wykonanych w ramach porównania pośredniego ATEZO vs PEMBRO.

Punkt końcowy	Wariant analizy	ATEZO		PEMBRO	
		Okres obserwacji	Wykorzystane dane	Okres obserwacji	Wykorzystane dane
OS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wysoka ekspresja PD-L1 według testu 22C3</li> <li>wariant podstawowy</li> </ul>	Mediana 15,7 miesiący (zakres: 0-35)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dane dla OS w momencie głównej oceny PFS (publikacja <i>Herbst 2020</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badanie <i>KEYNOTE 024</i>: mediana 11,2 miesiący (zakres 6,3-19,7)</li> <li>Badanie <i>KEYNOTE 042</i>: mediana 12,8 (IQR: 6,0; 30,0) [medianę przedstawiono jedynie dla grupy PEMBRO]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Metaanaliza danych z badań <i>KEYNOTE 024</i> oraz <i>KEYNOTE 042</i></li> <li>Dane z oceny OS w momencie oceny PFS (główne wyniki badań), publikacje <i>Reck 2016 (KEYNOTE 024)</i> oraz <i>Mok 2019 (KEYNOTE 042)</i></li> </ul>
OS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wysoka ekspresja PD-L1 według testu 22C3</li> <li>wariant analizy wrażliwości</li> </ul>	Mediana 31,3 miesiący (zakres: 0-52)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dane dla OS z dłuższego okresu obserwacji (publikacja <i>Jassem 2021</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badanie <i>KEYNOTE 024</i>: mediana 25,2 miesiący (zakres 20,4-33,7)</li> <li>Badanie <i>KEYNOTE 042</i>: mediana 46,9 miesiący (zakres: 35,8-62,1)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Metaanaliza danych z badań <i>KEYNOTE 024</i> oraz <i>KEYNOTE 042</i></li> <li>Dane z dłuższych okresów obserwacji</li> <li>W przypadku badania <i>KEYNOTE 024</i> wykorzystano dane skorygowane o <i>cross-over</i> pacjentów z grupy CHT na PEMBRO, według metody 2 etapowej (domyślna metoda w badaniu), publikacja <i>Reck 2019</i></li> <li>W przypadku badania <i>KEYNOTE 042</i> wykorzystano dane z najdłuższego dostępnego</li> </ul>

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1



Punkt końcowy	Wariant analizy	ATEZO		PEMBRO	
		Okres obserwacji	Wykorzystane dane	Okres obserwacji	Wykorzystane dane
OS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wysoka ekspresja PD-L1 według testu SP142 po stronie badania <i>IMpower110</i> (22C3 po stronie badań <i>KEYNOTE</i>)</li> <li>wariant podstawowy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mediana 15,7 miesięcy (zakres: 0-35)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dane dla OS w momencie głównej oceny PFS (publikacja <i>Herbst 2020</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badanie <i>KEYNOTE 024</i>: mediana 11,2 miesięcy (zakres 6,3-19,7)</li> <li>Badanie <i>KEYNOTE 042</i>: mediana 12,8 (IQR: 6,0; 30,0) [medianę przedstawiono jedynie dla grupy PEMBRO]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Metaanaliza danych z badań <i>KEYNOTE 024</i> oraz <i>KEYNOTE 042</i></li> <li>Dane z oceny OS w momencie oceny PFS (główne wyniki badań), publikacje <i>Reck 2016</i> (<i>KEYNOTE 024</i>) oraz <i>Mok 2019</i> (<i>KEYNOTE 042</i>)</li> </ul>
OS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wysoka ekspresja PD-L1 według testu SP142 po stronie badania <i>IMpower110</i> (22C3 po stronie badań <i>KEYNOTE</i>)</li> <li>wariant analizy wrażliwości</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mediana 31,3 miesięcy (zakres: 0-52)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dane dla OS z dłuższego okresu obserwacji (publikacja <i>Jassem 2021</i>)</li> <li>Analiza eksploracyjna z korektą na immunoterapie nie objęte protokołem, stosowane po progresji choroby wg metody RPSFT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badanie <i>KEYNOTE 024</i>: mediana 25,2 miesiąca (zakres 20,4-33,7)</li> <li>Badanie <i>KEYNOTE 042</i>: mediana 46,9 miesięcy (zakres: 35,8-62,1)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Metaanaliza danych z badań <i>KEYNOTE 024</i> oraz <i>KEYNOTE 042</i></li> <li>Dane z dłuższych okresów obserwacji</li> <li>W przypadku badania <i>KEYNOTE 024</i> wykorzystano dane skorygowane o <i>cross-over</i> pacjentów z grupy CHT na PEMBRO, według metody RPSFT (analogiczna do stosowanej w badaniu <i>IMpower110</i>), publikacja <i>Reck 2019</i></li> <li>W przypadku badania <i>KEYNOTE 042</i> wykorzystano dane z najdłuższego dostępnego</li> </ul>

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Punkt końcowy	Wariant analizy	ATEZO		PEMBRO	
		Okres obserwacji	Wykorzystane dane	Okres obserwacji	Wykorzystane dane
OS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wysoka ekspresja PD-L1 według testu SP263 po stronie badania <i>IMpower110</i> (22C3 po stronie badań <i>KEYNOTE</i>)</li> <li>wariant podstawowy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mediana 15,7 miesięcy (zakres: 0-35)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dane dla OS w momencie głównej oceny PFS (publikacja <i>Herbst 2020</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badanie <i>KEYNOTE 024</i>: mediana 11,2 miesięcy (zakres 6,3-19,7)</li> <li>Badanie <i>KEYNOTE 042</i>: mediana 12,8 (IQR: 6,0; 30,0) [medianę przedstawiono jedynie dla grupy PEMBRO]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>okresu obserwacji (<i>Cho 2021</i>)</li> <li>Metaanaliza danych z badań <i>KEYNOTE 024</i> oraz <i>KEYNOTE 042</i></li> <li>Dane z oceny OS w momencie oceny PFS (główne wyniki badań), publikacje <i>Reck 2016</i> (<i>KEYNOTE 024</i>) oraz <i>Mok 2019</i> (<i>KEYNOTE 042</i>)</li> </ul>
OS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wysoka ekspresja PD-L1 według testu SP263 po stronie badania <i>IMpower110</i> (22C3 po stronie badań <i>KEYNOTE</i>)</li> <li>wariant analizy wrażliwości</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mediana 31,3 miesięcy (zakres: 0-52)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dane dla OS z dłuższego okresu obserwacji (publikacja <i>Jassem 2021</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badanie <i>KEYNOTE 024</i>: mediana 25,2 miesiąca (zakres 20,4-33,7)</li> <li>Badanie <i>KEYNOTE 042</i>: mediana 46,9 miesięcy (zakres: 35,8-62,1)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Metaanaliza danych z badań <i>KEYNOTE 024</i> oraz <i>KEYNOTE 042</i></li> <li>Dane z dłuższych okresów obserwacji</li> <li>W przypadku badania <i>KEYNOTE 024</i> wykorzystano dane skorygowane o <i>cross-over</i> pacjentów z grupy CHT na PEMBRO, według metody 2 etapowej (domyślna metoda w badaniu), publikacja <i>Reck 2019</i></li> <li>W przypadku badania <i>KEYNOTE 042</i> wykorzystano dane z najdłuższego dostępnego</li> </ul>

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Punkt końcowy	Wariant analizy	ATEZO		PEMBRO	
		Okres obserwacji	Wykorzystane dane	Okres obserwacji	Wykorzystane dane
PFS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wysoka ekspresja PD-L1 według testu 22C3</li> <li>wariant podstawowy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mediana 15,7 miesięcy (zakres: 0-35)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wyniki głównej analizy PFS (publikacja <i>Herbst 2020</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badanie KEYNOTE 024: mediana 11,2 miesięcy (zakres 6,3-19,7)</li> <li>Badanie KEYNOTE 042: mediana 12,8 (IQR: 6,0; 30,0) [medianę przedstawiono jedynie dla grupy PEMBRO]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Metaanaliza danych z badań KEYNOTE 024 oraz KEYNOTE 042</li> <li>Główna ocena PFS, publikacje <i>Reck 2016 (KEYNOTE 024)</i> oraz <i>Mok 2019 (KEYNOTE 042)</i></li> </ul>
PFS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wysoka ekspresja PD-L1 według testu SP142 po stronie badania <i>IMpower110 (22C3 po stronie badań KEYNOTE)</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mediana 15,7 miesięcy (zakres: 0-35)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wyniki głównej analizy PFS (publikacja <i>Herbst 2020</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badanie KEYNOTE 024: mediana 11,2 miesięcy (zakres 6,3-19,7)</li> <li>Badanie KEYNOTE 042: mediana 12,8 (IQR: 6,0; 30,0) [medianę przedstawiono jedynie dla grupy PEMBRO]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Metaanaliza danych z badań KEYNOTE 024 oraz KEYNOTE 042</li> <li>Główna ocena PFS, publikacje <i>Reck 2016 (KEYNOTE 024)</i> oraz <i>Mok 2019 (KEYNOTE 042)</i></li> </ul>
PFS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wysoka ekspresja PD-L1 według testu SP263 po stronie badania <i>IMpower110 (22C3 po stronie badań KEYNOTE)</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mediana 15,7 miesięcy (zakres: 0-35)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wyniki głównej analizy PFS (publikacja <i>Herbst 2020</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badanie KEYNOTE 024: mediana 11,2 miesięcy (zakres 6,3-19,7)</li> <li>Badanie KEYNOTE 042: mediana 12,8 (IQR: 6,0; 30,0) [medianę przedstawiono jedynie dla grupy PEMBRO]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Metaanaliza danych z badań KEYNOTE 024 oraz KEYNOTE 042</li> <li>Główna ocena PFS, publikacje <i>Reck 2016 (KEYNOTE 024)</i> oraz <i>Mok 2019 (KEYNOTE 042)</i></li> </ul>
ORR	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wysoka ekspresja PD-L1 według testu SP142 po</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mediana 15,7 miesięcy (zakres: 0-35)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wyniki głównej analizy odpowiedzi na leczenie (publikacja <i>Herbst 2020</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badanie KEYNOTE 024: mediana 11,2 miesięcy (zakres 6,3-19,7)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Metaanaliza danych z badań KEYNOTE 024 oraz KEYNOTE 042</li> </ul>

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Punkt końcowy	Wariant analizy	ATEZO		PEMBRO	
		Okres obserwacji	Wykorzystane dane	Okres obserwacji	Wykorzystane dane
	stronie badania <i>IMpower110</i> (22C3 po stronie badań <i>KEYNOTE</i> )			<ul style="list-style-type: none"> <li>Badanie <i>KEYNOTE 042</i>: mediana 12,8 (IQR: 6,0; 30,0) [medianę przedstawiono jedynie dla grupy PEMBRO]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Główna ocena odpowiedzi, publikacje <i>Reck 2016 (KEYNOTE 024)</i> oraz <i>Mok 2019 (KEYNOTE 042)</i></li> </ul>
TTD	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wysoka ekspresja PD-L1 według testu SP142 po stronie badania <i>IMpower110</i> (22C3 po stronie badania <i>KEYNOTE 024</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>bd</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dane z doniesienia konferencyjnego <i>de Marinis 2020</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>bd</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dane jedynie dla badania <i>KEYNOTE 024</i>, z publikacji <i>Brahmer 2017</i></li> </ul>
Analiza bezpieczeństwa	<ul style="list-style-type: none"> <li>Populacje oceny bezpieczeństwa analizowanych badań: wszyscy pacjenci otrzymujący leczenie</li> <li>z uwagi na fakt, że w badaniu <i>KEYNOTE 024</i> uwzględniono jedynie chorych z wysoką ekspresją PD-L1, wszyscy pacjenci oceniani względem bezpieczeństwa stanowili grupę z taką ekspresją – w pozostałych badaniach, ocena bezpieczeństwa została wykonana niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1 (<math>\geq 1\%</math>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mediana 31,3 miesiący (zakres: 0-52)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dane z najdłuższego dostępnego okresu obserwacji, publikacja <i>Jassem 2021</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badanie <i>KEYNOTE 024</i>: mediana 59,9 miesiący (zakres 55,1-68,4)</li> <li>Badanie <i>KEYNOTE 042</i>: mediana 12,8 (IQR: 6,0; 30,0) [medianę przedstawiono jedynie dla grupy PEMBRO]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dane z najdłuższych dostępnych okresów obserwacji, publikacja <i>Reck 2021</i> dla badania <i>KEYNOTE 024</i> oraz publikacja <i>Mok 2019</i> dla badania <i>KEYNOTE 042</i></li> </ul>

## 6.5 Skuteczność kliniczna

### 6.5.1 Przeżycie całkowite (OS)

#### 6.5.1.1 Pacjenci z wysoką ekspresją PD-L1 według testu 22C3

##### 6.5.1.1.1 Wariant podstawowy analizy – OS w momencie oceny PFS

W tabeli poniżej podsumowano dane wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego przeżycia całkowitego w populacji chorych z wysoką ekspresją PD-L1 według testu 22C3, definiowaną jako ekspresja  $\geq 50\%$  na komórkach nowotworowych. Jest to test zalecany w obecnym programie lekowym, był stosowany w badaniach *KEYNOTE* i były obecne wyniki w tak definiowanej podgrupie w *badaniu IMpower110*, dlatego takie porównanie uznano za najbardziej wiarygodne i przedstawiono jako podstawowe. W wariancie podstawowym analizy wykorzystano dane odnośnie OS ocenianego w momencie oceny PFS (podstawowe wyniki ocenianych badań), kiedy mediany okresu obserwacji analizowanych badań były bardzo zbliżone.

Tabela 47. Porównanie pośrednie OS, chorzy z wysoką ekspresją PD-L1 według testu 22C3; ATEZO vs PEMBRO; wariant podstawowy analizy.

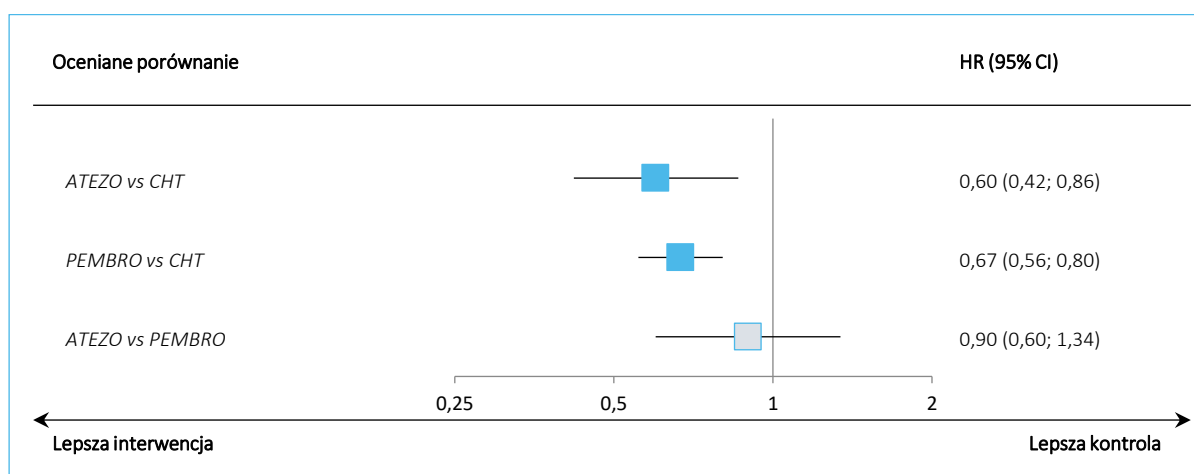
Badanie	Mediana OS (95% CI), grupa interwencji	Mediana OS (95% CI) grupa kontrolna	HR (95% CI) interwencja vs kontrola
<b>ATEZO vs CHT (wysoka ekspresja PD-L1 wg testu 22C3)</b>			
<i>IMpower110</i>	20,20 (bd.)	11,00 (bd.)	<b>0,60 (0,42; 0,86)</b>
<b>PEMBRO vs CHT (wysoka ekspresja PD-L1 wg testu 22C3)</b>			
<i>KEYNOTE 024</i>	NO (NO; NO)	NO (NO; NO)	<b>0,60 (0,41; 0,89) p = 0,005</b>
<i>KEYNOTE 042</i>	20,00 (15,40; 24,90)	12,20 (10,40; 14,20)	<b>0,69 (0,56; 0,85)</b>
wynik metaanalizy, model fixed (heterogeniczność: p = 0,5337)	-	-	<b>0,67 (0,56; 0,80) p &lt; 0,0001</b>
<b>Wyniki porównania pośredniego, HR (95% CI)</b>			
<b>ATEZO vs CHT</b>	<b>0,60 (0,42; 0,86); IS</b>		
<b>PEMBRO vs CHT</b>	<b>0,67 (0,56; 0,80); IS</b>		
<b>ATEZO vs PEMBRO</b>	<b>0,90 (0,60; 1,34); NS</b>		

Zaobserwowane mediany OS były zbliżone w badaniach *IMpower110* oraz *KEYNOTE 042*, wynosząc w grupach atezolizumabu lub pembrolizumabu około 20 miesięcy, w porównaniu do 11-12 miesięcy w grupach chemioterapii. Z kolei, w badaniu *KEYNOTE 024* mediany OS nie zostały osiągnięte w żadnej z

ocenianych grup. Ryzyko zgonu w danym czasie było jednak istotnie niższe w grupach interwencji względem grupy otrzymującej standardową chemioterapię, wskazując na około 40% zmniejszenie po zastosowaniu immunoterapii.

Wynik porównania pośredniego wskazywał na podobny wpływ atezolizumabu oraz pembrolizumabu na przeżycie pacjentów: HR = 0,90 (95% CI: 0,60; 1,34), brak istotnych statystycznie różnic. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim, a także jego wynik, podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 13. Porównanie pośrednie OS, chorzy z wysoką ekspresją PD-L1 według testu 22C3; ATEZO vs PEMBRO; wariant podstawowy analizy.



#### 6.5.1.1.2 Wariant analizy wrażliwości – ocena OS w dłuższym okresie obserwacji

W wariantcie analizy wrażliwości wykorzystano dane z dłuższych okresów obserwacji; jednocześnie analiza ta w większym stopniu obciążona była ryzykiem błędu wynikającym z zastosowaniem kolejnych linii leczenia, także obejmujących immunoterapie, lub zmiany chemioterapii w ramieniu kontrolnym na immunoterapię (*cross-over*, dozwolony w badaniu *KEYNOTE 024* – w celu minimalizacji tego efektu w obliczeniach wykorzystano analizę z korektą dla takich pacjentów, przedstawioną w publikacji *Reck 2019*). Wykorzystane dane wyjściowe oraz wynik porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 48. Porównanie pośrednie OS, chorzy z wysoką ekspresją PD-L1 według testu 22C3; ATEZO vs PEMBRO; wariant analizy wrażliwości.

Badanie	Mediana OS (95% CI), grupa interwencji	Mediana OS (95% CI) grupa kontrolna	HR (95% CI) interwencja vs kontrola
<b>ATEZO vs CHT (wysoka ekspresja PD-L1 wg testu 22C3)</b>			
<i>IMpower110</i>	20,60 (17,20; 27,10)	12,30 (9,10; 16,50)	<b>0,73 (0,54; 0,99)</b>

TECENTRIQ® (atezolizumab)

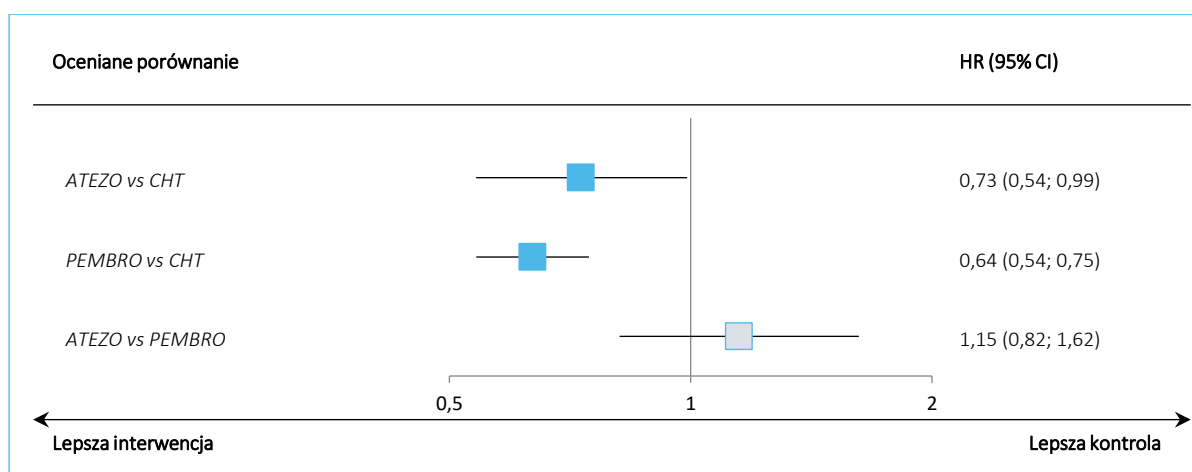
w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozszianym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Badanie	Mediana OS (95% CI), grupa interwencji	Mediana OS (95% CI) grupa kontrolna	HR (95% CI) interwencja vs kontrola
<b>PEMBRO vs CHT (wysoka ekspresja PD-L1 wg testu 22C3)</b>			
<i>KEYNOTE 024</i>	30,00 (18,30; NO)	8,70 (7,30; 11,50)	<b>0,49 (0,34; 0,69)</b>
<i>KEYNOTE 042</i>	20,00 (15,90; 24,20)	12,20 (10,40; 14,60)	<b>0,68 (0,57; 0,82)</b>
wynik metaanalizy, model fixed (heterogeniczność: p = 0,1065)	-	-	<b>0,64 (0,54; 0,75) p &lt; 0,0001</b>
<b>Wyniki porównania pośredniego, HR (95% CI)</b>			
ATEZO vs CHT		<b>0,73 (0,54; 0,99)</b>	
PEMBRO vs CHT		<b>0,64 (0,54; 0,75)</b>	
ATEZO vs PEMBRO		1,15 (0,82; 1,62)	

Mediany przeżycia w badaniach *IMpower110* oraz *KEYNOTE 042* pozostały na podobnym poziomie co w przypadku analizy podstawowej, natomiast w badaniu *KEYNOTE 024* mediany OS zostały osiągnięte i wyniosły około 30 miesięcy w grupie pembrolizumabu oraz około 9 miesięcy w grupie chemioterapii. Podobnie jak w wariancie podstawowym analizy, w każdym z badań odnotowano istotne zmniejszenie ryzyka zgonu po zastosowaniu immunoterapii, w porównaniu ze standardową chemioterapią.

Wynik porównania pośredniego obliczony w ramach analizy wrażliwości potwierdzał wynik analizy podstawowej – atezolizumab oraz pembrolizumab charakteryzowały się podobną skutecznością w zakresie wpływu na ryzyko zgonu leczonych pacjentów: HR = 1,15 (95% CI: 0,82; 1,62). Wyniki porównania pośredniego w wariancie analizy wrażliwości podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 14. Porównanie pośrednie OS, choroby z wysoką ekspresją PD-L1 według testu 22C3; ATEZO vs PEMBRO; wariant analizy wrażliwości.



## 6.5.1.2 Pacjenci z wysoką ekspresją PD-L1 według testu SP142

### 6.5.1.2.1 Wariant podstawowy analizy – OS w momencie oceny PFS

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny przeżycia całkowitego w podgrupie pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1, po stronie badania *IMpower110* wyznaczoną na podstawie wyników testu SP142. Był to podstawowy test wykorzystywany w tym badaniu do określania ekspresji PD-L1 przy rekrutacji oraz definicji podgrupy z wysoką ekspresją PD-L1 (ekspresja PD-L1  $\geq$  50% na komórkach nowotworowych lub  $\geq$  10% na komórkach immunologicznych naciekających guz). W przypadku badań KEYNOTE wysoka ekspresja była określana testem 22C3 (ekspresja PD-L1 na  $\geq$  50% komórkach nowotworowych). Dane wykorzystane w analizie porównania pośredniego oraz jej wynik podsumowano w tabeli poniżej.

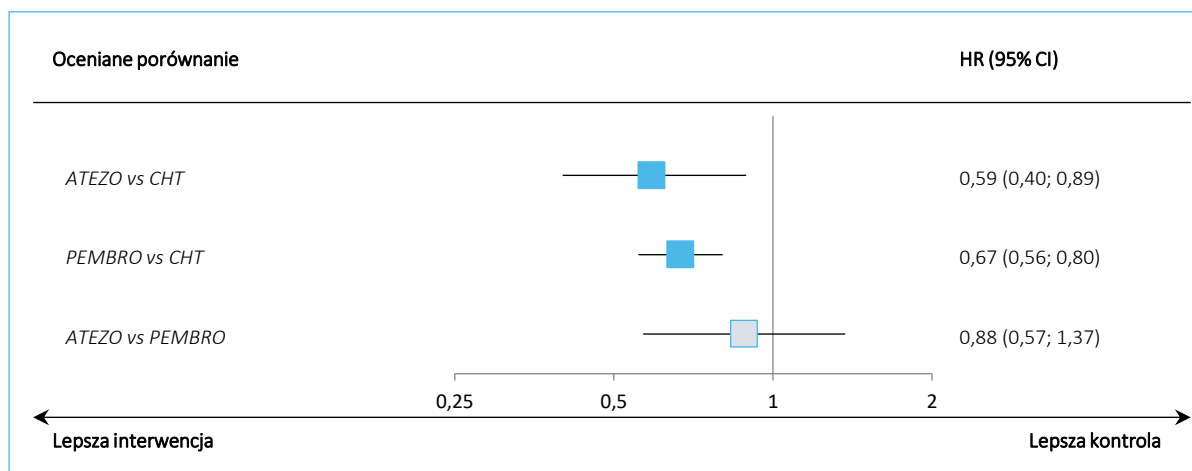
Tabela 49. Porównanie pośrednie OS, chorzy z wysoką ekspresją PD-L1 według testu SP142 w badaniu *IMpower110*; ATEZO vs PEMBRO.

Badanie	Mediana OS (95% CI), grupa interwencji	Mediana OS (95% CI) grupa kontrolna	HR (95% CI) interwencja vs kontrola
<b>ATEZO vs CHT (wysoka ekspresja PD-L1 wg testu SP142)</b>			
<i>IMpower110</i>	20,20 (16,50; NO)	13,10 (7,40; 16,50)	<b>0,59 (0,40; 0,89)</b> p = 0,010
<b>PEMBRO vs CHT (wysoka ekspresja PD-L1 wg testu 22C3)</b>			
<i>KEYNOTE 024</i>	NO (NO; NO)	NO (NO; NO)	<b>0,60 (0,41; 0,89)</b> p = 0,005
<i>KEYNOTE 042</i>	20,00 (15,40; 24,90)	12,20 (10,40; 14,20)	<b>0,69 (0,56; 0,85)</b>
wynik metaanalizy, model fixed (heterogeniczność: p = 0,5337)	-	-	<b>0,67 (0,56; 0,80)</b> p < 0,0001
<b>Wyniki porównania pośredniego, HR (95% CI)</b>			
ATEZO vs CHT		<b>0,59 (0,40; 0,89); IS</b>	
PEMBRO vs CHT		<b>0,67 (0,56; 0,80); IS</b>	
ATEZO vs PEMBRO		0,88 (0,57; 1,37); NS	

Podobnie jak w przypadku oceny w populacji z wysoką ekspresją PD-L1 według testu 22C3, obserwowano zbliżony efekt atezolizumabu oraz pembrolizumabu w zmniejszaniu ryzyka zgonu pacjenta: HR = 0,88 (95% CI: 0,57; 1,37). Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim oraz jego wynik podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.



Wykres 15. Porównanie pośrednie OS, chorzy z wysoką ekspresją PD-L1 według testu SP142 w badaniu *IMpower110*; ATEZO vs PEMBRO.



#### 6.5.1.2.2 Wariant analizy wrażliwości – ocena OS w dłuższym okresie obserwacji, korekta w badaniu *IMpower110*

W przypadku badania *IMpower110*, dla oceny przeżycia całkowitego w populacji chorych z wysoką ekspresją PD-L1 ocenioną według testu SP142 przedstawiono wyniki z dłuższego okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji około 31 miesięcy), oszacowane metodą RPSFT, korygującą wpływ kolejnej linii immunoterapii jako leczenia nieobjętego protokołem, stosowanej przez wysoki odsetek pacjentów z grupy kontrolnej (ATEZO vs CHT, odpowiednio 3,7% vs 34,7%) (publikacja *Jessem 2021*) – dane te wykorzystano w obliczeniach prezentowanego wariantu porównania pośredniego. Po stronie badania *KEYNOTE 024* wykorzystano dane z dłuższego okresu obserwacji, skorygowane względem dopuszczonego w tym badaniu *cross-over* – wykorzystano wyniki uzyskane przy zastosowaniu takiej samej metody korekty jak w badaniu *IMpower110* (metoda RPSFT). Z kolei, po stronie badania *KEYNOTE 042* wykorzystano dane z najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (mediana około 47 miesięcy, doniesienie *Cho 2021* – dane skorygowane względem ewentualnego leczenia po progresji nie były dostępne, wykorzystano więc dane bez korekty).

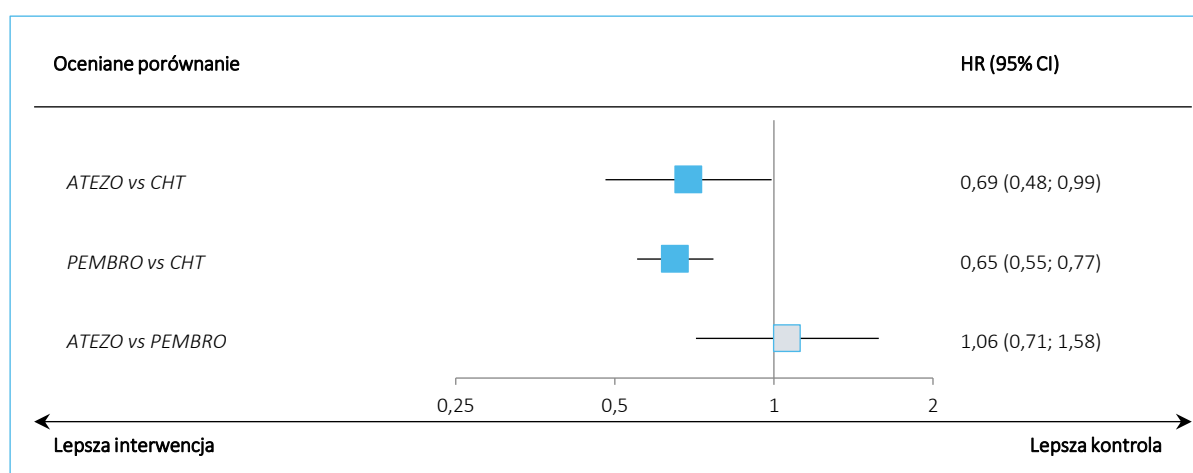
Dane wykorzystane w obliczeniach oraz wyniki porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 50. Porównanie pośrednie OS, chorzy z wysoką ekspresją PD-L1 według testu SP142; ATEZO vs PEMBRO; wariant analizy wrażliwości.

Badanie	Mediana OS (95% CI), grupa interwencji	Mediana OS (95% CI) grupa kontrolna	HR (95% CI) interwencja vs kontrola
<b>ATEZO vs CHT (wysoka ekspresja PD-L1 wg testu SP142)</b>			
<i>IMpower110</i>	20,20 (17,20; 27,90)	13,00 (7,40; 17,00)	<b>0,69 (0,48; 0,99)</b>
<b>PEMBRO vs CHT (wysoka ekspresja PD-L1 wg testu 22C3)</b>			
<i>KEYNOTE 024</i>	30,00 (18,30; NO)	11,80 (8,70; NO)	<b>0,52 (0,33; 0,75)</b>
<i>KEYNOTE 042</i>	20,00 (15,90; 24,20)	12,20 (10,40; 14,60)	<b>0,68 (0,57; 0,82)</b>
wynik metaanalizy, model fixed (heterogeniczność: p = 0,2415)	-	-	<b>0,65 (0,55; 0,77) p &lt; 0,0001</b>
<b>Wyniki porównania pośredniego, HR (95% CI)</b>			
ATEZO vs CHT		<b>0,69 (0,48; 0,99)</b>	
PEMBRO vs CHT		<b>0,65 (0,55; 0,77)</b>	
ATEZO vs PEMBRO		1,06 (0,71; 1,58)	

W przeprowadzonym wariantcie analizy porównania pośredniego uzyskany wynik (podobnie jak w wariantcie podstawowym), wskazywał na podobną skuteczność atezolizumabu oraz pembrolizumabu w kontekście przeżycia całkowitego leczonych pacjentów: HR = 1,06 (95% CI: 0,71; 1,58). Wyniki porównania pośredniego podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 16. Porównanie pośrednie OS, chorzy z wysoką ekspresją PD-L1 według testu SP142; ATEZO vs PEMBRO; wariant analizy wrażliwości.



### 6.5.1.3 Pacjenci z wysoką ekspresją PD-L1 według testu SP263

#### 6.5.1.3.1 Wariant podstawowy analizy – OS w momencie oceny PFS

W tabeli poniżej zamieszczono wyniki analizy, w której po stronie badania *IMpower110* wykorzystano dane dla podgrupy chorych z wysoką ekspresją PD-L1, według alternatywnego testu SP263 (ekspresja PD-L1 na  $\geq 50\%$  komórkach nowotworowych). W przypadku badań *KEYNOTE* wysoka ekspresja była określana testem 22C3 (ekspresja PD-L1 na  $\geq 50\%$  komórkach nowotworowych).

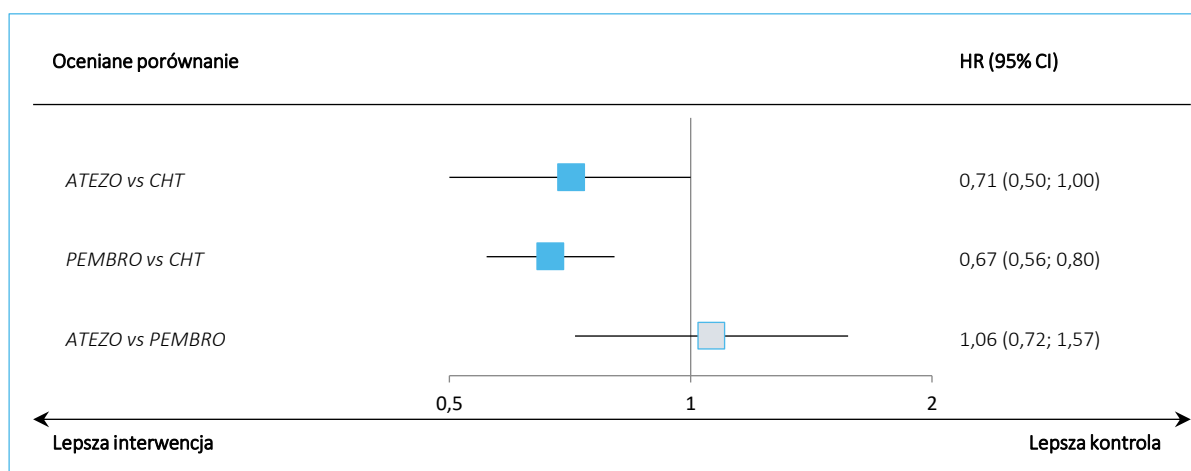
Tabela 51. Porównanie średnie OS, chorzy z wysoką ekspresją PD-L1 według testu SP263 w badaniu *IMpower110*; ATEZO vs PEMBRO.

Badanie	Mediana OS (95% CI), grupa interwencji	Mediana OS (95% CI) grupa kontrolna	HR (95% CI) interwencja vs kontrola
<b>ATEZO vs CHT (wysoka ekspresja PD-L1 wg testu SP263)</b>			
<i>IMpower110</i>	19,50 (bd.)	16,10 (bd.)	0,71 (0,50; 1,00)
<b>PEMBRO vs CHT (wysoka ekspresja PD-L1 wg testu 22C3)</b>			
<i>KEYNOTE 024</i>	NO (NO; NO)	NO (NO; NO)	<b>0,60 (0,41; 0,89)</b> <b>p = 0,005</b>
<i>KEYNOTE 042</i>	20,00 (15,40; 24,90)	12,20 (10,40; 14,20)	<b>0,69 (0,56; 0,85)</b>
wynik metaanalizy, model fixed (heterogeniczność: p = 0,5337)	-	-	<b>0,67 (0,56; 0,80)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
<b>Wyniki porównania pośredniego, HR (95% CI)</b>			
ATEZO vs CHT		0,71 (0,50; 1,00); NS	
PEMBRO vs CHT		<b>0,67 (0,56; 0,80); IS</b>	
ATEZO vs PEMBRO		1,06 (0,72; 1,57); NS	

W wyniku porównania pośredniego nie stwierdzono, by skuteczność atezolizumabu oraz pembrolizumabu różniła się istotnie w zakresie zmniejszenia ryzyka zgonu pacjenta: HR = 1,06 (95% CI: 0,72; 1,57).

Wyniki porównania pośredniego podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 17. Porównanie pośrednie OS, chorzy z wysoką ekspresją PD-L1 według testu SP263 w badaniu *IMpower110*; ATEZO vs PEMBRO.



### 6.5.1.3.2 Wariant analizy wrażliwości – ocena OS w dłuższym okresie obserwacji

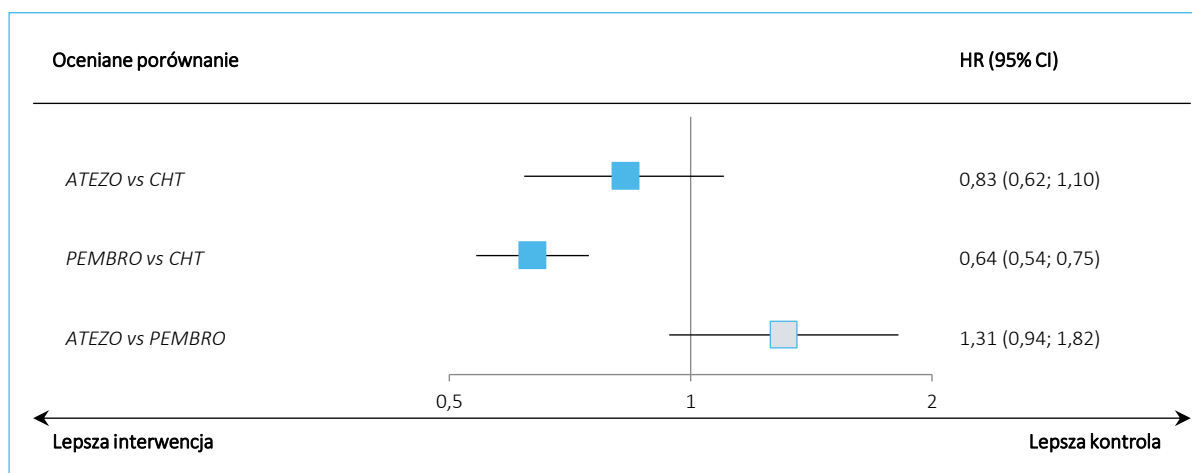
W prowadzonym wariantcie obliczeń zestawiono wyniki oceny OS wśród pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1, określoną w badaniu *IMpower110* testem SP263 (w badaniach po stronie pembrolizumabu używano testu 22C3). Dane wykorzystane w obliczeniach podsumowano w tabeli poniżej, zaprezentowano w niej również wyniki porównania pośredniego.

Tabela 52. Porównanie pośrednie OS, chorzy z wysoką ekspresją PD-L1 według testu SP263; ATEZO vs PEMBRO; wariant analizy wrażliwości.

Badanie	Mediana OS (95% CI), grupa interwencji	Mediana OS (95% CI) grupa kontrolna	HR (95% CI) interwencja vs kontrola
<b>ATEZO vs CHT (wysoka ekspresja PD-L1 wg testu SP263)</b>			
<i>IMpower110</i>	20,20 (17,20; 25,60)	14,70 (10,20; 17,60)	0,83 (0,62; 1,10)
<b>PEMBRO vs CHT (wysoka ekspresja PD-L1 wg testu 22C3)</b>			
<i>KEYNOTE 024</i>	30,00 (18,30; NO)	8,70 (7,30; 11,50)	<b>0,49 (0,34; 0,69)</b>
<i>KEYNOTE 042</i>	20,00 (15,90; 24,20)	12,20 (10,40; 14,60)	<b>0,68 (0,57; 0,82)</b>
wynik metaanalizy, model fixed (heterogeniczność: p = 0,1065)	-	-	<b>0,64 (0,54; 0,75)</b> p < 0,0001
<b>Wyniki porównania pośredniego, HR (95% CI)</b>			
ATEZO vs CHT		0,83 (0,62; 1,10); NS	
PEMBRO vs CHT		<b>0,64 (0,54; 0,75); IS</b>	
ATEZO vs PEMBRO		1,31 (0,94; 1,82); NS	

W wyniku przeprowadzonego porównania pośredniego nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami w ryzyku zgonu chorego: HR = 1,31 (95% CI: 0,94; 1,82). Wyniki przeprowadzonych obliczeń podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 18. Porównanie pośrednie OS, chorzy z wysoką ekspresją PD-L1 według testu SP263 w badaniu *IMpower110*; ATEZO vs PEMBRO; wariant analizy wrażliwości.



## 6.5.2 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

### 6.5.2.1 Pacjenci z wysoką ekspresją PD-L1 według testu 22C3

Wyniki analizy przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji chorych z wysoką ekspresją PD-L1 według testu 22C3 podsumowano w tabeli poniżej – zamieszczono w niej również wyjściowe wyniki oceny PFS w każdym z badań oraz zaprezentowano wyniki metaanalizy bezpośrednio wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Tabela 53. Porównanie pośrednie PFS, chorzy z wysoką ekspresją PD-L1 według testu 22C3; ATEZO vs PEMBRO.

Badanie	Mediana PFS (95% CI), grupa interwencji	Mediana PFS (95% CI) grupa kontrolna	HR (95% CI) interwencja vs kontrola
<b>ATEZO vs CHT (wysoka ekspresja PD-L1 wg testu 22C3)</b>			
<i>IMpower110</i>	7,30 (bd.)	5,40 (bd.)	<b>0,61 (0,46; 0,82)</b>
<b>PEMBRO vs CHT (wysoka ekspresja PD-L1 wg testu 22C3)</b>			
<i>KEYNOTE 024</i>	10,30 (6,70; NO)	6,00 (4,20; 6,20)	<b>0,50 (0,37; 0,68)</b> <b>p = 0,001</b>
<i>KEYNOTE 042</i>	7,10 (5,90; 9,00)	6,40 (6,10; 6,90)	<b>0,81 (0,67; 0,99)</b> <b>p = 0,017</b>
wynik metaanalizy, model fixed <sup>^</sup> (heterogeniczność: p = 0,0089)	-	-	<b>0,70 (0,60; 0,83)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>

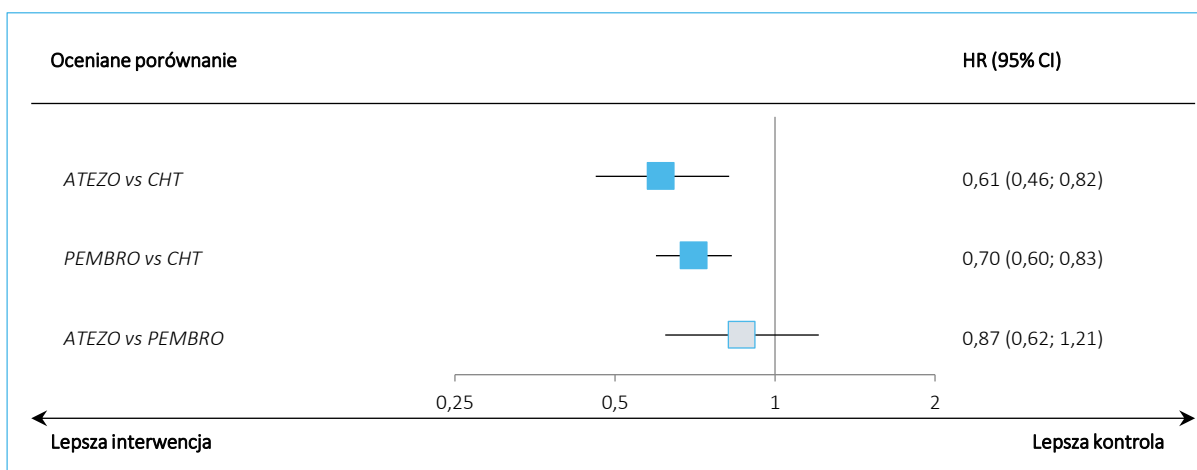
Badanie	Mediana PFS (95% CI), grupa interwencji	Mediana PFS (95% CI) grupa kontrolna	HR (95% CI) interwencja vs kontrola
<b>Wyniki porównania pośredniego, HR (95% CI)</b>			
ATEZO vs CHT			<b>0,61 (0,46; 0,82); IS</b>
PEMBRO vs CHT			<b>0,70 (0,60; 0,83); IS</b>
ATEZO vs PEMBRO			0,87 (0,62; 1,21)

<sup>^</sup> w metaanalizie danych uzyskano istotną heterogeniczność, co wskazywało na model efektów losowych jako lepiej opisujący analizowane dane, niemniej jednak wynik tego modelu był sprzeczny z obserwacjami (istotne wyniki w obu badaniach pierwotnych, podczas gdy wynik metaanalizy nie był istotny), dlatego aby zachować spójność wnioskowania, w obliczeniach porównania pośredniego wykorzystano wyniki obliczeń modelu efektów stałych (w przypadku wykorzystania danych metaanalizy modelem efektów losowych, istotność wyniku porównania pośredniego nie uległa zmianie: HR = 0,94 [95% CI: 0,54; 1,64]).

Ogółem, mediany PFS obserwowane w badaniu dotyczącym atezolizumabu oraz w badaniach oceniających pembrolizumab były zbliżone w ramionach immunoterapii, wynosząc od około 7 do 10 miesięcy, w porównaniu do około 5-6 miesięcy w ramionach oceniających standardową chemioterapię. W każdym z badań obserwowano istotne zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu po zastosowaniu leku biologicznego, podobnie w metaanalizie modelem efektów stałych: HR = 0,70 (95% CI: 0,60; 0,83),  $p < 0,0001$ .

W porównaniu pośrednim nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami w ryzyku progresji choroby lub zgonu pacjenta, co świadczyło o podobnej skuteczności klinicznej atezolizumabu oraz pembrolizumabu: HR = 0,87 (95% CI: 0,62; 1,21). Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 19. Porównanie pośrednie PFS, choroby z wysoką ekspresją PD-L1 według testu 22C3; ATEZO vs PEMBRO.



### 6.5.2.2 Pacjenci z wysoką ekspresją PD-L1 według testu SP142

Wyniki analizy, gdzie po stronie badania *IMpower110* wykorzystano dane dla populacji z wysoką ekspresją PD-L1 określoną testem SP142 podsumowano w tabeli poniżej. Zamieszczono zarówno dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach, jak również wynik porównania pośredniego.

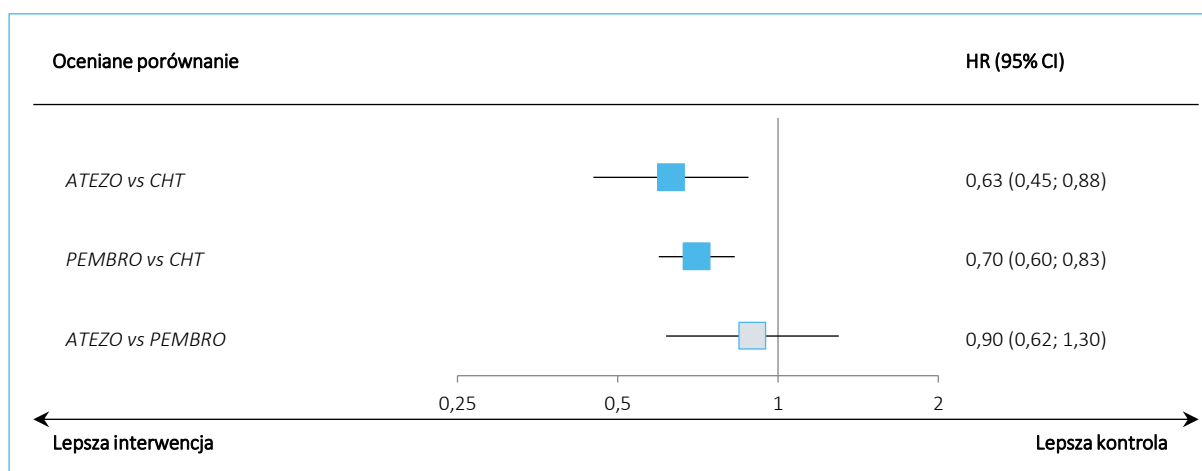
Tabela 54. Porównanie pośrednie PFS, chorzy z wysoką ekspresją PD-L1 według testu SP142; ATEZO vs PEMBRO.

Badanie	Mediana PFS (95% CI), grupa interwencji	Mediana PFS (95% CI) grupa kontrolna	HR (95% CI) interwencja vs kontrola
<b>ATEZO vs CHT (wysoka ekspresja PD-L1 wg testu SP142)</b>			
<i>IMpower110</i>	8,10 (6,80; 11,00)	5,00 (4,20; 5,70)	<b>0,63 (0,45; 0,88)</b>
<b>PEMBRO vs CHT (wysoka ekspresja PD-L1 wg testu 22C3)</b>			
<i>KEYNOTE 024</i>	10,30 (6,70; NO)	6,00 (4,20; 6,20)	<b>0,50 (0,37; 0,68)</b> p = 0,001
<i>KEYNOTE 042</i>	7,10 (5,90; 9,00)	6,40 (6,10; 6,90)	<b>0,81 (0,67; 0,99)</b> p = 0,017
wynik metaanalizy, model fixed^ (heterogeniczność: p = 0,0089)	-	-	<b>0,70 (0,60; 0,83)</b> p < 0,0001
<b>Wyniki porównania pośredniego, HR (95% CI)</b>			
ATEZO vs CHT	<b>0,63 (0,45; 0,88); IS</b>		
PEMBRO vs CHT	<b>0,70 (0,60; 0,83); IS</b>		
ATEZO vs PEMBRO	0,90 (0,62; 1,30); NS		

<sup>^</sup> w metaanalizie danych uzyskano istotną heterogeniczność, co wskazywało na model efektów losowych jako lepiej opisujący analizowane dane, niemniej jednak wynik tego modelu był sprzeczny z obserwacjami (istotne wyniku w obu badaniach pierwotnych, podczas gdy wynik metaanalizy nie był istotny), dlatego aby zachować spójność wnioskowania, w obliczeniach porównania pośredniego wykorzystano wyniki obliczeń modelu efektów stałych (w przypadku wykorzystania danych metaanalizy modelem efektów losowych, istotność wyniku porównania pośredniego nie uległa zmianie: : HR = 0,98 [95% CI: 0,55; 1,74]).

Atezolizumab oraz pembrolizumab charakteryzowały się podobną skutecznością kliniczną w zakresie wpływu na ryzyko progresji choroby lub zgonu – podobnie jak w przypadku pozostałych analiz, wyniki w podgrupie chorych z wysoką ekspresją PD-L1 (po stronie *IMpower110* wyróżnione na podstawie testu SP142) nie różniły się istotnie pomiędzy analizowanymi grupami: HR = 0,90 (95% CI: 0,62; 1,30). Użyte wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 20. Porównanie pośrednie PFS, chorzy z wysoką ekspresją PD-L1 według testu SP142; ATEZO vs PEMBRO.



### 6.5.2.3 Pacjenci z wysoką ekspresją PD-L1 według testu SP263

W tabeli poniżej przedstawiono dane wyjściowe oraz wyniki porównania pośredniego, w wariancie w którym wykorzystano po stronie badania *IMpower110* dane dla populacji z wysoką ekspresją PD-L1 według testu SP263.

Tabela 55. Porównanie pośrednie PFS, chorzy z wysoką ekspresją PD-L1 według testu SP263; ATEZO vs PEMBRO.

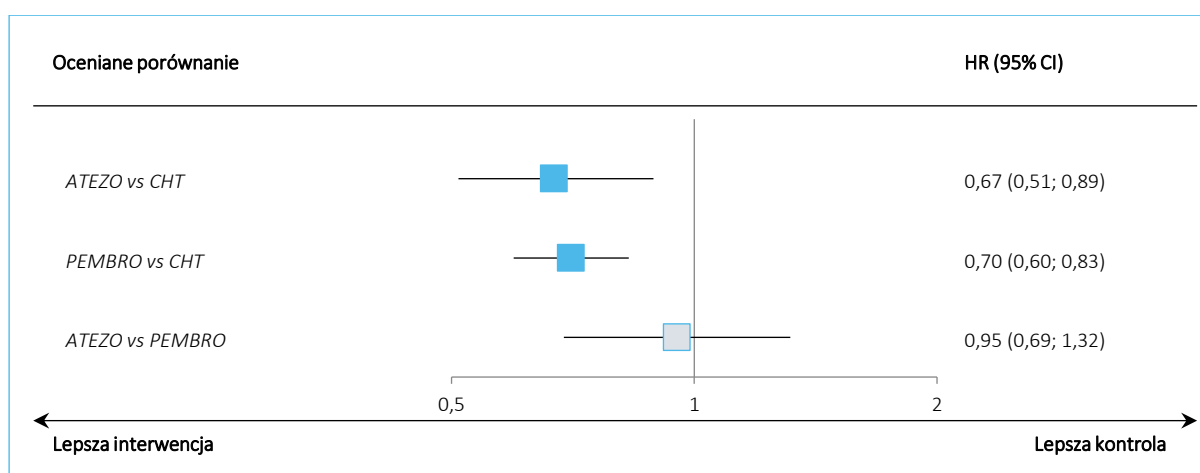
Badanie	Mediana PFS (95% CI), grupa interwencji	Mediana PFS (95% CI) grupa kontrolna	HR (95% CI) interwencja vs kontrola
<b>ATEZO vs CHT (wysoka ekspresja PD-L1 wg testu SP263)</b>			
<i>IMpower110</i>	7,00 (bd.)	4,90 (bd.)	<b>0,67 (0,51; 0,89)</b>
<b>PEMBRO vs CHT (wysoka ekspresja PD-L1 wg testu 22C3)</b>			
<i>KEYNOTE 024</i>	10,30 (6,70; NO)	6,00 (4,20; 6,20)	<b>0,50 (0,37; 0,68)</b> p = 0,001
<i>KEYNOTE 042</i>	7,10 (5,90; 9,00)	6,40 (6,10; 6,90)	<b>0,81 (0,67; 0,99)</b> p = 0,017
wynik metaanalizy, model fixed <sup>^</sup> (heterogeniczność: p = 0,0089)	-	-	<b>0,70 (0,60; 0,83)</b> p < 0,0001
<b>Wyniki porównania pośredniego, HR (95% CI)</b>			
ATEZO vs CHT			<b>0,67 (0,51; 0,89); IS</b>
PEMBRO vs CHT			<b>0,70 (0,60; 0,83); IS</b>
ATEZO vs PEMBRO			0,95 (0,69; 1,32)

<sup>^</sup> w metaanalizie danych uzyskano istotną heterogeniczność, co wskazywało na model efektów losowych jako lepiej opisujący analizowane dane, niemniej jednak wynik tego modelu był sprzeczny z obserwacjami (istotne wyniki w obu badaniach pierwotnych, podczas gdy wynik metaanalizy nie był istotny), dlatego aby zachować spójność wnioskowania, w obliczeniach porównania pośredniego wykorzystano wyniki obliczeń modelu efektów stałych (w przypadku wykorzystania danych metaanalizy modelem efektów losowych, istotność wyniku porównania pośredniego nie uległa zmianie: HR = 1,04 [95% CI: 0,60; 1,79]).



W przedstawionym wariantcie analizy, w badaniu *IMpower110* nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy atezolizumabem a chemioterapią w ryzyku progresji choroby lub zgonu: HR = 0,67 (95% CI: 0,51; 0,89). Podobnie, wynik porównania pośredniego wskazywał na podobną efektywność atezolizumabu oraz pembrolizumabu w zakresie wpływu na ryzyko progresji choroby lub zgonu: HR = 0,95 (95% CI: 0,69; 1,79). Wyniki porównania pośredniego przedstawiono również na wykresie poniżej.

Wykres 21. Porównanie pośrednie PFS, choroby z wysoką ekspresją PD-L1 według testu SP263; ATEZO vs PEMBRO.



### 6.5.3 Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)

Dane odnośnie odpowiedzi na leczenie po stronie badania *IMpower110* były dostępne jedynie dla populacji wyróżnionej względem ekspresji genu PD-L1 na podstawie testu SP142. Wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego wyniki poszczególnych badań, a także uzyskane wyniki tego porównania podsumowano w tabeli poniżej.

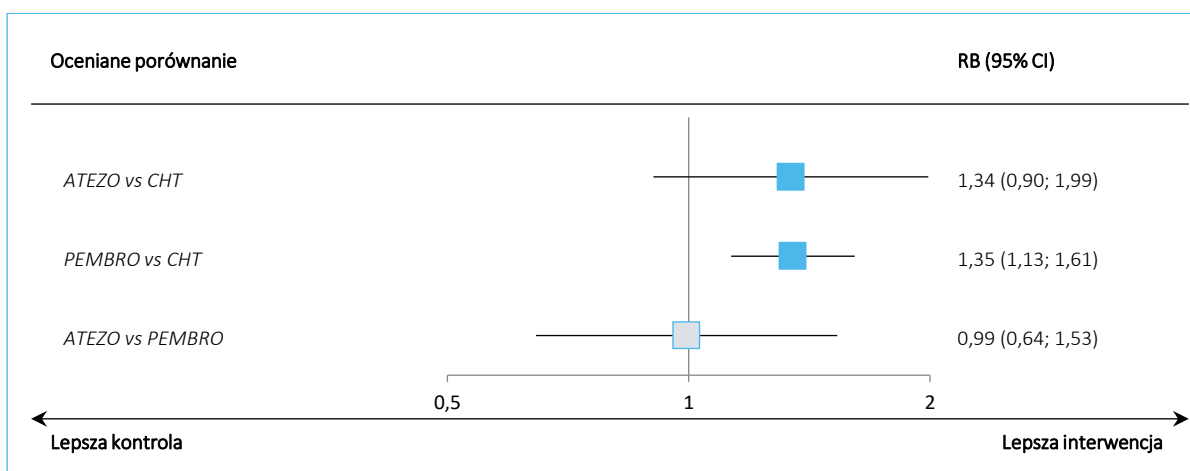
Tabela 56. Porównanie pośrednie ORR, choroby z wysoką ekspresją PD-L1 według testu SP142; ATEZO vs PEMBRO.

Badanie	ORR, % (95% CI), n/N grupa interwencji	ORR, % (95% CI), n/N grupa interwencji	RB (95% CI) interwencja vs kontrola	RD (95% CI) interwencja vs kontrola
<b>ATEZO vs CHT (wysoka ekspresja PD-L1 wg testu SP142)</b>				
<i>IMpower110</i>	38,3% (29,1%; 48,2%) 41/107	28,6% (19,9%; 38,6%) 28/98	1,34 (0,90; 1,99) p = 0,1450	0,10 (-0,03; 0,23) p = 0,1368
<b>PEMBRO vs CHT (wysoka ekspresja PD-L1 wg testu 22C3)</b>				
<i>KEYNOTE 024</i>	44,8% (36,8%; 53,0%) 69/154	27,8% (20,8%; 35,7%) 42/151	<b>1,61 (1,18; 2,20)</b> p = <b>0,0027</b>	<b>0,17 (0,06; 0,28)</b> p = <b>0,0017</b> NNT = 6 (4; 16)

Badanie	ORR, % (95% CI), n/N grupa interwencji	ORR, % (95% CI), n/N grupa interwencji	RB (95% CI) interwencja vs kontrola	RD (95% CI) interwencja vs kontrola
KEYNOTE 042	39,0% (34,0%; 45,0%) 118/299	32,0% (27,0%; 38,0%) 96/300	1,23 (0,99; 1,53) p = 0,0578	0,07 (0,00; 0,15) p = 0,0559
wynik metaanalizy, model fixed (heterogeniczność: p = 0,1672)	41,3% (bd.) 187/453	30,6% (bd.) 138/451	<b>1,35 (1,13; 1,61)</b> p = 0,0009	<b>0,11 (0,04; 0,17)</b> p = 0,0007 NNT = 10 (6; 23)
<b>Wyniki porównania pośredniego, RB (95% CI)</b>				
ATEZO vs CHT	41/107 (38,3%)	28/98 (28,6%)	1,34 (0,90; 1,99); NS	0,10 (-0,03; 0,23); NS
PEMBRO vs CHT	187/453 (41,3%)	138/451 (30,6%)	<b>1,35 (1,13; 1,61); IS</b>	<b>0,11 (0,04; 0,17); IS</b>
ATEZO vs PEMBRO	41/107 (38,3%)	187/453 (41,3%)	0,99 (0,64; 1,53); NS	-0,01 (-0,15; 0,13); NS

Ogółem, odsetek pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź na leczenie były wyższy w grupach otrzymujących leczenie biologiczne w porównaniu do grup leczonych standardową chemioterapią, ale istotne statystycznie różnice odnotowano jedynie w ramach badania *KEYNOTE 024*, porównującego pembrolizumab ze standardową chemioterapią. Metaanaliza obu badań oceniających pembrolizumab również wskazywała na istotne zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie po zastosowaniu tego leku, w porównaniu do standardowej chemioterapii: RB = 1,35 (95% CI: 1,13; 1,61), p = 0,0009. Przeprowadzone porównanie pośrednie wskazywało na podobną skuteczność obu analizowanych leków w zakresie wpływu na prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie u pacjenta: RB = 0,99 (95% CI: 0,64; 1,53). Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 22. Porównanie pośrednie ORR, choroby z wysoką ekspresją PD-L1 według testu SP142; ATEZO vs PEMBRO.



### 6.5.4 Jakość życia - czas do pogorszenia objawów choroby (TTD)

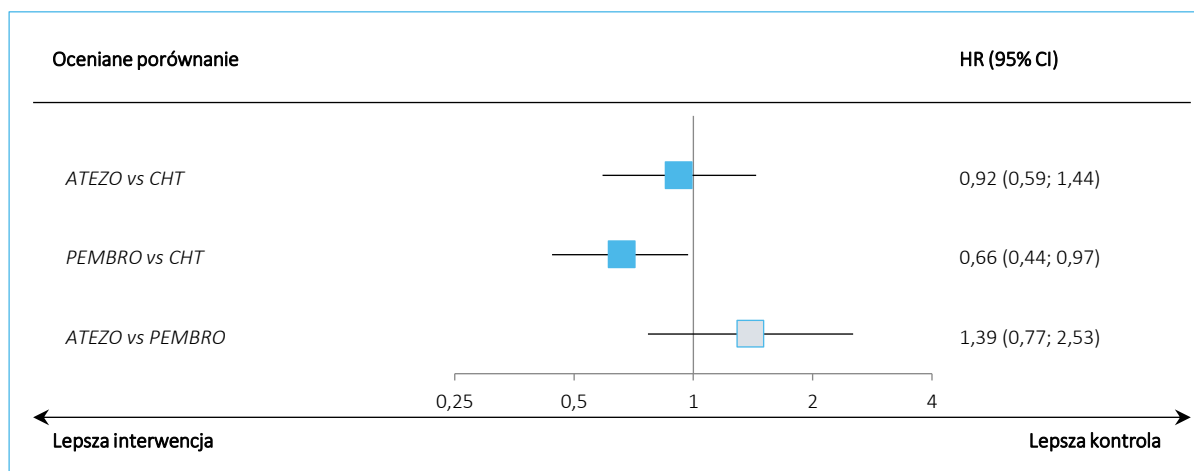
Ocenę jakości życia pacjentów poddanych terapii atezolizumabem oraz pembrolizumabem porównano w kontekście punktu końcowego określonego jako czas do pogorszenia objawów choroby, rozumianego jako wystąpienia istotnego klinicznie pogorszenia (zmiana o 10 punktów) w ocenie objawów kaszlu, duszności oraz bólu w klatce piersiowej (którekolwiek nastąpiło wcześniej) w ramach kwestionariusza EORTC QLQ-LC13. Dane te były dostępne w badaniach *IMpower110* oraz *KEYNOTE 024* i zostały podsumowane w tabeli poniżej, wraz z wynikami porównania pośredniego.

Tabela 57. Porównanie pośrednie czasu do pogorszenia objawów choroby (TTD), chorzy z wysoką ekspresją PD-L1 według testu SP142; ATEZO vs PEMBRO.

Badanie	Mediana TTD (95% CI), grupa interwencji	Mediana TTD (95% CI) grupa kontrolna	HR (95% CI) interwencja vs kontrola
<b>ATEZO vs CHT (wysoka ekspresja PD-L1 wg testu SP142)</b>			
<i>IMpower110</i>	bd	bd	0,92 (0,59; 1,44)
<b>PEMBRO vs CHT (wysoka ekspresja PD-L1 wg testu 22C3)</b>			
<i>KEYNOTE 024</i>	NO (8,50; NO)	5,00 (3,60; NO)	<b>0,66 (0,44; 0,97)</b> p = 0,029
<b>Wyniki porównania pośredniego, HR (95% CI)</b>			
ATEZO vs CHT	0,92 (0,59; 1,44); NS		
PEMBRO vs CHT	<b>0,66 (0,44; 0,97); IS</b>		
ATEZO vs PEMBRO	1,39 (0,77; 2,53); NS		

W porównaniu pośrednim atezolizumabu oraz pembrolizumabu nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ryzyku pogorszenia jakości życia: HR = 1,39 (95% CI: 0,77; 2,53). Wyniki porównania pośredniego podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 23. Porównanie pośrednie czasu do pogorszenia objawów choroby (TTD), chorzy z wysoką ekspresją PD-L1 według testu SP142; ATEZO vs PEMBRO.



## 6.6 Bezpieczeństwo

### 6.6.1 TRAEs ogółem

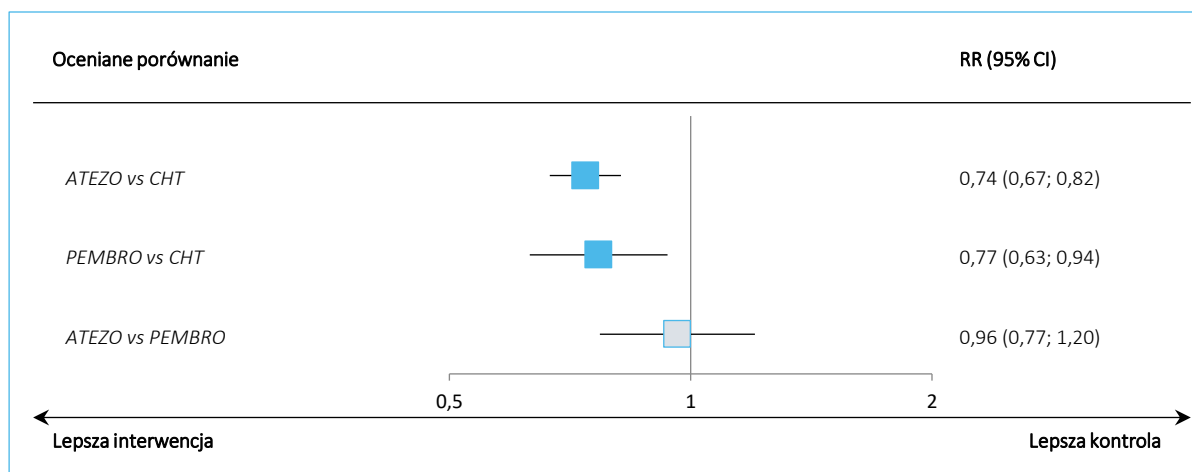
W tabeli poniżej zebrano informacje odnośnie zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem ogółem (TRAEs), które zaobserwowano w analizowanych badaniach. Przedstawiono również wyniki porównania pośredniego, wykonanego na podstawie tych danych.

Tabela 58. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa – TRAEs ogółem; ATEZO vs PEMBRO.

Badanie	n/N (%) grupa interwencji	n/N (%) grupa interwencji	RR (95% CI) interwencja vs kontrola	RD (95% CI) interwencja vs kontrola
<b>ATEZO vs CHT (populacja oceny bezpieczeństwa)</b>				
<i>IMpower110</i>	180/286 (62,9%)	224/263 (85,2%)	<b>0,74 (0,67; 0,82)</b> p < 0,0001	<b>-0,22 (-0,29;-0,15)</b> p < 0,0001 NNT = 5 (4; 7)
<b>PEMBRO vs CHT (populacje oceny bezpieczeństwa)</b>				
<i>KEYNOTE 024</i>	118/154 (76,6%)	135/150 (90,0%)	<b>0,85 (0,77; 0,94)</b> p = 0,0020	<b>-0,13 (-0,22;-0,05)</b> p = 0,0014 NNT = 8 (5; 20)
<i>KEYNOTE 042</i>	399/636 (62,7%)	553/615 (89,9%)	<b>0,70 (0,65; 0,74)</b> p < 0,0001	<b>-0,27 (-0,32;-0,23)</b> p < 0,0001 NNT = 4 (4; 5)
wynik metaanalizy, model random (heterogeniczność: p = 0,0011)	517/790 (65,4%)	688/765 (89,9%)	<b>0,77 (0,63; 0,94)</b> p = 0,0088	<b>-0,21 (-0,34;-0,07)</b> p = 0,0027 NNT = 5 (3; 14)
<b>Wyniki porównania pośredniego</b>				
ATEZO vs CHT	286/180 (62,9%)	263/224 (85,2%)	<b>0,74 (0,67; 0,82); IS</b>	<b>-0,22 (-0,29;-0,15); IS</b>
PEMBRO vs CHT	517/790 (65,4%)	688/765 (89,9%)	<b>0,77 (0,63; 0,94); IS</b>	<b>-0,21 (-0,34;-0,07); IS</b>
ATEZO vs PEMBRO	286/180 (62,9%)	517/790 (65,4%)	0,96 (0,77; 1,20); NS	-0,02 (-0,17; 0,14); NS

Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ogółem było istotnie niższe w przypadku atezolizumabu oraz pembrolizumabu, w porównaniu ze standardowo stosowaną chemioterapią. Wynik porównania pośredniego tych dwóch leków wskazywał na podobne ryzyko pojawienia się takich zdarzeń niepożądanych, co wskazywało na podobny profil bezpieczeństwa obu leków: RR = 0,96 (95% CI: 0,77; 1,20). Wyniki porównania pośredniego podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 24. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa – TRAEs ogółem; ATEZO vs PEMBRO.



### 6.6.2 TRAEs w stopniu nasilenia $\geq 3$

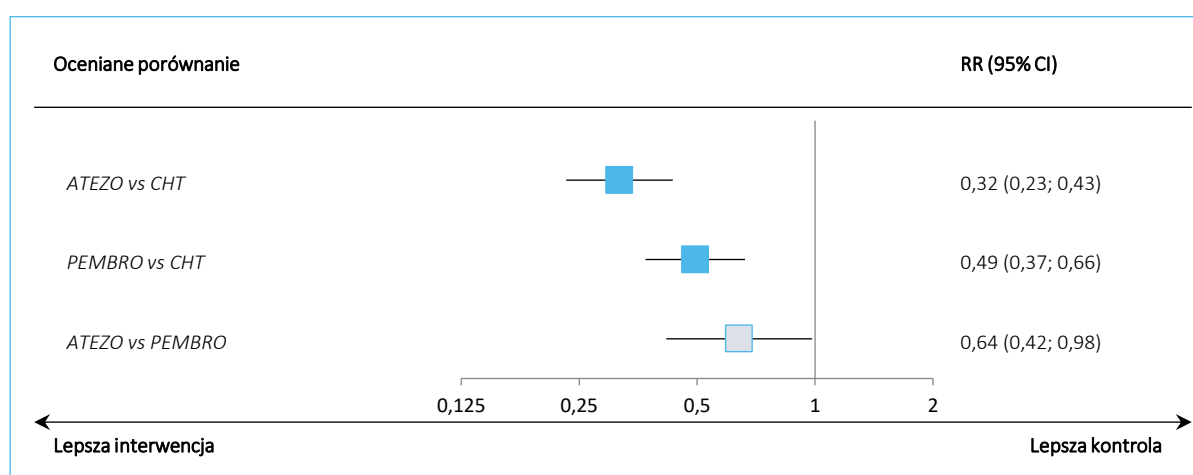
Dane odnośnie ryzyka pojawienia się zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w stopniu nasilenia 3 lub więcej, a także wyniki obliczeń porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 59. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa – TRAEs w stopniu nasilenia  $\geq 3$ ; ATEZO vs PEMBRO.

Badanie	n/N (%) grupa interwencji	n/N (%) grupa interwencji	RR (95% CI) interwencja vs kontrola	RD (95% CI) interwencja vs kontrola
<b>ATEZO vs CHT (populacja oceny bezpieczeństwa)</b>				
<i>IMpower110</i>	41/286 (14,3%)	119/263 (45,2%)	<b>0,32 (0,23; 0,43)</b> p < 0,0001	<b>-0,31 (-0,38;-0,24)</b> p < 0,0001 NNT = 4 (3; 5)
<b>PEMBRO vs CHT (populacja oceny bezpieczeństwa)</b>				
<i>KEYNOTE 024</i>	48/154 (31,2%)	80/150 (53,3%)	<b>0,58 (0,44; 0,77)</b> p = 0,0002	<b>-0,22 (-0,33;-0,11)</b> p = 0,0001 NNT = 5 (4; 9)
<i>KEYNOTE 042</i>	113/636 (17,8%)	252/615 (41,0%)	<b>0,43 (0,36; 0,53)</b> p < 0,0001	<b>-0,23 (-0,28;-0,18)</b> p < 0,0001 NNT = 5 (4; 6)
wynik metaanalizy, model random (heterogeniczność: p = 0,0817)	161/790 (20,4%)	332/765 (43,4%)	<b>0,49 (0,37; 0,66)</b> p < 0,0001	<b>-0,23 (-0,27;-0,19)</b> p < 0,0001 NNT = 5 (4; 6)
<b>Wyniki porównania pośredniego</b>				
ATEZO vs CHT	41/286 (14,3%)	119/263 (45,2%)	<b>0,32 (0,23; 0,43); IS</b>	<b>-0,31 (-0,38;-0,24); IS</b>
PEMBRO vs CHT	161/790 (20,4%)	332/765 (43,4%)	<b>0,49 (0,37; 0,66); IS</b>	<b>-0,23 (-0,27;-0,19); IS</b>
ATEZO vs PEMBRO	41/286 (14,3%)	161/790 (20,4%)	<b>0,64 (0,42; 0,98); IS</b>	<b>-0,08 (-0,16; 0,01); NS</b>

W porównaniu z chemioterapią, w każdym z analizowanych badań stwierdzano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia TRAEs w stopniu nasilenia 3 lub większym. Porównanie pośrednie atezolizumabu z pembrolizumabem wskazywało na istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia analizowanego zdarzenia niepożądanego po zastosowaniu atezolizumabu, choć wynik był na granicy istotności statystycznej: RR = 0,64 (95% CI: 0,42; 0,98), a obliczona w porównaniu pośrednim różnica ryzyka nie była istotna statystycznie (zgodnie z przyjętymi założeniami, ogólnie efekt uznano za nieistotny statystycznie). Uzyskane wyniki podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 25. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa – TRAEs w stopniu nasilenia  $\geq 3$ ; ATEZO vs PEMBRO.



### 6.6.3 Ciężkie (*serious*) TRAEs

Informacje o ryzyku wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych odnaleziono w badaniu *IMpower110* (ATEZO vs CHT), oraz w próbie *KEYNOTE 024* (PEMBRO vs CHT). Dane wyjściowe, a także wyniki porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej.

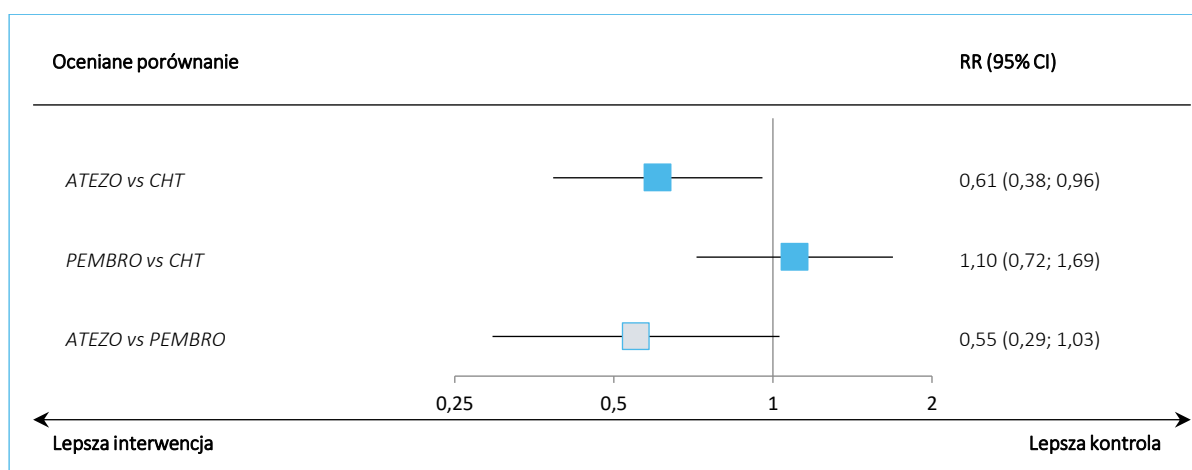
Tabela 60. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa – ciężkie (*serious*) TRAEs; ATEZO vs PEMBRO.

Badanie	n/N (%) grupa interwencji	n/N (%) grupa interwencji	RR (95% CI) interwencja vs kontrola	RD (95% CI) interwencja vs kontrola
<b>ATEZO vs CHT (populacja oceny bezpieczeństwa)</b>				
<i>IMpower110</i>	27/286 (9,4%)	41/263 (15,6%)	0,61 (0,38; 0,96) p = 0,0311	-0,06 (-0,12; -0,01) p = 0,0296 NNT = 17 (9; 165)
<b>PEMBRO vs CHT (populacja oceny bezpieczeństwa)</b>				
<i>KEYNOTE 024</i>	35/154 (22,7%)	31/150 (20,7%)	1,10 (0,72; 1,69) p = 0,6633	0,02 (-0,07; 0,11) p = 0,6628

Badanie	n/N (%) grupa interwencji	n/N (%) grupa interwencji	RR (95% CI) interwencja vs kontrola	RD (95% CI) interwencja vs kontrola
<b>Wyniki porównania pośredniego</b>				
ATEZO vs CHT	27/286 (9,4%)	41/263 (15,6%)	<b>0,61 (0,38; 0,96); IS</b>	<b>-0,06 (-0,12;-0,01); IS</b>
PEMBRO vs CHT	35/154 (22,7%)	31/150 (20,7%)	1,10 (0,72; 1,69); NS	0,02 (-0,07; 0,11); NS
ATEZO vs PEMBRO	27/286 (9,4%)	35/154 (22,7%)	0,55 (0,29; 1,03); NS	-0,08 (-0,19; 0,03); NS

W badaniu *IMpower110* odnotowano istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia ciężkich TRAEs podczas terapii atezolizumabem w stosunku do chemioterapii, podczas gdy w badaniu *KEYNOTE 024* nie odnotowano istotnych różnic w tym ryzyku pomiędzy grupą pembrolizumabu a grupą chemioterapii. W porównaniu pośrednim nie stwierdzono, by oba oceniane leki różniły się w kontekście ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych: RR = 0,55 (95% CI: 0,29; 1,03). Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 26. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa – TRAEs w stopniu nasilenia  $\geq 3$ ; ATEZO vs PEMBRO.



#### 6.6.4 Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

Informacje odnośnie zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (bez względu na związek z leczeniem) odnaleziono w każdym z badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim. W tabeli poniżej podsumowano dane odnośnie ryzyka wystąpienia takich zdarzeń w każdym z badań, wraz z wynikami porównania pośredniego.

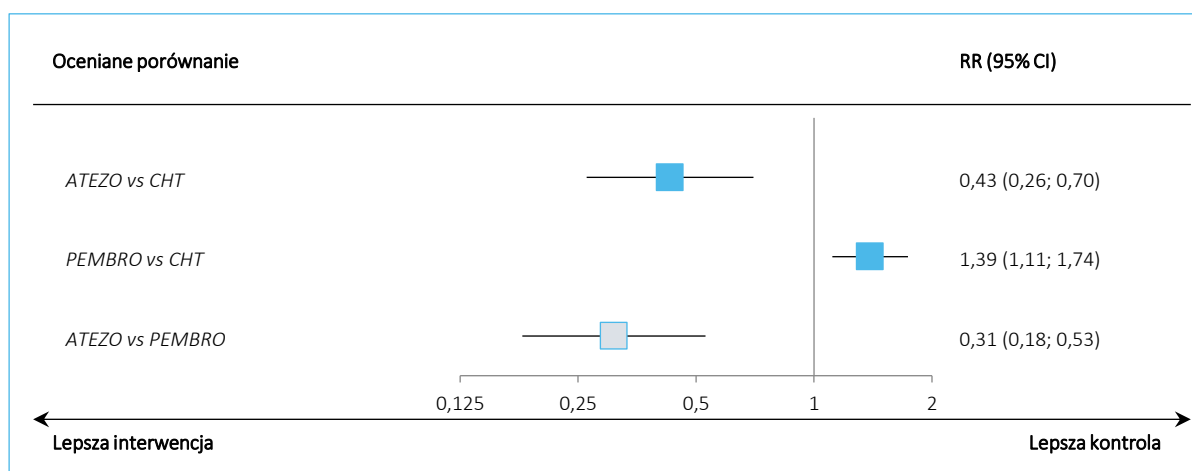


Tabela 61. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa – AEs prowadzące do przerwania leczenia; ATEZO vs PEMBRO.

Badanie	n/N (%) grupa interwencji	n/N (%) grupa interwencji	RR (95% CI) interwencja vs kontrola	RD (95% CI) interwencja vs kontrola
<b>ATEZO vs CHT (populacja oceny bezpieczeństwa)</b>				
<i>IMpower110</i>	21/286 (7,3%)	45/263 (17,1%)	<b>0,43 (0,26; 0,70)</b> p = 0,0007	<b>-0,10 (-0,15;-0,04)</b> p = 0,0005 NNT = 11 (7; 24)
<b>PEMBRO vs CHT (populacja oceny bezpieczeństwa)</b>				
<i>KEYNOTE 024</i>	31/154 (20,1%)	18/150 (12,0%)	1,68 (0,98; 2,87) p = 0,0583	0,08 (0,00; 0,16) p = 0,0518
<i>KEYNOTE 042</i>	127/636 (20,0%)	92/615 (15,0%)	<b>1,33 (1,05; 1,70)</b> p = 0,0205	<b>0,05 (0,01; 0,09)</b> p = 0,0193 NNH = 20 (11; 123)
wynik metaanalizy, model fixed (heterogeniczność: p = 0,4467)	158/790 (20,0%)	110/765 (14,4%)	<b>1,39 (1,11; 1,74)</b> p = 0,0036	<b>0,06 (0,02; 0,09)</b> p = 0,0032 NNH = 18 (11; 54)
<b>Wyniki porównania pośredniego</b>				
ATEZO vs CHT	21/286 (7,3%)	45/263 (17,1%)	<b>0,43 (0,26; 0,70); IS</b>	<b>-0,10 (-0,15;-0,04); IS</b>
PEMBRO vs CHT	158/790 (20,0%)	110/765 (14,4%)	<b>1,39 (1,11; 1,74); IS</b>	<b>0,06 (0,02; 0,09); IS</b>
ATEZO vs PEMBRO	21/286 (7,3%)	158/790 (20,0%)	<b>0,31 (0,18; 0,53); IS</b>	<b>-0,15 (-0,22;-0,09);</b> NNT = 7 (5; 12)

W porównaniu z pembrolizumabem, terapia atezolizumabem wiązała się z istotnie mniejszym ryzykiem przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych: RR = 0,31 (95% CI: 0,18; 0,53). Wskaźnik NNT dla tego porównania wynosił 7, co oznacza że lecząc tylu pacjentów atezolizumabem zamiast pembrolizumabem, unikniemy jednego dodatkowego przypadku przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, NNT = 7 (95% CI: 5; 12). Wyniki obliczeń porównania pośredniego podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 27. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa – AEs prowadzące do przerwania leczenia; ATEZO vs PEMBRO.



### 6.6.5 Zdarzenia niepożądane związane z układem odpornościowym ogółem

W tabeli poniżej zebrano informacje odnośnie ryzyka pojawienia się zdarzeń niepożądanych związanych z układem odpornościowym (bez względu na ich związek ze stosowanym leczeniem) w badaniach włączonych do porównania pośredniego atezolizumabu z pembrolizumabem, a także wyniki tego porównania.

Tabela 62. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa – AEs związane z układem odpornościowym ogółem; ATEZO vs PEMBRO.

Badanie	n/N (%) grupa interwencji	n/N (%) grupa interwencji	RR (95% CI) interwencja vs kontrola	RD (95% CI) interwencja vs kontrola
<b>ATEZO vs CHT (populacja oceny bezpieczeństwa)</b>				
<i>IMpower110</i>	132/286 (46,2%)	48/263 (18,3%)	<b>2,53 (1,90; 3,36)</b> p < 0,0001	<b>0,28 (0,20; 0,35)</b> p < 0,0001 NNH = 4 (3; 5)
<b>PEMBRO vs CHT (populacja oceny bezpieczeństwa)</b>				
<i>KEYNOTE 024</i>	53/154 (34,4%)	8/150 (5,3%)	<b>6,45 (3,18; 13,11)</b> p < 0,0001	<b>0,29 (0,21; 0,37)</b> p < 0,0001 NNH = 4 (3; 5)
<i>KEYNOTE 042</i>	177/636 (27,8%)	44/615 (7,2%)	<b>3,89 (2,85; 5,31)</b> p < 0,0001	<b>0,21 (0,17; 0,25)</b> p < 0,0001 NNH = 5 (5; 7)
wynik metaanalizy, model fixed (heterogeniczność: p = 0,1985)	230/790 (29,1%)	52/765 (6,8%)	<b>4,28 (3,22; 5,69)</b> p < 0,0001	<b>0,22 (0,19; 0,26)</b> p < 0,0001 NNH = 5 (4; 6)

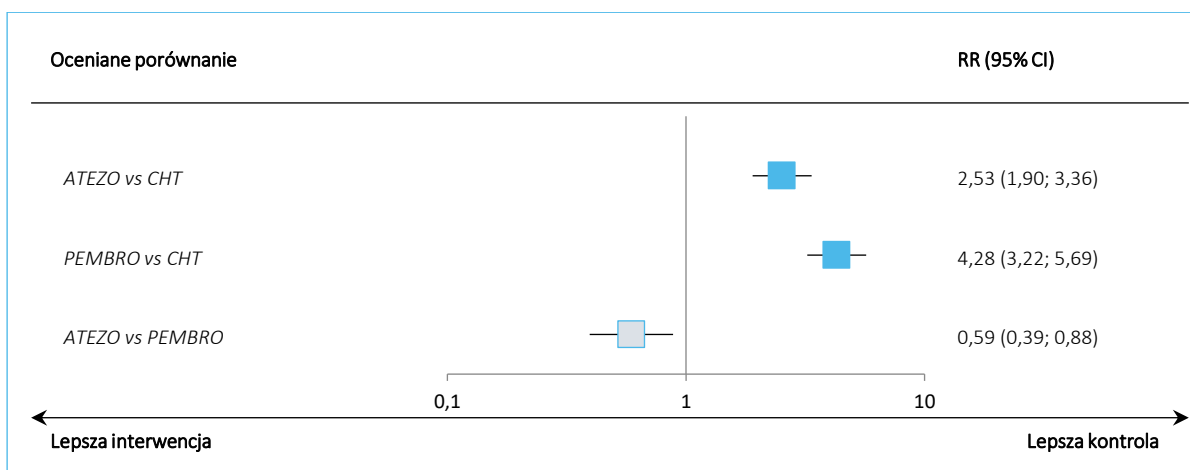
TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozszanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Badanie	n/N (%) grupa interwencji	n/N (%) grupa interwencji	RR (95% CI) interwencja vs kontrola	RD (95% CI) interwencja vs kontrola
<b>Wyniki porównania pośredniego</b>				
ATEZO vs CHT	132/286 (46,2%)	48/263 (18,3%)	<b>2,53 (1,90; 3,36); IS</b>	<b>0,28 (0,20; 0,35); IS</b>
PEMBRO vs CHT	230/790 (29,1%)	52/765 (6,8%)	<b>4,28 (3,22; 5,69); IS</b>	<b>0,22 (0,19; 0,26); IS</b>
ATEZO vs PEMBRO	132/286 (46,2%)	230/790 (29,1%)	<b>0,59 (0,39; 0,88); IS</b>	0,06 (-0,03; 0,14); NS

Ogółem, zdarzenia niepożądane określone jako związane z układem odpornościowym występowały istotnie częściej w analizowanych badaniach w grupach atezolizumabu lub pembrolizumabu, w porównaniu do standardowej chemioterapii. W porównaniu obu leków stwierdzono jednak istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu atezolizumabu: RR = 0,59 (95% CI: 0,39; 0,88), niemniej obliczona w porównaniu pośrednim różnica ryzyka nie była istotna statystycznie. Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 28. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa – AEs związane z układem odpornościowym ogółem; ATEZO vs PEMBRO.



### 6.6.6 Zdarzenia niepożądane związane z układem odpornościowym w stopniu nasilenia $\geq 3$

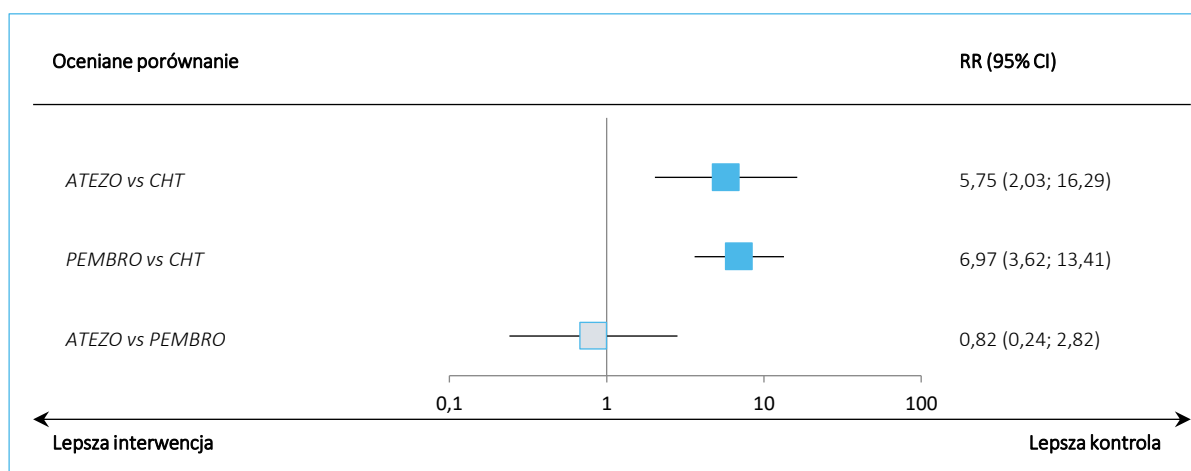
W poniższej tabeli zamieszczono informacje odnośnie zdarzeń niepożądanych związanych z układem odpornościowym, które występowały w  $\geq 3$  stopniu nasilenia w badaniach uwzględnionych w prowadzonym porównaniu pośrednim. Przedstawiono zarówno wyjściowe dane wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego, jak również jego wynik.

Tabela 63. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa – AEs związane z układem odpornościowym w stopniu nasilenia  $\geq 3$ ; ATEZO vs PEMBRO.

Badanie	n/N (%) grupa interwencji	n/N (%) grupa interwencji	RR (95% CI) interwencja vs kontrola	RD (95% CI) interwencja vs kontrola
<b>ATEZO vs CHT (populacja oceny bezpieczeństwa)</b>				
<i>IMpower110</i>	25/286 (8,7%)	4/263 (1,5%)	<b>5,75 (2,03; 16,29)</b> p = 0,0010	<b>0,07 (0,04; 0,11)</b> p = 0,0001 NNH = 14 (10; 28)
<b>PEMBRO vs CHT (populacja oceny bezpieczeństwa)</b>				
<i>KEYNOTE 024</i>	21/154 (13,6%)	1/150 (0,7%)	<b>20,45 (2,79; 150,15)</b> p = 0,0030	<b>0,13 (0,07; 0,19)</b> p < 0,0001 NNH = 8 (6; 14)
<i>KEYNOTE 042</i>	51/636 (8,0%)	9/615 (1,5%)	<b>5,48 (2,72; 11,03)</b> p < 0,0001	<b>0,07 (0,04; 0,09)</b> p < 0,0001 NNH = 16 (12; 24)
wynik metaanalizy, model fixed (heterogeniczność: p = 0,2095)	72/790 (9,1%)	10/765 (1,3%)	<b>6,97 (3,62; 13,41)</b> p < 0,0001	<b>0,08 (0,06; 0,10)</b> p < 0,0001 NNH = 13 (11; 18)
<b>Wyniki porównania pośredniego</b>				
ATEZO vs CHT	25/286 (8,7%)	4/263 (1,5%)	<b>5,75 (2,03; 16,29); IS</b>	<b>0,07 (0,04; 0,11); IS</b>
PEMBRO vs CHT	72/790 (9,1%)	10/765 (1,3%)	<b>6,97 (3,62; 13,41); IS</b>	<b>0,08 (0,06; 0,10); IS</b>
ATEZO vs PEMBRO	25/286 (8,7%)	72/790 (9,1%)	0,82 (0,24; 2,82); NS	-0,01 (-0,05; 0,04); NS

Zarówno atezolizumab, jak i pembrolizumab zwiększał istotnie ryzyko pojawienia się zdarzeń niepożądanych związanych z układem odpornościowym w 3 lub wyższym stopniu nasilenia w porównaniu do standardowej chemioterapii, ale pośrednie porównanie obu tych leków wskazywało na podobne ryzyko wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych: RR = 0,82 (95% CI: 0,24; 2,82). Wyniki przeprowadzonych obliczeń podsumowano również na wykresie poniżej.

Wykres 29. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa – AEs związane z układem odpornościowym w stopniu nasilenia  $\geq 3$ ; ATEZO vs PEMBRO.



## 6.6.7 Poszczególne AEs związane z układem odpornościowym bez względu na stopień nasilenia

### 6.6.7.1 Zapalenie wątroby

Informacje o ryzyku wystąpienia zapalenia wątroby (bez względu na stopień nasilenia) w opisywanych badaniach włączonych do porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 64. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa – AEs związane z układem odpornościowym: zapalenie wątroby; ATEZO vs PEMBRO.

Badanie	n/N (%) grupa interwencji	n/N (%) grupa interwencji	RR (95% CI) interwencja vs kontrola	RD (95% CI) interwencja vs kontrola
<b>ATEZO vs CHT (populacja oceny bezpieczeństwa)</b>				
<i>IMpower110</i>	47/286 (16,4%)	25/263 (9,5%)	<b>1,73 (1,10; 2,73)</b> p = 0,0185	<b>0,07 (0,01; 0,12)</b> p = 0,0148 NNH = 15 (9; 74)
<b>PEMBRO vs CHT (populacja oceny bezpieczeństwa)</b>				
<i>KEYNOTE 024</i>	2/154 (1,3%)	0/150 (0,0%)	4,87 (0,24; 100,62) p = 0,3055	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2440
<i>KEYNOTE 042</i>	9/636 (1,4%)	0/615 (0,0%)	<b>18,37 (1,07; 315,00)</b> p = 0,0447	<b>0,01 (0,00; 0,02)</b> p = 0,0042 NNH = 71 (42; 224)
wynik metaanalizy, model fixed (heterogeniczność: p = 0,5185)	11/790 (1,4%)	0/765 (0,0%)	<b>11,63 (1,51; 89,35)</b> p = 0,0183	<b>0,01 (0,01; 0,02)</b> p = 0,0022 NNH = 72 (44; 200)
<b>Wyniki porównania pośredniego</b>				
ATEZO vs CHT	47/286 (16,4%)	25/263 (9,5%)	<b>1,73 (1,10; 2,73); IS</b>	<b>0,07 (0,01; 0,12); IS</b>

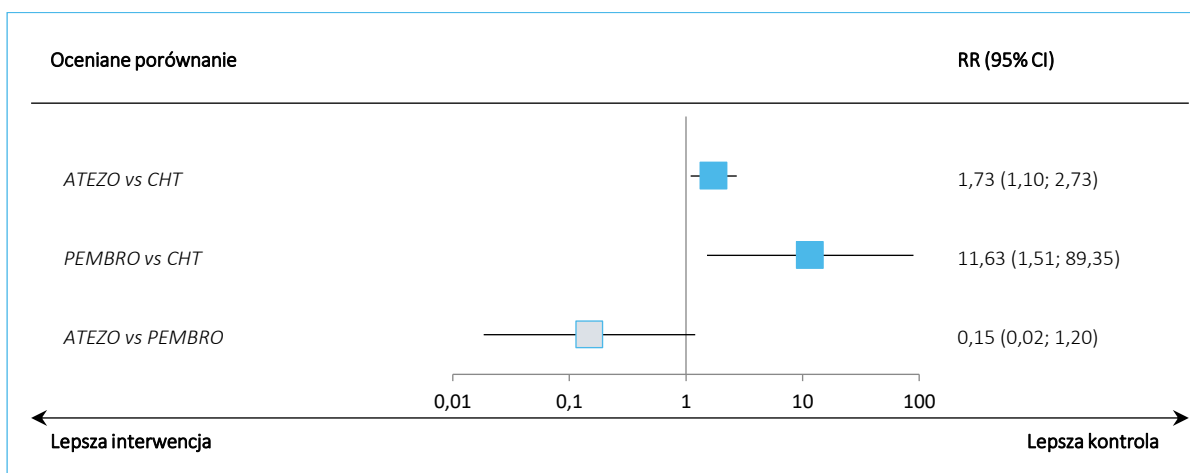
TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozszanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Badanie	n/N (%) grupa interwencji	n/N (%) grupa interwencji	RR (95% CI) interwencja vs kontrola	RD (95% CI) interwencja vs kontrola
PEMBRO vs CHT	11/790 (1,4%)	0/765 (0,0%)	<b>11,63 (1,51; 89,35); IS</b>	<b>0,01 (0,01; 0,02); IS</b>
ATEZO vs PEMBRO	47/286 (16,4%)	11/790 (1,4%)	0,15 (0,02; 1,20); NS	0,06 (0,00; 0,11); NS

Zarówno wynik badania *IMpower110*, jak i metaanaliza badań *KEYNOTE* wskazywały na zwiększone ryzyko pojawienia się zapalenia wątroby po zastosowaniu atezolizumabu lub pembrolizumabu w porównaniu do standardowej chemioterapii. W porównaniu obu leków nie stwierdzono jednak istotnych różnic w ryzyku pojawienia zapalenia wątroby: RR = 0,15 (95% CI: 0,02; 1,20). Na wykresie poniżej dodatkowo podsumowano uzyskane wyniki.

Wykres 30. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa – AEs związane z układem odpornościowym: zapalenie wątroby; ATEZO vs PEMBRO.



### 6.6.7.2 Niedoczynność tarczycy

Poniższa tabela zawiera dane odnośnie ryzyka pojawienia się niedoczynności tarczycy podczas terapii atezolizumabem, pembrolizumabem oraz standardową chemioterapią, a także wyniki porównania pośredniego obu rozpatrywanych leków.

Tabela 65. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa – AEs związane z układem odpornościowym: niedoczynność tarczycy; ATEZO vs PEMBRO.

Badanie	n/N (%) grupa interwencji	n/N (%) grupa interwencji	RR (95% CI) interwencja vs kontrola	RD (95% CI) interwencja vs kontrola
<b>ATEZO vs CHT (populacja oceny bezpieczeństwa)</b>				
<i>IMpower110</i>	30/286 (10,5%)	5/263 (1,9%)	<b>5,52 (2,17; 14,01) p = 0,0003</b>	<b>0,09 (0,05; 0,13) p &lt; 0,0001 NNH = 12 (8; 22)</b>

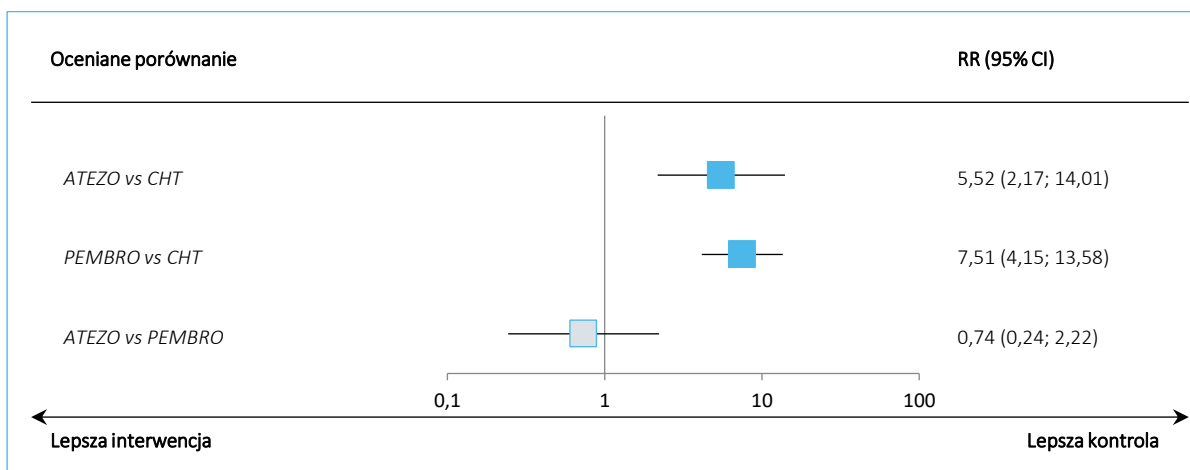
TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozszanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Badanie	n/N (%) grupa interwencji	n/N (%) grupa interwencji	RR (95% CI) interwencja vs kontrola	RD (95% CI) interwencja vs kontrola
<b>PEMBRO vs CHT (populacja oceny bezpieczeństwa)</b>				
KEYNOTE 024	16/154 (10,4%)	3/150 (2,0%)	<b>5,19 (1,55; 17,46)</b> p = 0,0077	<b>0,08 (0,03; 0,14)</b> p = 0,0020 NNH = 12 (8; 33)
KEYNOTE 042	77/636 (12,1%)	9/615 (1,5%)	<b>8,27 (4,19; 16,35)</b> p < 0,0001	<b>0,11 (0,08; 0,13)</b> p < 0,0001 NNH = 10 (8; 13)
wynik metaanalizy, model fixed (heterogeniczność: p = 0,5109)	93/790 (11,8%)	12/765 (1,6%)	<b>7,51 (4,15; 13,58)</b> p < 0,0001	<b>0,10 (0,08; 0,13)</b> p < 0,0001 NNH = 10 (8; 13)
<b>Wyniki porównania pośredniego</b>				
ATEZO vs CHT	30/286 (10,5%)	5/263 (1,9%)	<b>5,52 (2,17; 14,01); IS</b>	<b>0,09 (0,05; 0,13); IS</b>
PEMBRO vs CHT	93/790 (11,8%)	12/765 (1,6%)	<b>7,51 (4,15; 13,58); IS</b>	<b>0,10 (0,08; 0,13); IS</b>
ATEZO vs PEMBRO	30/286 (10,5%)	93/790 (11,8%)	0,74 (0,24; 2,22); NS	-0,02 (-0,06; 0,03); NS

Zarówno atezolizumab, jak i pembrolizumab istotnie zwiększały ryzyko pojawienia się niedoczynności tarczycy w porównaniu do leczenia standardową chemioterapią, ale nie stwierdzono istotnych różnic w ryzyku wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego w porównaniu obu tych leków: RR = 0,74 (95% CI: 0,24; 2,22). Uzyskane wyniki podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 31. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa – AEs związane z układem odpornościowym: niedoczynność tarczycy; ATEZO vs PEMBRO.



### 6.6.7.3 Nadczynność tarczycy

Dane odnośnie ryzyka wystąpienia nadczynności tarczycy podczas terapii stosowanych w ramach analizowanych badań podsumowano w tabeli poniżej.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

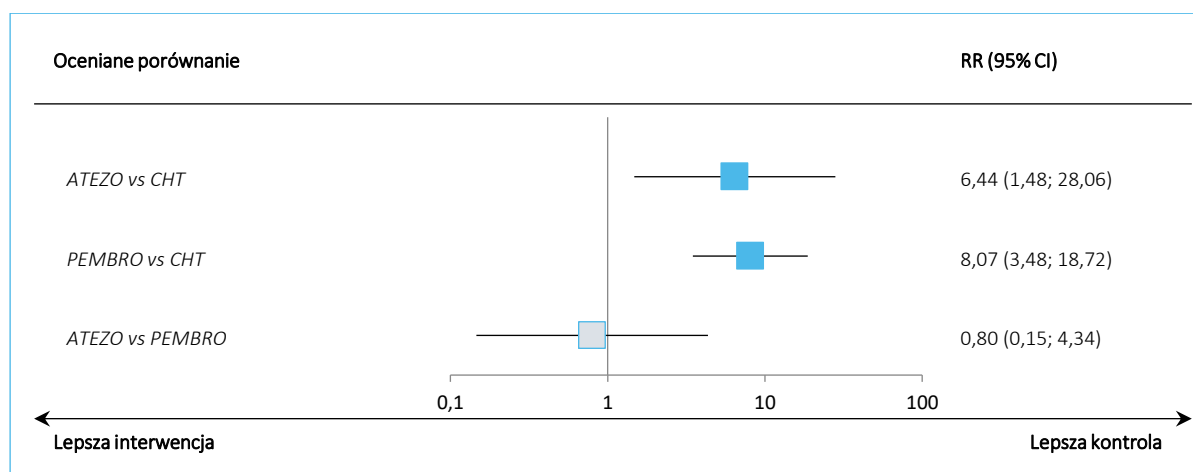
w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Tabela 66. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa – AEs związane z układem odpornościowym: nadczynność tarczycy; ATEZO vs PEMBRO.

Badanie	n/N (%) grupa interwencji	n/N (%) grupa interwencji	RR (95% CI) interwencja vs kontrola	RD (95% CI) interwencja vs kontrola
<b>ATEZO vs CHT (populacja oceny bezpieczeństwa)</b>				
<i>IMpower110</i>	14/286 (4,9%)	2/263 (0,8%)	<b>6,44 (1,48; 28,06)</b> p = 0,0132	<b>0,04 (0,01; 0,07)</b> p = 0,0028 NNH = 25 (15; 71)
<b>PEMBRO vs CHT (populacja oceny bezpieczeństwa)</b>				
<i>KEYNOTE 024</i>	11/154 (7,1%)	2/150 (1,3%)	<b>5,36 (1,21; 23,76)</b> p = 0,0272	<b>0,06 (0,01; 0,10)</b> p = 0,0107 NNH = 18 (10; 75)
<i>KEYNOTE 042</i>	39/636 (6,1%)	4/615 (0,7%)	<b>9,43 (3,39; 26,23)</b> p < 0,0001	<b>0,05 (0,04; 0,07)</b> p < 0,0001 NNH = 19 (14; 29)
wynik metaanalizy, model fixed (heterogeniczność: p = 0,5379)	50/790 (6,3%)	6/765 (0,8%)	<b>8,07 (3,48; 18,72)</b> p < 0,0001	<b>0,06 (0,04; 0,07)</b> p < 0,0001 NNH = 19 (14; 27)
<b>Wyniki porównania pośredniego</b>				
ATEZO vs CHT	14/286 (4,9%)	2/263 (0,8%)	<b>6,44 (1,48; 28,06); IS</b>	<b>0,04 (0,01; 0,07); IS</b>
PEMBRO vs CHT	50/790 (6,3%)	6/765 (0,8%)	<b>8,07 (3,48; 18,72); IS</b>	<b>0,06 (0,04; 0,07); IS</b>
ATEZO vs PEMBRO	14/286 (4,9%)	50/790 (6,3%)	0,80 (0,15; 4,34); NS	-0,01 (-0,05; 0,02); NS

W porównaniu pośrednim atezolizumabu oraz pembrolizumabu nie stwierdzono istotnych różnic w ryzyku pojawienia się nadczynności tarczycy, RR = 0,80 (95% CI: 0,15; 4,34), choć w porównaniu z samą chemioterapią oba te leki zwiększały ryzyko wystąpienia nadczynności tarczycy. Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 32. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa – AEs związane z układem odpornościowym: nadczynność tarczycy; ATEZO vs PEMBRO.





### 6.6.7.4 Zapalenie płuc

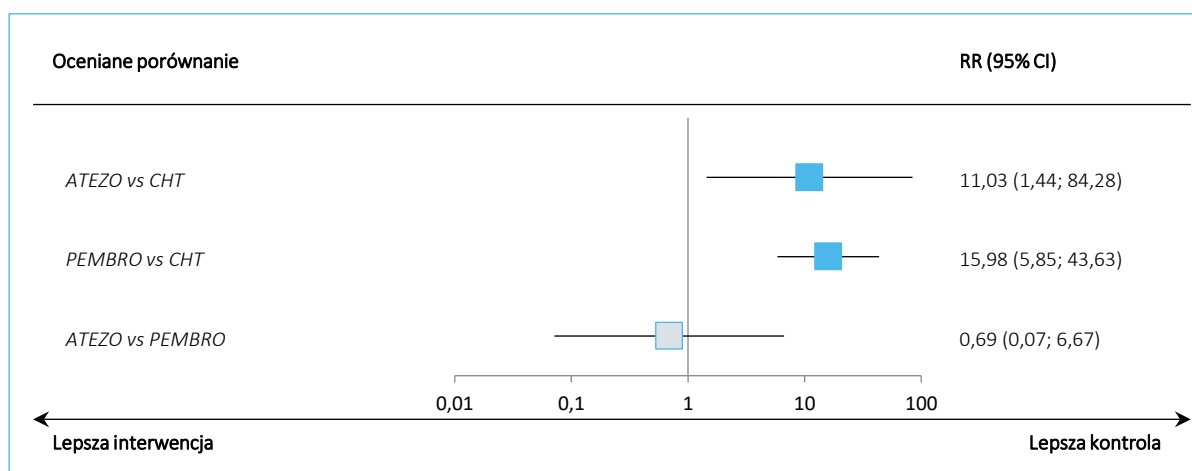
W tabeli poniżej przedstawiono dane odnośnie ryzyka pojawienia się zapalenia płuc podczas terapii stosowanej w danym badaniu, a także przedstawiono wynik prowadzonego porównania pośredniego atezolizumab vs pembrolizumab.

Tabela 67. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa – AEs związane z układem odpornościowym: zapalenie płuc; ATEZO vs PEMBRO.

Badanie	n/N (%) grupa interwencji	n/N (%) grupa interwencji	RR (95% CI) interwencja vs kontrola	RD (95% CI) interwencja vs kontrola
<b>ATEZO vs CHT (populacja oceny bezpieczeństwa)</b>				
<i>IMpower110</i>	12/286 (4,2%)	1/263 (0,4%)	<b>11,03 (1,44; 84,28)</b> p = 0,0206	<b>0,04 (0,01; 0,06)</b> p = 0,0022 NNH = 27 (16; 73)
<b>PEMBRO vs CHT (populacja oceny bezpieczeństwa)</b>				
<i>KEYNOTE 024</i>	13/154 (8,4%)	1/150 (0,7%)	<b>12,66 (1,68; 95,59)</b> p = 0,0138	<b>0,08 (0,03; 0,12)</b> p = 0,0009 NNH = 13 (9; 32)
<i>KEYNOTE 042</i>	53/636 (8,3%)	3/615 (0,5%)	<b>17,08 (5,37; 54,38)</b> p < 0,0001	<b>0,08 (0,06; 0,10)</b> p < 0,0001 NNH = 13 (10; 18)
wynik metaanalizy, model fixed (heterogeniczność: p = 0,8008)	66/790 (8,4%)	4/765 (0,5%)	<b>15,98 (5,85; 43,63)</b> p < 0,0001	<b>0,08 (0,06; 0,10)</b> p < 0,0001 NNH = 13 (11; 18)
<b>Wyniki porównania pośredniego</b>				
ATEZO vs CHT	12/286 (4,2%)	1/263 (0,4%)	<b>11,03 (1,44; 84,28); IS</b>	<b>0,04 (0,01; 0,06); IS</b>
PEMBRO vs CHT	66/790 (8,4%)	4/765 (0,5%)	<b>15,98 (5,85; 43,63); IS</b>	<b>0,08 (0,06; 0,10); IS</b>
ATEZO vs PEMBRO	12/286 (4,2%)	66/790 (8,4%)	0,69 (0,07; 6,67); NS	<b>-0,04 (-0,07;-0,01); IS</b>

W porównaniu pośrednim atezolizumabu z pembrolizumabem nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ryzyku pojawienia się zapalenia płuc: RR = 0,69 (95% CI: 0,07; 6,67). Wyniki porównania pośredniego podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 33. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa – AEs związane z układem odpornościowym: zapalenie płuc; ATEZO vs PEMBRO.



### 6.6.7.5 Reakcje związane z wlewem

W tabeli poniżej podsumowano informacje odnośnie ryzyka wystąpienia reakcji związanych z wlewem podczas stosowania atezolizumabu, pembrolizumabu oraz standardowej chemioterapii, a także podsumowano wyniki porównania pośredniego obu ocenianych leków.

Tabela 68. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa – AEs związane z układem odpornościowym: reakcje związane z wlewem; ATEZO vs PEMBRO.

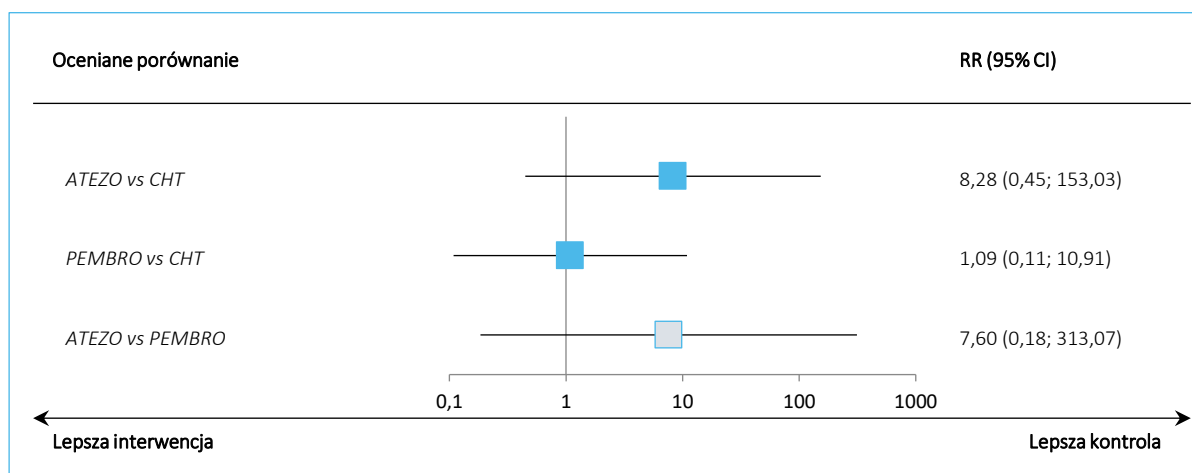
Badanie	n/N (%) grupa interwencji	n/N (%) grupa interwencji	RR (95% CI) interwencja vs kontrola	RD (95% CI) interwencja vs kontrola
<b>ATEZO vs CHT (populacja oceny bezpieczeństwa)</b>				
<i>IMpower110</i>	4/286 (1,4%)	0/263 (0,0%)	8,28 (0,45; 153,03) p = 0,1555	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,0732
<b>PEMBRO vs CHT (populacja oceny bezpieczeństwa)</b>				
<i>KEYNOTE 024</i>	8/154 (5,2%)	2/150 (1,3%)	3,90 (0,84; 18,05) p = 0,0821	0,04 (0,00; 0,08) p = 0,0558
<i>KEYNOTE 042</i>	10/636 (1,6%)	26/615 (4,2%)	<b>0,37 (0,18; 0,76)</b> <b>p = 0,0072</b>	<b>-0,03 (-0,05; -0,01)</b> <b>p = 0,0052</b> <b>NNT = 38 (23; 126)</b>
wynik metaanalizy, model random (heterogeniczność: p = 0,0063)	18/790 (2,3%)	28/765 (3,7%)	1,09 (0,11; 10,91) p = 0,9424	0,00 (-0,06; 0,07) p = 0,9119
<b>Wyniki porównania pośredniego</b>				
ATEZO vs CHT	4/286 (1,4%)	0/263 (0,0%)	8,28 (0,45; 153,03); NS	0,01 (0,00; 0,03); NS
PEMBRO vs CHT	18/790 (2,3%)	28/765 (3,7%)	1,09 (0,11; 10,91); NS	0,00 (-0,06; 0,07); NS
ATEZO vs PEMBRO	4/286 (1,4%)	18/790 (2,3%)	7,60 (0,18; 313,07); NS	0,01 (-0,06; 0,08); NS

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozszanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim nie stwierdzono istotnych różnic w ryzyku wystąpienia reakcji związanych z wlewnem po zastosowaniu atezolizumabu oraz pembrolizumabu: RR = 8,28 (95% CI: 0,45; 153,03). Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 34. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa – AEs związane z układem odpornościowym: reakcje związane z wlewnem; ATEZO vs PEMBRO.



#### 6.6.7.6 Zapalenie jelita grubego

W tabeli poniżej podsumowano dane odnośnie ryzyka wystąpienia zapalenia jelita grubego w badaniach uwzględnionych w opisywanym porównaniu pośrednim.

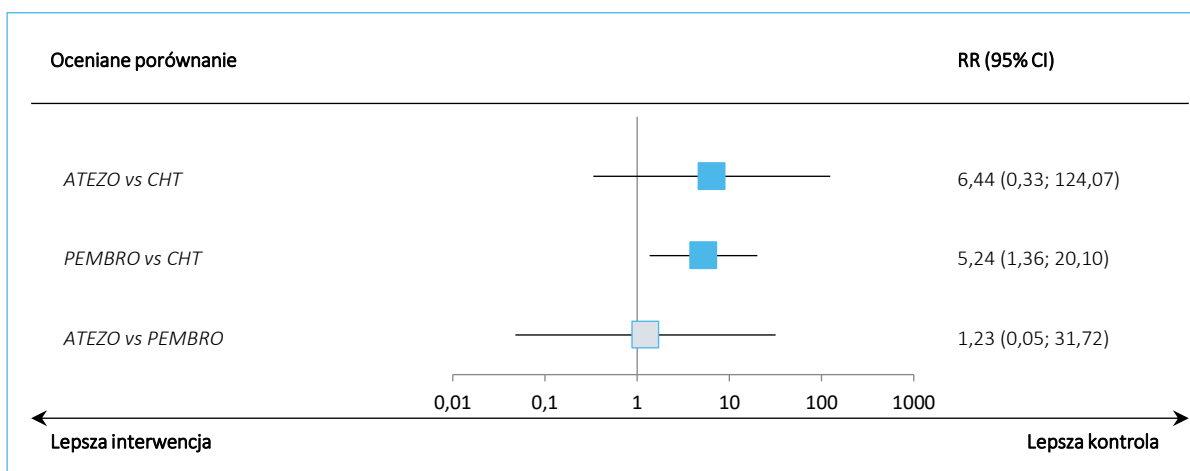
Tabela 69. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa – AEs związane z układem odpornościowym: zapalenie jelita grubego; ATEZO vs PEMBRO.

Badanie	n/N (%) grupa interwencji	n/N (%) grupa interwencji	RR (95% CI) interwencja vs kontrola	RD (95% CI) interwencja vs kontrola
<b>ATEZO vs CHT (populacja oceny bezpieczeństwa)</b>				
<i>IMpower110</i>	3/286 (1,0%)	0/263 (0,0%)	6,44 (0,33; 124,07) p = 0,2173	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1345
<b>PEMBRO vs CHT (populacja oceny bezpieczeństwa)</b>				
<i>KEYNOTE 024</i>	6/154 (3,9%)	0/150 (0,0%)	12,66 (0,72; 222,85) p = 0,0827	<b>0,04 (0,01; 0,07)</b> <b>p = 0,0201</b>
<i>KEYNOTE 042</i>	7/636 (1,1%)	2/615 (0,3%)	3,38 (0,71; 16,23) p = 0,1274	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1012
wynik metaanalizy, model fixed (heterogeniczność: p = 0,4159)	13/790 (1,6%)	2/765 (0,3%)	<b>5,24 (1,36; 20,10)</b> <b>p = 0,0159</b>	<b>0,01 (0,00; 0,02)</b> <b>p = 0,0059</b> <b>NNH = 73 (43; 252)</b>
<b>Wyniki porównania pośredniego</b>				
ATEZO vs CHT	3/286 (1,0%)	0/263 (0,0%)	6,44 (0,33; 124,07); NS	0,01 (0,00; 0,02); NS

Badanie	n/N (%) grupa interwencji	n/N (%) grupa interwencji	RR (95% CI) interwencja vs kontrola	RD (95% CI) interwencja vs kontrola
PEMBRO vs CHT	13/790 (1,6%)	2/765 (0,3%)	<b>5,24 (1,36; 20,10); IS</b>	<b>0,01 (0,00; 0,02); IS</b>
ATEZO vs PEMBRO	3/286 (1,0%)	13/790 (1,6%)	1,23 (0,05; 31,72); NS	0,00 (-0,02; 0,01); NS

W porównaniu pośrednim atezolizumabu z pembrolizumabem nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami: 1,23 (95% CI: 0,05; 31,72), co świadczy o podobnym ryzyku wystąpienia zapalenia jelita grubego podczas terapii tymi lekami. Wyniki porównania pośredniego zobrazowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 35. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa – AEs związane z układem odpornościowym: zapalenie jelita grubego; ATEZO vs PEMBRO.



### 6.6.7.7 Wysypka/reakcje skórne

Ryzyko wystąpienia wysypki lub ogółem reakcji skórnych podsumowano w tabeli poniżej. Zamieszczono w nich dane odnośnie częstości występowania tego zdarzenia w analizowanych badaniach, oraz wyniku porównania pośredniego atezolizumabu i pembrolizumabu.

Tabela 70. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa – AEs związane z układem odpornościowym: wysypka/reakcje skórne; ATEZO vs PEMBRO.

Badanie	n/N (%) grupa interwencji	n/N (%) grupa interwencji	RR (95% CI) interwencja vs kontrola	RD (95% CI) interwencja vs kontrola
<b>ATEZO vs CHT (populacja oceny bezpieczeństwa)</b>				
<i>IMpower110</i>	53/286 (18,5%)	20/263 (7,6%)	<b>2,44 (1,50; 3,96)</b> p = 0,0003	<b>0,11 (0,05; 0,16)</b> p = 0,0001 NNH = 10 (7; 19)
<b>PEMBRO vs CHT (populacja oceny bezpieczeństwa)</b>				

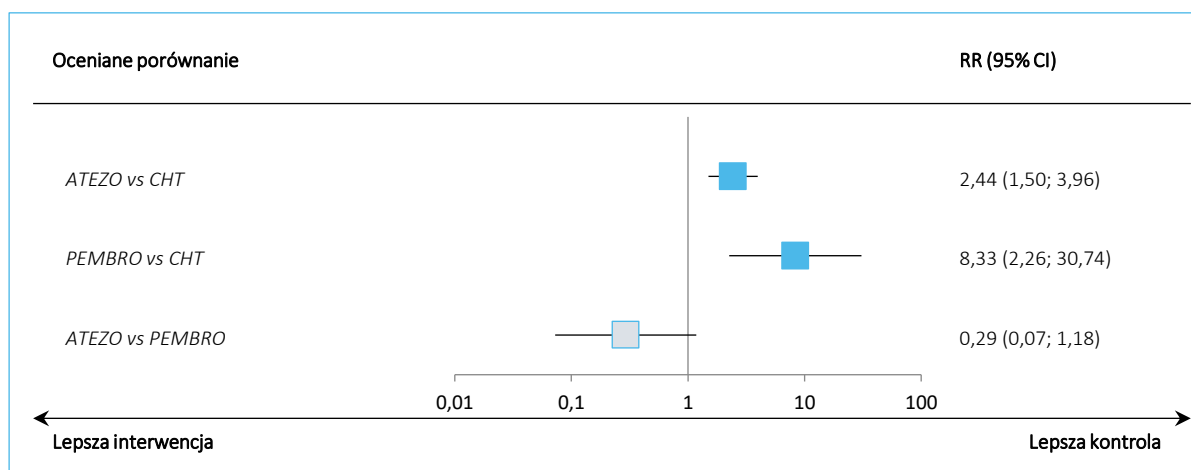
TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozszanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Badanie	n/N (%) grupa interwencji	n/N (%) grupa interwencji	RR (95% CI) interwencja vs kontrola	RD (95% CI) interwencja vs kontrola
KEYNOTE 024	6/154 (3,9%)	0/150 (0,0%)	12,66 (0,72; 222,85) p = 0,0827	0,04 (0,01; 0,07) p = 0,0201 NNH = 26 (14; 164)
KEYNOTE 042	15/636 (2,4%)	2/615 (0,3%)	7,25 (1,67; 31,58) p = 0,0083	0,02 (0,01; 0,03) p = 0,0016 NNH = 50 (31; 130)
wynik metaanalizy, model fixed (heterogeniczność: p = 0,7333)	21/790 (2,7%)	2/765 (0,3%)	8,33 (2,26; 30,74) p = 0,0015	0,02 (0,01; 0,04) p = 0,0001 NNH = 42 (28; 84)
Wyniki porównania pośredniego				
ATEZO vs CHT	53/286 (18,5%)	20/263 (7,6%)	2,44 (1,50; 3,96); IS	0,11 (0,05; 0,16); IS
PEMBRO vs CHT	21/790 (2,7%)	2/765 (0,3%)	8,33 (2,26; 30,74); IS	0,02 (0,01; 0,04); IS
ATEZO vs PEMBRO	53/286 (18,5%)	21/790 (2,7%)	0,29 (0,07; 1,18); NS	0,09 (0,03; 0,14); IS

W porównaniu pośrednim atezolizumabu oraz pembrolizumabu nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami: RR = 0,29 (95% CI: 0,07; 1,18). Wyniki obliczeń podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 36. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa – AEs związane z układem odpornościowym: wysypka/reakcje skórne; ATEZO vs PEMBRO.



## 6.6.8 Poszczególne AEs związane z układem odpornościowym w stopniu nasilenia $\geq 3$

### 6.6.8.1 Zapalenie wątroby

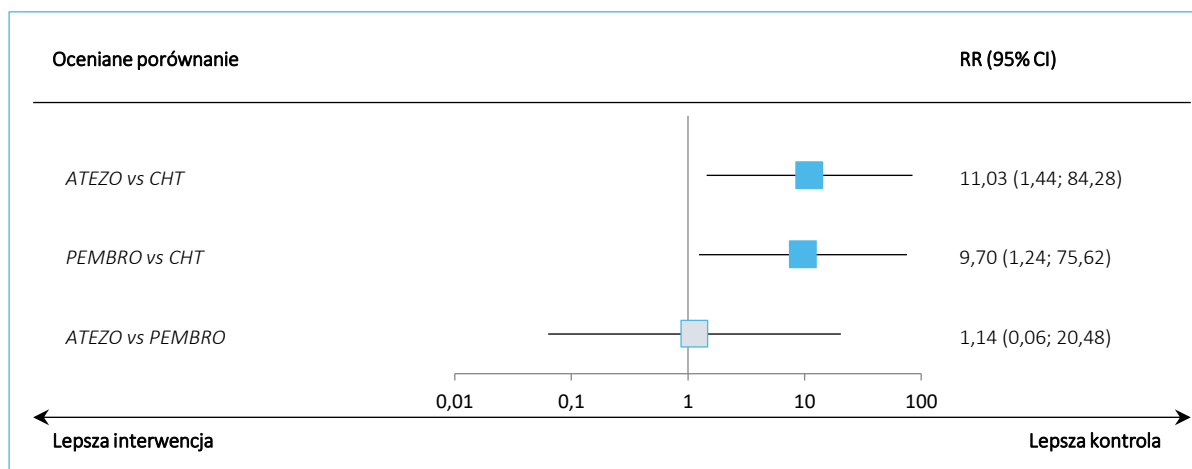
Poniżej w tabeli podsumowano ryzyko wystąpienia zapalenia wątroby w stopniu nasilenia 3 lub większym odnotowane w analizowanych badaniach, oraz przedstawiono wynik porównania pośredniego atezolizumabu z pembrolizumabem.

Tabela 71. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa – AEs związane z układem odpornościowym w stopniu nasilenia  $\geq 3$ : zapalenie wątroby; ATEZO vs PEMBRO.

Badanie	n/N (%) grupa interwencji	n/N (%) grupa interwencji	RR (95% CI) interwencja vs kontrola	RD (95% CI) interwencja vs kontrola
<b>ATEZO vs CHT (populacja oceny bezpieczeństwa)</b>				
<i>IMpower110</i>	12/286 (4,2%)	1/263 (0,4%)	<b>11,03 (1,44; 84,28)</b> p = 0,0206	<b>0,04 (0,01; 0,06)</b> p = 0,0022 NNT = 27 (16; 73)
<b>PEMBRO vs CHT (populacja oceny bezpieczeństwa)</b>				
<i>KEYNOTE 024</i>	2/154 (1,3%)	0/150 (0,0%)	4,87 (0,24; 100,62) p = 0,3055	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2440
<i>KEYNOTE 042</i>	7/636 (1,1%)	0/615 (0,0%)	14,51 (0,83; 253,43) p = 0,0669	<b>0,01 (0,00; 0,02)</b> p = 0,0129
wynik metaanalizy, model fixed (heterogeniczność: p = 0,6002)	9/790 (1,1%)	0/765 (0,0%)	9,70 (1,24; 75,62) p = 0,0302	<b>0,01 (0,00; 0,02)</b> p = 0,0065
<b>Wyniki porównania pośredniego</b>				
ATEZO vs CHT	12/286 (4,2%)	1/263 (0,4%)	<b>11,03 (1,44; 84,28); IS</b>	<b>0,04 (0,01; 0,06); IS</b>
PEMBRO vs CHT	9/790 (1,1%)	0/765 (0,0%)	<b>9,70 (1,24; 75,62); IS</b>	<b>0,01 (0,00; 0,02); IS</b>
ATEZO vs PEMBRO	12/286 (4,2%)	9/790 (1,1%)	1,14 (0,06; 20,48); NS	<b>0,03 (0,00; 0,05); IS</b>

Obliczone w wyniku porównania pośredniego ryzyko zapalenia wątroby w stopniu nasilenia 3 lub więcej nie różniło się istotnie między analizowanymi grupami, RR = 1,14 (95% CI: 0,06; 20,48). Dodatkowo, przeprowadzone obliczenia podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 37. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa – AEs związane z układem odpornościowym: zapalenie wątroby; ATEZO vs PEMBRO.



### 6.6.8.2 Zapalenie płuc

Informacje odnośnie ryzyka pojawienia się zapalenia płuc w co najmniej 3 stopniu nasilenia u pacjentów otrzymujących atezolizumab, pembrolizumab, lub chemioterapię w ramach prowadzonych badań klinicznych podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 72. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa – AEs związane z układem odpornościowym w stopniu nasilenia  $\geq 3$ : zapalenie płuc; ATEZO vs PEMBRO.

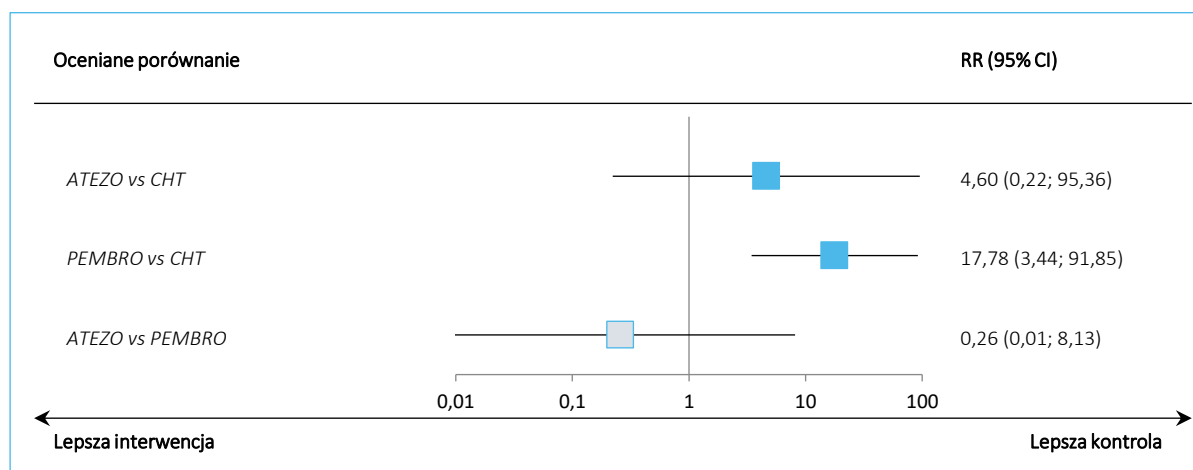
Badanie	n/N (%) grupa interwencji	n/N (%) grupa interwencji	RR (95% CI) interwencja vs kontrola	RD (95% CI) interwencja vs kontrola
<b>ATEZO vs CHT (populacja oceny bezpieczeństwa)</b>				
<i>IMpower110</i>	2/286 (0,7%)	0/263 (0,0%)	4,60 (0,22; 95,36) p = 0,3239	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,2519
<b>PEMBRO vs CHT (populacja oceny bezpieczeństwa)</b>				
<i>KEYNOTE 024</i>	5/154 (3,2%)	1/150 (0,7%)	4,87 (0,58; 41,20) p = 0,1462	0,03 (-0,01; 0,06) p = 0,1014
<i>KEYNOTE 042</i>	22/636 (3,5%)	0/615 (0,0%)	<b>43,52 (2,65; 715,79)</b> p = 0,0083	<b>0,03 (0,02; 0,05)</b> p < 0,0001 NNH = 29 (21; 50)
wynik metaanalizy, model fixed (heterogeniczność: p = 0,1790)	27/790 (3,4%)	1/765 (0,1%)	<b>17,78 (3,44; 91,85)</b> p = 0,0006	<b>0,03 (0,02; 0,05)</b> p < 0,0001 NNH = 31 (22; 51)
<b>Wyniki porównania pośredniego</b>				
ATEZO vs CHT	2/286 (0,7%)	0/263 (0,0%)	4,60 (0,22; 95,36); NS	0,01 (0,00; 0,02); NS
PEMBRO vs CHT	27/790 (3,4%)	1/765 (0,1%)	<b>17,78 (3,44; 91,85); IS</b>	<b>0,03 (0,02; 0,05); IS</b>
ATEZO vs PEMBRO	2/286 (0,7%)	27/790 (3,4%)	0,26 (0,01; 8,13); NS	-0,03 (-0,04; -0,01); IS

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim nie stwierdzono, by ryzyko wystąpienia zapalenia płuc w stopniu nasilenia 3 lub wyższym różniło się istotnie wśród pacjentów otrzymujących atezolizumab lub pembrolizumab: RR = 0,26 (95% CI: 0,01; 8,13). Uzyskane wyniki podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 38. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa – AEs związane z układem odpornościowym w stopniu nasilenia  $\geq 3$ : zapalenie płuc; ATEZO vs PEMBRO.



### 6.6.8.3 Zapalenie jelita grubego

W poniższej tabeli zaprezentowano wyniki ocenianych badań w zakresie oceny ryzyka wystąpienia zapalenia jelita grubego podczas terapii ocenianymi schematami leczenia. Zamieszczono w niej również wyniki obliczeń porównania pośredniego atezolizumabu z pembrolizumabem.

Tabela 73. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa – AEs związane z układem odpornościowym w stopniu nasilenia  $\geq 3$ : zapalenie jelita grubego; ATEZO vs PEMBRO.

Badanie	n/N (%) grupa interwencji	n/N (%) grupa interwencji	RR (95% CI) interwencja vs kontrola	RD (95% CI) interwencja vs kontrola
<b>ATEZO vs CHT (populacja oceny bezpieczeństwa)</b>				
<i>IMpower110</i>	2/286 (0,7%)	0/263 (0,0%)	4,60 (0,22; 95,36) p = 0,3239	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,2519
<b>PEMBRO vs CHT (populacja oceny bezpieczeństwa)</b>				
<i>KEYNOTE 024</i>	3/154 (1,9%)	0/150 (0,0%)	6,82 (0,36; 130,90) p = 0,2029	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,1285
<i>KEYNOTE 042</i>	4/636 (0,6%)	1/615 (0,2%)	3,87 (0,43; 34,51) p = 0,2257	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,1866
wynik metaanalizy, model fixed (heterogeniczność: p = 0,7615)	7/790 (0,9%)	1/765 (0,1%)	4,85 (0,84; 27,88) p = 0,0769	<b>0,01 (0,00; 0,02)</b> <b>p = 0,0466</b>
<b>Wyniki porównania pośredniego</b>				

TECENTRIQ® (atezolizumab)

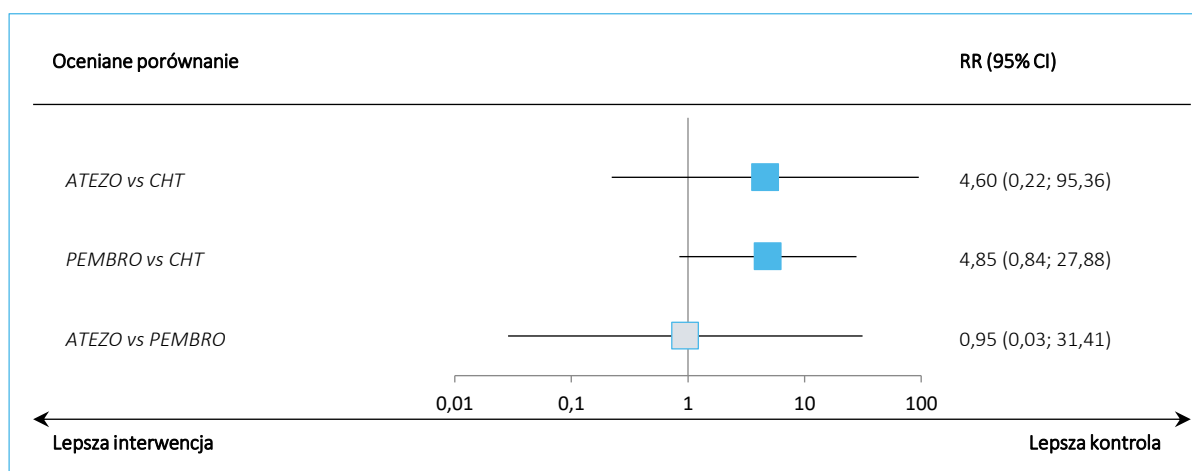
w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozszanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1



Badanie	n/N (%) grupa interwencji	n/N (%) grupa interwencji	RR (95% CI) interwencja vs kontrola	RD (95% CI) interwencja vs kontrola
ATEZO vs CHT	2/286 (0,7%)	0/263 (0,0%)	4,60 (0,22; 95,36); NS	2/286 (0,7%)
PEMBRO vs CHT	7/790 (0,9%)	1/765 (0,1%)	4,85 (0,84; 27,88); NS	7/790 (0,9%)
ATEZO vs PEMBRO	2/286 (0,7%)	7/790 (0,9%)	0,95 (0,03; 31,41); NS	2/286 (0,7%)

W ramach przeprowadzonego porównania pośredniego nie stwierdzono znamiennej różnicy pomiędzy atezolizumabem oraz pembrolizumabem w ryzyku pojawienia się zapalenia jelita grubego w stopniu nasilenia 3 lub większym: RR = 0,95 (95% CI: 0,03; 31,41). Wyniki porównania pośredniego podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 39. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa – AEs związane z układem odpornościowym w stopniu nasilenia  $\geq 3$ : zapalenie jelita grubego; ATEZO vs PEMBRO.



#### 6.6.8.4 Wysypka/reakcje skórne

W tabeli poniżej podsumowano dostępne informacje odnośnie ryzyka pojawienia się wysypki/reakcji skórnych podczas terapii atezolizumabem, pembrolizumabem lub standardową chemioterapią w analizowanych badaniach, a także wyniki obliczeń porównania pośredniego ocenianych leków.

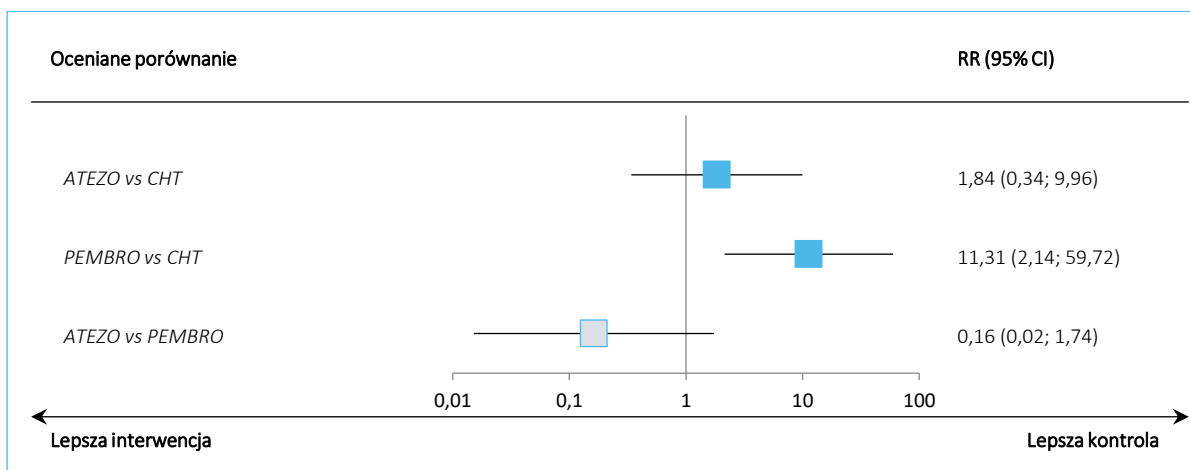
Tabela 74. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa – AEs związane z układem odpornościowym w stopniu nasilenia  $\geq 3$ : wysypka/reakcje skórne; ATEZO vs PEMBRO.

Badanie	n/N (%) grupa interwencji	n/N (%) grupa interwencji	RR (95% CI) interwencja vs kontrola	RD (95% CI) interwencja vs kontrola
<b>ATEZO vs CHT (populacja oceny bezpieczeństwa)</b>				
<i>IMpower110</i>	4/286 (1,4%)	2/263 (0,8%)	1,84 (0,34; 9,96) p = 0,4796	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4668

Badanie	n/N (%) grupa interwencji	n/N (%) grupa interwencji	RR (95% CI) interwencja vs kontrola	RD (95% CI) interwencja vs kontrola
<b>PEMBRO vs CHT (populacja oceny bezpieczeństwa)</b>				
KEYNOTE 024	6/154 (3,9%)	0/150 (0,0%)	12,66 (0,72; 222,85) p = 0,0827	<b>0,04 (0,01; 0,07)</b> p = <b>0,0201</b>
KEYNOTE 042	11/636 (1,7%)	1/615 (0,2%)	<b>10,64 (1,38; 82,14)</b> p = <b>0,0234</b>	<b>0,02 (0,01; 0,03)</b> p = <b>0,0038</b> NNH = 64 (39; 199)
wynik metaanalizy, model fixed (heterogeniczność: p = 0,9226)	17/790 (2,2%)	1/765 (0,1%)	<b>11,31 (2,14; 59,72)</b> p = <b>0,0043</b>	<b>0,02 (0,01; 0,03)</b> p = <b>0,0002</b> NNH = 50 (33; 106)
<b>Wyniki porównania pośredniego</b>				
ATEZO vs CHT	4/286 (1,4%)	2/263 (0,8%)	1,84 (0,34; 9,96); NS	0,01 (-0,01; 0,02); NS
PEMBRO vs CHT	17/790 (2,2%)	1/765 (0,1%)	<b>11,31 (2,14; 59,72); IS</b>	<b>0,02 (0,01; 0,03); IS</b>
ATEZO vs PEMBRO	4/286 (1,4%)	17/790 (2,2%)	0,16 (0,02; 1,74); NS	-0,01 (-0,03; 0,01); NS

Liczbowo obserwowano zmniejszenie ryzyka pojawienia się wysypki lub ogólnie reakcji skórnych podczas terapii atezolizumabem, w porównaniu do pembrolizumabu, ale wynik nie był znamieny statystycznie: RR = 0,16 (95% CI: 0,02; 1,74). Obliczenia prowadzone w ramach porównania pośredniego podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 40. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa – AEs związane z układem odpornościowym w stopniu nasilenia  $\geq 3$ : wysypka/reakcje skórne; ATEZO vs PEMBRO.



## 7 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Informacje przedstawione poniżej pochodzą z Charakterystyki Produktu Leczniczego Tecentriq (ChPL *Tecentriq 2021*).

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania atezolizumabu w monoterapii określono w oparciu o zbiorcze dane pochodzące od 3854 pacjentów z licznymi rodzajami guzów. Do najczęstszych działań niepożądanych (> 10%) należało uczucie zmęczenia (33,1%), zmniejszony apetyt (23,5%), nudności (21,8%), gorączka (19,7%), wysypka (19,7%), kaszel (19,3%), biegunka (19,3%), duszność (18,7%), bóle mięśniowo-szkieletowe (14,3%), ból pleców (14,0%), osłabienie (13,9%), wymioty (13,6%), świąd (13,5%), bóle stawów (13,1%), zakażenia układu moczowego (12,4%) i ból głowy (10,9%).

Bezpieczeństwo stosowania atezolizumabu podawanego w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi było oceniane u 4371 pacjentów z wieloma typami guzów. Do najczęstszych działań niepożądanych ( $\geq 20\%$ ) należały: niedokrwistość (36,8%), neutropenia (35,8%), nudności (34,4%), uczucie zmęczenia (33,0%), małopłytkowość (27,7%), biegunka (27,1%), wysypka (27,0%), łysienie (26,4%), zaparcie (25,7%), zmniejszony apetyt (25,0%), neuropatia obwodowa (23,0%).

### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały przedstawione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania w poniższej tabeli 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 75. Podsumowanie działań niepożądanych występujących u pacjentów leczonych atezolizumabem, ChPL Tecentriq 2021.

Standardowa klasyfikacja układów i narządów MeDRA	Atezolizumab w monoterapii		Atezolizumab w leczeniu skojarzonym	
	Zdarzenia niepożądane	Częstość występowania na pacjenta	Zdarzenia niepożądane	Częstość występowania na pacjenta
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie układu moczowego <sup>1</sup>	Bardzo często	Zakażenie płuc <sup>2</sup>	Bardzo często
	–	–	Posocznica <sup>3</sup>	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	–	–	Niedokrwistość, małopłytkowość <sup>4</sup> , neutropenia <sup>5</sup> , leukopenia <sup>6</sup>	Bardzo często
	Małopłytkowość <sup>4</sup>	Często	Limfopenia <sup>7</sup>	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja związana z wlewem <sup>8</sup>	Często	Reakcja związana z wlewem <sup>8</sup>	Często
Zaburzenia endokrynologiczne	–	–	Niedoczynność tarczycy <sup>9</sup>	Bardzo często
	Niedoczynność tarczycy <sup>9</sup> , nadczynność tarczycy <sup>10</sup>	Często	Nadczynność tarczycy <sup>10</sup>	Często
	Cukrzyca <sup>11</sup> , niedoczynność nadnerczy <sup>12</sup>	Niezbyt często	–	–
	Zapalenie przysadki mózgowej <sup>13</sup>	Rzadko	–	–
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszony apetyt	Bardzo często	Zmniejszony apetyt	Bardzo często
	Hipokalemia <sup>14</sup> , hiponatremia <sup>15</sup> , hiperglikemia	Często	Hipokalemia <sup>14</sup> , hiponatremia <sup>15</sup> , hipomagnezemia <sup>16</sup>	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często	Neuropatia obwodowa <sup>17</sup> , ból głowy	Bardzo często
	–	–	Omdlenie, zawroty głowy	Często
	Zespół Guillaina-Barrégo <sup>18</sup> , zapalenie opon i mózgu <sup>19</sup>	Niezbyt często	–	–
	Zespół miasteniczny <sup>20</sup>	Rzadko	–	–
Zaburzenia oka	Zapalenie błony naczyniowej oka	Rzadko	–	–
Zaburzenia serca	Zapalenie mięśnia sercowego <sup>21</sup>	Rzadko	–	–
Zaburzenia naczyniowe	–	–	Nadciśnienie <sup>22</sup>	Bardzo często
	Hipotensja	Często	–	–
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel, duszność	Bardzo często	Duszność, kaszel	Bardzo często
	Zapalenie płuc <sup>23</sup> , niedotlenienie narządów i tkanek <sup>24</sup> , przekrwienie	Często	Dysfonia	Często

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Standardowa klasyfikacja układów i narządów MeDRA	Atezolizumab w monoterapii		Atezolizumab w leczeniu skojarzonym	
	Zdarzenia niepożądane	Częstość występowania na pacjenta	Zdarzenia niepożądane	Częstość występowania na pacjenta
	błony śluzowej nosa, zapalenie nosogardła			
Zaburzenie żołądka i jelit	Nudności, wymioty, biegunka <sup>25</sup>	Bardzo często	Nudności, biegunka <sup>25</sup> , zaparcie, wymioty	Bardzo często
	Ból brzucha, zapalenie jelita grubego <sup>26</sup> , dysfagia, ból jamy ustnej i gardła <sup>27</sup>	Często	Zapalenie jamy ustnej, zaburzenia smaku	Często
	Zapalenie trzustki <sup>28</sup>	Niezbyt często	–	–
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Wzrost aktywność AspAT, wzrost aktywności AlAT, zapalenie wątroby <sup>29</sup>	Często	Zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka <sup>30</sup> , świąd	Bardzo często	Wysypka <sup>30</sup> , świąd, łysienie <sup>31</sup>	Bardzo często
	Suchość skóry	Często	–	–
	Łuszczyca, ciężkie niepożądane reakcje skórne <sup>31</sup>	Niezbyt często	Łuszczyca, ciężkie niepożądane reakcje skórne <sup>32</sup>	Niezbyt często
	Pemfigoid	Rzadko	Pemfigoid	Rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów, ból pleców, bóle mięśniowo-szkieletowe <sup>33</sup>	Bardzo często	Ból stawów, bóle mięśniowo-szkieletowe <sup>33</sup> , ból pleców	-
	Zapalenie mięśni <sup>34</sup>	Niezbyt często	-	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi <sup>35</sup>	Często	Białkomocz <sup>36</sup> , zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Często
	Zapalenie nerek <sup>37</sup>	Niezbyt często	-	-
	Niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego <sup>38</sup>	Częstość nieznaną	-	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka, uczucie zmęczenia, osłabienie	Bardzo często	Gorączka, uczucie zmęczenia, osłabienie, obrzęki obwodowe	–
	Choroba grypopodobna, dreszcze	Często	–	–
Badania diagnostyczne	–	–	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi	Często

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

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

- 3 W tym zgłoszenia przypadków posocznicy, wstrząsu septycznego, posocznicy moczopochodnej, posocznicy z neutropenią, posocznicy płucnej, posocznicy bakteryjnej, posocznicy wywołanej przez bakterie z rodzaju *Klebsiella*, posocznicy jamy brzusznej, posocznicy wywołanej przez: grzyby z rodzaju *Candida*, bakterie z rodzaju *Escherichia*, bakterie z rodzaju *Pseudomonas*, bakterie z rodzaju gronkowców;
- 4 W tym zgłoszenia przypadków małopłytkowości, zmniejszonej liczby płytek krwi;
- 5 W tym zgłoszenia przypadków neutropenii, zmniejszenia liczby neutrofilii, gorączki neutropenicznej;
- 6 W tym zgłoszenia przypadków zmniejszenia liczby białych krwinek, leukopenii;
- 7 W tym zgłoszenia przypadków limfopenii, zmniejszenia liczby limfocytów;
- 8 W tym zgłoszenia przypadków reakcji związanej z wlewem, zespołu uwalniania cytokin, nadwrażliwości, anafilaksji;
- 9 W tym zgłoszenia przypadków autoimmunologicznej niedoczynności tarczycy, autoimmunologicznego zapalenia tarczycy, nieprawidłowego stężenia tyreotropiny we krwi, zmniejszenia stężenia tyreotropiny we krwi, wzrostu stężenia tyreotropiny we krwi, zespołu niskiej fT3 i fT4 (z ang. *euthyroid sick syndrome*), wola, niedoczynności tarczycy, niedoczynności tarczycy o podłożu immunologicznym, obrzęku śluzowatego, śpiączki w przebiegu obrzęku śluzowatego, choroby tarczycy, nieprawidłowych wyników badań czynności tarczycy, zapalenia tarczycy, ostrego zapalenia tarczycy, zmniejszenia stężenia tyroksyny, zmniejszenia stężenia wolnej tyroksyny, wzrostu stężenia wolnej tyroksyny, wzrostu stężenia tyroksyny, zmniejszenia stężenia trijodotyroniny, nieprawidłowego stężenia wolnej trijodotyroniny, zmniejszenia stężenia wolnej trijodotyroniny, wzrostu stężenia wolnej trijodotyroniny, bezobjawowego zapalenia tarczycy, przewlekłego zapalenia tarczycy;
- 10 W tym zgłoszenia przypadków nadczynności tarczycy, choroby Basedowa, oftalmopatii endokrynej, wytrzeszczu;
- 11 W tym zgłoszenia cukrzycy, cukrzycy typu 1, cukrzycowej kwasicy ketonowej, kwasicy ketonowej;
- 12 W tym zgłoszenia niedoczynności nadnerczy, niedoboru glukokortykoidów, pierwotnej niedoczynności nadnerczy;
- 13 W tym zgłoszenia zapalenia przysadki mózgowej, zaburzenia regulacji termicznej;
- 14 W tym zgłoszenia przypadków hipokaliemii, zmniejszenia stężenia potasu we krwi;
- 15 W tym zgłoszenia przypadków hiponatremii, zmniejszenia stężenia sodu we krwi;
- 16 W tym zgłoszenia przypadków hipomagnezemu, zmniejszenia stężenia magnezu we krwi;
- 17 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;
- 18 W tym zgłoszenia zespołu Guillaina-Barrégo, polineuropatii demielinizacyjnej;
- 19 W tym przypadki zapalenia mózgu, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, światłowstrętu;
- 20 W tym przypadki miastenii (ang. *myasthenia gravis*);
- 21 W tym zgłoszenia zapalenia mięśnia sercowego o podłożu autoimmunologicznym;
- 22 W tym zgłoszenia przypadków nadciśnienia, zwiększonego ciśnienia krwi, przełomu nadciśnieniowego, zwiększonego ciśnienia skurczowego krwi, nadciśnienia rozkurczowego, niedostatecznie kontrolowanego ciśnienia krwi, retinopatii nadciśnieniowej, nefropatii nadciśnieniowej, nadciśnienia pierwotnego;
- 23 W tym zgłoszenia zapalenia płuc, nacieków w płucach, zapalenia oskrzelików, zapalenia płuc o podłożu immunologicznym, choroby śródmiąższowej płuc, zągęszczenia o typie matowej szyby, toksyczności płucnej, popromiennego zapalenia płuc;
- 24 W tym zgłoszenia przypadków niedotlenienia narządów i tkanek, zmniejszonej saturacji tlenem, zmniejszenia ciśnienia parcjalnego tlenu
- 25 W tym zgłoszenia przypadków biegunki, konieczności nagłych wypróżnień, biegunki z krwią, przyspieszonej motoryki przewodu pokarmowego;
- 26 W tym zgłoszenia zapalenia jelita grubego, autoimmunologicznego zapalenia jelita grubego, niedokrwiennego zapalenia jelita grubego, mikroskopowego zapalenia jelita grubego, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, zapalenia jelit o podłożu immunologicznym;
- 27 W tym zgłoszenia przypadków bólu jamy ustnej i gardła, uczucia dyskomfortu jamy ustnej i gardła, podrażnienia gardła
- 28 W tym zgłoszenia autoimmunologicznego zapalenia trzustki, zapalenia trzustki, ostrego zapalenia trzustki, zwiększenia aktywności lipazy, zwiększenia aktywności amylazy;
- 29 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;
- 30 W tym zgłoszenia przypadków trądziku, trądziku krostkowego, pęcherzy, pęcherzy wypełnionych krwią, zapalenia skóry, trądzikopodobnego zapalenia skóry, alergicznego zapalenia skóry, złuszczonego zapalenia skóry, wysypki polekowej, wyprysku, zakażonego wyprysku, rumienia, rumienia powiek, wysypki powiek, utrwalonej wysypki, zapalenia mieszków włosowych, czyraków, zapalenia skóry dłoni, pęcherzy wargowych, pęcherzy jamy ustnej wypełnionych krwią, zespołu erytrodyzesteji dłoniowo-podeszwowej, wysypki, wysypki rumieniowej, wysypki okołomieszkowej, wysypki uogólnionej, wysypki plamkowej, wysypki plamkowo-grudkowej, wysypki grudkowej, wysypki grudkowo-krostkowej, wysypki ze świądem, wysypki krostkowej, wysypki pęcherzowej, zapalenia skóry moszny, łojotokowego zapalenia skóry, złuszczenia się skóry, toksyczności skórnej, owrzodzeń skóry;
- 31 W tym zgłoszenia przypadków łysienia, wypadania brwi lub rzęs, łysienia plackowatego, łysienia całkowitego, skąpego owłosienia;
- 32 W tym zgłoszenia pęcherzowego zapalenia skóry, wysypki złuszczonej, rumienia wielopostaciowego, uogólnionego złuszczonego zapalenia skóry, toksycznych zmian skórnych, zespołu Stevensa-Johnsona, reakcji na lek przebiegających z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi, toksycznej nekrolizy naskórka, zapalenia naczyń skórnych;
- 33 W tym zgłoszenia bólów mięśniowo-szkieletowych, bólów mięśni, bólu kości;
- 34 W tym zgłoszenia przypadków zapalenia mięśni, rhabdomyolizy, polimialgii reumatycznej, zapalenia skórno-mięśniowego, ropnia mięśni, obecności mioglobiny w moczu;
- 35 W tym zgłoszenia przypadków zwiększenia stężenia kreatyniny we krwi, hiperkreatyninemii;
- 36 W tym zgłoszenia przypadków białkomoczu, obecności białka w moczu, hemoglobinurii, nieprawidłowości w badaniach moczu, zespołu nerczycowego, albuminurii;
- 37 W tym zgłoszenia przypadków zapalenia nerek o podłożu autoimmunologicznym, zapalenia nerek, zapalenia nerek w przebiegu płamicy Schönleina-Henocha, glomerulopatii paranowotworowej, cewkowo-śródmiąższowego zapalenia nerek;
- 38 W tym zgłoszenia niezakaźnego zapalenia pęcherza moczowego i zapalenia pęcherza moczowego o podłożu immunologicznym.

### Opis wybranych działań niepożądanych:

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

#### Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym:

Zapalenie płuc występowało u 2,9% (111/3854) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Odnotowano jeden przypadek zgonu na 111 pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 4,0 miesiąca (zakres: 3 dni do 29,8 miesiąca). Mediana czasu trwania wyniosła 1,6 miesiąca (zakres: 1 dzień do 21,7+ miesiące; + oznacza wartość odciętą). Zapalenie płuc było przyczyną przerwania leczenia atezolizumabem u 18 (0,5%) pacjentów. Zapalenie płuc wymagające podania kortykosteroidów wystąpiło u 1,7% (64/3854) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

#### Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym:

Zapalenie wątroby wystąpiło u 1,8% (68/3854) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Dwóch z 68 pacjentów zmarło. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 1,5 miesiąca (zakres: 7 dni do 18,8 miesiąca). Mediana czasu trwania zdarzenia wyniosła 2,1 miesiąca (zakres: 1 dzień do 22,0+ miesiące; + oznacza wartość odciętą). Zapalenie wątroby prowadziło do przerwania leczenia atezolizumabem u 10 (0,3%) pacjentów. Zapalenie wątroby wymagające podania kortykosteroidów wystąpiło u 0,5% (19/3854) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

#### Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym:

Zapalenie jelita grubego wystąpiło u 1,2% (46/3854) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 4,8 miesiąca (zakres: 15 dni do 17,2 miesiąca). Mediana czasu trwania zdarzenia wyniosła 1,2 miesiąca (zakres: 4 dni do 35,9+ miesiące; + oznacza wartość odciętą). Zapalenie jelita grubego było przyczyną przerwania leczenia atezolizumabem u 15 (0,4%) pacjentów. Zapalenie jelita grubego wymagające podania kortykosteroidów wystąpiło u 0,5% (21/3854) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Choroby endokrynologiczne o podłożu immunologicznym:

*Zaburzenia tarczycy:*

Niedoczynność tarczycy wystąpiła u 6,3% (244/3854) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 4,6 miesiąca (zakres 1 dzień do 34,5 miesiąca). Nadczynność tarczycy wystąpiła u 1,6% (61/3854) pacjentów leczonych atezolizumabem w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 2,4 miesiąca (zakres: 21 dni do 24,3 miesiąca).

*Niedoczynność nadnerczy:*

Niedoczynność nadnerczy wystąpiła u 0,4% (15/3854) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 5,9 miesiąca (zakres: 1 dzień do 21,4 miesiący). Mediana czasu trwania zdarzenia wyniosła 16,8 miesiąca (zakres: 2 dni do 35,4+ miesiąca + oznacza wartość odciętą). Niedoczynność nadnerczy była przyczyną zakończenia leczenia atezolizumabem u 2 (< 0,1%) pacjentów. Niedoczynność nadnerczy wymagająca zastosowania kortykosteroidów wystąpiła u 0,3% (12/3854) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

*Zapalenie przysadki mózgowej:*

Zapalenie przysadki mózgowej wystąpiło u < 0,1% (3/3854) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia tego zdarzenia wyniosła 5,3 miesiąca (zakres: 23 dni do 13,7 miesiąca). Dwóch (< 0,1%) pacjentów wymagało zastosowania kortykosteroidów, a leczenie atezolizumabem zakończono u 1 (< 0,1%) pacjenta.

Zapalenie przysadki mózgowej wystąpiło u 0,8% (3/393) pacjentów otrzymujących atezolizumab z be-wacyzumabem, 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 nabpaklitakselem i karboplatyną. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 5,2 miesiąca (zakres: 5,1 do 5,3 miesiąca). Obaj pacjenci wymagali zastosowania kortykosteroidów.



*Cukrzyca:*

Cukrzyca wystąpiła u 0,4% (16/3854) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 5,3 miesiąca (zakres: 4 dni do 29,0 miesiąca). Cukrzyca była przyczyną przerwania leczenia atezolizumabem u < 0,1% (3/3854) pacjentów.

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

*Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu o podłożu immunologicznym:*

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu wystąpiło u 0,4% (14/3854) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 16 dni (zakres: 1 dzień do 12,5 miesiąca). Mediana czasu trwania zdarzenia wyniosła 22 dni (zakres: 6 dni do 14,5+ miesiąca; + oznacza wartość odciętą).

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu wymagające zastosowania kortykosteroidów wystąpiło u 0,2% (6/3854) pacjentów otrzymujących atezolizumab i czterej pacjenci (0,1%) zakończyli leczenie atezolizumabem.

*Neuropatie o podłożu immunologicznym:*

Zespół Guillaina-Barrégo i polineuropatia demielinizacyjna wystąpiły u 0,1% (5/3854) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń wyniosła 7,0 miesięcy (zakres: 17 dni do 8,1 miesiąca). Mediana czasu trwania zdarzeń wyniosła 8,0 miesięcy (zakres 19 dni do 8,3+ miesiąca; + oznacza wartość odciętą). Zespół Guillaina-Barrégo doprowadził do zakończenia leczenia atezolizumabem u 1 pacjenta (< 0,1%). Zespół Guillaina-Barrégo wymagający zastosowania kortykosteroidów wystąpił u < 0,1% (2/3854) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

*Zespół miasteniczny:*

*Myasthenia gravis* wystąpiła u < 0,1% (1/3854) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Czas do początku zdarzenia wyniósł 1,2 miesiąca.

Zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym:

Zapalenie trzustki, w tym wzrost aktywności amylazy i wzrost aktywności lipazy, wystąpiło u 0,8% (30/3854) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 5,0 miesiąca (zakres: 1 dzień do 24,8 miesiąca). Mediana czasu trwania zdarzenia wyniosła 24 dni (zakres: 3 dni do 22,4+ miesięcy; + oznacza wartość odciętą). Zapalenie trzustki było przyczyną zakończenia leczenia atezolizumabem u 3 (< 0,1%) pacjentów. Zapalenie trzustki wymagające zastosowania kortykosteroidów wystąpiło u 0,1% (5/3854) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Zespół miasteniczny:

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

Zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym:

Zapalenie trzustki, w tym wzrost aktywności amylazy i wzrost aktywności lipazy, wystąpiło u 0,8% (30/3854) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 5,0 miesiąca (zakres: 1 dzień do 24,8 miesiąca). Mediana czasu trwania zdarzenia wyniosła 24 dni (zakres: 3 dni do 22,4+ miesięcy; + oznacza wartość odciętą). Zapalenie trzustki było przyczyną zakończenia leczenia atezolizumabem u 3 (<0,1%) pacjentów. Zapalenie trzustki wymagające zastosowania kortykosteroidów wystąpiło u 0,1% (5/3854) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym:

Zapalenie mięśnia sercowego stwierdzono u < 0,1% (1/3854) pacjentów, którzy otrzymywali atezolizumab w monoterapii. Czas do wystąpienia zdarzenia wyniósł 4,9 miesięcy. Czas trwania wyniósł 14 dni. Zapalenie mięśnia sercowego było przyczyną zakończenia leczenia atezolizumabem u 1 (< 0,1%) pacjenta.

Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym:

Zapalenie nerek stwierdzono u 0,2% (9/3854) pacjentów, którzy otrzymali atezolizumab. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 5,1 miesiąca (zakres: 2 dni do 17,5 miesiąca). Zapalenie nerek było

przyczyną zakończenia leczenia atezolizumabem u 4 (0,1%) pacjentów. Trzech (< 0,1%) pacjentów wymagało podawania kortykosteroidów.

Zapalenie mięśni o podłożu immunologicznym:

Zapalenie mięśni stwierdzono u 0,4% (16/3854) pacjentów, którzy otrzymywali atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 3,3 miesiąca (zakres: 12 dni do 11,0 miesięcy). Mediana czasu trwania zdarzenia wyniosła 4,4 miesiąca (zakres 2 dni do 22,6+ miesiąca; + oznacza wartość odciętą). Zapalenie mięśni było przyczyną zakończenia leczenia atezolizumabem u 1 (< 0,1%) pacjenta. Siedmioro (0,2%) pacjentów wymagało podawania kortykosteroidów.

Ciężkie niepożądane reakcje skórne o podłożu immunologicznym:

Ciężkie niepożądane reakcje skórne (SCARs) wystąpiły u 0,7% (26/3854) pacjentów, którzy otrzymywali atezolizumab w monoterapii. Spośród 26 pacjentów, u jednego wystąpiło zdarzenie ze skutkiem śmiertelnym. Mediana czasu do wystąpienia objawów wynosiła 5,9 miesiąca (zakres 4 dni do 15,5 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 2,3 miesiąca (zakres 1 dzień do 22,1+ miesięcy; + oznacza wartość odciętą). SCARs doprowadziły do przerwania stosowania atezolizumabu u 3 (< 0,1%) pacjentów. SCARs wymagające użycia systemowych kortykosteroidów wystąpiły u 0,2% (8/3854) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Stosowanie atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatyną:

W badaniu oceniającym leczenie pierwszego rzutu NDRP (*IMpower150*) zaobserwowano ogólną większą częstość zdarzeń niepożądanych podczas stosowania schematu czterolekowego obejmującego atezolizumab, bewacyzumab, paklitaksel i karboplatynę w porównaniu ze schematem obejmującym atezolizumab, paklitaksel i karboplatynę, 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 karboplatyną. Innymi zdarzeniami niepożąda-

nyymi o znaczeniu klinicznym, jakie występowały częściej podczas stosowania atezolizumabu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatyną, było krwawienie z nosa, krwiotłucie i zdarzenia naczyniowo-mózgowe, włącznie ze zdarzeniami zakończonymi zgonem.

#### Immunogenność:

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

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

#### Dzieci i młodzież:

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

#### Pacjenci w podeszłym wieku:

Nie obserwowano ogólnych różnic dotyczących bezpieczeństwa stosowania pomiędzy pacjentami w wieku ≥ 65 lat a młodszymi pacjentami otrzymującymi atezolizumab w monoterapii. W badaniu

*IMpower150* wiek  $\geq 65$  lat wiązał się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych u pacjentów otrzymujących atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem, karboplatiną i paklitakselem.

W badaniach *IMpower150*, *IMpower133* oraz *IMpower110* dane dotyczące pacjentów w wieku  $\geq 75$  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 produktu leczniczego Tecentriq® (atezolizumab), przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*). Ponadto, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs, z ang. *suspected adverse drug reactions*) – *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance) prowadzonej przez EMA, *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS) oraz *VigiAccess™* prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center.

Na stronie internetowej polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych odnaleziono komunikat skierowane do fachowych pracowników ochrony zdrowia, dotyczący ryzyka wystąpienia ciężkich niepożądanych reakcji skórnych (SCARs, z ang. *Severe Cutaneous Adverse Reactions* (URPL 2021)). W komunikacie wskazano, że firma F. Hoffmann-La Roche wraz z EMA i URPL przekazuje informacje, że u pacjentów leczonych produktem leczniczym Tecentriq® (atezolizumab) zgłoszono ciężkie niepożądane reakcje skórne (SCARs), w tym przypadki zespołu Stevensa-Johnsona (SJS, z ang. *Stevens-Johnson syndrome*) oraz toksycznej nekrolizy naskórka (TEN, z ang. *toxic epidermal necrolysis*). Pacjentów należy monitorować pod kątem podejrzewanych SCARs oraz wykluczyć inne przyczyny. W przypadku podejrzenia SCAR należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq® i skierować pacjenta do specjalisty w celu diagnostyki i leczenia. W potwierdzonym przypadku SJS lub TEN oraz jakiegokolwiek wysypki lub SCAR 4. stopnia nasilenia należy na stałe odstawić leczenie produktem leczniczym Tecentriq®. Należy zachować ostrożność w przypadku rozważania użycia produktu leczniczego Tecentriq® u pacjentów, u których w przeszłości wystąpiło ciężkie lub zagrażające życiu SCAR po zastosowaniu innych immunostymulujących leków przeciwnowotworowych. SCARs to niejednorodna grupa immunologicznie uwarunkowanych wysypek polekowych. Zdarzenia te występują rzadko, ale są potencjalnie śmiertelnie i składają się na nie głównie ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP, z ang. *acute generalised exanthematous pustulosis*), SJS, TEN oraz wysypka polekowa z towarzyszącą eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS, z ang. *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*). SCARs były w przeszłości znane jako będące potencjalnie związane ze stosowaniem atezolizumabu i były nieprzerwanie monitorowane. W oparciu o całość dowodów w ostatniej analizie, SCARs są

obecnie uważane za zidentyfikowane ryzyko dla atezolizumabu. Analiza zbiorcza firmowej bazy danych dotyczących bezpieczeństwa w programie stosowania produktu leczniczego Tecentriq® zidentyfikowała 99 przypadków, z czego 36 przypadków SCARs zostało potwierdzonych badaniami histopatologicznymi lub rozpoznaniem specjalistycznym u pacjentów, którzy otrzymywali produkt leczniczy Tecentriq®. Od 17 maja 2020 r. ekspozycji na produkt poddano około 23 654 pacjentów w badaniach klinicznych i 106 316 pacjentów w warunkach po wprowadzeniu do obrotu. Wskaźnik zapadalności na SCARs, niezależnie od stopnia nasilenia, na podstawie danych zebranych z badań klinicznych z zastosowaniem monoterapii atezolizumabu (N = 3178) i terapii skojarzonej (N = 4371) sponsorowanych przez firmę wynosił odpowiednio 0,7% i 0,6%. Jeden śmiertelny przypadek TEN został zgłoszony u 77-letniej pacjentki, która otrzymała atezolizumab w monoterapii (URPL 2021a).

Na stronie internetowej *European Medicines Agency* (EMA) podano informację, że najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem leku Tecentriq® w monoterapii (które może wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób) są: zmęczenie, zmniejszony apetyt, nudności (mdłości), wymioty, kaszel, trudności w oddychaniu, biegunka, wysypka, gorączka, ból głowy, ból pleców, ból stawów, ból mięśni i kości, osłabienie, świąd i zakażenia dróg moczowych, natomiast najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem leku Tecentriq® w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi (które mogą wystąpić u więcej niż 2 na 10 osób) to neuropatia obwodowa, nudności, niedokrwistość, neutropenia, łysienie, małopłytkowość, wysypka, zmęczenie, zaparcia, zmniejszony apetyt oraz biegunka (EMA 2021). Dodatkowo, 25 marca 2021 r. na stronie EMA opublikowano (odnaleziony również na stronach URPL i opisany powyżej) komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący ryzyka wystąpienia ciężkich niepożądanych reakcji skórnych (EMA 2021a).

W bazie komisji *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) na stronie internetowej EMA odnaleziono informacje dotyczące nowych sygnałów bezpieczeństwa związanych ze stosowaniem atezolizumabu – stwardniającego zapalenia dróg żółciowych oraz zapalenia pęcherza o podłożu immunologicznym (PRAC 2021). Komisja zarekomendowała zmiany w zapisach Charakterystyki Produktu Leczniczego: w sekcji 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania dotyczących dołączenia informacji o możliwości wystąpienia zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym, w tym zapalenia pęcherza o podłożu immunologicznym oraz w sekcji 4.8. Działania niepożądane, gdzie rekomenduje się dołączenie zapalenia pęcherza o podłożu immunologicznym jako zdarzenia niepożądanego

o nieznaną częstość. Ponadto zarekomendowano zmiany w ulotce dla pacjenta tj. dołączenie do wykazu zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często ( $u > 1$  na 10 osób) zakażeń dróg moczowych jako (PRAC 2021a).

Na portalu *Food and Drug Administration* (FDA) odnaleziono informacje dotyczące zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem preparatu Tecentriq®. W dokumencie „*Highlights Of Prescribing Information*” (zaktualizowanym 15 października 2021 r.) w rozdziale „*Adverse Reactions*”, dotyczącym leku Tecentriq wskazano, że do najczęstszych zdarzeń niepożądanych w monoterapii preparatem Tecentriq® (występujących u  $\geq 20\%$  pacjentów) należą: zmęczenie/astenia, nudności, kaszel, duszność i zmniejszenie apetytu. W przypadku terapii skojarzonej produktu Tecentriq® w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca oraz drobnokomórkowego raka płuca do najczęstszych zdarzeń niepożądanych (odnotowanych u  $\geq 20\%$  pacjentów) należą: zmęczenie/astenia, nudności, łysienie, zaparcia, biegunki i zmniejszony apetyt. Z kolei, najczęstsze zdarzenia niepożądane (występujące u  $\geq 20\%$  pacjentów) związane ze stosowaniem preparatu Tecentriq® w skojarzeniu z bewacyzumabem u chorych na raka wątrobowokomórkowego (HCC) to: nadciśnienie, zmęczenie i białkomocz, natomiast w przypadku terapii produktem Tecentriq® w skojarzeniu z kobimetynibem i wemurafenibem u chorych na czerniaka najczęstsze były: wysypka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zmęczenie, hepatotoksyczność, gorączka, nudności, świąd, obrzęk, zapalenie jamy ustnej, niedoczynność tarczycy i reakcja nadwrażliwości na światło (FDA 2021). W przypadku skojarzenia produktu Tecentriq® z innymi lekami przeciwnowotworowymi, stosowanymi w leczeniu drobnokomórkowego oraz nie drobnokomórkowego raka płuca, najczęściej obserwowano zmęczenie, nudności, łysienie, zaparcia, biegunki oraz zmniejszenie łaknienia (FDA 2021). Ogółem, pozostałe sygnały bezpieczeństwa odnalezione na stronie FDA zostały powielone i są one uwzględnione w opisanym powyżej dokumencie „*Highlights Of Prescribing Information*”.

W bazie FDA *Adverse Event Reporting System* (FAERS) (stan na 30 września 2021 r.) dla preparatu Tecentriq odnotowano łącznie 4896 przypadków zdarzeń niepożądanych, w tym 4294 (87,7%) przypadków ciężkich (z ang. *serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 1322 (27,0%) zgonów. Najwięcej zgłoszeń odnotowano w kategoriach (przedstawiono 5 najczęstszych): zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ( $n = 1743$ ; 35,6%), zaburzenia żołądka i jelit ( $n = 743$ ; 15,2%), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ( $n = 665$ ; 13,6%), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ( $n = 617$ ; 12,6%), badania diagnostyczne ( $n = 550$ ; 11,2%) (FDA 2021a).



W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informację na temat 5723 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi po podaniu substancji atezolizumab (dane do 6.11.2021 r.). Do najczęstszych (przedstawiono 5 najczęstszych kategorii) należały: zaburzenia żołądka i jelit (n = 940; 16,4%), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 929; 16,2%), zaburzenia krwi i układu chłonnego (n = 723; 12,6%), badania diagnostyczne (n = 684; 12,0%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 673; 11,8%) (*EudraVigilance 2021*).

W bazie *VigiAccess™*, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre zgromadzono zgłoszenia o działaniach niepożądanych u 9497 chorych stosujących atezolizumab. Najwięcej zgłoszeń odnotowano w kategoriach (przedstawiono 5 najczęstszych): zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 3105; 32,7%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 1651; 17,4%), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 1502; 15,8%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 1267; 13,3%), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (n = 1052; 11,1%) (*VigiAccess 2021*).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 10 listopada 2021 roku.

## 9 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających atezolizumab (Tecentriq®) w monoterapii w dniu 12 listopada 2021 roku przeprowadzono wyszukiwanie w bazach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*. W celu znalezienia aktualnie trwających badań oceniających atezolizumab w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP, wcześniej nieleczonych systemowo wpisano kwerendę (Tecentriq OR atezolizumab) AND (Non-small cell lung cancer OR NSCLC). W bazie *clinicaltrials.gov* uzyskano 168 trafień, natomiast w bazie *clinicaltrialsregister.eu* uzyskano 46 trafień.

Uwzględniono badania, które dotyczyły osób dorosłych tj. powyżej 18 roku życia, w których oceniano atezolizumab w monoterapii stosowany dożylnie w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. Włączano badania w toku lub próby zakończone, ale bez opublikowanych wyników. Z wyszukiwania wykluczono badania I fazy (w tym również te określane w bazie *clinicaltrials.gov* jako wczesne badania I fazy) oraz 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 włączono 11 badań spełniających przedstawione powyżej kryteria, które zostały opisane w niniejszej analizie (w tym 4 badania, które były zduplikowane w obu porównywanych bazach). Podsumowanie odnalezionych rekordów zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 76. Badania w toku oceniające preparat Tecentriq®.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja
NCT05047250	A Phase III, Randomized Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Compared With Platinum Doublet Chemotherapy for PD-L1 Highly Expressed, Chemotherapy-Naïve Patients With Stage IV Non-Squamous or Squamous Non-Small Cell Lung Cancer	<b>Metodyka:</b> wielośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne III fazy, z równoległą grupą kontrolną <b>Cel:</b> Celem badania jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa atezolizumabu w porównaniu do CHT opartej na związkach platyny w skojarzeniu z pemetreksedem (chorzy na raka niepłaskonabłonkowego) lub gemcytabiną (chorzy na raka płaskonabłonkowego) w leczeniu chorych z wysoką ekspresją PD-L1, nieleczonych wcześniej CHT, bez mutacji genu EGFR/ALK w stadium IV	<b>Rozpoczęcie:</b> 30 października 2021 <b>Zakończenie:</b> 30 listopada 2024 (zakończenie zbierania danych dla głównego punktu końcowego 31 marca 2024) <b>Liczba uczestników:</b> 114 <b>Sponsor:</b> Hoffmann-La Roche Badanie w toku, nie rozpoczęto jeszcze rekrutacji (z ang. <i>not yet recruiting</i> )

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja
NCT03178552 EudraCT: 2017-000076-28	A Phase II/III Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Targeted Therapies as Treatments for Patients With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring Actionable Somatic Mutations Detected in Blood (B-FAST: Blood-First Assay Screening Trial)	<b>Metodyka:</b> wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne II/III fazy, z równoległą grupą kontrolną <b>Cel:</b> Celem badania jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii celowanych, w tym atezolizumabu w monoterapii w leczeniu chorych na NDRP w stadium IIIB/IV, niepoddawanych wcześniej leczeniu systemowemu	<b>Rozpoczęcie:</b> 22 wrzesień 2017 <b>Zakończenie:</b> 27 kwiecień 2024 (zakończenie zbierania danych dla głównego punktu końcowego 27 kwiecień 2024) <b>Liczba uczestników:</b> 700 <b>Sponsor:</b> Hoffmann-La Roche  Badanie w toku, aktualnie rekrutuje pacjentów
NCT03782207	A Non-Interventional, Multicenter, Multiple Cohort Study Investigating the Outcomes and Safety of Atezolizumab Under Real-World Conditions in Patients Treated in Routine Clinical Practice	<b>Metodyka:</b> wieloośrodkowe, obserwacyjne, retrospektywne badanie kohortowe <b>Cel:</b> Celem badania jest ocena długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa atezolizumabu stosowanego w rzeczywistej praktyce klinicznej; w badaniu zaplanowano kohortę chorych na przerzutowego NDRP z wysoką ekspresją PD-L1, wcześniej nieleczonych, w której stosuje się atezolizumab w monoterapii	<b>Rozpoczęcie:</b> 7 luty 2019 <b>Zakończenie:</b> 19 grudzień 2026 (zakończenie zbierania danych dla głównego punktu końcowego 19 grudzień 2026) <b>Liczba uczestników:</b> 3400 <b>Sponsor:</b> Hoffmann-La Roche  Badanie w toku, aktualnie rekrutuje pacjentów
NCT03645330	Prospective Multicenter Observational Study of Atezolizumab in Patients With Unresectable, Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer: (J-TAIL)	<b>Metodyka:</b> wieloośrodkowe, obserwacyjne, prospektywne badanie kohortowe <b>Cel:</b> Celem badania jest ocena długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa atezolizumabu w monoterapii stosowanego zgodnie z ChPL u chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP, w rzeczywistej praktyce klinicznej	<b>Rozpoczęcie:</b> 15 sierpień 2018 <b>Zakończenie:</b> 15 czerwiec 2022 (zakończenie zbierania danych dla głównego punktu końcowego 15 sierpień 2021) <b>Liczba uczestników:</b> 1026 <b>Sponsor:</b> Chugai Pharmaceutical  Badanie aktywne, aktualnie brak rekrutacji pacjentów
NCT03191786 EudraCT: 2015-004105-16	A Phase III, Open-Label, Multicenter, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab Compared With Chemotherapy in Patients With Treatment Naïve Advanced or Recurrent (Stage IIIB Not Amenable for Multimodality Treatment) or Metastatic (Stage IV) Non-Small Cell Lung Cancer Who Are Deemed Unsuited for Platinum-Containing Therapy	<b>Metodyka:</b> wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne III fazy, z równoległą grupą kontrolną <b>Cel:</b> Celem badania jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa atezolizumabu w porównaniu do wybranej przez badacza chemioterapii (winorelbina lub gemcytabina) u nieleczonych wcześniej chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP, których uznano za niekwalifikujących się do jakiegokolwiek chemioterapii platyną z powodu złego stanu sprawności (ECOG 2-3)	<b>Rozpoczęcie:</b> 11 wrzesień 2017 <b>Zakończenie:</b> 24 grudzień 2021 <b>Liczba uczestników:</b> 453 <b>Sponsor:</b> Hoffmann-La Roche  Badanie aktywne, aktualnie brak rekrutacji pacjentów

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja
NCT03896074 EudraCT: 2018-003973-82	Phase II Randomized Trial Comparing Atezolizumab Versus Atezolizumab Plus Bevacizumab as First-line Treatment in PD-L1+ Advanced Metastatic Non-small-cell Lung Cancer Patients	<b>Metodyka:</b> wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne II fazy, z równoległą grupą kontrolną <b>Cel:</b> Głównym celem badania jest porównanie skuteczności atezolizumabu w monoterapii vs terapii skojarzonej atezolizumabem + bewacyzumabem w leczeniu pierwszego rzutu chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z ekspresją PD-L1 z zaawansowanymi przerzutami, nieleczonych wcześniej CHT	<b>Rozpoczęcie:</b> maj 2019 <b>Zakończenie:</b> kwiecień 2023 (zakończenie zbierania danych dla głównego punktu końcowego: maj 2022) <b>Liczba uczestników:</b> 206 <b>Sponsor:</b> Fondazione Ricerca Traslazionale Badanie w toku, nie rozpoczęto jeszcze rekrutacji (z ang. <i>not yet recruiting</i> )
NCT04563338	An Exploratory Evaluation of the Evolution of the Tumor Immune Microenvironment in Hepatocellular Carcinoma and Non-Small Cell Lung Cancer With Liver Metastases Treated With Atezolizumab and Bevacizumab (INTEGRATE)	<b>Metodyka:</b> jednoośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne II fazy, z równoległą grupą kontrolną <b>Cel:</b> Głównym celem badania jest ocena skuteczności atezolizumabu w monoterapii vs terapii skojarzonej atezolizumabem + bewacyzumabem u chorych na nieoperacyjnego raka wątroby lub NDRP z przerzutami do wątroby	<b>Rozpoczęcie:</b> 4 czerwiec 2021 <b>Zakończenie:</b> 5 grudzień 2024 <b>Liczba uczestników:</b> 36 <b>Sponsor:</b> University Health Network, Toronto Badanie aktywne, aktualnie rekrutuje pacjentów
NCT03337698 EudraCT: 2017-001267-21	A Phase Ib/II, Open-Label, Multicenter, Randomized Umbrella Study Evaluating The Efficacy And Safety Of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations In Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Morpheus-Lung)	<b>Metodyka:</b> wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne fazy Ib/II, z równoległą grupą kontrolną <b>Cel:</b> Głównym celem badania jest ocena skuteczności, bezpieczeństwa i farmakokinetyki kombinacji terapeutycznych opartych na immunoterapii (z ang. <i>immunotherapy-based treatment combinations</i> ) u chorych na przerzutowego NDRP; w jednym z ramion badania zaplanowano atezolizumab w monoterapii podawany chorym z wysoką ekspresją PD-L1 (TPS $\geq$ 50%), nieleczonym wcześniej systemowo	<b>Rozpoczęcie:</b> 2 styczeń 2018 <b>Zakończenie:</b> 1 czerwiec 2022 <b>Liczba uczestników:</b> 435 <b>Sponsor:</b> Hoffmann-La Roche Badanie aktywne, aktualnie rekrutuje pacjentów
NCT04294810 EudraCT: 2019-002925-31	A phase III, randomized, double-blinded, placebo-controlled study of tiragolumab, an anti-tigit antibody, in combination with atezolizumab compared with placebo in combination with atezolizumab in patients with previously untreated locally advanced unresectable or metastatic PD-L1-selected non-small cell lung cancer	<b>Metodyka:</b> wieloośrodkowe, randomizowane, badanie kliniczne III fazy z podwójnym zaślepieniem i grupą kontrolną <b>Cel:</b> Celem badania jest ocena skuteczności skojarzenia tiragolumab + atezolizumab vs atezolizumab + placebo u chorych na miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego NDRP, wcześniej nieleczonych z wysoką ekspresją PD-L1 (TPS $\geq$ 50% wg testów SP142 lub 22C3 lub TC $\geq$ 50% wg testu SP263)	<b>Rozpoczęcie:</b> 10 kwiecień 2020 <b>Zakończenie:</b> brak danych <b>Liczba uczestników:</b> 560 <b>Sponsor:</b> F. Hoffmann-La Roche Ltd Badanie aktywne - trwające
EudraCT: 2016-005189-75	An open-label, multicenter extension and long-term observational study in patients previously enrolled in a genentech- and/or F. Hoffmann La Roche Ltd-	<b>Metodyka:</b> wieloośrodkowe, nierandomizowane, otwarte badanie kliniczne III fazy, bez równoległej grupy kontrolnej <b>Cel:</b> Głównym celem badania jest zapewnienie dostępu do leczenia atezolizumabem i/lub leków stanowiących komparator kwalifikującym	<b>Rozpoczęcie:</b> 10 lipca 2017 <b>Zakończenie:</b> brak danych <b>Liczba uczestników:</b> 385 <b>Sponsor:</b> F. Hoffmann-La Roche Ltd

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja
	sponsored atezolizumab study	się pacjentom, którzy w momencie zamknięcia badania nadrzędnego nadal byli leczeni w ramach badania i którzy nie mają dostępu do leczenia w warunkach lokalnych	Badanie aktywne - trwające
EudraCT: 2018-003352-20	An open label, multicenter extension study in patients previously enrolled in a Genentech and/or F. Hoffmann-La Roche Ltd sponsored atezolizumab study (IMBRELLA B)	<p><b>Metodyka:</b> wieloośrodkowe, nierandomizowane, otwarte badanie kliniczne IV fazy, bez równoległej grupy kontrolnej</p> <p><b>Cel:</b> Głównym celem badania jest zapewnienie dostępu do leczenia atezolizumabem i/lub leków porównawczych kwalifikującym się pacjentom, którzy w momencie zamknięcia badania nadrzędnego nadal byli leczeni w ramach badania i którzy nie mają dostępu do leczenia w warunkach lokalnych</p>	<p><b>Rozpoczęcie:</b> 26 września 2019</p> <p><b>Zakończenie:</b> brak danych</p> <p><b>Liczba uczestników:</b> 1000</p> <p><b>Sponsor:</b> F. Hoffmann-La Roche Ltd</p> <p>Badanie aktywne - trwające</p>

## 10 Wyniki

W ramach przeglądu systematycznego badań wtórnych nie zidentyfikowano żadnej pracy ukierunkowanej na porównanie ATEZO vs PEMBRO w opisanej populacji chorych, ale odnaleziono opracowania przedstawiające wyniki dla tego porównania, uzyskane w ramach metaanaliz sieciowych. Do opisu włączono 10 przeglądów systematycznych. Opracowania te potwierdziły trafność zastosowanej strategii wyszukiwania. W przypadku porównania pośredniego ATEZO vs PEMBRO, wykonanego przy użyciu metaanalizy sieciowej, wszystkie opisywane przeglądy systematyczne wskazywały na brak różnic między tymi lekami pod względem OS, PFS i ORR. Podobnie, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ocenie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem podczas stosowania obu tych leków.

Odnaleziono jedno pierwotne badanie RCT porównujące skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo monoterapii atezolizumabem w odniesieniu do chemioterapii standardowej - *IMpower110*, opisane w publikacjach pełnotekstowych *Herbst 2020* i *Jassem 2021* (odpowiednio analiza *interim* i końcowa OS) oraz doniesieniu konferencyjnym *de Marinis 2020*, prezentującym ocenę jakości życia. Ponadto korzystano z dokumentu *EPAR 2021* oraz strony *clinicaltrials.gov*. Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących atezolizumab z pembrolizumabem włączono także próby RCT porównujące pembrolizumab ze standardową chemioterapią (wspólny komparator) i umożliwiające wykonanie porównania pośredniego: *KEYNOTE 024* (*Reck 2016, Reck 2016, Brahmer 2017, Huang 2019* i *Reck 2021*) oraz *KEYNOTE 042* (*Mok 2019* oraz doniesienia konferencyjne *Mok 2019a* i *Cho 2021*).

### ATEZO vs CHT – badanie RCT *IMpower110*

Celem międzynarodowego, randomizowanego, niezaślepionego badania klinicznego III fazy – *IMpower110* – była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa 1. linii leczenia atezolizumabem w monoterapii w porównaniu do standardowej chemioterapii u dorosłych pacjentów z niepłaskonabłonkowym lub płaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IV stopniu zaawansowania klinicznego niepoddanych wcześniej systemowemu leczeniu z powodu rozlanego nowotworu. Choroba pacjentów musiała być mierzalna wg RECIST 1.1, zaś stopień sprawności mieścić się w zakresie 0-1 wg ECOG. Kryteriami włączenia była także ekspresja PD-L1  $\geq 1\%$  na komórkach guza lub na komórkach naciekających (wg testu SP142) oraz brak mutacji genu *EGFR* lub rearanżacji *ALK*. Autorzy w ocenie skuteczności klinicznej wyróżnili podgrupy z wysoką ekspresją PD-L1:

- według testu SP142 (ekspresja PD-L1  $\geq 50\%$  na komórkach nowotworowych lub  $\geq 10\%$  na komórkach immunologicznych naciekających guz) – stanowiący 37% (205/554) całkowitej populacji badania uwzględnionej w ocenie skuteczności (107 w ATEZO i 98 w CHT);
- według testu 22C3 (ekspresja PD-L1 na  $\geq 50\%$  komórkach guza) – stanowiący 49% (260/534) pacjentów z oceną tym testem (134 w ATEZO i 126 w CHT);
- według testu SP263 (ekspresja PD-L1 na  $\geq 50\%$  komórkach guza) – stanowiący 54% (293/546) pacjentów z oceną tym testem (150 w ATEZO i 143 w CHT).

W populacji z wysoką ekspresją PD-L1 (test SP142) mediana wieku wynosiła w grupie ATEZO 63 lat, a w grupie CHT 66 lat. Większość stanowili mężczyźni (69,8%) oraz pacjenci rasy białej ( $\geq 81,3\%$  w zależności od grupy) oraz chorzy pochodzący z Europy ( $\geq 71,0\%$ ). Przeważnie pacjenci charakteryzowali się 1 stopniem sprawności wg ECOG (64%). Około 2/3 pacjentów wcześniej paliła papierosy. W momencie diagnozy w badanej populacji przeważał niepłaskonabłonkowy NDRP (75,6%).

Głównym punktem końcowym było przeżycie całkowite (OS), natomiast w dalszej kolejności oceniano przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), odpowiedź na leczenie (ORR) i czas jej trwania (DOR), jakość życia oraz bezpieczeństwo. Ponadto przedstawiono też wyniki dla populacji bezpieczeństwa, czyli chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę analizowanego leczenia, bez względu na ekspresję PD-L1 i status mutacji genu *EGFR* lub rearanżacji *ALK*.

W związku poprawnie przeprowadzonym procesem randomizacji, przedstawieniem opisu przepływu pacjentów oraz brakiem zaślepienia badanie *IMpower110* zostało ocenione na 3/5 punktów w skali Jadad i tym samym charakteryzowało się umiarkowaną jakością w tej skali. Ryzyko błędu systematycznego w narzędziu *Cochrane Collaboration* określono jako niskie w przypadku głównego punktu końcowego (OS), natomiast w przypadku PFS, ORR, DOR, jakości życia i bezpieczeństwa jako średnie ze względu na brak zaślepienia osób oceniających.

### Skuteczność kliniczna

Ponieważ korzyść ze stosowania ATEZO w grupie z wysoką ekspresją PD-L1 w zakresie OS przekroczyła granicę istotności statystycznej w analizie *interim* (mediana obserwacji 15,7 miesiący, zakres: 0-35), analiza ta została uznana za główną analizę (*primary analysis*) dla oceny OS w danej populacji. W związku z czym zaktualizowana analiza końcowa (*final*) OS ma charakter eksploracyjny (mediana okresu obserwacji 31,3 miesiący, zakres: 0-52).

W analizie *interim* wykazano istotne wydłużenia **przeżycia całkowitego (OS)** w grupie atezolizumabu w porównaniu do chemioterapii standardowej w podgrupie pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1:

- wg testu SP142: mediana OS 20,2 (95% CI: 16,5; NO) vs 13,1 (95% CI: 7,4; 16,5) miesięcy, 44/107 (41,1%) vs 57/98 (58,2%) zdarzeń, HR = 0,59 (95% CI: 0,40; 0,89), p = 0,0106, natomiast przeżycie roczne: 64,9% vs 50,6%, a dwuletnie: 45,5% vs 24,8%. Wyniki potwierdzono w dodatkowych analizach eksploracyjnych;
- wg testu 22C3: mediana OS 20,2 vs 11,0 miesięcy, HR = 0,60 (95% CI: 0,42; 0,86), wynik istotny statystycznie, bez stratyfikacji;
- wg testu SP263: mediana OS 19,5 vs 16,1 miesięcy, a HR = 0,71 (95% CI: 0,50; 1,00), wynik na granicy istotności, bez stratyfikacji.

W analizie końcowej w podgrupie z wysoką ekspresją PD-L1 wyróżnioną testem SP142 mediany OS wyniosły 20,2 (95% CI: 17,2; 27,9) vs 14,7 (95% CI: 7,4; 17,7) miesięcy, 64/107 (59,8%) vs 64/98 (65,3%) zdarzeń, ale wynik utracił znamienność statystyczną: HR = 0,76 (95% CI: 0,54; 1,09), p = 0,1338. Dwunastomiesięczne przeżycie wyniosło 66,1% w grupie ATEZO w porównaniu do 52,3% w grupie CHT, a 24-miesięczne OS wyniosło odpowiednio 47,1% vs 34,1%. Należy jednak uwzględnić, że duży odsetek chorych z grupy chemioterapii (34,7%) rozpoczynał immunoterapię jako kolejną linię terapii przeciwnowotworowej nieobjętej protokołem badania, co zaburza ocenę OS (w grupie ATEZO tylko 3,7% chorych). Przeprowadzona dodatkowa analiza eksploracyjna uwzględniająca wpływ kolejnej linii immunoterapii wykazał znamienne przewagę ATEZO vs CHT: mediana 20,2 (95% CI: 17,2; 27,9) vs 13,0 (95% CI: 7,4; 17,0) miesięcy, HR = 0,69 (95% CI: 0,48; 0,99). W przypadku podgrupy wyróżnionej testem 22C3 wyniki były również istotne statystycznie: mediana OS 20,6 vs 12,3 miesiąca, HR = 0,73 (95% CI: 0,54; 0,99), natomiast utraciły ją w podgrupie z wysoką ekspresją PD-L1 wg testu SP263: mediana OS 20,2 vs 14,7 miesiąca, HR = 0,83 (95% CI: 0,62; 1,10). Należy podkreślić jednak, że te analizy nie obejmowały stratyfikacji oraz korekty o wpływ kolejnej linii immunoterapii jako leczenia nie objętego protokołem, a populacja wykazująca wysoką ekspresję testem SP263 była najliczniejsza (N = 293), a zatem najbardziej obciążona.

Chorzy leczeni atezolizumabem charakteryzowali się dłuższym **przeżyciem wolnym od progresji choroby (PFS)**, względem chemioterapii, w obu przeprowadzonych analizach (wysoka ekspresja PD-L1 testem SP142):



- analiza *interim*: mediana PFS 8,1 (95% CI: 6,8; 11,0) vs 5,0 (95% CI: 4,2; 5,7) miesięcy, 67/107 (62,6%) vs 79/98 (80,6%) zdarzeń, HR = 0,63 (95% CI: 0,45; 0,88), p = 0,0070, 12-miesięcznego PFS wyniosło 36,9% vs 21,6%;
- analiza końcowa: mediana PFS 8,2 (95% CI: 6,8; 11,4) vs 5,0 (95% CI: 4,2; 5,7) miesięcy, 82/107 (76,6%) vs 87/98 (88,8%) zdarzeń, HR = 0,59 (95% CI: 0,43; 0,81), p = 0,0010, roczne PFS wyniosło 39,2% vs 19,2%, natomiast dwuletnie PFS 25,7% vs 7,9%.

Spójne wyniki wskazujące na znamienne wysłużenie PFS w grupie ATEZO w porównaniu do CHT odnotowano także wśród chorych z wysoką ekspresją PD-L1 w teście 22C3: HR = 0,61 (95% CI: 0,46; 0,82) i HR = 0,57 (95% CI: 0,43; 0,75), odpowiednio analiza *interim* i końcowa, oraz teście SP263: HR = 0,67 (95% CI: 0,51; 0,89) i HR = 0,62 (95% CI: 0,48; 0,81).

Wyniki dotyczące **obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR)** wskazywały na zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania ORR u pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 (test SP142) z grupy ATEZO w porównaniu do CHT, jednak w tym przypadku wynik nie był istotny statystycznie:

- analiza *interim*: 41/107 (38,3%) vs 29/98 (28,6%) zdarzeń, RB = 1,34 (95% CI: 0,90; 1,99), p = 0,1450;
- analiza końcowa: 43/107 (40,2%) vs 28/98 (28,6%) zdarzeń, RB = 1,41 (95% CI: 0,95; 2,08), p = 0,0858.

Kolejnym ocenionym w badaniu punktem końcowym był **czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)** u pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 (test SP142). W momencie analizy *interim* mediana DOR nie została osiągnięta w grupie atezolizumabu, natomiast w grupie chemioterapii wyniosła 6,7 miesiąca, HR = 0,365 (95% CI: 0,166; 0,80); p = 0,0096. W dłuższym okresie obserwacji (analiza końcowa) mediana DOR była o 31,5 miesiąca wyższa w grupie ATEZO, 39,8 vs 8,3 miesięcy, jednak nie podano istotności statystycznej tego wyniku.

Ocena jakości życia i objawów wykonywana była na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (*the EORTC Quality of Life Questionnaire Core 30*), modułu służącego ocenie objawów związanych z nowotworami płuc QLQ-LC13 oraz kwestionariusza SILC (*the Symptoms in Lung Cancer*). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami ATEZO i CHT wśród chorych z wysoką ekspresją PD-L1 (test SP142) w ocenie czasu do potwierdzonego pogorszenia (TTD) objawów związanych z rakiem płuc w ocenie kwestionariuszem **QLQ-LC13** (*de Marinis 2020*):

- Kaszel: HR = 0,98 (95% CI: 0,48; 2,03);
- Ból w klatce piersiowej: HR = 1,02 (95% CI: 0,47; 2,22);
- Duszności: HR = 0,96 (95% CI: 0,57; 1,60).

Również ocena złożonego wyniku dla 3 objawów nie wykazała istotnych różnic między grupami: HR = 0,92 (95% CI: 0,59; 1,44).

Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic między grupami w ocenie TTD za pomocą kwestionariusza **SILC** (*clinicaltrials.gov*):

- Kaszel: HR = 1,142 (95% CI: 0,657; 1,984);
- Ból w klatce piersiowej: HR = 1,229 (95% CI: 0,737; 2,049);
- Duszności: HR = 0,891 (95% CI: 0,555; 1,430).

## Bezpieczeństwo

Końcowa analiza bezpieczeństwa była zgodna z analizą *interim*. Ocena została przeprowadzona w całej populacji badania *IMpower110*, tj. niezależnie od ekspresji PD-L1, ze względu na brak wyników w tej podgrupie pacjentów. Jakikolwiek zdarzenia niepożądane występowały u pacjentów obu grup z porównywalną częstością, odpowiednio 92,0% i 95,1% u chorych leczonych atezolizumabem i chemioterapią. Wśród pacjentów otrzymujących ATEZO odnotowano istotnie mniej zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia nasilenia względem grupy CHT, 33,9% vs 53,2%, RR = 0,64 (95% CI: 0,52; 0,78),  $p < 0,0001$ , NNT = 6 (95% CI: 4; 9). W przypadku zgonów (4,2% vs 4,2%) oraz ciężkich AEs (31,8% vs 29,3%) nie stwierdzono istotnych różnic między ramionami badania. Chorzy poddani terapii ATEZO istotnie rzadziej przerywali leczenie z powodu AEs niż chorzy otrzymujący CHT, 7,3% vs 17,1%, RR = 0,43 (95% CI: 0,26; 0,70),  $p = 0,0007$ , NNT = 11 (95% CI: 7; 24).

Porównanie częstości zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia (TEAEs) niezależnie od stopnia ich nasilenia wykazało szereg istotnych statystycznie różnic między ramionami badania. U pacjentów leczonych atezolizumabem stwierdzono istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia:

- Niedokrwistości, RR = 0,35 (95% CI: 0,27; 0,47),  $p < 0,0001$ , NNT = 4 (95% CI: 3; 5),
- Nudności, RR = 0,43 (95% CI: 0,31; 0,60),  $p < 0,0001$ , NNT = 6 (95% CI: 4; 9),
- Zaparcia, RR = 0,64 (95% CI: 0,45; 0,92),  $p = 0,0152$ , NNT = 13 (95% CI: 7; 62),

- Trombocytopenii, RR = 0,16 (95% CI: 0,08; 0,34), p < 0,0001, NNT = 7 (95% CI: 6; 11),
- Neutropenii, RR = 0,06 (95% CI: 0,03; 0,15), p < 0,0001, NNT = 4 (95% CI: 4; 5),
- Zmniejszenia liczby płytek krwi, RR = 0,04 (95% CI: 0,01; 0,31), p = 0,0018, NNT = 13 (95% CI: 9; 22),
- Zmniejszenie liczby neutrofilii we krwi, RR = 0,02 (95% CI: 0,00; 0,39), p = 0,0088, NNT = 14 (95% CI: 10; 25)
- Gorączki neutropenicznej, RR = 0,05 (95% CI: 0,00; 0,83), p = 0,0366, NNT = 30 (95% CI: 18; 89),
- Wymiotów, RR = 0,43 (95% CI: 0,26; 0,70), p = 0,0007, NNT = 11 (95% CI: 7; 24),
- Zwiększenia stężenia kreatyniny we krwi, RR = 0,34 (95% CI: 0,17; 0,69), p = 0,0028, NNT = 15 (95% CI: 10; 40),
- Leukopenii, RR = 0,13 (95% CI: 0,04; 0,44), p = 0,0009, NNT = 15 (95% CI: 10; 29),
- Łysienia, RR = 0,17 (95% CI: 0,05; 0,59), p = 0,0048, NNT = 20 (95% CI: 13; 53).

Leczenie atezolizumabem wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia:

- Zwiększenia aktywności AST we krwi, RR = 2,42 (95% CI: 1,24; 4,75), p = 0,0100, NNH = 17 (95% CI: 10; 59),
- Wysypki, RR = 2,76 (95% CI: 1,26; 6,03), p = 0,0110, NNH = 19 (95% CI: 11; 66),
- Zapalenia jamy nosowej i gardła, RR = 2,89 (95% CI: 1,26; 6,65), p = 0,0126, NNH = 20 (95% CI: 12; 73),
- Bólu stawów, RR = 3,22 (95% CI: 1,32; 7,85), p = 0,0102, NNH = 20 (95% CI: 12; 65),
- Świądu, RR = 5,52 (95% CI: 1,94; 15,69), p = 0,0014, NNH = 15 (95% CI: 10; 31),
- Niedoczynności tarczycy, RR = 7,66 (95% CI: 2,34; 25,08), p = 0,0008, NNH = 14 (95% CI: 9; 25).

Wszystkie różnice stwierdzone między grupami w przypadku TEAEs 3-4 stopnia nasilenia dotyczyły czynności układu krwiotwórczego. W grupie ATEZO względem CHT odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka w przypadku:

- Niedokrwistości, 1,7% vs 19,0%, RR = 0,09 (95% CI: 0,04; 0,23), p < 0,0001, NNT = 6 (95% CI: 5; 9),
- Trombocytopenii, 0,3% vs 7,6%, RR = 0,05 (95% CI: 0,01; 0,34), p = 0,0026, NNT = 14 (95% CI: 10; 26),
- Neutropenii, 0,7% vs 17,5%, RR = 0,04 (95% CI: 0,01; 0,16), p < 0,0001, NNT = 6 (95% CI: 5; 9),
- Zmniejszenia liczby płytek krwi, 0,0% vs 4,2%, RR = 0,04 (95% CI: 0,00; 0,68), p = 0,0256, NNT = 24 (95% CI: 15; 60),

- Zmniejszenia liczby neutrofilii we krwi, 0,0% vs 3,8%, RR = 0,04 (95% CI: 0,00; 0,74), p = 0,0304, NNT = 27 (95% CI: 17; 72),
- Gorączki neutropenicznej, 0,0% vs 3,4%, RR = 0,05 (95% CI: 0,00; 0,83), p = 0,0366, NNT = 30 (95% CI: 18; 89).

Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (imAEs) występowały istotnie częściej u pacjentów stosujących atezolizumab. ImAEs jakiegokolwiek stopnia nasilenia oraz te 3-4 stopnia występowały znacznie częściej u pacjentów leczonych atezolizumabem niż u osób otrzymujących chemioterapię, odpowiednio 46,2% vs 18,3%, RR = 2,53 (95% CI: 1,90; 3,36), p < 0,0001, NNH = 4 (95% CI: 3; 5) oraz 8,7% vs 1,5%, RR = 5,75 (95% CI: 2,03; 16,29), p = 0,0010, NNH = 14 (95% CI: 10; 28). Nie odnotowano żadnego zgonu, który zostałby uznany za imAE.

Poszczególne imAEs jakiegokolwiek stopnia nasilenia raportowano u kilku-kilkunastu procent pacjentów leczonych atezolizumabem, natomiast w grupie chemioterapii nie przekroczyły one 10%. Istotnie statystycznie różnice, wszystkie na niekorzyść ATEZO, stwierdzono w przypadku:

- Wysypki, 18,5% vs 7,6%, RR = 2,44 (95% CI: 1,50; 3,96), p = 0,0003, NNH = 10 (95% CI: 7; 19),
- Zapalenia wątroby, 16,4% vs 9,5%, RR = 1,73 (95% CI: 1,10; 2,73), p = 0,0185, NNH = 15 (95% CI: 9; 74),
- Niedoczynności tarczycy, 10,5% vs 1,9%, RR = 5,52 (95% CI: 2,17; 14,01), p = 0,0003, NNH = 12 (95% CI: 8; 22),
- Nadczynności tarczycy, 4,9% vs 0,8%, RR = 6,44 (95% CI: 1,48; 28,06), p = 0,0132, NNH = 25 (95% CI: 15; 71),
- Zapalenia płuc (*pneumonitis*), 4,2% vs 0,4%, RR = 11,03 (95% CI: 1,44; 84,28), p = 0,0206, NNH = 27 (95% CI: 16; 73).

Poszczególne imAEs 3-4 stopnia odnotowano u mniej niż 5% chorych z grupy ATEZO i mniej niż 1% pacjentów z grupy CHT. Jedynie w przypadku zapalenia wątroby stwierdzono różnicę istotną statystycznie, RR = 11,03 (95% CI: 1,44; 84,28), p = 0,0206, NNH = 27 (95% CI: 16; 73).

Istotną statystycznie różnicę stwierdzono także w przypadku imAEs wymagających stosowania glikokortykosteroidów, 13,3% vs 1,5%, a ryzyko względne wyniosło RR = 8,74 (95% CI: 3,16; 24,14), p < 0,0001, NNH = 9 (95% CI: 7; 14). Poszczególne imAEs wymagające stosowania glikokortykosteroidów wystąpiły u mniej niż 5% pacjentów w grupie ATEZO i poniżej 1% w grupie CHT. Między grupami odnotowano istotne

statystycznie różnice na niekorzyść atezolizumabu w przypadku następujących zdarzeń niezależnie od stopnia ich nasilenia:

- Zapalenia wątroby, 4,2% vs 0,4%, RR = 11,03 (95% CI: 1,44; 84,28), p = 0,0206, NNH = 27 (95% CI: 16; 73),
- Zapalenia płuc (*pneumonitis*), 3,8% vs 0,4%, RR = 10,12 (95% CI: 1,31; 77,81), p = 0,0262, NNH = 29 (95% CI: 18; 90),
- Wysypki, 4,9% vs 0,8%, RR = 6,44 (95% CI: 1,48; 28,06), p = 0,0132, NNH = 25 (95% CI: 15; 71).

W przypadku imAEs 3-4 stopnia nasilenia wymagających stosowania glikokortykosteroidów nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami.

### ATEZO vs PEMBRO – porównanie pośrednie

W ramach porównania pośredniego atezolizumabu z pembrolizumabem uwzględniono jedno badanie oceniające atezolizumab w porównaniu do chemioterapii – próbę *IMpower110*, oraz dwa badania oceniające pembrolizumab w porównaniu do chemioterapii: *KEYNOTE 024* oraz *KEYNOTE 042*. Badania te umożliwiły porównanie pośrednie ocenianych leków przez wspólny komparator (chemioterapię standardową).

Wszystkie trzy odnalezione badania były wieloośrodkowymi próbami klinicznymi z randomizacją III fazy, z równoległą grupą kontrolną, ale w żadnym nie zastosowano zaślepienia. Próby były stosunkowo dużymi badaniami, uwzględniając po kilkaset pacjentów, w tym obejmując liczne podgrupy chorych z wysoką ekspresją PD-L1 – w przypadku oceny według testu 22C3, stosowanego w każdym z badań liczebności te wyniosły 134 oraz 126 (ATEZO vs CHT) w badaniu *IMpower110* oraz 154 vs 151 w badaniu *KEYNOTE 024* oraz 299 vs 300 chorych w badaniu *KEYNOTE 042* (PEMBRO vs CHT).

Wszystkie trzy opisywane badania uwzględniły pacjentów z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP). W próbach *IMpower110* oraz *KEYNOTE 024* wymagano, by choroba znajdowała się w stadium IV zaawansowania (przerzutowy rak), natomiast w badaniu *KEYNOTE 042* dopuszczono udział pacjentów z chorobą miejscowo zaawansowaną, ale ich udział był niewielki (< 12%). W badaniach wykluczono chorych z mutacjami genu EGFR lub z translokacją w genie ALK. Ogólnie, w badaniu *IMpower110* (główne badanie oceniające atezolizumab) włączono pacjentów z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$ , podobnie jak w próbie *KEYNOTE 042*; z kolei chorzy w badaniu *KEYNOTE 024*

musieli charakteryzować się ekspresją PD-L1 na poziomie przynajmniej 50% komórek guza – w każdym z badań wyróżniono jednak podgrupę chorych z wysoką ekspresją PD-L1, co umożliwiło porównanie ich wyników w zbliżonych populacjach.

W każdym z opisywanych badań uwzględniono dorosłych chorych, a mediany wieku ocenianych pacjentów były bardzo zbliżone i wyniosły od 63 do około 66 lat, przy czym w badaniach *IMpower110* oraz *KEYNOTE 042* podano dodatkowo, że około 55% było w wieku < 65 lat. Większość ocenianych populacji stanowili mężczyźni, choć odsetki pacjentów płci męskiej były dość zróżnicowane pomiędzy badaniami, wynosząc od około 60% do 74%. W każdym z analizowanych badań wymagano dobrej sprawności chorych, uwzględniając jedynie pacjentów w stopniu sprawności 0-1 według skali ECOG. Odsetki pacjentów kwalifikowanych w danej kategorii ECOG były zbliżone w opisywanych badaniach – około 30%-39% kwalifikowano w stopniu 0 ECOG (brak upośledzenia sprawności), natomiast 61%-70% w stopniu 1 (lekkie upośledzenie sprawności). Znaczna większość pacjentów uwzględnionych w analizowanych badaniach charakteryzowała się niepłaskonabłonkową histologią guza – odsetki takich chorych wynosiły od 62% do 82%. Z kolei, odsetki pacjentów z płaskonabłonkową histologią wynosiły od 18% do około 38%, przy czym 18% odnotowano w badaniu *KEYNOTE 024*, natomiast 38% - w badaniu *KEYNOTE 042*.

### Skuteczność kliniczna

W ramach oceny skuteczności klinicznej atezolizumabu w porównaniu do pembrolizumabu w populacji chorych z wysoką ekspresją PD-L1 według testu 22C3 odnotowano brak znamienych różnic w

- przeżyciu całkowitym (OS): HR = 0,90 (95% CI: 0,60; 1,34)
- przeżyciu bez progresji choroby (PFS): HR = 0,90 (95% CI: 0,60; 1,34).

Wykonane analizy wrażliwości, uwzględniające dane odnośnie przeżycia z dłuższych okresów obserwacji oraz inaczej definiowane podgrupy w wysoką ekspresją PD-L1 w *IMpower110* (test SP142 oraz SP263) dały podobne wyniki, i nie zmieniały wnioskowania na temat wzajemnej skuteczności obu ocenianych leków.

Dane dla niektórych punktów końcowych w badaniu *IMpower110* były dostępne jedynie dla podgrupy chorych z wysoką ekspresją PD-L1 określonej na podstawie testu SP142 – w ramach tych analiz, pomiędzy atezolizumabem i pembrolizumabem odnotowano:

- podobne prawdopodobieństwo uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie: RB = 0,99 (95% CI: 0,64; 1,53)
- podobny wpływ na jakość życia pacjentów, wyrażoną ryzykiem pogorszenia objawów choroby w danym czasie: HR = 1,39 (95% CI: 0,77; 2,53)

Podsumowując, oba leki charakteryzuje podobna skuteczność kliniczna w zakresie wpływu na śmiertelność pacjentów, progresję choroby czy uzyskiwanie odpowiedzi na leczenie, przy jednoczesnym braku różnic we wpływie na jakość życia leczonych pacjentów.

### Bezpieczeństwo

W ramach porównania pośredniego bezpieczeństwa możliwe było zestawienie ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem (TRAEs), ryzyka przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, oraz ryzyka wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z układem odpornościowym (w przypadku tych zdarzeń rozpatrywano je bez określenia ich związku ze stosowanym leczeniem). W większości ocenianych kategorii nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy analizowanymi lekami – niemniej jednak zazwyczaj wyniki liczbowo wskazywały na niższe ryzyko zdarzeń w grupie atezolizumabu. Istotne różnice, wskazujące na zmniejszone ryzyko występowania zdarzeń po stronie atezolizumabu odnotowano w ocenie AEs prowadzących do przerwania leczenia: RR = 0,31 (95% CI: 0,18; 0,53), NNT = 7 (95% CI: 5; 12). W przypadku oceny pojedynczych zdarzeń niepożądanych związanych z układem odpornościowym, w żadnym z wykonanych porównań nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi lekami. Wyniki oceny bezpieczeństwa w ramach porównania pośredniego wskazują, że atezolizumab jest co najmniej równie bezpieczny jak pembrolizumab.

## 11 Dyskusja

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym w Polsce pod względem zachorowań (*KRN 2021*). Jest też jednym z najgorzej rokujących nowotworów złośliwych – przeżycie 5-letnie wynosi 14,4%, głównie z powodu rozpoznania w stadium zaawansowanym u większości chorych (*PKPO 2021*).

Pierwotny rak płuca jest nowotworem wywodzącym się z komórek nabłonkowych (*Krzakowski 2021*). Prawdopodobnie rozwija się on z komórki macierzystej o zdolności do wielokierunkowego różnicowania, która pod wpływem substancji rakotwórczych ulega rozrostowi, metaplastji lub przemianie nowotworowej. Dominującym czynnikiem ryzyka rozwoju raka płuca, z uwagi na substancje rakotwórcze zawarte w dymie tytoniowym, jest palenie – jego forma czynna jest przyczyną około 90% zachorowań. Za rozwój i progresję raka płuca odpowiedzialne są również liczne zaburzenia molekularne, zwłaszcza mutacje protoonkogenów – zwiększenia aktywności *KRAS* i *EGFR* i genów supresorowych (*Jassem 2020*). Pierwotne nowotwory złośliwe płuca dzielimy z uwagi na ich postać morfologiczną, która warunkuje cechy biologiczne guza, przebieg kliniczny schorzenia oraz algorytm postępowania onkologicznego. W podstawowej, uproszczonej klasyfikacji uwzględnia się raki niedrobnokomórkowe, raki drobnokomórkowe, rzadkie nowotwory nabłonkowe płuca oraz nienabłonkowe nowotwory płuc (*Jassem 2020, Travis 2015*). Szacuje się, że w 2020 roku rak płuc zdiagnozowano u 2,2 miliona osób, co przyczyniło się do 1,8 miliona zgonów (*IARC 2020*). W Polsce w 2018 r. odnotowano 21 226 nowych zachorowań na raka płuca oraz 23 695 zgonów z powodu tego rozpoznania – rak niedrobnokomórkowy stanowił 88% spośród typów morfologicznych u polskich chorych zdiagnozowanych w latach 2014-2016 (*AWA Tagrisso 2021, KRN 2021*).

Niedrobnokomórkowy rak płuca, który stanowi jednostkę chorobową analizowaną w niniejszym raporcie, różni się od innych typów histologicznych tym, że rozwija się wolniej i charakteryzuje się ograniczoną chemiowrażliwością. W jego przypadku leczeniem z wyboru są metody miejscowe – chirurgia lub radioterapia. Najważniejszym czynnikiem rokowniczym jest wyjściowe zaawansowanie kliniczne nowotworu, a w zaawansowanym stadium – stan sprawności i ubytek masy ciała. Jedyną skuteczną formą leczenia pozostaje doszczętna resekcja mięszu płucnego, jednak tylko około 20% chorych kwalifikuje się do operacji. Pacjenci chorujący na niedrobnokomórkowego raka płuca muszą zmierzać się z częstymi problemami dnia codziennego, wśród których istotne znacznie mają dolegliwości fizyczne, w tym ból, rozsiew do innych narządów, a także utrata masy ciała i apetytu oraz osłabienie i zmęczenie. Wszystkie one



wpływają negatywnie na strefę psychiczną i duchową, powodując zmniejszenie aktywności i pogorszenie ogólnej jakości życia (*Jassem 2020, Leppert 2010*).

U chorych na NDRP w stadium IV, który jest analizowany w niniejszym opracowaniu, leczenie ma charakter paliatywny. W zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej można rozważać zastosowanie CHT, leków ukierunkowanych molekularnie, immunoterapii, immunochemioterapii, paliatywnej RT lub jedynie leczenia objawowego (*Krzakowski 2021*). W ciągu ostatnich lat w Polsce poprawiła się dostępność do nowoczesnych metod leczenia, m.in. refundacją w ramach programu lekowego został objęty pembrolizumab w monoterapii I linii u chorych z wysoką ekspresją PD-L1.

Wykonana analiza kliniczna miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania atezolizumabu w monoterapii chorych na rozsiały niedrobnokomórkowego raka płuca wykazujących wysoką ekspresję PD-L1, wcześniej nie poddawanych leczeniu systemowemu. Z uwagi na to, że do tej pory jedynym lekiem objętym refundacją w Polsce w takiej populacji jest pembrolizumab stosowany w monoterapii, to on został wybrany za podstawowy komparator. Przegląd systematyczny przeprowadzono w trzech bazach informacji medycznych (PubMed, Embase oraz Cochrane), wykorzystując strategię dostosowaną do analizowanego pytania klinicznego. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących monoterapie atezolizumabem i pembrolizumabem, dlatego konieczne było przeprowadzenie porównania przez wspólny komparator, czyli chemioterapię standardową.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno badanie kliniczne z randomizacją i bez zaślepienia, w którym porównano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo monoterapii atezolizumabem (ATEZO) w odniesieniu do chemioterapii opartej na związkach platyny (CHT) w populacji dorosłych pacjentów z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym niepłaskonabłonkowym lub płaskonabłonkowym NDRP w stadium IV, bez wcześniejszego leczenia ogólnoustrojowego: *IMpower110*. W próbie uwzględniono chorych z ekspresją PD-L1 TC1/2/3 lub IC1/2/3, czyli odpowiadającą  $\geq 1\%$  ekspresji na komórkach guza lub  $\geq 1\%$  na komórkach immunologicznych naciekających guz – nie jest to populacja w pełni zgodna z założeniami wnioskowanego programu lekowego, gdyż wymaga on  $\geq 50\%$  ekspresji na komórkach nowotworowych. Niemniej jednak dostępne były informacje dla podgrup pacjentów, które odpowiadały wyżej wymienionym założeniom PL. Ponieważ analizę ekspresji PD-L1 można wykonać różnymi metodami o nieco odmiennych charakterystykach dotyczących wydajności i zgodności pomiędzy nimi, w ramach analizy, poza ogólnymi wynikami populacji ITT, zaprezentowano dostępne rezultaty dla trzech podgrupy pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1, które w zależności od zastosowanego testu definiowano jako: TC  $\geq 50\%$  lub IC  $\geq 10\%$  (test SP142) bądź TC  $\geq 50\%$  (testy 22C3 i SP263). Z kolei po stronie

komparatora, czyli pembrolizumabu uwzględniono 2 badania, *KEYNOTE 024* i *KEYNOTE 042*, zestawiające monoterapię PEMBRO z chemioterapią opartą na wyborze badacza. W pierwszym z nich uwzględniono pacjentów z NDRP w IV stadium zaawansowania bez wcześniejszej terapii ogólnoustrojowej dla tego stopnia rozwoju nowotworu i ekspresją PD-L1 na komórkach nowotworowych  $\geq 50\%$ , natomiast w drugim ta ekspresja mogła wynosić  $\geq 1\%$  i dopuszczono włączenie pacjentów z chorobą miejscowo zaawansowaną, ale podano dla niego wyniki także dla podgrupy chorych z ekspresją PD-L1 wynoszącą  $\geq 50\%$ , a większość (89,6%) uwzględnionych pacjentów miało chorobę przerzutową, co umożliwiło włączenie obu z nich do przeprowadzonego porównania pośredniego. W obu tych próbach do oceny ekspresji PD-L1 zastosowano test 22C3.

W badaniu *IMpower110* wśród chorych z wysoką ekspresją PD-L1 wg testu SP142 w analizie *interim* wykazano, że monoterapia ATEZO istotnie, o około 7 miesięcy wydłuża przeżycie całkowite w porównaniu do CHT. Obliczony hazard względny wskazywał na znamienne, 41% zmniejszenie ryzyka zgonu w grupie ATEZO. Podobne wartości hazardów względnych dla oceny OS odnotowano także dla podgrup z wysoką ekspresją PD-L1 oszacowaną za pomocą testów 22C3 i SP263 (odpowiednio redukcja ryzyka zgonu o 40% i 29%). Wskazać przy tym trzeba, że analiza *interim* została uznana za główną dla oceny OS w danej populacji, a zaktualizowana analiza końcowa OS przedstawiona w publikacji *Jassem 2021* miała charakter eksploracyjny i nie była formalnie testowana. Po 17 miesiącach dodatkowego okresu obserwacji, korzyść ze stosowania atezolizumabu względem chemioterapii w obrębie chorych z wysoką ekspresją PD-L1 wg testu SP142 w zakresie przeżycia całkowitego, mimo zachowanego trendu na korzyść atezolizumabu, nie była istotna statystycznie. Utrata istotności statystycznej prawdopodobnie wynikała z faktu, że duży odsetek chorych z grupy chemioterapii (34,7%) po zakończeniu leczenia stosowanego w badaniu *IMpower110* rozpoczynał immunoterapię jako kolejną linię terapii przeciwnowotworowej nieobjętej protokołem badania, co zaburza ocenę OS. Takie wnioskowanie potwierdza analiza eksploracyjna wykonana metodą RPSFT, korygującą wpływ kolejnej linii immunoterapii jako leczenia nieobjętego protokołem, w której uzyskany HR wynoszący 0,69 był istotny statystycznie. W analizach wykonanych w obrębie chorych z wysoką ekspresją PD-L1 ocenioną testami 22C3 i SP263 otrzymano podobne liczbowo wyniki, ale w drugim przypadku rezultat był również nieznamienny. Podgrupa z ekspresją ocenioną testem SP263 jest największa liczbowo (N = 293), a więc jest to populacja najbardziej obciążona, co może być przyczyną zaniku istotności statystycznej dla porównania OS między ATEZO i CHT – w przy przypadku testów 22C3 oraz SP263 nie wykonano korekty o kolejną linię immunoterapii. Ocena przeżycia bez progresji choroby u pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 według testu SP142 zarówno w ocenie *interim*, jak i w analizie końcowej, wykazała, że stosowania ATEZO w porównaniu do chemioterapii istotnie redukuje

ryzyko wystąpienia progresji lub zgonu, o odpowiednio 37% i 41%. Podobne wyniki dały analizy w podgrupach wyróżnionych przy użyciu testów 22C3 i SP263. Nie stwierdzono znamienych różnic w ocenie obiektywnej odpowiedzi na leczenie między analizowanymi interwencjami, natomiast w analizie *interim* odnotowano, że monoterapia atezolizumabem wiąże się z istotnie dłuższym czasem trwania odpowiedzi. Nie odnotowano istotnych różnic między ATEZO a CHT w ocenie czasu do potwierdzonego pogorszenia objawów związanych z rakiem płuc w ocenie kwestionariuszem SILC dla kaszlu, bólu w klatce piersiowej i duszności. Z kolei ocena średniej zmiany w funkcjonowaniu fizycznym w 42 tygodniu względem wartości wyjściowych wskazywała na nieznaczną poprawę w grupie ATEZO i była większa lub równa grupie CHT. Końcowa ocena bezpieczeństwa wykazała, że istotnie rzadziej podczas terapii ATEZO niż CHT występowały jakiegokolwiek TEAEs w 3-4 stopniu nasilenia, TEAEs prowadzące do przerwania leczenia, jakiegokolwiek TRAEs, TRAEs w 3-4 stopniu nasilenia oraz ciężkie TRAEs. Natomiast znamienne częściej stwierdzano jakiegokolwiek AEs o podłożu immunologicznym oraz taki rodzaj AEs w 3-4 stopnia nasilenia, jak i wymagający stosowania glikokortykosteroidów. Biorąc pod uwagę poszczególne TEAEs bez względu na stopień nasilenia istotnie rzadziej podczas monoterapii atezolizumabem odnotowano m.in. hematologiczne AEs, wymioty i zaparcia, natomiast znamienne częściej np. wysypkę, świąd czy ból stawów. W przypadku TEAEs w 3-4 stopniu nasilenia wszystkie istotne różnice były na korzyść ATEZO i dotyczyły zdarzeń hematologicznych i gorączki neutropenicznej.

W celu porównania monoterapii ATEZO z PEMBRO wykonano porównanie pośrednie tych dwóch terapii przez wspólny komparator – chemioterapię standardową. Za analizę główną przyjęto wyniki z badań w populacji chorych z wysoką ekspresją PD-L1 ocenioną z użyciem testu 22C3 (test zastosowany we wszystkich badaniach, wskazany w obecnym programie lekowym oraz definiujący populację z ekspresją DP-L1  $\geq 50\%$  komórek nowotworowych). Dla analizy OS, zarówno w krótszym, jak i dłuższym okresie obserwacji, nie wykazano istotnych różnic między atezolizumabem, a pembrolizumabem w ocenie przeżycia całkowitego. Podobny brak znamienych różnic dotyczył także analiz, w których wykorzystano dane z badania *IMpower110* dla podgrup z wysoką ekspresją PD-L1 według testów SP142 i SP263. Taki sam brak różnic między ATEZO i PEMBRO w ocenie z użyciem poszczególnych testów z badania *IMpower110* wykazano również dla analizy przeżycia bez progresji choroby, obiektywnej odpowiedzi na leczenie, a także jakości życia w kontekście czasu do pogorszenia objawów choroby. Profil bezpieczeństwa obu leków był zbliżony – w większości analizowanych zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono istotnych różnic między monoterapią atezolizumabem a pembrolizumabem, natomiast liczbowo wartości liczbowe wskazywały przeważnie na korzyść ATEZO.

Właściwości farmakokinetyczne atezolizumabu w postaci dożylniej w dawce 840 mg podawanego co 2 tygodnie (q2w), w dawce 1200 mg podawanego co 3 tygodnie (q3w) oraz w dawce 1680 mg podawanego co 4 tygodnie (q4w) są takie same; oczekuje się, że przy tych trzech schematach dawkowania zostaną osiągnięte porównywalne ekspozycje całkowite (*ChPL Tecentriq 2021*). Wszystkie te trzy schematy dawkowania atezolizumabu w monoterapii są zalecane w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym NDRP, z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ . Natomiast w badaniu *IMpower110* atezolizumab podawano dożylnie w dawce 1200 mg raz na 3 tygodnie (q3w), czyli w schemacie zarejestrowanym w momencie konstruowania protokołu badania. Ze względu na dopuszczalne alternatywne schematy dawkowania atezolizumabu w badaniu *Morrissey 2019* wykonano ocenę „ekspozycja-odpowiedź” (ER, z ang. *exposure-response*) – przeprowadzono analizę zależności między ekspozycją na atezolizumab (w zależności od alternatywnych schematów dawkowania) a skutecznością lub bezpieczeństwem u pacjentów z NDRP lub rakiem urotelialnym. Analizy ER wykonano dla łącznych danych (*pooled*) z badań 1 i 3 fazy prowadzonych w populacji chorych na NDRP i raka urotelialnego (UC): *PCD4989g* (NCT01375842), *OAK* (NCT02008227), *IMvigor211* (NCT02302807). Porównywano uzyskiwane wyniki dla ORR, OS i AEs vs parametry farmakokinetyczne (PK). Populacyjne symulowane ekspozycje farmakokinetyczne dla schematów podawania atezolizumabu 840 mg q2w i 1680 mg q4w porównywano z wówczas zarejestrowanym i zalecanym schematem dawkowania 1200 mg q3w i maksymalną ocenianą dawką (MAD: 20 mg/kg mc. q3w). Do walidacji symulacji farmakokinetyki dla dawkowania 840 mg q2w zostały użyte dane z badania *IMpassion130* (NCT02425891). Zaobserwowane dane dotyczące bezpieczeństwa zostały ocenione według podgrup ekspozycji i masy ciała. W przeprowadzonej analizie nie wykazano istotnego związku ER dla skuteczności i bezpieczeństwa. Przewidywana ekspozycja dla dawkowania 840 mg q2w i 1680 mg q4w była porównywalna do dawkowania 1200 mg q3w i MAD oraz zgodna z obserwowanymi danymi PK z badania *IMpassion130*. Obserwowane bezpieczeństwo było podobne między pacjentami z  $C_{max}$  powyżej i poniżej przewidywanego  $C_{max}$  dla dawkowania 1680 mg q4w oraz między pacjentami w 3 dolnym i górnym kwartylu masy ciała. Na podstawie przeprowadzonej analizy autorzy badania *Morrissey 2019* wnioskują, że zalecane w ChPL schematy dawkowania atezolizumabu mają porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo, umożliwiając pacjentom ich wymienne stosowanie i oferując pacjentom większą elastyczność. Włączone do raportu przeglądy systematyczne potwierdziły trafność zastosowanej strategii wyszukiwania, jak i wnioskowanie niniejszego raportu. Ocenę ATEZO i PEMBRO w pierwszej linii leczenia u chorych z zaawansowanym NDRP z wysoką ekspresją PD-L1 przeprowadzono w oparciu o wyniki badań *IMpower110*, *KEYNOTE 024* i *KEYNOTE 042*. Dostępne wyniki wskazywały na brak różnicy między tymi lekami pod względem OS, PFS i ORR.

Objęcie atezolizumabu w monoterapii w ramach I linii leczenia chorych na NDRP z wysoką ekspresją PD-L1, umożliwi rozszerzenie spektrum terapii dostępnych w ramach I linii leczenia chorych na NDRP z wysoką ekspresją PD-L1, co jest bezpośrednią odpowiedzią na apele pacjentów i stanowiska lekarzy o łatwiejszy dostęp do leczenia immunoterapią, co jest również rekomendowane przez wytyczne kliniczne, oraz przyczyni się do dłuższego przeżycia pacjentów i lepszego poziomu życia zawodowego i społecznego.

## 12 Ograniczenia

### Ograniczenia przeprowadzonej analizy

---

- Odnaleziono tylko jedno badanie z randomizacją i bez zaślepienia, *IMpower110*, w którym oceniano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo monoterapii atezolizumabem (ATEZO) w odniesieniu do chemioterapii opartej na związkach platyny (CHT) – komparator dodatkowy – w populacji dorosłych pacjentów z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym niepłaskonabłonkowym lub płaskonabłonkowym NDRP w stadium IV, bez wcześniejszego leczenia ogólnoustrojowego – jest to jednak wiarygodna i odpowiednio liczna próba kliniczna, w której wyróżniono podgrupę z wysoką ekspresją PD-L1 i umożliwiła porównanie pośrednie z pembrolizumabem;
- W ramach prowadzonej analizy nie zidentyfikowano badań, które bezpośrednio porównywałyby atezolizumab oraz pembrolizumab (wybrany komparator) w docelowej populacji chorych, w związku z czym konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator, należy mieć zatem na uwadze ograniczenia metodologiczne takiego podejścia.

### Ograniczenia odnalezionych badań

---

- W kwalifikacji chorych na zaawansowanego raka płuca do immunoterapii za pomocą inhibitorów punktów kontrolnych należy określić ekspresję białka PD-L1. W ocenie ekspresji PD-L1 wykorzystywane jest kilka testów immunohistochemicznych dostępnych komercyjnie, o nieco różnych właściwościach i wynikających stąd definicjach wysokiej ekspresji PD-L1. Test SP142 (stosowany w badaniach nad atezolizumabem) pozwala na ocenę ekspresji PD-L1 zarówno na komórkach nowotworowych, jak i na komórkach immunologicznych naciekających guz, a testy 22C3 (stosowany w badaniach nad pembrolizumabem) i SP263 (odpowiedni dla durwalumabu) wyłącznie na komórkach nowotworowych. W badaniach *KEYNOTE 024* i *KEYNOTE 042* ocena ekspresji PD-L1 wykonywana była testem 22C3, natomiast w badaniu *IMpower110* jako podstawowym testem SP142. Należy jednak zaznaczyć, że najważniejsze wyniki skuteczności klinicznej (OS, PFS) ocenione były również w populacji chorych z wysoką ekspresją PD-L1 definiowanej testami 22C3 i SP263, co zapewnia zgodność z kryteriami programu lekowego (ekspresja PD-L1  $\geq$  50% komórek nowotworowych) oraz przeprowadzenie porównania pośredniego z pembrolizumabem;

- Wskazać trzeba, że z wnioskowanego PL wykluczani są pacjenci z mutacją w genie *EGFR* oraz rearanżacją genów *ALK* i *ROS1* w przypadku raka gruczołowego, wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS, natomiast w próbie *IMpower110* w początkowej wersji protokołu uwzględniano chorych z mutacją w genie *EGFR* oraz rearanżacją genów *ALK*, ale zostali oni wykluczeni z analizy skuteczności, niemniej jednak są uwzględnieni w ocenie bezpieczeństwa (18 pacjentów);
- W badaniu *IMpower110* duży odsetek chorych z wysoką ekspresją PD-L1 (wg testu SP142) z grupy chemioterapii (34,7%) po zakończeniu leczenia rozpoczął immunoterapię jako kolejną linię terapii przeciwnowotworowej nieobjętej protokołem badania (NPT) (w grupie ATEZO immunoterapię w kolejnej linii otrzymało tylko 3,7% chorych), co może znacząco zaburzać ocenę OS w dłuższym okresie obserwacji. Autorzy badania wykonali zatem dodatkową analizę eksploracyjną *post-hoc* przy użyciu metody RPSFT uwzględniającą korektę wpływu kolejnej immunoterapii. Całkowity czas trwania przeżycia, na który składała się suma czasu od randomizacji do rozpoczęcia immunoterapii NPT i skorygowanego czasu przeżycia po rozpoczęciu NPT, analizowano przy użyciu tej samej metody co w pierwotnej analizie OS. Należy jednak zaznaczyć, że taką analizę wykonano dla podgrupy chorych z wysoką ekspresją PD-L1 wg testu SP142, zatem wyniki analizy końcowej OS dla podgrup z wysoką ekspresją PD-L1 określoną testem 22C3 i SP263 są nadal obciążone wysokim odsetkiem chorych w CHT otrzymujących immunoterapię w kolejnej linii leczenia;
- Wyniki jakości życia do badania *IMpower110* nie zostały dotychczas opublikowane w publikacji pełnotekstowej, dostępne dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego oraz bazy danych *clinicaltrials.gov* i dokumentu *EPAR 2021*;
- W badaniu *IMpower110* leczenie atezolizumabem było kontynuowane do czasu utraty korzyści klinicznej w ocenie badacza, co oznacza, że wybrani chorzy mogli kontynuować stosowanie atezolizumabu mimo stwierdzenia progresji radiologicznej. Spośród 277 chorych z grupy ATEZO, 77 (27,8%) kontynuowało stosowanie tego leku po wystąpieniu radiologicznej progresji choroby lub w jej trakcie (mediana czasu trwania leczenia 1,4 miesiąca, zakres: 0-17). Należy jednak zaznaczyć, że również w badaniu *KEYNOTE 024* chorzy klinicznie stabilni, u których stwierdzono korzyść kliniczną (w ocenie badacza) z obydwu grup mogli kontynuować przypisane leczenie mimo stwierdzenia progresji choroby. Natomiast w badaniu *KEYNOTE 042* klinicznie stabilni chorzy z radiograficzną progresją choroby mogli kontynuować przydzielone leczenie do czasu

potwierdzenia progresji choroby w badaniach obrazowych  $\geq 4$  tygodnie później. Zatem w porównaniu pośrednim obie interwencje (atezolizumab i pembrolizumab) są w podobnym stopniu obciążone tym ograniczeniem;

- W badaniu *KEYNOTE 024* u chorych otrzymujących chemioterapię dopuszczano zmianę ramienia badania (*cross-over* na pembrolizumab) w razie wystąpienia udokumentowanej progresji choroby stwierdzonej zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 i po 30 dniach od ostatniej dawki chemioterapii, autorzy przedstawili jednak wyniki skorygowanej o *cross-over* oceny OS w dłuższym okresie obserwacji, która została uwzględniona w porównaniu pośrednim. Ponadto w analizie bezpieczeństwa w badaniu *KEYNOTE 024* wliczano tylko zdarzenia, które wystąpiły do 30 dni po podaniu ostatniej dawki pierwotnie przypisanej interwencji (do 90 dni dla SAEs);
- W badaniu *KEYNOTE 042* uwzględniono zarówno chorych z zaawansowanym NDRP, jak i pacjentów z nowotworem miejscowo zaawansowanym, podczas gdy w pozostałych badaniach uwzględniano jedynie chorych z zaawansowaną chorobą – zaznaczyć należy, że odsetek pacjentów z miejscowo zaawansowaną chorobą w tym badaniu był jednak bardzo niski ( $< 12\%$ ), co zmniejsza ryzyko zaburzenia wnioskowania z porównania pośredniego;
- Właściwości farmakokinetyczne atezolizumabu w postaci dożylniej w dawce 840 mg podawanego co 2 tygodnie (q2w), w dawce 1200 mg podawanego co 3 tygodnie (q3w) oraz w dawce 1680 mg podawanego co 4 tygodnie (q4w) są takie same; oczekuje się, że przy tych trzech schematach dawkowania zostaną osiągnięte porównywalne ekspozycje całkowite (*ChPL Tecentriq 2021*). Wszystkie te trzy schematy dawkowania atezolizumabu w monoterapii są zalecane w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym NDRP, z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ . Natomiast w badaniu *IMpower110* atezolizumab podawano dożylnie w dawce 1200 mg raz na 3 tygodnie (q3w), czyli w schemacie zarejestrowanym w momencie konstruowania protokołu badania. W badaniu *Morrissey 2019* wykonano ocenę „ekspozycja-odpowiedź” (ER, z ang. *exposure-response*) – przeprowadzono analizę zależności między ekspozycją na atezolizumab (w zależności od alternatywnych schematów dawkowania) a skutecznością lub bezpieczeństwem u pacjentów z NDRP lub rakiem urotelialnym, w której nie wykazano istotnego związku ER dla skuteczności i bezpieczeństwa. Przewidywana ekspozycja dla dawkowania 840 mg q2w i 1680 mg q4w była porównywalna do dawkowania 1200 mg q3w. Zalecane w ChPL schematy dawkowania atezolizumabu mają porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo, umożliwiając pacjentom ich wymienne stosowanie i oferując pacjentom większą elastyczność.



## 13 Wnioski końcowe

Rak płuca jest jednym z najczęściej diagnozowanych nowotworów złośliwych w Polsce, w większości przypadków o złym rokowaniu – przeżycie 5-letnie nie przekracza 15%. Wśród nowotworów klasyfikowanych w kategorii raka płuca, w Polsce najczęściej (ponad 88%) diagnozuje się niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), który rozwija się wolniej od innych typów histologicznych i wykazuje mniejszą wrażliwość na chemioterapię. W związku z tym, leczenie tej postaci nowotworu w dużej mierze opiera się na stosowaniu, obok chemioterapii, również leków ukierunkowanych molekularnie lub immunoterapii. Obecnie pacjenci z rozsiałym NDRP o wysokiej ekspresji PD-L1 w pierwszej linii leczenia mają w Polsce dostęp jedynie do pembrolizumabu w monoterapii w ramach programu lekowego. Wprowadzenie do programu możliwości leczenia atezolizumabem w takiej samej populacji pacjentów zwiększy dostępność opcji terapeutycznych i umożliwi skuteczne leczenie NDRP szerszej grupie polskich chorych.

Porównawcza ocena efektywności klinicznej, przeprowadzona metodą przeglądu systematycznego wykazała, że atezolizumab, przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko ligandowi receptorów programowanej śmierci komórki, zastosowane w monoterapii I linii u pacjentów z rozsiałym NDRP o wysokiej ekspresji PD-L1 w porównaniu do chemioterapii standardowej opartej na związkach platyny istotnie wydłuża przeżycie całkowite, przeżycie bez progresji choroby oraz czas trwania odpowiedzi, przy zachowaniu jakości życia pacjentów. Szczególną uwagę zwraca korzystny profil bezpieczeństwa atezolizumabu, zwłaszcza w kontekście hematologicznych działań niepożądanych. Porównanie pośrednie z pembrolizumabem wskazuje z kolei na podobną skuteczność kliniczną obu tych leków oraz co najmniej podobny profil bezpieczeństwa atezolizumabu.

Wprowadzenie refundacji atezolizumabu, obok obecnie dostępnego już w ramach programu pembrolizumabu, zwiększy dostępne opcje terapeutyczne niedrobnokomórkowego raka płuca, co umożliwi lekarzom szerszy wybór dostępnych metod leczenia i przekładając się na możliwość zastosowania bardziej dopasowanego leczenia do danego chorego.

## 14 Załączniki

### 14.1 Szczegółowe wyniki oceny ROB2 badania IMpower110

Tabela 77. Szczegółowe wyniki oceny ROB2 badania IMpower110.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania		IMpower110
Oceniane porównanie		ATEZO vs CHT
Oceniany punkt końcowy	OS - ocena lokalna, PFS - ocena lokalna, ORR - ocena lokalna, DOR - ocena lokalna, jakość życia, bezpieczeństwo	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	różny w zależności od przyjętego testu do oceny ekspresji PD-L1 i okresu obserwacji oraz analizowanego AE	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov), doniesienia konferencyjne	
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja blokowa w stosunku 1:1 z użyciem interaktywnego systemu głosowego/internetowego. Czynniki stratyfikacji były: płeć (męska vs żeńska), stopień sprawności ECOG (0 vs 1), typ histologiczny nowotworu (niepłaskonabłonkowy vs płaskonabłonkowy) oraz ekspresja PD-L1 (TC1/2/3 i jakakolwiek IC vs TCO i IC1/2/3).
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja blokowa w stosunku 1:1 z użyciem interaktywnego systemu głosowego/internetowego. Czynniki stratyfikacji były: płeć (męska vs żeńska), stopień sprawności ECOG (0 vs 1), typ histologiczny nowotworu (niepłaskonabłonkowy vs płaskonabłonkowy) oraz ekspresja PD-L1 (TC1/2/3 i jakakolwiek IC vs TCO i IC1/2/3).
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Parametry charakterystyk klinicznych i demograficznych były dobrze zbalansowane między grupami.
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	W badaniu nie zastosowano zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	W badaniu nie zastosowano zaślepienia.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Zmiany w stosowaniu interwencji wynikały z przyczyn typowych dla badania klinicznego, np. wystąpienia AEs.
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	<p><u>OS, PFS:</u> Analiza w populacji mITT - pacjenci poddani randomizacji z ekspresją PD-L1 TC1/2/3 lub IC1/2/3, czyli odpowiadającą <math>\geq 1\%</math> ekspresji na komórkach guza lub <math>\geq 1\%</math> na komórkach immunologicznych naciekających guz, u których nie stwierdzono mutacji genu EGFR lub rearanżacji ALK.</p> <p><u>ORR:</u> Analiza w populacji mITT - pacjenci poddani randomizacji z ekspresją PD-L1 TC1/2/3 lub IC1/2/3, czyli odpowiadającą <math>\geq 1\%</math> ekspresji na komórkach guza lub <math>\geq 1\%</math> na komórkach immunologicznych naciekających guz, u których nie stwierdzono mutacji genu EGFR lub rearanżacji ALK oraz z chorobą mierzalną w momencie włączenia.</p> <p><u>DOR:</u> Analiza w populacji mITT - pacjenci poddani randomizacji z ekspresją PD-L1 TC1/2/3 lub IC1/2/3, czyli odpowiadającą <math>\geq 1\%</math> ekspresji na komórkach guza lub <math>\geq 1\%</math> na komórkach immunologicznych naciekających guz, u których nie stwierdzono mutacji genu EGFR lub rearanżacji ALK oraz z obiektywną odpowiedzią na leczenie.</p> <p><u>Jakość życia:</u> Analiza w populacji mITT - pacjenci poddani randomizacji z ekspresją PD-L1 TC1/2/3 lub IC1/2/3, czyli odpowiadającą <math>\geq 1\%</math> ekspresji na komórkach guza lub <math>\geq 1\%</math> na komórkach immunologicznych naciekających guz, u których nie stwierdzono mutacji genu EGFR lub rearanżacji ALK oraz którzy wypełnili kwestionariusze QLQ-C30 i QLQ-LC13</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> Analiza w populacji bezpieczeństwa - chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę analizowanego leczenia, bez względu na ekspresję PD-L1 i status mutacji genu EGFR lub rearanżacji ALK.</p>
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	<p><u>OS, PFS:</u> Z obserwacji utracono tylko po 1,1% pacjentów w każdej z analizowanych grup w populacji ITT. W przypadku oceny w ramach podgrup z wysoką ekspresją za pomocą testu SP142, tacy pacjenci stanowili 37% populacji mITT, 49% pacjentów analizowanych z wykorzystaniem testu 22C3</p>

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
		<p>oraz 54% pacjentów analizowanych z wykorzystaniem testu SP263.</p> <p><u>ORR, DOR:</u> Z obserwacji utracono tylko po 1,1% pacjentów w każdej z analizowanych grup w populacji ITT. W przypadku oceny w ramach podgrup z wysoką ekspresją za pomocą testu SP142, tacy pacjenci stanowili 37% populacji mITT.</p> <p><u>Jakość życia:</u> Z obserwacji utracono tylko po 1,1% pacjentów w każdej z analizowanych grup w populacji ITT. Odsetek pacjentów, którzy wypełnili kwestionariusze QLQ-C30 i QLQ-LC13 był wysoki w obu ramionach, odpowiednio 90% w ATEZO i 86% w CHT dla QLQ-C30 i 89% vs 85% dla QLQ-LC13, i pozostawał na poziomie &gt; 80% dla większości wizyt.</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> Z obserwacji utracono tylko po 1,1% pacjentów w każdej z analizowanych grup w populacji ITT.</p>
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
<b>Pomiar punktu końcowego - OS</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Istnieje jedna metoda pomiaru tego punktu końcowego.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna między wyróżnionymi grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Punkt końcowy oceniany przez niezależnych badaczy.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	Punkt końcowy obiektywny.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
<b>Pomiar punktu końcowego - PFS, ORR, DOR</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Do oceny progresji użyto powszechnie stosowanych i wiarygodnych kryteriów RECIST 1.1.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna między wyróżnionymi grupami.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Punkt końcowy oceniany przez niezależnych badaczy.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo nie	Prawdopodobieństwo, by wiedza o interwencji mogła znacząco wpływać na ocenę punktu końcowego, jest niewielkie.
<b>Pomiar punktu końcowego - jakość życia</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Do oceny jakości życia stosowano kwestionariusze QLQ-C30 i QLQ-LC13.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna między wyróżnionymi grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Punkt końcowy oceniany przez niezależnych badaczy.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	Subiektywny punkt końcowy.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo nie	Jest prawdopodobne, aby wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego.
<b>Pomiar punktu końcowego - bezpieczeństwo</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Do oceny bezpieczeństwa użyto powszechnie uznanych kryteriów National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events 4.0.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna między wyróżnionymi grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Punkt końcowy oceniany przez niezależnych badaczy.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	Subiektywny punkt końcowy.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo nie	Jest prawdopodobne, aby wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego.
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Dostępny był protokół badania - przedstawiane dane były zgodne z jego założeniami.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Dostępny był protokół badania - przedstawiane dane były zgodne z jego założeniami.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
<b>Ogółem</b>		
OS - Niskie, PFS, ORR, DOR, jakość życia, bezpieczeństwo - Średnie		

## 14.2 Szczegółowe wyniki oceny RoB2 badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim

### 14.2.1 Badanie KEYNOTE 024

Tabela 78. Szczegółowe wyniki oceny ROB2 badania KEYNOTE 024.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania		KEYNOTE 024
Oceniane porównanie		PEMBRO vs CHT
Oceniany punkt końcowy		OS, PFS, ORR, TTD, bezpieczeństwo
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania	
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	centralna randomizacja przy pomocy systemu komputerowego
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	randomizacja centralna, użycie interaktywnych systemów głosowych/sieciowych
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	badanie bez zaślepienia
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	badanie bez zaślepienia
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Ocena w populacji ITT

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	<p>W ocenie OS, PFS, ORR uwzględniono wszystkich pacjentów z populacji ITT</p> <p>W ocenie jakości życia uwzględniano pacjentów, którzy wypełnili przynajmniej jeden kwestionariusz oceny jakości życia; stanowili oni większość populacji ITT: 151/154 (98,1%) w grupie PEMBRO oraz 148/151 (98,0%) w grupie CHT</p> <p>W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę ocenianego leczenia; stanowili oni większość populacji ITT: 154/154 (100%) w grupie PEMBRO oraz 150/151 (99,3%) w grupie CHT</p>
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie (częściowo tak dla oceny jakości życia oraz bezpieczeństwa)	<p>Zgon był obiektywnym punktem końcowym</p> <p>Ocena progresji i odpowiedzi według ustalonych kryteriów RECIST w wersji 1.1, wykonana przez niezależną, zaślepioną komisję</p> <p>Ocena jakości życia oraz część ocenianych zdarzeń niepożądanych miała charakter subiektywny, co mogło wpływać na ocenę</p>
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo nie	<p>TTD oceniano jako potwierdzone zdarzenie (w kolejnym pomiarze), ryzyko wystąpienia błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego uznano za średnie dla oceny jakości życia</p> <p>Wiedza o interwencji mogła wpłynąć jedynie na część ocenianych zdarzeń- raportowanych subiektywnie objawów (ocena parametrów laboratoryjnych, zgonów, przerwania leczenia pozostawała obiektywna)</p>



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

## 14.2.2 Badanie KEYNOTE 042

Tabela 79. Szczegółowe wyniki oceny ROB2 badania KEYNOTE 042.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania	KEYNOTE 042	
Oceniane porównanie	PEMBRO vs CHT	
Oceniany punkt końcowy	OS, PFS, ORR, bezpieczeństwo	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania	
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	centralna randomizacja przy pomocy systemu komputerowego (generator list randomizacji)
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	randomizacja centralna, użycie interaktywnych systemów głosowych/sieciowych dostarczanych przez niezależną stronę
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozszianym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	badanie bez zaślepienia
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	badanie bez zaślepienia
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Ocena w populacji ITT oraz w podgrupach wyróżnionych względem ekspresji PD-L1
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	W ocenie OS, PFS oraz ORR uwzględniono wszystkich pacjentów z populacji ITT, lub z danej podgrupy ekspresji PD-L1 W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę ocenianego leczenia; stanowili oni większość populacji ITT: 636/637 (99,8%) w grupie PEMBRO oraz 615/637 (96,5%) w grupie CHT
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie (częściowo tak dla oceny	Zgon był obiektywnym punktem końcowym

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
	bezpieczeństwa)	Ocena odpowiedzi i progresji według ustalonych kryteriów RECIST w wersji 1.1, wykonana przez niezależną, zaślepioną komisję  Część ocenianych zdarzeń niepożądanych miała charakter subiektywny, co mogło wpływać na ocenę
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo nie	Wiedza o interwencji mogła wpłynąć jedynie na część ocenianych zdarzeń- raportowanych subiektywnie objawów (ocena parametrów laboratoryjnych, zgonów, przerwania leczenia pozostawała obiektywna)
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
<b>Ogółem</b>		
Niskie		

## 14.3 Opis skal wykorzystanych w raporcie

### 14.3.1 Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)

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

systematycznego dla danego punktu końcowego, które nie może być niższe niż najwyższa spośród ocen ryzyka błędu dla poszczególnych domen dla tego punktu końcowego (*Sterne 2019, Higgins 2020*).

Tabela 80. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
<b>Domena 1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji</b>	
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	<u>tak/prawdopodobnie</u> tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu rekrutacji i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami wskazywały na istnienie problemu z procesem randomizacji?	tak/prawdopodobnie <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
<b>Domena 2. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji</b>	
2.1a <sup>^</sup> . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	tak/prawdopodobnie <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
2.2a. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	tak/prawdopodobnie <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 2.1a. lub 2.2a.)	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie
2.3a. Czy z powodu kontekstu badania zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji?	tak/ <u>prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji/
(Jeśli T/PT w 2.3a.)	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie
2.4a. Czy zaistniałe odstępstwa mogły z dużym prawdopodobieństwem wpłynąć na wynik?	tak/ <u>prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 2.4a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.5a. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	<u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
2.6a. Czy do oszacowania efektu przydzielenia do interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	<u>tak/prawdopodobnie</u> tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 2.6a.)	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie
2.7a. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	tak/ <u>prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
2.1b <sup>^</sup> . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	tak/prawdopodobnie <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
2.2b. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	tak/prawdopodobnie <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.3b. Czy stosowanie istotnych interwencji nieuwzględnionych w protokole badania było zbalansowane między badanymi grupami?	<u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy)	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie
2.4b. Czy występowały niepowodzenia związane z zastosowaniem interwencji, które mogły wpłynąć na wynik?	tak/ <u>prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy)	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie
2.5b. Czy występowały problemy ze stosowaniem się pacjentów do przydzielonych interwencji i czy mogło to wpłynąć na wynik?	tak/ <u>prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
(Jeśli N/PN/BI w 2.3b. lub T/PT/BI w 2.4b. lub 2.5b.) 2.6b. Czy do oszacowania efektu stosowania interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
<b>Domena 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego</b>	
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 3.1.) 3.2. Czy istniały dowody, że brakujące dane nie spowodowały zmiany wyniku?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie
(Jeśli N/PN w 3.2.) 3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł wynikać z prawdziwej wartości jego wyniku?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 3.3.) 3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego wynikał z prawdziwej wartości jego wyniku?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
<b>Domena 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego</b>	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	tak/prawdopodobnie <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	tak/prawdopodobnie <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 4.1. i 4.2.) 4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 4.3.) 4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 4.4.) 4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
<b>Domena 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku</b>	
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem, który został ostatecznie uzgodniony przed odświeżeniem danych do analizy?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
5.2. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych odpowiednich metod pomiaru w obrębie domeny danego punktu końcowego?	tak/prawdopodobnie <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
5.3. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych analiz uzyskanych danych?	tak/prawdopodobnie <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji

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

Podkreślone odpowiedzi wskazują na niskie ryzyko błędu systematycznego.

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

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

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

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Tabela 81. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.

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

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

Tabela 82. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Część pierwsza: pytania 2.1a.-2.5a.					
2.1a.	2.2a.	2.3a.	2.4a.	2.5a.	-
Obydwe N/PN		ND	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		BI	ND	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT	ND	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT	T/PT/BI	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Część druga: pytania 2.6a.-2.7a.					
2.6a.				2.7a.	-
T/PT				ND	Niskie
N/PN/BI				N/PN	Pośrednie
N/PN/BI				T/PT/BI	Wysokie
Ostateczna ocena					
Ocena w części pierwszej		Ocena w części drugiej		-	
Niskie		Niskie		Niskie	
Pośrednie w co najmniej jednej części, ale w żadnej wysokie				Pośrednie	
Wysokie w którejkolwiek części				Wysokie	

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

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozszanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Tabela 83. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.

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

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

Tabela 84. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.

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

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

Tabela 85. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.

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

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

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

Tabela 86. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.

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

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

### 14.3.2 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 87. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

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



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

- 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 AMSTAR 2

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

- wysoka wiarygodność – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie (ang. *non-critical weaknesses*) i dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- umiarkowana wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;
- niska wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie (ang. *critical flaw*) z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez PS podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;
- krytycznie niska wiarygodność: PS zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

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

- rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu (pyt. 2),
- 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 wytłumaczenia dużej heterogeniczności badań włączonych do przeglądu (pyt. 14).

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

Poniższa tabela przedstawia 16 pytań, na jakie osoba oceniająca przegląd powinna rozważyć odpowiedzi. Na każde z pytań istnieje możliwość udzielenia odpowiedzi „tak” lub „nie”, dodatkowo niektóre z

nich uwzględniają częściowo pozytywną odpowiedź (z ang. „*partial yes*”). Obok każdego pytania znajdują się jego składowe, których spełnienie przez przegląd warunkuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi pozytywnej lub częściowo pozytywnej, należy przydzielić odpowiedź „nie”.

Tabela 88. 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"> <li>• populacja</li> <li>• interwencja</li> <li>• komparator</li> <li>• punkty końcowe</li> </ul> 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 błędu systematycznego	Składowe dla <i>partial yes</i> oraz:  protokół jest zarejestrowany i zawiera:  plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana  plan badania przyczyn heterogeniczności  uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu? <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 $\geq 2$ 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 uzyskali 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)	<b>RCTs</b> Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: nieprawidłowej techniki randomizacji oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
			<b>nie-RCT</b>

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 wynikającego 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 informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS? <i>Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?</i>	–	podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano informację o braku takich danych w poszczególnych badaniach
			<b>RCTs</b>
		–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie  zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi  zbadano przyczyny heterogeniczności
			<b>nie-RCT</b>
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 heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi  dokonano syntezy wyników z nie-RCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynników zakłócających RoB lub wykonano syntezę surowych danych uzasadniając, brak możliwości uwzględnienia czynników dopasowania dla czynników zakłócających  przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań
12.	Jeśli metaanaliza została przeprowadzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych?	–	przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB  lub autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu w przypadku gdy wykonano

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

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

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

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

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

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 zaleczone leczenie nie musi pokrywać się w 100% z rzeczywistym przestrzeganiem zaleceń. W takiej sytuacji zastosowane leczenie może być błędnie sklasyfikowane.

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

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

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

### 14.3.4 Kwestionariusz EORTC QLQ-C30

Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 (*Quality-of-Life Questionnaire Core*) to zwalidowane i wiarygodne narzędzie do samodzielnej oceny, składające się z 30 pytań oceniających 5 aspektów funkcjonowania pacjenta (fizyczne, emocjonalne, rolę społeczną, poznawcze i funkcjonowanie społeczne), 3 oceniające objawy (zmęczenie, nudności i wymioty, oraz ból), ogólny stan zdrowia i jakość życia, a także 6 pojedynczych pozycji (duszności, bezsenność, utratę apetytu, zaparcia, biegunka i problemy finansowe). Wyniki skali można uzyskać dla skal wielopunktowych. Za klinicznie istotną zmianę uznano pogorszenie ogólnej punktacji o  $\geq 10$  punktów względem wartości wyjściowych. Moduł QLQ-LC13 (*Quality-of-Life Questionnaire Lung Cancer Module*) zawiera jedną wielopunktową skalę do oceny duszności oraz szereg pojedynczych punktów oceniających ból, kaszel, ból w jamie ustnej, dysfagię, neuropatię obwodową, łysienie i krwioplucie. Czas do pogorszenia (TTD) objawów raka płuc zostały przedstawione w populacji z wysoką ekspresją PD-L1 wg testu SP142 (TC  $\geq 50\%$  lub IC  $\geq 10\%$ ; WT) (EPAR 2021).

### 14.3.5 Kwestionariusz SILC

Kwestionariusz SILC (*Symptoms in Lung Cancer*) to 9-punktowe narzędzie służące do samooceny nasilenia objawów raka płuca: kaszlu, duszności, bólu w klatce piersiowej, a także całkowitego wyniku nasilenia objawów. Ocena nasilenia każdego z objawów obliczana jako średnia z otrzymanych wyników (zakres od 0 do 4). Wzrost punktacji oznacza pogorszenie objawów. Zmiana wyniku pojedynczego objawu o 0,3 punktu dla kaszlu i duszności oznacza zmianę istotną klinicznie, a dla bólu w klatce piersiowej istotna klinicznie jest zmiana o 0,5 punktu. Czas do potwierdzonego pogorszenia (TTD) objawów raka płuc oraz zmiana względem wartości wyjściowych w ocenie ogólnego stanu zdrowia, funkcjonowaniu fizycznym oraz objawach raka płuc zostały przedstawione w populacji z wysoką ekspresją PD-L1 wg testu SP142 (TC  $\geq 50\%$  lub IC  $\geq 10\%$ ; WT) (EPAR 2021).



## 14.4 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2

Tabela 89. Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w ocenie monoterapii ATEZO w 1. linii leczenia chorych z NDRP z wysoką ekspresją PD-L1.

<i>Al-Showbaki 2021</i>	<i>He 2021</i>	<i>Herbst 2021</i>	<i>Li 2021</i>	<i>Liang 2020</i>	<i>Majem 2021</i>	<i>Peng 2021</i>	<i>Sheng 2021</i>	<i>Teng 2021</i>	<i>Wang 2021</i>
<b>Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]</b>									
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
<b>Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]</b>									
<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie podano informacji o protokole przeglądu	<b>SPEŁNIONO</b> Protokół badania został prospektywnie zarejestrowany na stronie National Institute for Health Research PROSPERO (CRD42021232403)	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie podano informacji o protokole przeglądu	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie podano informacji o protokole przeglądu	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie podano informacji o protokole przeglądu	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie podano informacji o protokole przeglądu	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie podano informacji o protokole przeglądu	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie podano informacji o protokole przeglądu	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie podano informacji o protokole przeglądu	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie podano informacji o protokole przeglądu
<b>Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]</b>									
<b>NIE SPEŁNIONO</b> Włączano jedynie badania RCT bez dokładnego uzasadnienia	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Włączano jedynie badania RCT III fazy bez dokładnego uzasadnienia	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Włączano jedynie badania RCT II, III i IV fazy bez dokładnego uzasadnienia	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Włączano jedynie badania RCT bez dokładnego uzasadnienia	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Włączano jedynie badania RCT bez dokładnego uzasadnienia; wykluczono przeglądy systematyczne, metaanalizy, opisy przypadków, listy	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Włączano jedynie badania III fazy bez dokładnego uzasadnienia; wykluczono badania obserwacyjne oraz badania zawierające analizy w podgrupach włączonych badań	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Włączano jedynie badania RCT bez dokładnego uzasadnienia	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Włączano jedynie badania RCT porównujące co najmniej dwa leki w 1. linii leczenia bez dokładnego uzasadnienia; wykluczano badania dotyczące niedostępnych leków	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Włączano jedynie badania RCT bez dokładnego uzasadnienia	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Włączano jedynie badania RCT III fazy z co najmniej 100 uczestnikami w każdym ramieniu bez dokładnego uzasadnienia
<b>Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]</b>									
<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b>	<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b>	<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b>	<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b>	<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b>	<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b>	<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b>

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

<i>Al-Showbaki 2021</i>	<i>He 2021</i>	<i>Herbst 2021</i>	<i>Li 2021</i>	<i>Liang 2020</i>	<i>Majem 2021</i>	<i>Peng 2021</i>	<i>Sheng 2021</i>	<i>Teng 2021</i>	<i>Wang 2021</i>
Przeszukiwano tylko jedną bazę danych: PubMed Nie podano słów kluczowych, zakresu czasowego ani ograniczeń językowych wyszukiwania	Przeszukane bazy danych: Embase, PubMed, Cochrane Library Dodatkowo przeszukano referencje adekwatnych publikacji, wykonano przegląd doniesień konferencyjnych, przeszukano rejestr badań klinicznych Clinicaltrials.gov Nie zastosowano ograniczeń czasowych (wyszukiwanie przeprowadzono w grudniu 2020) Podano szczegółowo kwerendy Wyszukiwano tylko publikacje w języku angielskim	Przeszukane bazy danych: Embase, PubMed, <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> , <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> , <i>Health Technology Assessment database</i> Dodatkowo przeszukano referencje adekwatnych publikacji, doniesienia konferencyjne, rejestry badań klinicznych, strony instytucji związanych z HTA Nie zastosowano ograniczeń czasowych (wyszukiwania przeprowadzono we wrześniu i październiku 2020) Podano szczegółowo kwerendy Wyszukiwano tylko publikacje w języku angielskim	Przeszukiwane bazy danych: PubMed, Embase, Cochrane Central Dodatkowo przeszukano doniesienia konferencyjne Nie zastosowano ograniczeń czasowych (data wyszukiwania: 1.10.2020) Podano szczegółowo kwerendy Włączano publikacje tylko w języku angielskim	Przeszukiwane bazy danych: PubMed, Web of Science Dodatkowo przeszukano doniesienia konferencyjne Nie zastosowano ograniczeń czasowych (data wyszukiwania: 1.01.2020) Kwerendy dotyczyły populacji oraz interwencji; nie podano ich szczegółowo Włączano publikacje tylko w języku angielskim	Przeszukiwane bazy danych: PubMed Dodatkowo przeszukano doniesienia konferencyjne Nie zastosowano ograniczeń czasowych (data wyszukiwania: 1.11.2020) Nie podano szczegółowo kwerend Nie podano informacji na temat ograniczeń językowych	Przeszukane bazy danych: Embase, PubMed, Cochrane Library Dodatkowo przeszukano referencje adekwatnych publikacji Nie zastosowano ograniczeń czasowych (wyszukiwanie przeprowadzono 31 lipca 2021) Podano szczegółowo kwerendy Wyszukiwano tylko publikacje w języku angielskim	Przeszukiwane bazy danych: PubMed, Embase, Cochrane CENTRAL Dodatkowo przeszukano doniesienia konferencyjne, rejestry badań klinicznych Nie zastosowano ograniczeń czasowych (data wyszukiwania: 31.07.2020) Podano szczegółowo kwerendy Włączano publikacje tylko w języku angielskim	Przeszukiwane bazy danych: PubMed, Cochrane Library, Web of Science Nie zastosowano ograniczeń czasowych (data wyszukiwania: 1.01.2021) Podano szczegółowo kwerendy Włączano wyłącznie publikacje w języku angielskim	Przeszukiwano bazy danych: PubMed, Embase Nie zastosowano ograniczeń czasowych (data wyszukiwania: 20.12.2020) Podano szczegółowo kwerendy Włączano wyłącznie publikacje w języku angielskim

## Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]

<b>NIE SPEŁNIONO</b> Selekcję publikacji wykonał jeden analityk.	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie podano informacji o liczbie analizy.	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie podano informacji o liczbie analizy.	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie podano informacji o liczbie analizy.	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie podano informacji o liczbie analizy.	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>
---	------------------	------------------	--	--	--	------------------	--	------------------	------------------

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

<i>Al-Showbaki 2021</i>	<i>He 2021</i>	<i>Herbst 2021</i>	<i>Li 2021</i>	<i>Liang 2020</i>	<i>Majem 2021</i>	<i>Peng 2021</i>	<i>Sheng 2021</i>	<i>Teng 2021</i>	<i>Wang 2021</i>
			tyków wykonujących selekcję publikacji	tyków wykonujących selekcję publikacji	tyków wykonujących selekcję publikacji		tyków wykonujących selekcję publikacji		
<b>Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]</b>									
<b>NIE SPEŁNIONO</b> Ekstrakcję danych wykonał jeden analityk.	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie podano informacji o liczbie analityków wykonujących ekstrakcję danych	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie podano informacji o liczbie analityków wykonujących ekstrakcję danych	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie podano informacji o liczbie analityków wykonujących ekstrakcję danych	<b>SPEŁNIONO</b>
<b>Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]</b>									
<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia
<b>Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]</b>									
<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b> Opisano badania według składowych PICOS, jednak nie na tyle szczegółowo, aby przyznać pełną ocenę	<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b> Opisano badania według składowych PICOS, jednak nie na tyle szczegółowo, aby przyznać pełną ocenę	<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b> Opisano badania według składowych PICOS, jednak nie na tyle szczegółowo, aby przyznać pełną ocenę	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b> Opisano badania według składowych PICOS, jednak nie na tyle szczegółowo, aby przyznać pełną ocenę	<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b> Opisano badania według składowych PICOS, jednak nie na tyle szczegółowo, aby przyznać pełną ocenę	<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b> Opisano badania według składowych PICOS, jednak nie na tyle szczegółowo, aby przyznać pełną ocenę	<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b> Opisano badania według składowych PICOS, jednak nie na tyle szczegółowo, aby przyznać pełną ocenę	<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b> Opisano badania według składowych PICOS, jednak nie na tyle szczegółowo, aby przyznać pełną ocenę	<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b> Opisano badania według składowych PICOS, jednak nie na tyle szczegółowo, aby przyznać pełną ocenę
<b>Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z:</b>									
<b><u>dla badań RCT</u></b>									
<b>zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem,</b>									
<b><u>dla badań bez randomizacji</u></b>									

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

<i>Al-Showbaki 2021</i>	<i>He 2021</i>	<i>Herbst 2021</i>	<i>Li 2021</i>	<i>Liang 2020</i>	<i>Majem 2021</i>	<i>Peng 2021</i>	<i>Sheng 2021</i>	<i>Teng 2021</i>	<i>Wang 2021</i>
<b>czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i>) oraz doбором próby [pyt. 9]</b>									
<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie przeprowadzono oceny RoB	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie przeprowadzono oceny RoB	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>
<b>Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]</b>									
<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>
<b>Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]</b>									
<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>
<b>Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]</b>									
<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie przeprowadzono oceny RoB	<b>SPEŁNIONO</b> Autorzy wykonali analizę regresji Egger'a, w której wykazano brak ryzyka błędu systematycznego dla włączonych publikacji.	<b>SPEŁNIONO</b> Autorzy wskazali, że włączone badania były obciążone niskim ryzykiem błędu systematycznego.	<b>SPEŁNIONO</b> Autorzy wskazali, że włączone badania były wysokiej jakości i ocenili je jako obciążone niskim ryzykiem błędu systematycznego.	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie oceniono potencjalnego wpływu RoB na wyniki metaanalizy.	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie przeprowadzono oceny RoB	<b>SPEŁNIONO</b> Autorzy wskazali, że włączone badania były obciążone niskim ryzykiem błędu systematycznego.	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie oceniono potencjalnego wpływu RoB na wyniki metaanalizy.	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie oceniono potencjalnego wpływu RoB na wyniki metaanalizy.	<b>SPEŁNIONO</b> Autorzy wskazali, że włączone badania były obciążone niskim ryzykiem błędu systematycznego.
<b>Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]</b>									
<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie przeprowadzono oceny RoB	<b>SPEŁNIONO</b> Autorzy wykonali analizę regresji Egger'a, w której wykazano brak ryzyka błędu systematycznego dla włączonych publikacji.	<b>SPEŁNIONO</b> Autorzy przedyskutowali RoB włączonych badań; wskazali, że badania były obciążone generalnie niskim ryzykiem błędu systematycznego.	<b>SPEŁNIONO</b> Autorzy wskazali, że włączone badania były wysokiej jakości i ocenili je jako obciążone niskim ryzykiem błędu systematycznego.	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie uwzględniono potencjalnego wpływu RoB przy interpretacji wyników.	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie przeprowadzono oceny RoB	<b>SPEŁNIONO</b> Autorzy wskazali, że włączone badania były obciążone niskim ryzykiem błędu systematycznego.	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie uwzględniono potencjalnego wpływu RoB przy interpretacji wyników.	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie uwzględniono potencjalnego wpływu RoB przy interpretacji wyników.	<b>SPEŁNIONO</b> Autorzy przedyskutowali RoB włączonych badań; wskazali, że badania były obciążone generalnie niskim ryzykiem błędu systematycznego.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

<i>Al-Showbaki 2021</i>	<i>He 2021</i>	<i>Herbst 2021</i>	<i>Li 2021</i>	<i>Liang 2020</i>	<i>Majem 2021</i>	<i>Peng 2021</i>	<i>Sheng 2021</i>	<i>Teng 2021</i>	<i>Wang 2021</i>
<b>Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]</b>									
<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>
Autorzy przedyskutowali heterogeniczności występujące między włączonymi badaniami.	Autorzy przedyskutowali heterogeniczności występujące między włączonymi badaniami.	Autorzy przedyskutowali heterogeniczności występujące między włączonymi badaniami.	Autorzy nie przedyskutowali heterogeniczności występujących między badaniami.	Autorzy przedyskutowali heterogeniczności występujące między włączonymi badaniami.	Autorzy nie przedyskutowali heterogeniczności występujących między badaniami.	Autorzy przedyskutowali możliwą heterogeniczność wyników i wykonano analizę w podgrupach, w której używano zgodne wyniki.	Autorzy przedyskutowali heterogeniczności występujące między włączonymi badaniami.	Autorzy nie przedyskutowali heterogeniczności występujących między badaniami.	Autorzy przedyskutowali heterogeniczności występujące między włączonymi badaniami.
<b>Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i>) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]</b>									
<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>
<b>Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]</b>									
<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>
Autorzy zadeklarowali potencjalne konflikty interesów, ale nie podali źródeł finansowania przeglądu.	Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów; przegląd nie był finansowany ze źródeł zewnętrznych.	Autorzy zadeklarowali potencjalne konflikty interesów oraz podali źródło finansowania przeglądu.	Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów oraz podali źródła finansowania przeglądu.	Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów oraz podali źródła finansowania przeglądu.	Autorzy zadeklarowali potencjalne konflikty interesów oraz podali źródło finansowania przeglądu.	Autorzy zadeklarowali potencjalne konflikty interesów oraz podali źródło finansowania przeglądu.	Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów; przegląd nie był finansowany ze źródeł zewnętrznych.	Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów oraz podali źródło finansowania przeglądu.	Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów oraz podali źródła finansowania przeglądu.
<b>KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ</b>	<b>WYSOKA WIARYGODNOŚĆ</b>	<b>KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ</b>	<b>KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ</b>	<b>KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ</b>	<b>KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ</b>	<b>KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ</b>	<b>KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ</b>	<b>KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ</b>	<b>KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ</b>

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

## 14.5 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

<b>Herbst 2020 (IMpower110)</b>	Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH, Morise M, Felip E, Andric Z, Geater S, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. <i>New England journal of medicine</i> 2020; 383(14):1328-1339
<b>Jassem 2021 (IMpower110)</b>	Jassem J, de Marinis F, Giaccone G, Vergnenegre A, Barrios CH, Morise M, Felip E, Oprean C, Kim YC, Andric Z, Mocci S, Enquist I, Komatsubara K, McClelland M, Kuriki H, Villalobos M, Phan S, Spigel DR, Herbst RS. Updated Overall Survival Analysis From IMpower110: Atezolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy in Treatment-Naive Programmed Death-Ligand 1-Selected NSCLC. <i>J Thorac Oncol</i> 2021
<b>de Marinis 2020 (IMpower110)</b>	de Marinis F, Giaccone G, Herbst RS, et al. Patient-reported outcomes (PROs) in the randomized, phase III IMpower110 study of atezolizumab (atezo) vs chemotherapy in 1L metastatic NSCLC. <i>J Clin Oncol</i> 38: 2020 (suppl; abstr 9594) DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9594
<b>Reck 2016 (KEYNOTE 024)</b>	Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Czoszi T, Fulop A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>New england journal of medicine</i> 2016; 375(19):1823-1833
<b>Brahmer 2017 (KEYNOTE 024)</b>	Brahmer JR, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Czoszi T, Fulop A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, et al. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE 024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. <i>Lancet oncology</i> 2017; (no pagination)
<b>Huang 2019 (KEYNOTE 024)</b>	Huang M, Pietanza MC, Samkari A, Pellissier J, Burke T, Chandwani S, Kong F, Pickard AS. Q-TWiST Analysis to Assess Benefit-Risk of Pembrolizumab in Patients with PD-L1-Positive Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. <i>Pharmacoeconomics</i> 2019; 37(1):105-116
<b>Reck 2019 (KEYNOTE 024)</b>	Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, et al. Updated Analysis of KEYNOTE 024: pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. <i>Journal of clinical oncology</i> 2019; 37(7):537-546
<b>Reck 2021 (KEYNOTE 024)</b>	Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Czoszi T, Fulop A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score $\geq$ 50. <i>Journal of clinical oncology</i> 2021:JCO2100174-
<b>Mok 2019 (KEYNOTE 042)</b>	Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, Castro G Jr, Srimuninnimit V, Laktionov KK, Bondarenko I, Kubota K, Lubiniecki GM, Zhang J, Kush D, Lopes G. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE 042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. <i>Lancet</i> 2019; 393(10183):1819-1830
<b>Mok 2019a (KEYNOTE 042)</b>	Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. Final analysis of the phase III KEYNOTE 042 study: Pembrolizumab (Pembro) versus platinum-based chemotherapy (Chemo) as first-line therapy for patients (Pts) with PD-L1-positive locally advanced/metastatic NSCLC. <i>Annals of Oncology</i> 30 (Supplement 2): ii38-ii68, 2019, abs 1020 DOI:10.1093/annonc/mdz063

**Cho 2021**  
**(KEYNOTE 042)**

Cho BC, Wu Y, Kudaba I, et al. KEYNOTE 042 3-Year Survival Update: 1L Pembrolizumab vs Platinum-Based Chemotherapy for PD-L1+ Locally Advanced/Metastatic NSCLC. FP13 IMMUNOTHERAPY (PHASE II/III TRIALS), volume 16, ISSUE 3, supplement, S225-S226, march 01, 2021

DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.01.143>

## 14.6 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

- Ahern E, Allen MJ, Schmidt A, Lwin Z, Hughes BGM. Retrospective analysis of hospital admissions due to immune checkpoint inhibitor-induced immune-related adverse events (irAE). *Asia-Pac J Clin Oncol* 2021; 17(2):e109-e116
- Ahmed T, Lycan T, Dothard A, Ehrlichman P, Ruiz J, Farris M, Topaloglu U, Levine B, Grant S, Klepin HD, Petty WJ. Performance Status and Age as Predictors of Immunotherapy Outcomes in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer* 2020; 21(4):e286-e293
- Akamatsu H, Murakami E, Oyanagi J, Shibaki R, Kaki T, Takase E, Tanaka M, Harutani Y, Yamagata N, Okuda Y, Furuta K, Sugimoto T, Teraoka S, Hayata A, Tokudome N, Ozawa Y, Mori K, Koh Y, Yamamoto N. Immune-Related Adverse Events by Immune Checkpoint Inhibitors Significantly Predict Durable Efficacy Even in Responders with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncologist* 2020; 25(4):e679-e683
- Alborelli I, Leonards K, Rothschild SJ, Leuenberger LP, Savic Prince S, Mertz KD, Poechtrager S, Buess M, Zippelius A, Läubli H, Haegeler J, Tolnay M, Bubendorf L, Quagliata L, Jermann P. Tumor mutational burden assessed by targeted NGS predicts clinical benefit from immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer. *J Pathol* 2020; 250(1):19-29
- Alves A, Dias M, Campainha S, Barroso A. Peripheral blood eosinophilia may be a prognostic biomarker in non-small cell lung cancer patients treated with immunotherapy. *J Thorac Dis* 2021; 13(5):2716-2727
- Amanam I, Mambetsariev I, Gupta R, Achuthan S, Wang Y, Pharaon R, Massarelli E, Koczywas M, Reckamp K, Salgia R. Role of immunotherapy and co-mutations on KRAS-mutant non-small cell lung cancer survival. *J Thorac Dis* 2020; 12(9):5086-5095
- Arbour KC, Mezquita L, Long N, Rizvi H, Auclin E, Ni A, Martínez-Bernal G, Ferrara R, Victoria Lai W, Hendriks LEL, Sabari JK, Caramella C, Plodkowski AJ, Halpenny D, Chافت JE, Planchard D, Riely GJ, Besse B, Hellmann MD. Impact of baseline steroids on efficacy of programmed cell death-1 and programmed death-ligand 1 blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36(28):2872-2878
- Attia CG, Fei N, Almubarak M, Ma PC, Mattes MD. Patterns of disease progression to checkpoint inhibitor immunotherapy in patients with stage IV non-small cell lung cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2020; 64(6):866-872
- Ayers KL, Mullaney T, Zhou X, Liu JJ, Lee K, Ma M, Jones S, Li L, Redfern A, Jappe W, et al. Analysis of Real-World Data to Investigate the Impact of Race and Ethnicity on Response to Programmed Cell Death-1 and Programmed Cell Death-Ligand 1 Inhibitors in Advanced Non-Small Cell Lung Cancers. *Oncologist* 2021; 26(7):e1226-e1239
- Bae S, Kim YJ, Kim MJ, Kim JH, Yun SC, Jung J, Kim MJ, Chong YP, Kim SH, Choi SH, Kim YS, Lee SO. Risk of tuberculosis in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors: A nationwide observational study. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 2021; 9(9)
- Bar J, Markel G, Gottfried T, Percik R, Leibowitz-Amit R, Berger R, Golan T, Daher S, Taliensky A, Dudnik E, Shulman K, Urban D, Onn A. Acute vascular events as a possibly related adverse event of immunotherapy: a single-institute retrospective study. *Eur J Cancer* 2019; 120:122-131
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; retrospektywne badanie oceniające przyjęcia do szpitala z powodu AEs związanych z ICIs
- Nieprawidłowy rodzaj badania - retrospektywne badanie oceniające jako czynniki predykcyjne stopień sprawności i wiek; atezolizumab w monoterapii otrzymywało tylko 4 pacjentów - nie wiadomo, w której linii leczenia
- Nieprawidłowy rodzaj badania - badanie oceniające AEs podczas terapii ICIs u chorych na zaawansowanego NDRP z odpowiedzią na leczenie; atezolizumab otrzymywał 1 pacjent - nie wiadomo, w której linii
- Nieprawidłowy rodzaj badania - badanie analizujące obecność mutacji i wyniki leczenia ICIs; atezolizumab otrzymywało tylko 3 pacjentów - nie wiadomo, w której linii
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; badanie mające na celu ocenę eozynofilii we krwi obwodowej jako czynnika prognostycznego u pacjentów z NDRP leczonych immunoterapią - 20 pacjentów otrzymywało atezolizumab
- Nieprawidłowy rodzaj badania - retrospektywne badanie oceniające immunoterapię i mutację KRAS u chorych na NDRP; atezolizumab otrzymywało tylko 4 chorych - nie wiadomo, w której linii
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; badanie oceniające wpływ stosowania GKS na leczenie inhibitorami PD-1 i PD-L1
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; retrospektywne badanie oceniające ścieżki progresji choroby podczas terapii ICIs u chorych w IV stadium NDRP
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; badanie oceniające wpływ rasy i pochodzenia na stosowanie inhibitorów PD-1/PD-L1 w zaawansowanym NDRP w ramach oceny RWD
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; badanie obserwacyjne prezentujące ocenę ryzyka wystąpienia gruźlicy u chorych na różne nowotwory, leczonych inhibitorami immunologicznymi punktów kontrolnych
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; badanie oceniające ciężkie zdarzenia naczyniowe jako możliwe AEs podczas immunoterapii



- Beer L, Hochmair M, Kijak D, Haug AR, Prayer F, Mayerhoefer ME, Herold C, Prosch H. Particular findings on lung CT in patients undergoing immunotherapy for bronchogenic carcinoma. *Wien Klin Wochenschr* 2020; 132(15-16):467-474
- Besse B, Ferrara R, Mezquita L, Texier M, Lahmar J, Audigier-Valette C, Tessonier L, Mazieres J, Zalcman G, Brosseau S, Le Moulec S, Leroy L, Duchemann B, Lefebvre C, Veillon R, Westeel V, Koscielny S, Champiat S, Ferté C, Planchard D, Remon J, Boucher M-E, Gazzah A, Adam J, Bria E, Tortora G, Soria J-C, Caramella C. Hyperprogressive Disease in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated with PD-1/PD-L1 Inhibitors or with Single-Agent Chemotherapy. *JAMA Oncol* 2018; 4(11):1543-1552
- Bjørnhart B, Hansen KH, Jørgensen TL, Herrstedt J, Schytte T. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in a Danish real life non-small cell lung cancer population: a retrospective cohort study. *Acta Oncol* 2019; 58(7):953-961
- Botticelli A, Cirillo A, Scagnoli S, Cerbelli B, Strigari L, Cortellini A, Pizzuti L, Vici P, De Galitiis F, Di Pietro FR, Cerbelli E, Ghidini M, D'Amati G, Rocca CD, Mezi S, Gelibter A, Giusti R, Cortesi E, Ascierto PA, Nuti M, Marchetti P. The agnostic role of site of metastasis in predicting outcomes in cancer patients treated with immunotherapy. *Vaccines* 2020; 8(2)
- Castello A, Carbone FG, Rossi S, Monterisi S, Federico D, Toschi L, Lopci E. Circulating tumor cells and metabolic parameters in NSCLC patients treated with checkpoint inhibitors. *Cancers* 2020; 12(2)
- Cathcart-Rake EJ, Sangaralingham LR, Henk HJ, Shah ND, Riaz IB, Mansfield AS. A Population-based Study of Immunotherapy-related Toxicities in Lung Cancer. *Clin Lung Cancer* 2020; 21(5):421-427.e2
- Chai R, Yin Y, Cai X, Fu X, Zhang Q. Patterns of Failure in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *Frontiers in Oncology* 2021; 11
- Chen C, Wu B, Zhang C, Xu T. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: An updated comprehensive disproportionality analysis of the FDA adverse event reporting system. *Int Immunopharmacol* 2021; 95
- Corbaux P, Maillat D, Boespflug A, Locatelli-Sanchez M, Perier-Muzet M, Duruisseaux M, Kiakouama-Maleka L, Dalle S, Falandry C, Péron J. Older and younger patients treated with immune checkpoint inhibitors have similar outcomes in real-life setting. *Eur J Cancer* 2019; 121:192-201
- Cortellini A, Bersanelli M, Buti S, Cannita K, Santini D, Perrone F, Giusti R, Tiseo M, Michiara M, Di Marino P, Tinari N, De Tursi M, Zoratto F, Veltri E, Marconcini R, Malorgio F, Russano M, Anesi C, Zeppola T, Filetti M, Marchetti P, Botticelli A, Antonini Cappellini GC, De Galitiis F, Vitale MG, Rastelli F, Pergolesi F, Berardi R, Rinaldi S, Tudini M, Silva RR, Pireddu A, Atzori F, Chiari R, Ricciuti B, De Giglio A, Iacono D, Gelibter A, Occhipinti MA, Parisi A, Porzio G, Fagnoli MC, Ascierto PA, Ficorella C, Natoli C. A multicenter study of body mass index in cancer patients treated with anti-PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors: When overweight becomes favorable. *J Immunother Cancer* 2019; 7(1)
- Cui P, Huang D, Wu Z, Tao H, Zhang S, Ma J, Liu Z, Wang J, Huang Z, Chen S, Zheng X, Hu Y. Association of immune-related pneumonitis with the efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2020; 12
- Nieprawidłowy rodzaj badania - badanie opisujące serię przypadków ze specyficznymi wynikami tomografii komputerowej podczas terapii ICIs raka oskrzeli
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; retrospektywne badanie opisujące chorobę hiperprogressywną u pacjentów z zaawansowanym NDRP leczonych inhibitorami PD-1/PD-L1 lub chemioterapią
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; retrospektywne badanie opisujące skuteczność i bezpieczeństwo ICIs w duńskiej rzeczywistej praktyce wśród chorych na NDRP
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; retrospektywne badanie oceniające miejsce przerzutów jako czynnik predykcyjny u pacjentów z nowotworami leczonymi immunoterapią; nie wiadomo, w której linii chorzy otrzymywali atezolizumab ani w jakiej dokładnej populacji
- Nieprawidłowy rodzaj badania - badania oceniające krążące komórki nowotworowe i parametry metaboliczne u pacjentów z NDRP leczonych ICIs; tylko 1 pacjent otrzymywał atezolizumab, nie wiadomo, w której linii
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; badanie populacyjne na temat AEs związanych z immunoterapią w leczeniu raka płuc
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; badanie obserwacyjne oceniające przyczyny niepowodzenia leczenia inhibitorami immunologicznymi punktów kontrolnych u chorych na zaawansowanego NDRP
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; próba oceniająca AEs związane z ICIs, na podstawie danych z FAERS
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; próba retrospektywna oceniająca stosowanie ICIs u osób młodszych i starszych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (real-life)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; retrospektywna próba oceniająca BMI u pacjentów z nowotworami stosujących inhibitory anty-PD-1/PD-L1
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; badanie oceniające związek zapalenia płuc ze skutecznością inhibitorów PD-1/PD-L1 u pacjentów z NDRP

D'aiello A, Lin J, Gucalp R, Tabatabaie V, Cheng H, Bloomgarden NA, Tomer Y, Halmos B. Thyroid dysfunction in lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors (ICis): Outcomes in a multiethnic urban cohort. *Cancers* 2021; 13(6)

Dall'Olivo FG, Abbati F, Facchinetti F, Massucci M, Melotti B, Squadrilli A, Buti S, Formica F, Tiseo M, Ardizzoni A. CEA and CYFRA 21-1 as prognostic biomarker and as a tool for treatment monitoring in advanced NSCLC treated with immune checkpoint inhibitors. *Ther Adv Med Oncol* 2020; 12

Daniello L, Elshiaty M, Bozorgmehr F, Kuon J, Kazdal D, Schindler H, Shah R, Volckmar AL, Lusky F, Diekmann L, Liersch S, Faehling M, Muley T, Kriegsmann M, Benesova K, Stenzinger A, Thomas M, Christopoulos P. Therapeutic and Prognostic Implications of Immune-Related Adverse Events in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Frontiers in Oncology* 2021; 11

Diem S, Fässler M, Ali OH, Siano M, Niederer R, Berner F, Roux G-A, Ackermann CJ, Schmid S, Güsewell S, Früh M, Flatz L. Risk score for non-small cell lung cancer patients starting checkpoint inhibitor treatment. *Cancer Manage Res* 2018; 10:5537-5544

Dolladille C, Ederly S, Allouche S, Dupas Q, Gervais R, Madeline J, Sasser M, Plane A-F, Comoz F, Cohen AA, Thuny FR, Cautela J, Alexandre J. Late cardiac adverse events in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer* 2020; 8(1)

Dudnik E, Bshara E, Grubstein A, Fridel L, Shochat T, Roisman LC, Ilouze M, Rozenblum AB, Geva S, Zer A, Rotem O, Allen AM, Peled N. Rare targetable drivers (RTDs) in non-small cell lung cancer (NSCLC): Outcomes with immune check-point inhibitors (ICPi). *Lung Cancer* 2018; 124:117-124

Dudnik E, Peled N, Nechushtan H, Wollner M, Onn A, Agbarya A, Moskowitz M, Keren S, Popovits-Hadari N, Urban D, Mishaeli M, Zer A, Allen AM, Rabinovich NM, Rotem O, Kuznetsov T, Shochat T, Roisman LC, Bar J. BRAF Mutant Lung Cancer: Programmed Death Ligand 1 Expression, Tumor Mutational Burden, Microsatellite Instability Status, and Response to Immune Check-Point Inhibitors. *J Thorac Oncol* 2018; 13(8):1128-1137

Durbin SM, Zubiri L, Niemierko A, Bardia A, Sullivan RJ, McEwen C, Mulvey TM, Allen IM, Lawrence DP, Cohen JV, Hochberg EP, Ryan DP, Petrillo LA, Reynolds KL. Clinical Outcomes of Patients with Metastatic Cancer Receiving Immune Checkpoint Inhibitors in the Inpatient Setting. *Oncologist* 2021; 26(1):49-55

Espi M, Teuma C, Novel-Catin E, Maillet D, Souquet PJ, Dalle S, Koppe L, Fouque D. Renal adverse effects of immune checkpoints inhibitors in clinical practice: ImmuNoTox study. *Eur J Cancer* 2021; 147:29-39

Evaluation of the lung immune prognostic index for prediction of survival and response in patients treated with atezolizumab for non-small cell lung cancer: pooled analysis of clinical trials. *Journal of thoracic oncology* 2019

Ferrara R, Mezquita L, Texier M, Lahmar J, Audigier-Valette C, Tessonnier L, Mazieres J, Zalcman G, Brosseau S, Moulec SL, Leroy L, Duchemann B, Lefebvre C, Veillon R, Westeel V, Koscielny S, Champiat S, Ferté C, Planchard D, Remon J, Boucher ME, Gazzah A, Adam J, Russo GL, Signorelli D, Garassino MC, Soria JC, Caramella C, Besse B. Comparison of fast-progression, hyperprogressive disease, and early deaths in advanced non-small-cell lung cancer treated with PD-1/PD-L1 inhibitors or chemotherapy. *JCO Precis Oncol* 2020; 4:829-840

Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; ocena związku między zaburzeniami tarczycy związanymi z immunoterapią a cechami demograficznymi i klinicznymi w zróżnicowanej miejskiej kohorcie pacjentów z rakiem płuca otrzymujących ICIs

Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; ocena wartości prognostycznej stężenia antygenu rakowo-łożniowego (CEA) i fragmentów cytokeratyny-19 (CYFRA 21-1) przed terapią we krwi u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) leczonych inhibitorami punktów kontrolnych układu odpornościowego (ICI) i ich wczesną zmianą jako predyktor korzyści

Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; ocena IRAEs u chorych na zaawansowanego NDRP leczonych inhibitorami PD-L1

Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; badanie mające na celu zidentyfikowanie parametrów korelujących z gorszymi wynikami u pacjentów z NDRP rozpoczynających leczenie ICIs

Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; badanie mające na celu ocenę sercowych AEs u pacjentów z nowotworem leczonych ICIs

Nieprawidłowy rodzaj badania - badanie oceniające skuteczność ICIs u chorych z NDRP i non-EGFR/ALK; spośród 77 chorych z zaawansowaną chorobą, 44 otrzymywało ICIs, w tym atezolizumab tylko 2 pacjentów

Nieprawidłowy rodzaj badania - badanie opisujące charakterystykę i wyniki terapii ICIs u pacjentów z nowotworem płuc i mutacją BRAF; atezolizumab otrzymywał 1 chory, nie wiadomo, w której linii

Nieprawidłowy rodzaj badania - badanie opisujące wyniki kliniczne stosowania ICIs u pacjentów z przerzutowym NDRP przyjętych do szpitala; atezolizumab otrzymywało 5 chorych, nie wiadomo, w której linii

Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; badanie oceniające nerkowe AEs podczas terapii ICIs w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej

Nieprawidłowy rodzaj badania - łączna analiza (pooled analysis) danych z badań BIRCH, FIR, OAK i POPLAR, które nie zostały włączone do niniejszej analizy

Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; badanie porównujące szybką progresję, chorobę hiperprogressywną oraz wczesne zgonu u pacjentów z zaawansowanym rakiem NDRP leczonych inhibitorami PD-1/PD-L1

**TECENTRIQ® (atezolizumab)**

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

- Gainor JF, Shaw AT, Sequist LV, Fu X, Azzoli CG, Piotrowska Z, Huynh TG, Zhao L, Fulton L, Schultz KR, Howe E, Farago AF, Sullivan RJ, Stone JR, Digumarthy S, Moran T, Hata AN, Yagi Y, Yeap BY, Engelman JA, Mino-Kenudson M. EGFR mutations and ALK rearrangements are associated with low response rates to PD-1 pathway blockade in non-small cell lung cancer: A retrospective analysis. *Clin Cancer Res* 2016; 22(18):4585-4593
- Gauci M-L, Lanoy E, Champiat S, Caramella C, Ammari S, Aspeslagh S, Varga A, Baldini C, Bahleda R, Gazzah A, Michot J-M, Postel-Vinay S, Angevin E, Ribrag V, Hollebecque A, Soria J-C, Robert C, Massard C, Marabelle A. Long-term survival in patients responding to anti-PD-1/PD-L1 therapy and disease outcome upon treatment discontinuation. *Clin Cancer Res* 2019; 25(3):946-956
- Ge X, Zhang Z, Zhang S, Yuan F, Zhang F, Yan X, Han X, Ma J, Wang L, Tao H, Li X, Zhi X, Huang Z, Hofman P, Prelaj A, Banna GL, Mutti L, Hu Y, Wang J. Immunotherapy beyond progression in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2020; 9(6):2391-2400
- Gomes F, Lorigan P, Woolley S, Foden P, Burns K, Yorke J, Blackhall F. A prospective cohort study on the safety of checkpoint inhibitors in older cancer patients – the ELDERS study. *ESMO Open* 2021; 6(1)
- Guyen DC, Sahin TK, Aksun MS, Taban H, Aktepe OH, Aksu NM, Aktaş M, Erman M, Kilickap S, Dizdar O, Aksoy S. Evaluation of emergency departments visits in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Supportive Care Cancer* 2021; 29(4):2029-2035
- Hakozaki T, Hosomi Y, Kitadai R, Kitagawa S, Okuma Y. Efficacy of immune checkpoint inhibitor monotherapy for patients with massive non-small-cell lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2020; 146(11):2957-2966
- Hakozaki T, Hosomi Y, Shimizu A, Kitadai R, Mirokuji K, Okuma Y. Polypharmacy as a prognostic factor in older patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with anti-PD-1/PD-L1 antibody-based immunotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 2020; 146(10):2659-2668
- Heo JY, Park C, Keam B, Ock CY, Kim M, Kim TM, Kim DW, Kim SH, Kim YJ, Lee JS, Heo DS. The efficacy of immune checkpoint inhibitors in anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer. *Thoracic Cancer* 2019; 10(11):2117-2123
- Hill H, Robinson M, Lu L, Slaughter D, Amin A, Mileham K, Patel JN. Venous thromboembolism incidence and risk factors in non-small cell lung cancer patients receiving first-line systemic therapy. *Thrombosis Research* 2021; 208:71-78
- Horn L, Gettinger SN, Gordon MS, Herbst RS, Gandhi L, Felip E, Sequist LV, Spigel DR, Antonia SJ, Balmanoukian A, Cassier PA, Liu B, Kowanzet M, O'Hear C, Fassò M, Grossman W, Sandler A, Soria JC. Safety and clinical activity of atezolizumab monotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer: final results from a phase I study. *Eur J Cancer* 2018; 101:201-209
- Hsu JC, Nguyen PA, Chen YT, Yang SC, Lin CC, Yang YH, Lin YC, Hsia TC, Hsieh HC, Wu JS, Chang CP, Feng YH, Lin PC, Hsu PC, Tzeng HE, Chien SC, Chang WC, Chang CC, Yang HC, Lee CM, Lu CY. The Effectiveness and Safety of Immune Checkpoint Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer Patients With Stage III/IV: A Multicenter Study. *Frontiers in Oncology* 2021; 11
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; retrospektywne badanie oceniające mutację EGFR i ALK i ich związek z odpowiedzią na leczenie inhibitorami PD-1/PD-L1 w terapii NDRP; tylko 10 pacjentów otrzymywał atezolizumab, nie wiadomo w której linii
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; badanie oceniające długoterminowe przeżycie u pacjentów odpowiadających na leczenie anty-PD-1/PD-L1 oraz wyniki po przerwaniu takiej terapii
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; badanie oceniające stosowanie immunoterapii po progresji w ramach zaawansowanego NDRP
- Nieprawidłowy rodzaj badania - próba prospektywna oceniająca bezpieczeństwo ICIs w kohorcie starszych pacjentów; atezolizumab otrzymywał 1 pacjent, nie wiadomo, w której linii
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; badanie oceniające przyjęcia do szpitalu wśród chorych leczonych ICIs
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; badanie oceniające monoterapię ICIs u pacjentów z masywnym NDRP
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; badanie oceniające konieczność stosowania wielu leków jako czynnika predykcyjnego u starszych osób z zaawansowanym NDRP leczonych anty-PD-1/PD-L1
- Nieprawidłowy rodzaj badania - próba oceniająca ICIs w leczeniu chorych na NDRP z mutacją ALK; atezolizumab otrzymywał tylko 1 pacjent, nie wiadomo w której linii
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; ocena częstości występowania żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych i czynników ryzyka podczas stosowania pierwszej linii leczenia w NDRP
- Nieprawidłowy rodzaj badania - badanie eksperymentalne wczesnej fazy PCD4989g (faza I), oceniające bezpieczeństwo i aktywność kliniczną atezolizumabu w monoterapii przerzutowego NDRP, u 15% pacjentów była to pierwsza linia leczenia
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; ocena efektywności i bezpieczeństwa ICIs u chorych na NDRP III/IV stadium w różnych warunkach leczenia oraz omówienie podobieństwa i różnic między wynikami empirycznymi w świecie rzeczywistym a wynikami uzyskanymi w poprzednich badaniach klinicznych

- Huang L, Li L, Zhou Y, Yang Z, Wang M, Gao Y, Yang Y, Yang F, Liu B, Hong X, Chen G. Clinical characteristics correlate with outcomes of immunotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *J Cancer* 2020; 11(24):7137-7145
- Huemer F, Lang D, Westphal T, Gampenrieder SP, Hutarew G, Weiss L, Hackl H, Lamprecht B, Rinnerthaler G, Greil R. Baseline absolute lymphocyte count and ECOG performance score are associated with survival in advanced non-small cell lung cancer undergoing PD-1/PD-L1 blockade. *J Clin Med* 2019; 8(7)
- Isono T, Kagiya N, Takano K, Hosoda C, Nishida T, Kawate E, Kobayashi Y, Ishiguro T, Takaku Y, Kurashima K, Yanagisawa T, Takayanagi N. Outcome and risk factor of immune-related adverse events and pneumonitis in patients with advanced or postoperative recurrent non-small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *Thorac Cancer* 2021; 12(2):153-164
- Jacob A, Wu J, Kolesar J, Durbin E, Mathew A, Arnold S, Chauhan A. Real world clinicopathologic observations of patients with metastatic solid tumors receiving immune checkpoint inhibitor therapy: Analysis from Kentucky Cancer Registry. *Cancer Med* 2021; 10(6):2054-2062
- Jahanzeb M, Lin HM, Pan X, Yin Y, Baumann P, Langer CJ. Immunotherapy Treatment Patterns and Outcomes Among ALK-Positive Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer* 2021; 22(1):49-57
- Jeanson A, Tomasini P, Souquet-Bressand M, Brandone N, Boucekine M, Grangeon M, Chaleat S, Khobta N, Milia J, Mhanna L, Greillier L, Bimar J, Nanni I, Ouafik L, Garcia S, Mazières J, Barlesi F, Mascaux C. Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in KRAS-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol* 2019; 14(6):1095-1101
- Jodai T, Saruwatari K, Ikeda T, Moriyama E, Kashiwabara K, Shingu N, Iyonaga K, Inaba M, Ajishi Y, Honda C, Hirotsako S, Maruyama H, Kakiuchi Y, Eida H, Tomita Y, Saeki S, Ichiyasu H, Sakagami T. Clinical outcomes and predictive value of programmed cell death-1 expression in response to anti-programmed cell death 1/ligand 1 antibodies in non-small cell lung cancer patients with performance status 2 or greater. *Int J Clin Oncol* 2021; 26(1):78-86
- Kang DH, Park C-K, Chung C, Oh I-J, Kim Y-C, Park D, Kim J, Kwon GC, Kwon I, Sun P, Shin E-C, Lee JE. Baseline serum interleukin-6 levels predict the response of patients with advanced non-small cell lung cancer to pd-1/pd-l1 inhibitors. *Immune Netw* 2020; 20(3):1-11
- Karam JD, Noel N, Voisin AL, Lanoy E, Michot JM, Lambotte O. Infectious complications in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer* 2020; 141:137-142
- Katsurada M, Nagano T, Tachihara M, Kiriu T, Furukawa K, Koyama K, Otsu T, Sekiya R, Hazama D, Tamura D, Nakata K, Katsurada N, Yamamoto M, Kobayashi K, Nishimura Y. Baseline Tumor Size as a Predictive and Prognostic Factor of Immune Checkpoint Inhibitor Therapy for Non-small Cell Lung Cancer. *Anticancer Res* 2019; 39(2):815-825
- Keiser MF, Patel AB, Altan M. Cutaneous Toxicities in Lung Cancer Patients on Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Clinical Lung Cancer* 2021; 22(3):195-200.e1
- Kewan T, Covut F, Ahmed R, Haddad A, Daw H. Clinically significant bleeding with immune checkpoint inhibitors: A retrospective cohort study. *Eur J Cancer* 2020; 137:285-287
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; badanie oceniające korelację charakterystyk klinicznych i wyników skuteczności immunoterapii stosowanej w ramach zaawansowanego NDRP
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; badanie oceniające korelację charakterystyk klinicznych i wyników skuteczności inhibicji PD-1/PD-L1 stosowanej w ramach zaawansowanego NDRP
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ICI u pacjentów z zaawansowanym lub pooperacyjnym, nawrotowym NDRP
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; badanie oceniające stosowanie ICI u pacjentów z przerzutowymi guzami litymi w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej
- Nieprawidłowy rodzaj badania - badanie oceniające ścieżki leczenia i wyniki dotyczące immunoterapii u pacjentów z NDRP i mutacją ALK; atezolizumab otrzymywało tylko 2 chorych, nie wiadomo w której linii
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; badanie oceniające skuteczność ICI u chorych z NDRP i mutacją KRAS
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; badanie oceniające skuteczność i ekspresję PD-L1 podczas stosowania przeciwciał PD-1/PD-L1 u chorych z NDRP ze stopniem sprawności  $\geq 2$
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; badanie oceniające wyjściowe stężenie IL-6 jako czynnika predykcyjnego w ramach leczenia inhibitorami PD-1/PD-L1 w zaawansowanym NDRP
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; badanie oceniające zakażenia podczas terapii ICI
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; badanie oceniające wyjściowy rozmiar nowotworu jako czynnik predykcyjny podczas terapii ICI u pacjentów z NDRP
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; ocena reakcji skórnych podczas terapii ICI u chorych na raka płuca
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP w IV stadium z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; retrospektywne badanie oceniające klinicznie istotne krwawienia podczas terapii ICI

Kewan T, Ko T, Flores M, Sallam Y, Haddad A, Daw H. Prognostic impact and risk factors of cancer-associated thrombosis events in stage-IV cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Eur J Haematol* 2021; 106(5):682-688

Kichenadasse G, Miners JO, Mangoni AA, Rowland A, Hopkins AM, Sorich MJ. Association between Body Mass Index and Overall Survival with Immune Checkpoint Inhibitor Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol* 2020; 6(4):512-518

Kichenadasse G, Miners JO, Mangoni AA, Rowland A, Hopkins AM, Sorich MJ. Multiorgan Immune-Related Adverse Events During Treatment With Atezolizumab. *J Natl Compr Canc Netw* 2020; 18(9):1191-1199

Kim SR, Chun SH, Kim JR, Kim S-Y, Seo JY, Jung CK, Gil B-M, Kim J-O, Ko YH, Woo IS, Shim BY, Hong S-H, Kang JH. The implications of clinical risk factors, CAR index, and compositional changes of immune cells on hyperprogressive disease in non-small cell lung cancer patients receiving immunotherapy. *BMC Cancer* 2021; 21(1)

Kim Y, Kim CH, Lee HY, Lee S-H, Kim HS, Lee S, Cha H, Hong S, Kim K, Seo SW, Sun J-M, Ahn M-J, Ahn JS, Park K. Comprehensive Clinical and Genetic Characterization of Hyperprogression Based on Volumetry in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated With Immune Checkpoint Inhibitor. *J Thorac Oncol* 2019; 14(9):1608-1618

Kitadai R, Okuma Y, Hakozaiki T, Hosomi Y. The efficacy of immune checkpoint inhibitors in advanced non-small-cell lung cancer with liver metastases. *J Cancer Res Clin Oncol* 2020; 146(3):777-785

Kobayashi T, Iwama S, Yasuda Y, Okada N, Okuji T, Ito M, Onoue T, Goto M, Sugiyama M, Tsunekawa T, Takagi H, Hagiwara D, Ito Y, Suga H, Banno R, Yokota K, Hase T, Morise M, Hashimoto N, Ando M, Fujimoto Y, Hibi H, Sone M, Ando Y, Akiyama M, Hasegawa Y, Arima H. Pituitary dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors is associated with better overall survival in both malignant melanoma and non-small cell lung carcinoma: a prospective study. *J Immunother Cancer* 2020; 8(2)

Kumar S, Joga S, Biswas B, Dabkara D, Prasad KT, Singh N, Malik PS, Khurana S, Ganguly S, Muthu V, Batra U. Immune checkpoint inhibitors in advanced non-small cell lung cancer: A metacentric experience from India. *Curr Probl Cancer* 2020; 44(3)

Lang D, Huemer F, Rinnerthaler G, Horner A, Wass R, Brehm E, Akbari K, Granitz M, Hutarew K, Kaiser B, Greil R, Lamprecht B. Therapy Line and Associated Predictors of Response to PD-1/PD-L1-Inhibitor Monotherapy in Advanced Non-small-Cell Lung Cancer: A Retrospective Bicentric Cohort Study. *Target Oncol* 2019; 14(6):707-717

Marur S, Singh H, Mishra-Kalyani P, Larkins E, Keegan P, Sridhara R, Blumenthal GM, Pazdur R. FDA analyses of survival in older adults with metastatic non-small cell lung cancer in controlled trials of PD-1/PD-L1 blocking antibodies. *Semin Oncol* 2018; 45(4):220-225

Matsubara T, Takamori S, Haratake N, Toyozawa R, Miura N, Shimokawa M, Yamaguchi M, Seto T, Takenoyama M. The impact of immune-inflammation-nutritional parameters on the prognosis of non-small cell lung cancer patients treated with atezolizumab. *J Thorac Dis* 2020; 12(4):1520-1528

Mazieres J, Drilon A, Lusque A, Mhanna L, Cortot AB, Mezquita L, Thai AA, Mascaux C, Couraud S, Veillon R, Van den Heuvel M, Neal J, Peled N, Früh M, Ng TL, Gounant V, Popat S, Diebold J, Sabari J, Zhu VW, Rothschild SI, Bironzo P, Martinez-Marti A, Curioni-Fontecedro A, Rosell R, Lattuca-Truc M, Wiesweg M, Besse B, Solomon B, Barlesi F, Schouten RD, Wakelee H, Camidge DR, Zalcman G, Novello S, Ou SI, Milia J,

Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; badanie oceniające wpływ prognostyczny zdarzeń zakrzepowych u pacjentów w IV stadium nowotworu leczonych ICIs

Nieprawidłowy rodzaj badania - łączna analiza (*pooled analysis*) danych z badań BIRCH, FIR, OAK i POPLAR, które nie zostały włączone do niniejszej analizy

Nieprawidłowy rodzaj badania - łączna analiza (*pooled analysis*) danych z badań BIRCH, FIR, OAK i POPLAR, które nie zostały włączone do niniejszej analizy

Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; badanie oceniające czynniki klinicznego ryzyka, wskaźnik CAR i zmiany składu komórek immunologicznych w hiperprogressji choroby podczas immunoterapii NDRP

Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; retrospektywne badanie prezentujące kliniczną i genetyczną charakterystykę hiperprogressji na podstawie wolumetrii u pacjentów z NDRP leczonych ICIs

Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; retrospektywne badanie oceniające skuteczność ICIs w zaawansowanym NDRP z przerzutami do wątroby

Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; prospektywne badanie oceniające zaburzenia przysadki spowodowane przez ICIs w ramach terapii szpiczaka plazmocytoowego i NDRP

Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; badanie oceniające ICIs w zaawansowanym NDRP na podstawie danych z 4 ośrodków indyjskich

Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; retrospektywne badanie oceniające linię leczenia i inne predyktory odpowiedzi na monoterapię inhibitorami PD-1/PD-L1 w leczeniu zaawansowanego NDRP

Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; retrospektywna analiza FDA dotycząca przeżycia u osób starszych chorych na przerzutowego NDRP leczonych przeciwciałami PD-1/PD-L1

Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; retrospektywne badanie oceniające wpływ parametrów immunologicznych, zapalnych i żywieniowych na prognozę podczas terapii atezolizumabem w ramach zaawansowanego NDRP

Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; retrospektywne badanie na podstawie rejestru IMMUNOTARGET oceniające skuteczność ICIs u pacjentów z zaawansowanym rakiem płuc w kontekście uzależnienia onkogenego

Gautschi O. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol* 2019; 30(8):1321-1328

Mikami T, Liaw B, Asada M, Niimura T, Zamami Y, Green-LaRoche D, Pai L, Levy M, Jeyapalan S. Neuroimmunological adverse events associated with immune checkpoint inhibitor: a retrospective, pharmacovigilance study using FAERS database. *J Neurooncol* 2021; 152(1):135-144

Min Lee CK, Li S, Tran DC, Zhu GA, Kim J, Kwong BY, Chang ALS. Characterization of dermatitis after PD-1/PD-L1 inhibitor therapy and association with multiple oncologic outcomes: A retrospective case-control study. *J Am Acad Dermatol* 2018; 79(6):1047-1052

Miyawaki T, Kenmotsu H, Mori K, Miyawaki E, Mamesaya N, Kawamura T, Kobayashi H, Omori S, Wakuda K, Ono A, Naito T, Murakami H, Harada H, Endo M, Ohde Y, Takahashi K, Takahashi T. Association Between Clinical Tumor Burden and Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitor Monotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer* 2020; 21(5):e405-e414

Mizugaki H, Yamamoto N, Murakami H, Kenmotsu H, Fujiwara Y, Ishida Y, Kawakami T, Takahashi T. Phase I dose-finding study of monotherapy with atezolizumab, an engineered immunoglobulin monoclonal antibody targeting PD-L1, in Japanese patients with advanced solid tumors. *Invest New Drugs* 2016; 34(5):596-603

Moik F, Chan W-SE, Wiedemann S, Hoeller C, Tuchmann F, Aretin M-B, Fuereeder T, Zöchbauer-Müller S, Preusser M, Pabinger I, Ay C. Incidence, risk factors, and outcomes of venous and arterial thromboembolism in immune checkpoint inhibitor therapy. *Blood* 2021; 137(12):1669-1678

Molina GE, Zubiri L, Cohen JV, Durbin SM, Petrillo L, Allen IM, Murciano-Goroff YR, Dougan M, Thomas MF, Faje AT, Rengarajan M, Guidon AC, Chen ST, Okin D, Medoff BD, Nasrallah M, Kohler MJ, Schoenfeld SR, Karp Leaf RS, Sise ME, Neilan TG, Zlotoff DA, Farmer JR, Mooradian MJ, Bardia A, Mai M, Sullivan RJ, Semenov YR, Villani AC, Reynolds KL. Temporal Trends and Outcomes Among Patients Admitted for Immune-Related Adverse Events: A Single-Center Retrospective Cohort Study from 2011 to 2018. *Oncologist* 2021; 26(6):514-522

Mouri A, Kaira K, Yamaguchi O, Hashimoto K, Miura Y, Shiono A, Shinomiya S, Akagami T, Imai H, Kobayashi K, Kagamu H. Efficacy and Feasibility of Programmed Death-1/Programmed Death Ligand-1 Blockade Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer Patients With High Antinuclear Antibody Titers. *Front Oncol* 2021; 11

Muchnik E, Loh KP, Strawderman M, Magnuson A, Mohile SG, Estrah V, Maggiore RJ. Immune Checkpoint Inhibitors in Real-World Treatment of Older Adults with Non-Small Cell Lung Cancer. *J Am Geriatr Soc* 2019; 67(5):905-912

Mylvaganam R, Avery R, Goldberg I, Makowski C, Kalhan R, Villaflor V, Cuttica MJ. Adverse effects of immune checkpoint inhibitor therapies on right ventricular function and pulmonary arterial dilatation. *Pulm Circ* 2021; 11(1)

Nardone V, Giannicola R, Bianco G, Giannarelli D, Tini P, Pastina P, Falzea AC, Macheda S, Caraglia M, Luce A, Zappavigna S, Mutti L, Pirtoli L, Giordano A, Correale P. Inflammatory Markers and Procalcitonin Predict the Outcome of Metastatic Non-Small-Cell-Lung-Cancer Patients Receiving PD-1/PD-L1 Immune-Checkpoint Blockade. *Front Oncol* 2021; 11

Nazha B, Goyal S, Chen Z, Engelhart A, Carlisle JW, Beardslee TJ, Gill H, Odikadze L, Liu Y, Mishra MK, Ramalingam SS, Owonikoko TK. Efficacy and safety of immune checkpoint blockade in self-identified Black patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer* 2020; 126(23):5040-5049

Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; retrospektywne badanie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (pharmacovigilance) oceniające neuroimmunologiczne AEs podczas leczenia ICIs na podstawie bazy FAERS

Nieprawidłowy rodzaj badania - retrospektywna próba oceniająca zapalenie skóry podczas terapii inhibitorami PD-1/PD-L1; atezolizumab otrzymywało tylko 5 chorych, nie wiadomo w której linii

Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; retrospektywne badanie oceniające związek między klinicznym obciążeniem nowotworem a wynikami monoterapii ICIs w leczeniu zaawansowanego NDRP

Nieprawidłowy rodzaj badania - badanie eksperymentalne wczesnej fazy (faza I) JO28944; *JapicCTI-132208*, mające na celu ustalenie dawki monoterapii atezolizumabu u japońskich pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi (w tym NDRP)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; badanie oceniające częstość i ryzyko występowania żylnych i tętniczych zdarzeń zakrzepowych podczas terapii ICIs

Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; badanie oceniające wyniki wśród pacjentów przyjętych do szpitala z AEs wywołanymi immunoterapią

Nieprawidłowa populacja - w badaniu oceniano pacjentów, którzy otrzymywali atezolizumab w  $\geq 2$  linii leczenia NDRP

Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; badanie oceniające ICIs w RWE w terapii starszych pacjentów z NDRP

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; retrospektywna ocena wpływu ICIs na rozwój uszkodzenia naczyń płucnych i dysfunkcji prawej komory za pomocą tomografii komputerowej i echokardiografii przezklatkowej

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; retrospektywna analiza RWE mająca na celu zbadanie czy poziomy PCT we krwi w porównaniu z konwencjonalnymi markerami stanu zapalnego (takimi jak CRP i ESR) mogą przewidzieć wynik pacjentów z przerzutowym NDRP otrzymujących mAb z inhibitorem PD-1/PD-L1

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; retrospektywna analiza klinicznych punktów końcowych u chorych na zaawansowanego NDRP leczonych pojedynczym ICI

- Netterberg I, Bruno R, Chen YC, Winter H, Li CC, Jin JY, Friberg LE. Tumor Time-Course Predicts Overall Survival in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Atezolizumab: Dependency on Follow-Up Time. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2020; 9(2):115-123
- Nigro O, Pinotti G, De Galitiis F, Di Pietro FR, Giusti R, Filetti M, Bersanelli M, Lazzarin A, Bordi P, Catino A, Pizzutilo P, Galetta D, Marchetti P, Botticelli A, Scagnoli S, Russano M, Santini D, Torniai M, Berardi R, Ricciuti B, De Giglio A, Chiari R, Russo A, Adamo V, Tudini M, Silva RR, Bolzacchini E, Giordano M, Di Marino P, De Tursi M, Rijavec E, Ghidini M, Vallini I, Stucci LS, Tucci M, Pala L, Conforti F, Queirolo P, Tanda E, Spagnolo F, Cecchi F, Bracarda S, Macrini S, Santoni M, Battelli N, Fargnoli MC, Porzio G, Tuzi A, Suter MB, Ficorella C, Cortellini A. Late immune-related adverse events in long-term responders to PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors: A multicentre study. *Eur J Cancer* 2020; 134:19-28
- Nikolaou V, Sibaud V, Fattore D, Sollena P, Ortiz-Brugués A, Giacchero D, Romano MC, Riganti J, Lallas K, Peris K, Vouidouri D, Lallas A, Fabbrocini G, Lazaridou E, Carrera C, Annunziata MC, Rossi E, Patri A, Rigopoulos D, Stratigos AJ, Apalla Z. Immune checkpoint-mediated psoriasis: A multicenter European study of 115 patients from the European Network for Cutaneous Adverse Event to Oncologic Drugs (ENCADO) group. *J Am Acad Dermatol* 2021; 84(5):1310-1320
- Nishioka N, Naito T, Notsu A, Mori K, Kodama H, Miyawaki E, Miyawaki T, Mamesaya N, Kobayashi H, Omori S, Wakuda K, Ono A, Kenmotsu H, Murakami H, Takayama K, Takahashi T. Unfavorable impact of decreased muscle quality on the efficacy of immunotherapy for advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Med* 2021; 10(1):247-256
- Nosaki K, Saka H, Hosomi Y, Baas P, de Castro G Jr, Reck M, Wu YL, Brahmer JR, Felip E, Sawada T, Noguchi K, Han SR, Piperdi B, Kush DA, Lopes G. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in elderly patients with PD-L1-positive advanced non-small-cell lung cancer: Pooled analysis from the KEYNOTE-010, KEYNOTE 024, and KEYNOTE 042 studies. *Lung Cancer* 2019; 135:188-195
- Noseda R, Bertoli R, Müller L, Ceschi A. Haemophagocytic lymphohistiocytosis in patients treated with immune checkpoint inhibitors: Analysis of WHO global database of individual case safety reports. *J Immunother Cancer* 2019; 7(1)
- Noseda R, Ruinelli L, van der Gaag LC, Ceschi A. Pre-existing cardiovascular conditions as clinical predictors of myocarditis reporting with immune checkpoint inhibitors: A vigibase study. *Cancers* 2020; 12(11):1-15
- Oh MS, Guzner A, Wainwright DA, Mohindra NA, Chae YK, Behdad A, Villaflor VM. The Impact of Beta Blockers on Survival Outcomes in Patients With Non-small-cell Lung Cancer Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *Clin Lung Cancer* 2021; 22(1):e57-e62
- Öjlert ÅK, Nebdal D, Lund-Iversen M, Åstrøm Ellefsen R, Brustugun OT, Gran JM, Halvorsen AR, Helland Å. Immune checkpoint blockade in the treatment of advanced non-small cell lung cancer—predictors of response and impact of previous radiotherapy. *Acta Oncol* 2021; 60(2):149-156
- Okada N, Matsuoka R, Sakurada T, Goda M, Chuma M, Yagi K, Zamami Y, Nishioka Y, Ishizawa K. Risk factors of immune checkpoint inhibitor-related interstitial lung disease in patients with lung cancer: a single-institution retrospective study. *Sci Rep* 2020; 10(1):13773
- Parikh AB, Zhong X, Mellgard G, Qin Q, Patel VG, Wang B, Alerasool P, Garcia P, Leiter A, Gallagher EJ, Clinton S, Mortazavi A, Monk P, Folefac
- Nieprawidłowy rodzaj badania - badanie eksperymentalne wczesnej fazy (faza I), ocena eskalacji dawki atezolizumabu, której celem była analiza związku między IL-18 (w połączeniu z innymi przewidywanymi przez model zmiennymi, jak również wyjściowych współzmiennymi) i OS u chorych na NDRP
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; retrospektywna wielośrodkowa analiza irAEs występujących po  $\geq 12$  miesiącach stosowania PD-L1 ICI u chorych na zaawansowanego raka; porównanie wczesnych irAEs ( $\leq 12$  mies.) i późnych irAEs ( $> 12$  mies.)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; celem badania był opis tłuszczycy wywołanej immunoterapią, opis cech fenotypowych choroby i jej leczenia
- Nieprawidłowa populacja - populacja wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego NDRP (III lub IV stadium); badanie miało na celu ocenę wpływu utraty jakości mięśni na wyniki terapeutycznego działania ICI (niwolumab, pembrolizumab, atezolizumab)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - łączna analiza (*pooled analysis*) pacjentów z badań KEYNOTE-010 (n = 90), KEYNOTE 024 (n = 45), i KEYNOTE 042 (n = 129); nie przedstawiono dodatkowych wyników ponad te, które prezentowały oryginalne badania
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; retrospektywne, przekrojowe badanie obserwacyjne mające na celu określenie cech klinicznych, hematologicznych i krzepnięcia związanych z ICI, a także współistniejących irAEs i zakażeń
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; badanie miało na celu ocenę, czy istniejące wcześniej czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego i/lub choroby sercowo-naczyniowe są związane ze zgłaszaniem zapalenia mięśnia sercowego związanego z ICI w bazie VigiBase
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; ocena wpływu stosowania beta blokerów w trakcie stosowania ICI na przeżycie chorych z NDRP w IV stadium
- Nieprawidłowa populacja - populacja chorych na zaawansowanego NDRP (IV stadium) otrzymujących inhibitory PD-1/PD-L1 w  $\geq 2$  linii leczenia
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; retrospektywna analiza mająca na celu identyfikację czynników ryzyka związanych z wystąpieniem śródmiąższowej choroby płuc związanej ze stosowaniem ICI (ICI-ILD)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w

E, Yin M, Yang Y, Galsky M, Oh WK, Tsao C-K. Risk Factors for Emergency Room and Hospital Care among Patients with Solid Tumors on Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Am J Clin Oncol Cancer Clin Trials* 2021; 44(3):114-120

Park CK, Oh HJ, Kim MS, Koh BG, Cho HJ, Kim YC, Yang HJ, Lee JY, Chun SM, Oh JJ. Comprehensive analysis of blood-based biomarkers for predicting immunotherapy benefits in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2021; 10(5):2103-2117

Patrinely JR, Young AC, Quach H, Williams GR, Ye F, Fan R, Horn L, Beckermann KE, Gillaspie EA, Sosman JA, Friedman DL, Moslehi JJ, Johnson DB. Survivorship in immune therapy: Assessing toxicities, body composition and health-related quality of life among long-term survivors treated with antibodies to programmed death-1 receptor and its ligand. *Eur J Cancer* 2020; 135:211-220

Pérez-Ruiz E, Jiménez-Castro J, Berciano-Guerrero M-A, Valdivia J, Estalilla-Mendoza S, Toscano F, Rodríguez de la Borbolla Artacho M, Garrido-Siles M, Martínez-Bautista MJ, Villatoro Roldan R, Rivas-Ruiz F, Nogales-Fernández E, Morales C, Pérez-Valderrama B, De la Cruz-Merino L, Rueda A. Impact of intestinal dysbiosis-related drugs on the efficacy of immune checkpoint inhibitors in clinical practice. *Clin Transl Oncol* 2020; 22(10):1778-1785

Peters S, Gettinger S, Johnson ML, Jänne PA, Garassino MC, Christoph D, Toh CK, Rizvi NA, Chaft JE, Carcereny Costa E, Patel JD, Chow LQM, Koczywas M, Ho C, Früh M, van den Heuvel M, Rothenstein J, Reck M, Paz-Ares L, Shepherd FA, Kurata T, Li Z, Qiu J, Kowanetz M, Mocchi S, Shankar G, Sandler A, Felip E. Phase II Trial of Atezolizumab As First-Line or Subsequent Therapy for Patients With Programmed Death-Ligand 1-Selected Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (BIRCH). *J Clin Oncol* 2017; 35(24):2781-2789

Petrillo LA, El-Jawahri A, Nipp RD, Lichtenstein MRL, Durbin SM, Reynolds KL, Greer JA, Temel JS, Gainor JF. Performance status and end-of-life care among adults with non-small cell lung cancer receiving immune checkpoint inhibitors. *Cancer* 2020; 126(10):2288-2295

Qiao M, Zhou F, Hou L, Li X, Zhao C, Jiang T, Gao G, Su C, Wu C, Ren S, Zhou C. Efficacy of immune-checkpoint inhibitors in advanced non-small cell lung cancer patients with different metastases. *Ann Transl Med* 2021; 9(1)

Rasor B, Henderson R, Chan K. Characteristics of hospitalizations among patients receiving immune checkpoint inhibitors at a community teaching hospital. *J Oncol Pharm Pract* 2020; 26(1):60-66

Rose LM, DeBerg HA, Vishnu P, Frankel JK, Manjunath AB, Flores JPE, Aboulaia DM. Incidence of Skin and Respiratory Immune-Related Adverse Events Correlates With Specific Tumor Types in Patients Treated With Checkpoint Inhibitors. *Front Oncol* 2020; 10

Ruiz-Patiño A, Arrieta O, Cardona AF, Martín C, Raez LE, Zatarain-Barrón ZL, Barrón F, Ricaurte L, Bravo-Garzón MA, Mas L, Corrales L, Rojas L, Lupinacci L, Perazzo F, Bas C, Carranza O, Puparelli C, Rizzo M, Ruiz R, Rolfo C, Archila P, Rodríguez J, Sotelo C, Vargas C, Carranza H, Otero J, Pino LE, Ortíz C, Laguado P, Rosell R. Immunotherapy at any

pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; celem badania była identyfikacja pacjentów z wysokim ryzykiem hospitalizacji lub pobytu na SOR podczas terapii ICIs

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; celem badania było zbadanie możliwości wykorzystania krążących komórek nowotworowych (CTC), komórek krwi obwodowej (PBC) i krążącego DNA wolnego od komórek (cfDNA) jako biomarkerów odpowiedzi układu odpornościowego na leczenie ICI u chorych na NDRP

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; celem badania była ocena długoterminowej toksyczności immunologicznej, punktów końcowych związanych ze zdrowiem i jakością życia wpływających na długoterminowe przeżycie na podstawie dużej kohorty pacjentów leczonych anty-PD-1/PD-L1

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; retrospektywna analiza związku między stosowaniem leków potencjalnie związanych z dysbiozą jelitową a przeżyciem pacjentów leczonych ICIs w ramach praktyki klinicznej

Nieprawidłowy rodzaj badania - badanie eksperymentalne wczesnej fazy (faza II), badanie jednoramienne BIRCH (*single-arm*), oceniające atezolizumab w trzech kohortach chorych na zaawansowanego NDRP z ekspresją PD-L1, leczonych w pierwszej lub kolejnych liniach leczenia (tylko jedna kohorta ocenia pierwszą linię leczenia)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; retrospektywna analiza porównująca OS u pacjentów z upośledzonym stanem sprawności (PS  $\geq 2$ ) w momencie rozpoczęcia stosowania ICI z pacjentami z PS 0 lub 1

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; retrospektywna ocena skuteczności ICIs (monoterapia lub skojarzenie) u chorych na zaawansowanego NDRP z różnie umiejscowionymi przerzutami

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; analiza częstości przyjęć na SOR i hospitalizacji chorych otrzymujących ICIs, celem identyfikacji populacji najwyższego ryzyka

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; ocena związku między typem nowotworu, wcześniejszymi czynnikami klinicznymi, występowaniem i rodzajem irAEs oraz OS w zróżnicowanej grupie chorych z nowotworami leczonych ICIs, celem oceny prognostycznej wcześniejszych czynników w identyfikacji pacjentów o wyższym lub niższym ryzyku rozwoju irAEs

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; porównanie wyników przeżycia pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym NDRP, którzy otrzymali immunoterapię w ramach pierwszej, drugiej



line of treatment improves survival in patients with advanced metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) compared with chemotherapy (Quijote-CLICaP). *Thorac Cancer* 2020; 11(2):353-361

Saito Z, Fujita K, Okamura M, Ito T, Yamamoto Y, Kanai O, Hashimoto M, Nakatani K, Sawai S, Mio T. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in patients with non-small cell lung cancer aged 80 years or older. *Cancer Rep* 2021

Sakai K, Kuramoto J, Nishimura H, Kuwabara Y, Kojima A, Sasaki-Toda M, Ogawa-Kobayashi Y, Kikuchi S, Hirata Y, Mikami-Saito Y, Mikami S, Kyoyama H, Moriyama G, Gemma A, Uematsu K. Initial rapidity of tumor growth as a prognostic factor for the therapeutic effect of immune-checkpoint inhibitors in patients with non-small cell lung cancer: evaluation for linear and non-linear correlation. *J Thorac Dis* 2021; 13(8):4903-4914

Sakakida T, Ishikawa T, Uchino J, Tabuchi Y, Komori S, Asai J, Arai A, Tsunetsuka H, Kosuga T, Konishi H, Hongo F, Inoue M, Hirano S, Ukimura O, Taguchi T, Takayama K, Itoh Y. Safety and tolerability of PD-1/PD-L1 inhibitors in elderly and frail patients with advanced malignancies. *Oncol Lett* 2020; 20(4)

Sato K, Mano T, Iwata A, Toda T. Neurological and related adverse events in immune checkpoint inhibitors: a pharmacovigilance study from the Japanese Adverse Drug Event Report database. *J Neuro-Oncol* 2019; 145(1):1-9

Sato R, Imamura K, Sakata S, Ikeda T, Horio Y, Iyama S, Akaike K, Hamada S, Jodai T, Nakashima K, Ishizuka S, Sato N, Saruwatari K, Saeki S, Tomita Y, Sakagami T. Disorder of coagulation-fibrinolysis system: An emerging toxicity of anti-pd-1/pd-l1 monoclonal antibodies. *J Clin Med* 2019; 8(6)

Satouchi M, Nosaki K, Takahashi T, Nakagawa K, Aoe K, Kurata T, Sekine A, Horiike A, Fukuhara T, Sugawara S, et al. First-line pembrolizumab vs chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer: KEYNOTE 024 Japan subset. *Cancer science* 2020; 111(12):4480-4489

Schweizer C, Schubert P, Rutzner S, Eckstein M, Haderlein M, Lettmaier S, Semrau S, Gostian A-O, Frey B, Gaipl US, Zhou J-G, Fietkau R, Hecht M. Prospective evaluation of the prognostic value of immune-related adverse events in patients with non-melanoma solid tumour treated with PD-1/PD-L1 inhibitors alone and in combination with radiotherapy. *Eur J Cancer* 2020; 140:55-62

Seethapathy H, Zhao S, Strohbehn IA, Lee M, Chute DF, Bates H, Molina GE, Zubiri L, Gupta S, Motwani S, Leaf DE, Sullivan RJ, Rahma O, Blumenthal KG, Villani A-C, Reynolds KL, Sise ME. Incidence and Clinical Features of Immune-Related Acute Kidney Injury in Patients Receiving Programmed Cell Death Ligand-1 Inhibitors. *Kidney Intl Rep* 2020; 5(10):1700-1705

Sengul Samanci N, Cikman DI, Oruc K, Bedir S, Çelik E, Degerli E, Derin S, Demirelli FH, Özgüroğlu M. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors in patients with cancer. *Tumori* 2021; 107(4):304-310

Shieh C, Chalikhonda D, Block P, Shinn B, Andrew Kistler C. Gastrointestinal toxicities of immune checkpoint inhibitors: A multicenter retrospective analysis. *Ann Gastroenterol* 2021; 34(1):46-52

lub kolejnej linii leczenia, w porównaniu z kohortą dopasowanych pacjentów otrzymujących standardową chemioterapię

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; retrospektywna ocena skuteczności i bezpieczeństwa ICIs (w tym atezolizumab) u chorych na NDRP w wieku  $\geq 80$  lat

Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; brak pacjentów otrzymujących atezolizumab w pierwszej linii leczenia; badanie oceniające korelację początkowego tempa wzrostu guza z wynikiem terapii inhibitorami immunologicznymi punktów kontrolnych w populacji pacjentów z NDRP

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; ocena bezpieczeństwa i tolerancji inhibitorów PD-1/PD-L1 u starszych i słabych pacjentów z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; ocena zdarzeń neurologicznych i AEs związanych ze stosowaniem ICIs - badanie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (*pharmacovigilance study*) na podstawie danych z japońskiej bazy danych raportów o zdarzeniach związanych z lekami (Japanese Adverse Drug Event Report *database*)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; opis cech klinicznych chorych na NDRP, u których w trakcie leczenia ICIs rozwinęły się choroby związane z zaburzeniami układu krzepnięcia-fibrinolizy

Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza podgrupy pacjentów z Japonii z badania RCT KEYNOTE 024, porównującego pembrolizumab z chemioterapią u chorych na NDRP

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; prospektywna ocena prognostycznej wartości irAEs u chorych na guzy łyte (w tym NDRP) leczonych inhibitorami PD-1/PD-L1

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; w retrospektywnym badaniu kohortowym oceniano częstość występowania i cechy kliniczne ostrego uszkodzenia nerek (AKI) związanego z układem immunologicznym u chorych na różne nowotwory (w tym NDRP) otrzymujących inhibitory PD-L1 (atezolizumab, awelumab, durwalumab)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; retrospektywne badanie obserwacyjne w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (*real-world*) oceniające irAEs związane ze stosowaniem ICIs (w tym atezolizumab) u chorych na guzy łyte (w tym NDRP)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; retrospek-

Shimozaki K, Sukawa Y, Beppu N, Kurihara I, Suzuki S, Mizuno R, Funakoshi T, Ikemura S, Tsugaru K, Togasaki K, Kawasaki K, Hirata K, Hayashi H, Hamamoto Y, Takaishi H, Kanai T. Multiple Immune-Related Adverse Events and Anti-Tumor Efficacy: Real-World Data on Various Solid Tumors. *Cancer Manag Res* 2020; 12:4585-4593

Shimozaki K, Sukawa Y, Sato Y, Horie S, Chida A, Tsugaru K, Togasaki K, Kawasaki K, Hirata K, Hayashi H, Hamamoto Y, Kanai T. Analysis of risk factors for immune-related adverse events in various solid tumors using real-world data. *Future Oncol* 2021; 17(20):2593-2603

Skribek M, Rounis K, Makrakis D, Agelaki S, Mavroudis D, Petris LD, Ekman S, Tsakonas G. Outcome of patients with NSCLC and brain metastases treated with immune checkpoint inhibitors in a 'real-life' setting. *Cancers* 2020; 12(12):1-13

Sonehara K, Tateishi K, Araki T, Komatsu M, Yamamoto H, Koizumi T, Hanaoka M. The Role of Immune-Related Adverse Events in Prognosis and Efficacy Prediction for Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Immunotherapy: A Retrospective Clinical Analysis. *Oncology (Switzerland)* 2021; 99(5):271-279

Spigel DR, Chaft JE, Gettinger S, Chao BH, Dirix L, Schmid P, Chow LQM, Hicks RJ, Leon L, Fredrickson J, Kowanetz M, Sandler A, Funke R, Rizvi NA. FIR: Efficacy, Safety, and Biomarker Analysis of a Phase II Open-Label Study of Atezolizumab in PD-L1-Selected Patients With NSCLC. *J Thorac Oncol* 2018; 13(11):1733-1742

Stinchcombe TE, Miksad RA, Gossai A, Griffith SD, Torres AZ. Real-World Outcomes for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated With a PD-L1 Inhibitor Beyond Progression. *Clin Lung Cancer* 2020; 21(5):389-394.e3

Sugano T, Seike M, Saito Y, Kashiwada T, Terasaki Y, Takano N, Hisakane K, Takahashi S, Tanaka T, Takeuchi S, Miyayama A, Minegishi Y, Noro R, Kubota K, Gemma A. Immune checkpoint inhibitor-associated interstitial lung diseases correlate with better prognosis in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Thorac Cancer* 2020; 11(4):1052-1060

Takayama Y, Nakamura T, Fukushiro Y, Mishima S, Masuda K, Shoda H. Coexistence of emphysema with non-small-cell lung cancer predicts the therapeutic efficacy of immune checkpoint inhibitors. *In Vivo* 2021; 35(1):467-474

Tone M, Izumo T, Awano N, Kuse N, Inomata M, Jo T, Yoshimura H, Minami J, Takada K, Miyamoto S, Kunitoh H. High mortality and poor treatment efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with severe grade checkpoint inhibitor pneumonitis in non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer* 2019; 10(10):2006-2012

tywne badanie obserwacyjne w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (*real-world*) oceniające AEs żołądkowo-jelitowe związane ze stosowaniem ICI (w tym atezolizumab) u chorych na guzy łebe (w tym NDRP)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; retrospektywne badanie obserwacyjne w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (*real-world*) oceniające irAEs związane ze stosowaniem ICI (pembrolizumab, niwolumab, atezolizumab) u chorych na guzy łebe (w tym NDRP)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; retrospektywne badanie obserwacyjne w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (*real-world*) oceniające czynniki ryzyka wystąpienia irAEs związanych ze stosowaniem ICI (pembrolizumab, niwolumab, atezolizumab) u chorych na guzy łebe (w tym NDRP)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; retrospektywne badanie obserwacyjne w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (*real-life*) oceniające ICI (pembrolizumab 45,1%, niwolumab 51,0%, atezolizumab 3,9%) u chorych na NDRP z przerzutami do mózgu, 21% populacji stanowili chorzy w pierwszej linii leczenia, 58,5% pacjentów miało ekspresję PD-L1  $\geq 50\%$

Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; brak pacjentów otrzymujących atezolizumab w pierwszej linii leczenia; ocena wpływu irAEs na efektywność terapii inhibitorami immunologicznymi u chorych na NDRP; retrospektywna analiza kliniczna

Nieprawidłowy rodzaj badania - badanie eksperymentalne wczesnej fazy (faza II), badanie jednoramienne FIR (*single-arm*), oceniające atezolizumab w trzech kohortach chorych na zaawansowanego NDRP z ekspresją PD-L1, leczonych w pierwszej lub kolejnych liniach leczenia (tylko jedna kohorta ocenia pierwszą linię leczenia)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; ocena rzeczywistej praktyki klinicznej u chorych na zaawansowanego NDRP leczonych inhibitorem PD-(L)1 po progresji

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; ocena związku między rozwojemILD a skutecznością kliniczną ICI oraz ocena czynników ryzykaILD u chorych na NDRP leczonych ICI

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; ocena wpływu zmian rozedmowych na odpowiedź na leczeniu ICI u chorych na NDRP

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; atezolizumab otrzymywało 10 (14,1%) pacjentów; w badaniu oceniano efektywność leczenia ICI i kliniczne punkty końcowe u chorych na NDRP z zapaleniem płuc o podłożu immunologicznym (CIP)

Torralvo J, Friedlaender A, Achard V, Addeo A. The activity of immune checkpoint inhibition in kras mutated non-small cell lung cancer: A single centre experience. *Cancer Genomics Proteomics* 2019; 16(6):577-582

Waterhouse D, Lam J, Betts KA, Yin L, Gao S, Yuan Y, Hartman J, Rao S, Lubinga S, Stenehjem D. Real-world outcomes of immunotherapy-based regimens in first-line advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2021; 156:41-49

Won SE, Park HJ, Byun S, Pyo J, Kim JH, Choi C-M, Lee JC, Lee DH, Kim S-W, Yoon S, Kim KW. Impact of pseudoprogression and treatment beyond progression on outcome in patients with non-small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *OncImmunology* 2020; 9(1)

Wu Y-L, Zhang L, Fan Y, Zhou J, Zhang L, Zhou Q, Li W, Hu C, Chen G, Zhang X, et al. Randomized clinical trial of pembrolizumab vs chemotherapy for previously untreated Chinese patients with PD-L1-positive locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: KEYNOTE 042 China Study. *International journal of cancer* 2020

Yamagata A, Yokoyama T, Fukuda Y, Ishida T. Impact of interstitial lung disease associated with immune checkpoint inhibitors on prognosis in patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2021; 87(2):251-258

Yamamoto A, Yano Y, Ueda Y, Yasutomi E, Hatazawa Y, Hayashi H, Yoshida R, Asaji N, Shiomi Y, Tobimatsu K, Sakai A, Kodama Y. Clinical features of immune-mediated hepatotoxicity induced by immune checkpoint inhibitors in patients with cancers. *J Cancer Res Clin Oncol* 2021; 147(6):1747-1756

Yin WJ, Ma SC, Dong ZY, Xu M, Mao W. Efficacy and Treatment Strategies in Advanced Cancers with Liver Metastasis Receiving Atezolizumab Therapy. *Cancer Manag Res* 2021; 13:4541-4551

Zayas-Soriano M, Bonete-Sánchez M, Campillo-López J, Marcos-Ribes B, Hernández-Guio A, Aznar-Saliente MT. Clinical efficacy and safety of anti PD-1/PD-L1 antibodies as monotherapy in patients with non-small cell lung cancer. *Farm Hosp* 2020; 45(1):22-27

Zhang Z, Zhang F, Yuan F, Li Y, Ma J, Ou Q, Liu Z, Yang B, Wang L, Tao H, Zhang S, Li X, Zhi X, Ge X, Bao H, Wu X, Hu Y, Wang J. Pretreatment hemoglobin level as a predictor to evaluate the efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2020; 12

Zhao D, Mambetsariev I, Li H, Chen C, Fricke J, Fann P, Kulkarni P, Xing Y, Lee PP, Bild A, Massarelli E, Koczywas M, Reckamp K, Salgia R. Association of molecular characteristics with survival in advanced non-small cell lung cancer patients treated with checkpoint inhibitors. *Lung Cancer* 2020; 146:174-181

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; w badaniu oceniano mutację genu KRAS jako czynnika predykcyjnego (i innych mutacji) skuteczności terapii ICI u chorych na zaawansowanego NDRP, w pierwszej lub kolejnych liniach leczenia, niezależnie od innych wcześniejszych terapii, takich jak chemioterapia

Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; brak pacjentów otrzymujących atezolizumab w pierwszej linii leczenia; ocena schematów opartych na immunoterapii w zaawansowanym niedrobnokomórkowym raku płuca w pierwszej linii leczenia w warunkach rzeczywistej praktyki (real-world)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; w badaniu oceniano wpływ pseudoprogresji (PsP) i leczenia poza postępującą chorobą (TBP) na rokowanie chorych na NDRP leczonych ICIs (w tym atezolizumabem); nie podano informacji czy u chorych występowała ekspresja PD-L1

Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza podgrupy pacjentów z Chin z badania RCT KEYNOTE 042, porównującego pembrolizumab z chemioterapią u chorych na NDRP

Nieprawidłowy rodzaj badania - w badaniu atezolizumab otrzymywał tylko 1 pacjent; ocena chorych na NDRP, u których rozwinęła się ICI-ILD

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; w badaniu oceniano terapię ICIs (w tym atezolizumab u n=11) u 250 chorych na zaawansowane nowotwory (w tym NDRP u n=114); nie podano informacji czy u chorych występowała ekspresja PD-L1

Nieprawidłowa populacja - łączna analiza (*pooled analysis*) badań RCTs oceniających atezolizumab vs SoC u chorych na zaawansowane nowotwory otrzymujących wcześniej 1 lub 2 linie chemioterapii; analiza w NDRP na podstawie badań OAK i POPLAR

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; retrospektywne badanie obserwacyjne oceniające chorych na NDRP, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę monoterapii anty-PD-1 lub anty-PD-L1; brak pacjentów leczonych atezolizumabem w pierwszej linii

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; ocena stężenia hemoglobiny przed rozpoczęciem leczenia jako czynnika predykcyjnego efektywności leczenia ICIs chorych na zaawansowanego NDRP

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu nie przedstawiono wyników oceny stosowania atezolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ ; celem badania było zbadanie cech molekularnych związanych z wynikami punktów końcowych w trakcie terapii ICIs chorych na zaawansowanego NDRP

## 14.7 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

- He 2021** He M, Zheng T, Zhang X, Peng Y, Jiang X, Huang Y, Tan B, Yang Z. First-line treatment options for advanced non-small cell lung cancer patients with PD-L1  $\geq$  50%: a systematic review and network meta-analysis. *Cancer Immunology, Immunotherapy* 2021
- Li 2021** Li D-N, Lu W-Q, Yang B-W, Zhang L-Y, Jin B, Wang S, Che X-F, Li C, Liu Y-P, Qu X-J. Atezolizumab Monotherapy or Plus Chemotherapy in First-Line Treatment for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients: A Meta-Analysis. *Front Immunol* 2021; 12
- Liang 2020** Liang H, Lin G, Wang W, Huang J, Yang Y, Lan Y, Wang R, Cui F, Hao Z, Deng H, Zhao S, Cheng B, Xiong S, Li J, Li C, Liu J, He J, Liang W. Feasibility and safety of PD-1/L1 inhibitors for non-small cell lung cancer in front-line treatment: a Bayesian network meta-analysis. *Transl Lung Cancer Res* 2020; 9(2):188-203
- Majem 2021** Majem M, Cobo M, Isla D, Marquez-Medina D, Rodriguez-Abreu D, Casal-Rubio J, Bueno TM, Bernabé-Caro R, Parente DP, Ruiz-Gracia P, Arroyo MM, Paz-Ares L. PD-(L)1 Inhibitors as Monotherapy for the First-Line Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer Patients with High PD-L1 Expression: A Network Meta-Analysis. *J Clin Med* 2021; 10(7)
- Peng 2021** Peng TR, Lin HH, Tsai FP, Wu TW. Immune checkpoint inhibitors for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Thorac Cancer* 2021; 12(21):2873-2885
- Sheng 2021** Sheng L, Gao J, Xu Q, Zhang X, Huang M, Dai X, Li S, Liu L. Selection of optimal first-line immuno-related therapy based on specific pathological characteristics for patients with advanced driver-gene wild-type non-small cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Ther Adv Med Oncol* 2021; 13
- Teng 2021** Teng MM, Chen SY, Yang B, Wang Y, Han RY, An MN, Dong YL, You HS. Determining the optimal PD-1/PD-L1 inhibitors for the first-line treatment of non-small-cell lung cancer with high-level PD-L1 expression in China. *Cancer Med* 2021
- Wang 2021** Wang DD, Shaver LG, Shi FY, Wei JJ, Qin TZ, Wang SZ, Kong YJ. Comparative efficacy and safety of PD-1/PD-L1 immunotherapies for non-small cell lung cancer: a network meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021; 25(7):2866-2884
- Al-Showbaki 2021** Al-Showbaki L, Nadler MB, Desnoyers A, Almugbel FA, Cescon DW, Amir E. Network Meta-analysis Comparing Efficacy, Safety and Tolerability of Anti-PD-1/PD-L1 Antibodies in Solid Cancers. *J Cancer* 2021; 12(14):4372-4378
- Herbst 2021** Herbst R, Jassem J, Abogunrin S, James D, McCool R, Belleli R, Giaccone G, De Marinis F. A Network Meta-Analysis of Cancer Immunotherapies Versus Chemotherapy for First-Line Treatment of Patients With Non-Small Cell Lung Cancer and High Programmed Death-Ligand 1 Expression. *Front Oncol* 2021; 11

## 14.8 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Abdel Karim N, Kelly K. Role of Targeted Therapy and Immune Checkpoint Blockers in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Review. <i>Oncologist</i> 2019; 24(9):1270-1284	Brak znamion przeglądu systematycznego
Ackermann CJ, Adderley H, Ortega-Franco A, Khan A, Reck M, Califano R. First-Line Immune Checkpoint Inhibition for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: State of the Art and Future Directions. <i>Drugs</i> 2020; 80(17):1783-1797	Brak znamion przeglądu systematycznego
Ackermann CJ, Reck M, Paz-Ares L, Barlesi F, Califano R. First-line immune checkpoint blockade for advanced non-small-cell lung cancer: Travelling at the speed of light. <i>Lung Cancer</i> 2019; 134:245-253	Brak znamion przeglądu systematycznego
Akamine T, Toyokawa G, Tagawa T, Seto T. Atezolizumab in non-squamous non-small cell lung cancer. <i>J Thorac Dis</i> 2018; 10(Suppl 26):S3155-S3159	Brak znamion przeglądu systematycznego
Akinleye A, Rasool Z. Immune checkpoint inhibitors of PD-L1 as cancer therapeutics. <i>J Hematol Oncol</i> 2019; 12(1)	Brak znamion przeglądu systematycznego
Arbour KC, Riely GJ. Systemic therapy for locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer: A review. <i>JAMA</i> 2019; 322(8):764-774	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający terapię systemową w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego NDRP; brak danych dla monoterapii ATEZO lub jej porównania z PEMBRO
Assi HI, Kamphorst AO, Moukalled NM, Ramalingam SS. Immune checkpoint inhibitors in advanced non-small cell lung cancer. <i>Cancer</i> 2018; 124(2):248-261	Brak znamion przeglądu systematycznego
Bersanelli M, Petrelli F. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous non-small cell lung cancer: what makes the difference?. <i>J Thorac Dis</i> 2018; 10(Suppl 26):S3241-S3243	Brak znamion przeglądu systematycznego
Blumenthal GM, Zhang L, Zhang H, Kazandjian D, Khozin S, Tang S, Goldberg K, Sridhara R, Keegan P, Pazdur R. Milestone analyses of immune checkpoint inhibitors, targeted therapy, and conventional therapy in metastatic non-small cell lung cancer trials: A meta-analysis. <i>JAMA Oncol</i> 2017; 3(8)	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający ICLs, terapię celowaną i standardową w leczeniu przerzutowego NDRP; brak danych dla monoterapii ATEZO lub jej porównania z PEMBRO w pierwszej linii leczenia
Bozcuk H, Artaç M, Mutlu H, Sever Ö, Yildirim M. Programmed death-1 or programmed death ligand-1 inhibitors? A meta-analysis of differential efficacy as compared to chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. <i>J Oncol Pharm Pract</i> 2021; 27(2):405-413.	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający skuteczność leczenia inhibitorami PD-1 i PD-L1 chorych na aNDRP; brak wyników dla monoterapii ATEZO lub jej porównania z PEMBRO w pierwszej linii leczenia
Bozcuk H, Yildirim M, Sever Ö, Mutlu H, Artaç M. Checkpoint inhibitors in advanced nonsmall-cell lung cancer; a Bayesian network meta-analysis. <i>J Cancer Res Ther</i> 2020; 16(4):828-837	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający ICLs w leczeniu zaawansowanego NDRP; brak danych dla monoterapii ATEZO lub jej porównania z PEMBRO w pierwszej linii leczenia
Breimer LH, Nousios P, Olsson L, Brunnström H. Immune checkpoint inhibitors of the PD-1/PD-L1-axis in non-small cell lung cancer: promise, controversies and ambiguities in the novel treatment paradigm. <i>Scand J Clin Lab Invest</i> 2020; 80(5):360-369	Brak znamion przeglądu systematycznego
Brito ABC, Camandaroba MPG, de Lima VCC. Anti-PD1 versus anti-PD-L1 immunotherapy in first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. <i>Thorac Cancer</i> 2021; 12(7):1058-1066	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny, który nie jest przeglądem celowanym na ATEZO w pierwszej linii leczenia NDRP z przedstawieniem wyników monoterapii tym lekiem
Bylicki O, Barazzutti H, Paleiron N, Margery J, Assié JB, Chouaïd C. First-Line Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) with Immune Checkpoint Inhibitors. <i>BioDrugs</i> 2019; 33(2):159-171	Brak znamion przeglądu systematycznego
Cao R, Ma JT, Zhang SL, Sun L, Liu Y, Zhang XY, Jing W, Huang LT, Han CB. Rational application of the first-line chemotherapy and immune checkpoint inhibitors in	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający ICLs w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego NDRP; brak danych dla monoterapii ATEZO lub jej porównania z PEMBRO

<p>advanced nonsmall cell lung cancer: A meta-analysis. <i>Cancer Med</i> 2019; 8(11):5033-5046</p> <p>Chae YK, Arya A, Iams W, Cruz M, Mohindra N, Villafior V, Giles FJ. Immune checkpoint pathways in non-small cell lung cancer. <i>Ann Transl Med</i> 2018; 6(5)</p> <p>Chai Q-Q, Du J-Y, Zhu J, Wu B. The differences in the safety and tolerability of immune checkpoint inhibitors as treatment for non-small cell lung cancer and melanoma: Network meta-analysis and systematic review. <i>Front Pharmacol</i> 2019; 10(OCT)</p> <p>Chen JH, Yang JL, Chou CY, Wang JY, Hung CC. Indirect comparison of efficacy and safety between immune checkpoint inhibitors and antiangiogenic therapy in advanced non-small-cell lung cancer. <i>Sci Rep</i> 2018; 8(1):9686</p> <p>Chen R, Tao Y, Xu X, Shan L, Jiang H, Yin Q, Pei L, Cai F, Ma L, Yu Y. The efficacy and safety of nivolumab, pembrolizumab, and atezolizumab in treatment of advanced non-small cell lung cancer. <i>Discov Med</i> 2018; 26(143):155-166</p> <p>Chen R-L, Zhou J-X, Cao Y, Li S-H, Li Y-H, Jiang M, Lu D-Y, Li P, Lin L-Z. The efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors in advanced squamous-cell lung cancer: A meta-analysis of 3112 patients. <i>Immunother</i> 2019; 11(17):1481-1490</p> <p>Dafni U, Tsourti Z, Vervita K, Peters S. Immune checkpoint inhibitors, alone or in combination with chemotherapy, as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer. A systematic review and network meta-analysis. <i>Lung Cancer</i> 2019; 134:127-140</p> <p>de Mello RA, Neves NM, Tadokoro H, Amaral GA, Castelo-Branco P, Zia VAA. New Target Therapies in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Review of the Literature and Future Perspectives. <i>J Clin Med</i> 2020; 9(11)</p> <p>Di Spazio L, Cancianelli L, Rivano M, Chiumente M, Mengato D, Messori A. Restricted mean survival time in advanced non-small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors. <i>Eur Rev Med Pharmacol Sci</i> 2021; 25(4):1881-1889</p> <p>Dong A, Zhao Y, Li Z, Hu H. PD-L1 versus tumor mutation burden: Which is the better immunotherapy biomarker in advanced non-small cell lung cancer?. <i>J Gene Med</i> 2021; 23(2)</p> <p>Ellis PM, Vella ET, Ung YC. Immune Checkpoint Inhibitors for Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review. <i>Clin Lung Cancer</i> 2017; 18(5):444-459.e1</p> <p>El-Osta H, Jafri S. Predictors for clinical benefit of immune checkpoint inhibitors in advanced non-small-cell lung cancer: A meta-analysis. <i>Immunother</i> 2019; 11(3):189-199</p> <p>Ernani V, Ganti AK. Immunotherapy in treatment naïve advanced non-small cell lung cancer. <i>J Thorac Dis</i> 2018; 10:S412-S421</p> <p>Facchinetti F, Bordi P, Leonetti A, Buti S, Tiseo M. Profile of atezolizumab in the treatment of metastatic non-small-cell lung cancer: Patient selection and perspectives. <i>Drug Des Dev Ther</i> 2018; 12:2857-2873</p> <p>Ferrara R, Imbimbo M, Malouf R, Paget-Bailly S, Calais F, Marchal C, Westeel V. Single or combined immune checkpoint inhibitors compared to first-line platinum-based chemotherapy with or without bevacizumab for people with advanced non-small cell lung cancer. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2021 (4)</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego</p> <p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający ICIs w leczeniu zaawansowanego NDRP; brak danych dla monoterapii ATEZO lub jej porównania z PEMBRO w pierwszej linii leczenia</p> <p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający ICIs i terapię antyangiogenną w leczeniu zaawansowanego NDRP; brak danych dla monoterapii ATEZO lub jej porównania z PEMBRO w pierwszej linii leczenia</p> <p>Brak znamion przeglądu systematycznego</p> <p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający inhibitory PD-1/PD-L1 w leczeniu zaawansowanego raka płaskonabłonkowego płuc; brak danych dla monoterapii ATEZO lub jej porównania z PEMBRO w pierwszej linii leczenia</p> <p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający ICIs (w monoterapii lub skojarzeniu z chemioterapią) w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego NDRP; brak danych dla monoterapii ATEZO lub jej porównania z PEMBRO</p> <p>Brak znamion przeglądu systematycznego</p> <p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający ograniczony średni czas przeżycia podczas leczenia ICIs zaawansowanego NDRP; brak danych dla monoterapii ATEZO lub jej porównania z PEMBRO w pierwszej linii leczenia</p> <p>Brak znamion przeglądu systematycznego</p> <p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający ICIs w leczeniu zaawansowanego NDRP; brak danych dla monoterapii ATEZO lub jej porównania z PEMBRO w pierwszej linii leczenia</p> <p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający ICIs w leczeniu zaawansowanego NDRP; brak danych dla monoterapii ATEZO lub jej porównania z PEMBRO w pierwszej linii leczenia</p> <p>Brak znamion przeglądu systematycznego</p> <p>Brak znamion przeglądu systematycznego</p> <p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny, który nie jest przeglądem celowanym na ATEZO w pierwszej linii leczenia NDRP z przedstawieniem wyników monoterapii tym lekiem</p>
--	--

- Hu C, Liang Z, Lai P, Wang X, Zhao C. Efficacy of atezolizumab to treat non-small-cell lung cancer: a meta-analysis based on randomized clinical trials. *Pharmazie* 2021; 76(5):215-219
- Huang Q, Zhang H, Hai J, Socinski MA, Lim E, Chen H, Stebbing J. Impact of PD-L1 expression, driver mutations and clinical characteristics on survival after anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy versus chemotherapy in non-small-cell lung cancer: A meta-analysis of randomized trials. *Oncolimmunology* 2018; 7(12)
- Iafolla MAJ, Jurgens RA. Update on programmed death-1 and programmed death-ligand 1 inhibition in the treatment of advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Front Oncol* 2017; 7(APR)
- Jia M, Feng W, Kang S, Zhang Y, Shen J, He J, Jiang L, Wang W, Guo Z, Peng G, Chen G, He J, Liang W. Evaluation of the efficacy and safety of anti-PD-1 and anti-PD-L1 antibody in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC): A meta-analysis. *J Thorac Dis* 2015; 7(3):455-461
- Khan M, Lin J, Liao G, Tian Y, Liang Y, Li R, Liu M, Yuan Y. Comparative analysis of immune checkpoint inhibitors and chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer a meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine* 2018; 97(33)
- Khunger M, Jain P, Rakshit S, Pasupuleti V, Hernandez AV, Stevenson J, Pennell NA, Velcheti V. Safety and Efficacy of PD-1/PD-L1 Inhibitors in Treatment-Naive and Chemotherapy-Refractory Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Lung Cancer* 2018; 19(3):e335-e348
- Kim BJ, Kim JH, Kim HS. Survival benefit of immune checkpoint inhibitors according to the histology in non-small-cell lung cancer: A meta-analysis and review. *Oncotarget* 2017; 8(31):51779-51785
- Kim J, Cho J, Lee MH, Lim JH. Relative Efficacy of Checkpoint Inhibitors for Advanced NSCLC According to Programmed Death-Ligand-1 Expression: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Sci Rep* 2018; 8(1):11738
- La-Beck NM, Nguyen DT, Le AD, Alzghari SK, Trinh ST. Optimizing Patient Outcomes with PD-1/PD-L1 Immune Checkpoint Inhibitors for the First-Line Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Pharmacotherapy* 2020; 40(3):239-255
- Landre T, Des Guetz G, Chouahnia K, Fossey-Diaz V, Culine S. Immune Checkpoint Inhibitors for Patients Aged  $\geq 75$  Years with Advanced Cancer in First- and Second-Line Settings: A Meta-Analysis. *Drugs Aging* 2020; 37(10):747-754
- Li J, He Q, Yu X, Khan K, Weng X, Guan M. Complete response associated with immune checkpoint inhibitors in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of nine randomized controlled trials. *Cancer Manag Res* 2019; 11:1623-1629
- Li L, Xu F, Chen Y, Ren X, Liu Y, Chen Y, Xia S. Indirect comparison between immunotherapy alone and immunotherapy plus chemotherapy as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: A systematic review. *BMJ Open* 2020; 10(11)
- Li S, Zhang H, Liu T, Chen J, Dang J. The Effect of Asymptomatic and/or Treated Brain Metastases on Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology* 2021; 11
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający ICI w leczeniu zaawansowanego NDRP; brak danych dla monoterapii ATEZO lub jej porównania z PEMBRO w pierwszej linii leczenia
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający anty-PD1/PD-L1 immunoterapie vs chemioterapie w leczeniu NDRP; brak danych dla monoterapii ATEZO lub jej porównania z PEMBRO w pierwszej linii leczenia
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający anty-PD1/PD-L1 immunoterapie w leczeniu zaawansowanego i przerzutowego NDRP; brak danych dla monoterapii ATEZO lub jej porównania z PEMBRO w pierwszej linii leczenia
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający anty-PD1/PD-L1 immunoterapie w leczeniu NDRP; brak danych dla monoterapii ATEZO lub jej porównania z PEMBRO w pierwszej linii leczenia
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający ICI vs chemioterapie w leczeniu NDRP; brak danych dla monoterapii ATEZO lub jej porównania z PEMBRO w pierwszej linii leczenia
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający anty-PD1/PD-L1 immunoterapie w leczeniu pacjentów NDRP wcześniej niepoddanych terapii lub opornych; brak danych dla monoterapii ATEZO lub jej porównania z PEMBRO w pierwszej linii leczenia
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający ICI w leczeniu NDRP; brak danych dla monoterapii ATEZO lub jej porównania z PEMBRO w pierwszej linii leczenia
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający ICI w leczeniu NDRP; brak danych dla monoterapii ATEZO lub jej porównania z PEMBRO w pierwszej linii leczenia
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający czynniki pozwalające na optymalizację leczenia pierwszej linii anty-PD1/PD-L1 pacjentów z zaawansowanym NDRP; brak danych dla ATEZO lub porównania z PEMBRO
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny, który nie jest przeglądem celowanym na ATEZO w pierwszej linii leczenia NDRP z przedstawieniem wyników monoterapii tym lekiem
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający ICI w leczeniu NDRP; brak danych dla monoterapii ATEZO lub jej porównania z PEMBRO w pierwszej linii leczenia
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający immunoterapie oraz immunoterapie w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu NDRP w pierwszej linii; brak danych dla monoterapii ATEZO lub jej porównania z PEMBRO
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą mający na celu ocenę wpływu bezobjawowych i/lub leczonych przerzutów do mózgu na efektywność ICI w terapii przerzutowego NDRP; nie przedstawiono wyników porównania monoterapii

Li S, Zhang S, Liu J, Yang C, Zhang L, Cheng Y. The effect of PD-L1/PD-1 immunotherapy in the treatment of squamous non-small-cell lung cancer: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Thorac Dis* 2019; 11(11):4453-4463

Li X, Yan S, Yang J, Wang Y, Lv C, Li S, Zhao J, Yang Y, Zhuo M, Wu N. Efficacy and Safety of PD-1/PD-L1 Inhibitors Plus Chemotherapy Versus PD-1/PD-L1 Inhibitors in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Network Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Oncol* 2020; 10

Li Z-Q, Yan H-C, Gu J-J, Yang Y-L, Zhang M-K, Fang X-J. Comparative efficacy and safety of PD-1/PD-L1 Inhibitors versus platinum-based chemotherapy for the first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res* 2020; 160

Liang H, Liu Z, Cai X, Pan Z, Chen D, Li C, Chen Y, He J, Liang W. PD-(L)1 inhibitors vs. chemotherapy vs. their combination in front-line treatment for NSCLC: An indirect comparison. *Int J Cancer* 2019; 145(11):3011-3021

Liang J, Li M, Sui Q, Hu Z, Bian Y, Huang Y, Zhan C, Jiang W, Wang Q, Tan L. Compare the efficacy and safety of programmed cell death-1 (PD-1) and programmed cell death ligand-1 (PD-L1) inhibitors for advanced non-small cell lung cancer: A Bayesian analysis. *Transl Lung Cancer Res* 2020; 9(4):1302-1323

Liu J, Li C, Seery S, Yu J, Meng X. Identifying optimal first-line interventions for advanced non-small cell lung carcinoma according to PD-L1 expression: a systematic review and network meta-analysis. *Oncol Immunology* 2020; 9(1).

Liu T, Ding S, Dang J, Wang H, Chen J, Li G. First-line immune checkpoint inhibitors for advanced non-small cell lung cancer with wild-type epidermal growth factor receptor (EGFR) or anaplastic lymphoma kinase (ALK): A systematic review and network meta-analysis. *J Thorac Dis* 2019; 11(7):2899-2912

Luo W, Wang Z, Tian P, Li W. Safety and tolerability of PD-1/PD-L1 inhibitors in the treatment of non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cancer Res Clin Oncol* 2018; 144(10):1851-1859

Madden K, Kasler MK. Immune Checkpoint Inhibitors in Lung Cancer and Melanoma. *Semin Oncol Nurs* 2019; 35(5):150932

Melosky B, Chu Q, Juergens RA, Leighl N, Ionescu D, Tsao M-S, McLeod D, Hirsh V. Breaking the biomarker code: PD-L1 expression and checkpoint inhibition in advanced NSCLC. *Cancer Treat Rev* 2018; 65:65-77.

Melosky B, Juergens R, Hirsh V, McLeod D, Leighl N, Tsao MS, Card PB, Chu Q. Amplifying Outcomes: Checkpoint Inhibitor Combinations in First-Line Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncologist* 2020; 25(1):64-77

Mencoboni M, Ceppi M, Bruzzone M, Taveggia P, Cavo A, Scordamaglia F, Gualco M, Filiberti RA. Effectiveness and Safety of Immune Checkpoint Inhibitors for Patients with Advanced Non Small-Cell Lung Cancer in Real-World: Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)* 2021; 13(6)

ATEZO, ani porównania pośredniego umożliwiającego porównanie z PEMBRO w 1 linii leczenia chorych na NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający anty-PD1/PD-L1 immunoterapie w leczeniu płaskonabłonkowego NDRP; brak danych dla monoterapii ATEZO lub jej porównania z PEMBRO

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową - dane przedstawiono łącznie dla inhibitorów PD-1/PD-L1, a nie dla poszczególnych terapii, w tym atezolizumabu

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny, który nie jest przeglądem celowanym na ATEZO w pierwszej linii leczenia NDRP z przedstawieniem wyników monoterapii tym lekiem

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający anty-PD1/PD-L1 immunoterapie w leczeniu pierwszej linii NDRP; brak danych dla monoterapii ATEZO lub jej porównania z PEMBRO

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający anty-PD1/PD-L1 immunoterapie w leczeniu zaawansowanego NDRP; brak danych dla monoterapii ATEZO lub jej porównania z PEMBRO w pierwszej linii leczenia

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający wybór optymalnej interwencji w pierwszej linii leczenia aNDRP; brak wyników dla monoterapii ATEZO lub jej porównania z PEMBRO w pierwszej linii leczenia

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający ICI w leczeniu pierwszej linii NDRP z typem dzikim EGFR i ALK; brak danych dla monoterapii ATEZO lub jej porównania z PEMBRO

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający bezpieczeństwo leczenia NDRP inhibitorami PD-1/PD-L1; brak danych dla monoterapii ATEZO lub jej porównania z PEMBRO w pierwszej linii leczenia

Brak znamion przeglądu systematycznego

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający stosowanie ICI w leczeniu aNDRP w badaniach klinicznych III fazy; brak wyników dla monoterapii ATEZO lub jej porównania z PEMBRO w pierwszej linii leczenia

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający ICI w leczeniu pierwszej linii NDRP; brak danych dla monoterapii ATEZO lub jej porównania z PEMBRO

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający efektywność praktyczną ICI w terapii zaawansowanego NDRP; brak danych dla monoterapii ATEZO lub jej porównania z PEMBRO w pierwszej linii leczenia



- Nasser NJ, Gorenberg M, Agbarya A. First line Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer. *Pharmaceuticals (Basel)* 2020; 13(11)
- Pacheco JM, Camidge DR, Doebele RC, Schenk E. A Changing of the Guard: Immune Checkpoint Inhibitors With and Without Chemotherapy as First Line Treatment for Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. *Front Oncol* 2019; 9:195
- Pathak R, De Lima Lopes G, Yu H, Aryal MR, Ji W, Frumento KS, Wallis CJD, Klaassen Z, Park HS, Goldberg SB. Comparative efficacy of chemoimmunotherapy versus immunotherapy for advanced non-small cell lung cancer: A network meta-analysis of randomized trials. *Cancer* 2021; 127(5):709-719
- Peng L, Liang W-H, Mu D-G, Xu S, Hong S-D, Stebbing J, Liang F, Xia Y. First-Line Treatment Options for PD-L1–Negative Non-Small Cell Lung Cancer: A Bayesian Network Meta-Analysis. *Front Oncol* 2021; 11
- Peng M, Li X, Lei G, Weng YM, Hu MX, Song QB. The efficacy and safety of immune checkpoint inhibitor combination therapy in lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *OncoTargets Ther* 2018; 11:7369-7383
- Peng T-R, Wu T-W. Efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors in patients with advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Thoracic Cancer* 2019; 10(5):1176-1181
- Petrelli F, Morelli AM, Luciani A, Ghidini A, Solinas C. Risk of Infection with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *Targeted Oncology* 2021; 16(5):553-568
- Raphael J, Batra A, Boldt G, Shah PS, Blanchette P, Rodrigues G, Vincent MD. Predictors of Survival Benefit From Immune Checkpoint Inhibitors in Patients With Advanced Non-small-cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Lung Cancer* 2020; 21(2):106-113.e5
- Rosell R, Karachaliou N, Sosa A, Viteri S. Immune checkpoint blockade (ICB) for first line treatment in nonsmall-cell lung cancer (NSCLC). *Transl Cancer Res* 2016; 5:S408-S410
- Ryu R, Ward KE. Atezolizumab for the First-Line Treatment of Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC): Current Status and Future Prospects. *Front Oncol* 2018; 8:277
- Shi Y, Duan J, Guan Q, Xue P, Zheng Y. Effectivity and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors for different level of PD-L1-positive, advanced NSCLC: A meta-analysis of 4939 patients from randomized controlled trials. *Int Immunopharmacol* 2020; 84
- Sun Y-M, Wang Y, Sun X-X, Chen J, Gong Z-P, Meng H-Y. Clinical Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Older Non-small-Cell Lung Cancer Patients: A Meta-Analysis. *Front Oncol* 2020; 10
- Swaika A, Hammond WA, Joseph RW. Current state of anti-PD-L1 and anti-PD-1 agents in cancer therapy. *Mol Immunol* 2015; 67(2):4-17
- Tian Y, Huang A, Yang Y, Dang Q, Wen Q, Wang L, Sun Y. Assessment of the Clinical Trials Safety Profile of PD-1/PD-L1 Inhibitors Among Patients With Cancer: An Updated Systematic Review
- Brak znamion przeglądu systematycznego
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający ICIs z lub bez chemioterapii w leczeniu pierwszej linii przerzutowego NDRP; brak danych dla monoterapii ATEZO lub jej porównania z PEMBRO
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową - dane przedstawiono tylko vs chemoimmunoterapia
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający ICIs w terapii pierwszej linii NDRP; brak danych dla monoterapii ATEZO lub jej porównania z PEMBRO
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający ICIs w skojarzeniu w ramach leczenia raka płuc; brak danych dla monoterapii ATEZO lub jej porównania z PEMBRO w pierwszej linii leczenia
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający inhibitory PD-1/PD-L1 w ramach leczenia NDRP; brak danych dla monoterapii ATEZO lub jej porównania z PEMBRO w pierwszej linii leczenia
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą mający na celu ocenę ryzyka wystąpienia zakażeń w trakcie leczenia ICIs u chorych na guzy łagodne; nie przedstawiono wyników porównania monoterapii ATEZO, ani porównania pośredniego umożliwiającego porównanie z PEMBRO w 1 linii leczenia chorych na NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający ICIs w ramach leczenia zaawansowanego NDRP; brak danych dla monoterapii ATEZO lub jej porównania z PEMBRO w pierwszej linii leczenia
- Brak znamion przeglądu systematycznego
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający ICIs w terapii pierwszej linii NDRP; brak danych dla monoterapii ATEZO lub jej porównania z PEMBRO
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający ICIs w terapii NDRP; brak danych dla monoterapii ATEZO lub jej porównania z PEMBRO w pierwszej linii leczenia
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający ICIs w terapii NDRP; brak danych dla monoterapii ATEZO lub jej porównania z PEMBRO w pierwszej linii leczenia
- Brak znamion przeglądu systematycznego
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą mający na celu ocenę profilu bezpieczeństwa inhibitorów PD-1/PD-L1 u pacjentów chorych na raka; nie przedstawiono wyników

and Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology* 2021; 11

Tong ZQ, Wu DY, Liu D, Dong M. Incidence risk of PD-1/PD-L1-related pneumonia and diarrhea in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2021; 77(8):1079-1088

Wagner G, Stollenwerk HK, Klerings I, Pecherstorfer M, Gartlehner G, Singer J. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a systematic literature review. *Oncology* 2020; 9(1)

Wang C, Qiao W, Jiang Y, Zhu M, Shao J, Wang T, Liu D, Li W. The landscape of immune checkpoint inhibitor plus chemotherapy versus immunotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Cell Physiol* 2020; 235(5):4913-4927

Wang C, Yu X, Wang W. A meta-analysis of efficacy and safety of antibodies targeting PD-1/PD-L1 in treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(52):e5539

Wang S, Hao J, Wang H, Fang Y, Tan L. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer. *Oncology* 2018; 7(8)

Wang X-J, Lin J-Z, Yu S-H, Wu S-X, Luo H-S, Du Z-S, Li X-Y. First-line checkpoint inhibitors for wild-type advanced non-small-cell cancer: A pair-wise and network meta-analysis. *Immunother* 2019; 11(4):311-320

Xue C, Zheng S, Dong H, Lu X, Zhang X, Zhang J, Li J, Cui H. Association Between Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors and Sex: An Updated Meta-Analysis on 21 Trials and 12,675 Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *Frontiers in Oncology* 2021; 11

Yi K, Zhu Q, Kuang Y-K, Jiang S-C, Hu H. The relative and absolute benefit of programmed death receptor-1 vs programmed death ligand 1 therapy in advanced non-small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol* 2020; 87

Yu D-P, Cheng X, Liu Z-D, Xu S-F. Comparative beneficiary effects of immunotherapy against chemotherapy in patients with advanced NSCLC: Meta-analysis and systematic review. *Oncol Lett* 2017; 14(2):1568-1580

Zeng T, Qin Q, Bian Z, Li J. Clinical efficacy and safety of anti-PD-1/PD-L1 treatments in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Artif Cells Nanomed Biotechnol* 2019; 47(1):4194-4201

Zhang B, Liu Y, Zhou S, Jiang H, Zhu K, Wang R. Predictive effect of PD-L1 expression for immune checkpoint inhibitor (PD-1/PD-L1 inhibitors) treatment for non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Int Immunopharmacol* 2020; 80

Zhang L, Sun L, Yu J, Shan F, Zhang K, Pang X, Ma C, Zhang Y, Shen M, Ma S, Ruan S. Comparison of immune checkpoint inhibitors between older and younger patients with advanced or metastatic lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Bio-Med Res Int* 2019; 2019

porównania monoterapii ATEZO, ani porównania pośredniego umożliwiającego porównanie z PEMBRO w 1 linii leczenia chorych na NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą mający na celu ocenę ryzyka zachorowania na zapalenie płuc i biegunkę związanego ze stosowaniem PD-1/PD-L1 u pacjentów z NDRP; nie przedstawiono wyników porównania monoterapii ATEZO, ani porównania pośredniego umożliwiającego porównanie z PEMBRO w 1 linii leczenia chorych na NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający ICIs w terapii zaawansowanego NDRP; brak danych dla monoterapii ATEZO lub jej porównania z PEMBRO w pierwszej linii leczenia

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający ICIs w skojarzeniu z chemioterapią vs immunoterapia w leczeniu zaawansowanego NDRP; brak danych dla monoterapii ATEZO lub jej porównania z PEMBRO w pierwszej linii leczenia

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający przeciwciała PD-1/PD-L1 w leczeniu zaawansowanego NDRP; brak danych dla monoterapii ATEZO lub jej porównania z PEMBRO w pierwszej linii leczenia

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający ICIs w w leczeniu NDRP; brak danych dla monoterapii ATEZO lub jej porównania z PEMBRO w pierwszej linii leczenia

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający ICIs w w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego NDRP; brak danych dla monoterapii ATEZO lub jej porównania z PEMBRO

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą mający na celu ocenę związku pomiędzy skutecznością ICIs i płcią u chorych na NDRP; nie przedstawiono wyników porównania monoterapii ATEZO, ani porównania pośredniego umożliwiającego porównanie z PEMBRO w 1 linii leczenia chorych na NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny, który nie jest przeglądem celowanym na ATEZO w pierwszej linii leczenia NDRP z przedstawieniem wyników monoterapii tym lekiem

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający immunoterapię vs chemioterapię w leczeniu zaawansowanego NDRP; brak danych dla monoterapii ATEZO lub jej porównania z PEMBRO w pierwszej linii leczenia

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający inhibitory PD-1/PD-L1 w leczeniu NDRP; brak danych dla monoterapii ATEZO lub jej porównania z PEMBRO w pierwszej linii leczenia

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający wpływ ekspresji PD-L1 na leczenie ICIs w ramach NDRP; brak danych dla monoterapii ATEZO lub jej porównania z PEMBRO w pierwszej linii leczenia

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający ICIs w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego NDRP u starszych i młodszych pacjentów; brak danych dla monoterapii ATEZO lub jej porównania z PEMBRO w pierwszej linii leczenia

Zhao Z, Wang X, Qu J, Zuo W, Tang Y, Zhu H, Chen X. Immune-Related Adverse Events Associated With Outcomes in Patients With NSCLC Treated With Anti-PD-1 Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology* 2021; 11

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą mający na celu ocenę związku irAEs indukowanymi przez przeciwciała anty-PD-1 a wynikami klinicznymi u pacjentów z NDRP; nie przedstawiono wyników porównania monoterapii ATEZO, ani porównania pośredniego umożliwiającego porównanie z PEMBRO w 1 linii leczenia chorych na NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$

## 14.9 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 8 listopada 2021 roku.

Tabela 90. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	Search: "non small cell lung cancer"[all]	65473
2	Search: "NSCLC"[tw]	5073
3	Search: Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[mh]	60155
4	Search: #1 OR #2 OR #3	85242
5	Search: atezolizumab[all]	1921
6	Search: #4 AND #5	603
7	Search: pembrolizumab[all]	6307
8	Search: #4 AND #7	1456
9	Search: randomized controlled trial[pt]	550975
10	Search: random allocation[mh]	106142
11	Search: random*[tiab]	1268189
12	Search: controlled[tiab]	860301
13	Search: #9 OR #10 OR #11 OR #12	1923239
14	Search: #8 AND #13	221
15	Search: #6 OR #14	741

Tabela 91. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	'nslcl' AND [embase]/lim	130698
2	'non small cell lung cancer'/dm AND [embase]/lim	89818
3	'non small cell lung cancer'/mj AND [embase]/lim	87007
4	#1 OR #2 OR #3	143080
5	'atezolizumab'/dd AND [embase]/lim	8792
6	#4 AND #5	3389
7	'pembrolizumab'/dd AND [embase]/lim	23103
8	#4 AND #7	6410
9	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim	552697
10	random*:ab,ti AND [embase]/lim	1436932

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
11	controlled:ab,ti AND [embase]/lim	910610
12	randomization:de AND [embase]/lim	62474
13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	1984211
14	#8 AND #13	884
15	#6 OR #14	3931

Tabela 92. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	[mh "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"]	4595
2	NSCLC	10205
3	"non small cell lung cancer"	13298
4	#1 OR #2 OR #3	14660
5	atezolizumab	1033
6	#4 AND #5	347
7	pembrolizumab in Trials	2045
8	#7 AND #4 in Trials	595
9	#6 OR #8	880

## 14.10 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

### 14.10.1 Tecentriq

Tabela 93. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *IMpower110*.

Metodyka			
<b>Rodzaj badania</b>	Randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte badanie kliniczne III fazy, z równoległą grupą kontrolną		
<b>Zaślepienie</b>	brak		
<b>Skala Jadad</b>	3/5 (R2;B0;W1)	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IIA
<b>Liczba ośrodków</b>	144 w 19 krajach (w tym 5 w Polsce)	<b>Sponsor</b>	F. Hoffmann–La Roche/Genentech
<b>Okres obserwacji</b>	<p><u>W momencie odcięcia danych (10 września 2018), publikacja <i>Herbst 2020</i>:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mediana okresu obserwacji w podgrupie pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 wynosiła: 15,7 (zakres: 0-35) miesięcy</li> <li>Mediana okresu obserwacji w podgrupie pacjentów z wysoką lub średnią ekspresją PD-L1 wynosiła: 15,2 (zakres: 0-35) miesięcy</li> <li>Mediana okresu obserwacji w podgrupie pacjentów z jakąkolwiek ekspresją PD-L1 wynosiła: 13,4 (zakres: 0-35) miesięcy</li> </ul> <p><u>W momencie odcięcia danych 4 lutego 2020, publikacja <i>Jassem 2021</i>:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mediana okresu obserwacji dla OS w podgrupie pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 wynosiła: 31,3 (zakres: 0-52) miesięcy</li> <li>Mediana okresu obserwacji dla OS w podgrupie pacjentów z wysoką lub średnią ekspresją PD-L1 wynosiła: 31,0 (zakres: 0-52) miesięcy</li> <li>Mediana okresu obserwacji dla OS w podgrupie pacjentów z jakąkolwiek ekspresją PD-L1 wynosiła: 30 (zakres 0-52) miesięcy</li> </ul>		
<b>Oszacowanie wielkości próby (na podstawie protokołu do badania <i>Herbst 2020</i>)</b>	<p>Wielkość populacji obliczono na 400 pacjentów. Oszacowano, że do wykrycia HR = 0,6 dla oceny PFS (co odpowiada poprawie mediany PFS od 6 do 10 miesięcy) z mocą statystyczną na poziomie 97,6% i dwustronnym poziomem istotności <math>\alpha = 0,05</math>, wymagane jest wystąpienie 238 zdarzeń progresji, a do wykrycia HR = 0,7 dla oceny OS (co odpowiada poprawie mediany OS od 14-20 miesięcy) z mocą statystyczną na poziomie 80% i dwustronnym poziomem istotności <math>\alpha = 0,03</math>.</p> <p>Przyjęto 5% odsetek utraty pacjentów (ang. <i>dropout rate</i>) dla 12-miesięcznej oceny PFS i 24-miesięcznej oceny OS.</p> <p>Główną analizę (<i>primary analysis</i>) zaplanowano po wystąpieniu 238 zdarzeń progresji choroby lub po włączeniu ostatniego pacjenta, w zależności co nastąpi później (szacowany termin to 21 miesięcy od momentu randomizacji pierwszego pacjenta).</p> <p>Przyjmując powyższe założenia, główną analizę przeżycia zaplanowano po wystąpieniu 291 zgonów.</p> <p>Nie zaplanowano żadnej analizy okresowej (<i>interim analysis</i>) dla oceny PFS. Natomiast pierwsza analiza okresowa dla OS zaplanowana została w momencie przeprowadzenia głównej analizy dla PFS (oszacowano, że w tym momencie wystąpi około 145 zgonów w populacji ITT). Drugą analizę okresową dla OS zaplanowano po wystąpieniu ok 83% zdarzeń (około 239 zgonów w populacji ITT); szacowany okres 33 miesiące po włączeniu pierwszego pacjenta.</p>		
<b>Analiza statystyczna</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Główny punkt końcowy OS – analiza hierarchiczna: najpierw w podgrupie z wysoką ekspresją PD-L1, następnie w podgr. z wysoką i średnią ekspresją PD-L1, a następnie z jakąkolwiek ekspresją PD-L1 (populacja ITT); w przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku dla każdej z podgrup, wykonywano analizę PFS</li> </ul>		

IMpower110 (NCT02409342, publikacje: *Herbst 2020, Jassem 2021*, doniesienie konferencyjne *de Marinis 2020*, dokument EPAR 2021, baza *clinicaltrials.gov*)

- Analiza OS i PFS przy użyciu stratyfikowanego testu log-rank, HR i 95% CI oszacowane za pomocą stratyfikowanego modelu regresji Coxa, metody Kaplana-Meiera użyto do oszacowania median, a 95% CI median- metody Brookmeyera-Crowleya; odsetki pacjentów z odpowiedzią i 95% CI obliczono metodą Cloppera-Pearsona; czas trwania odpowiedzi oszacowano metodą Kaplana-Meiera
- Wcześniej zaplanowane analizy w podgrupach, mające na celu ocenę spójności efektu leczenia, wykonano przy użyciu niestratyfikowanych HR oszacowanych modelem proporcjonalnych hazardów Coxa
- W analizach przyjęto poziom istotności  $p = 0,05$
- Analiza *interim* dla OS wykonana po wystąpieniu ok. 96 zgonów, stosunek częstości zdarzeń na pacjenta (*event-patient*) wśród pacjentów bez mutacji w genach *EGFR* i *AKL* wyniósł 45%

#### Główne punkty końcowe:

- Przeżycie całkowite (OS, z ang. *overall survival*) – w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1, z wykluczeniem chorych z mutacjami *EGFR* lub translokacjami *ALK*

#### Drugorzędowe punkty końcowe:

Punkty  
końcowe

- Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. *progression-free survival*)- w ocenie badaczy, według kryteriów RECIST wersja 1.1
- Odpowiedź na leczenie
- Czas trwania odpowiedzi (DOR, z ang. *duration of response*)
- PFS w ocenie ogólnej oraz w ocenie badaczy, według kryteriów RECIST wersja 1.1, w wyróżnionych podgrupach z uwzgl. ekspresji PD-L1 (zdefi. przez test immunochemiczny SP263) oraz obciążenia guza mutacjami
- Punkty oceniane przez pacjenta (PROs) – na podstawie kwestionariuszy QLQ-C30 (*the EORTC Quality of Life Questionnaire Core 30*) i modułu dla raka płuca QLQ-LC13 oraz kwestionariusza SILC (*the Symptoms in Lung Cancer*)
- Ocena bezpieczeństwa

#### Interwencja i komparatory

- **Interwencja: Atezolizumab (ATEZO):** podawany dożylnie w dawce 1200 mg raz na trzy tygodnie.
- **Komparator: Chemioterapia oparta na związkach platyny (CHT):** 4 lub 6 cykli raz na trzy tygodnie:
  - Pacjenci z niepłaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (npNDRP):
    - Cisplatyna podawana dożylnie w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> p.c.,
    - lub
    - Karboplatyna podawana dożylnie, AUC = 6 + pemetreksed podawany dożylnie w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> p.c.
  - Pacjenci z płaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (pNDRP):
    - Cisplatyna podawana dożylnie w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> p.c. + gemcytabina podawana dożylnie w dawce 1250 mg/m<sup>2</sup> p.c.
    - lub
    - Karboplatyna podawana dożylnie (AUC = 5) + gemcytabina podawana dożylnie w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> p.c.

Po wystąpieniu progresji choroby kontynuacja stosowania ATEZO dozwolona u pacjentów, u których stwierdzano dalszą korzyść kliniczną. Zmiana interwencji z grupy kontrolnej na ATEZO (*crossover*) była zabroniona.

#### Populacja

<p><b>Kryteria włączenia</b> (na podstawie protokołu do badania <i>Herbst 2020</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wiek <math>\geq 18</math> lat</li> <li>▪ ECOG 0-1</li> <li>▪ Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony niepłaskonabłonkowy lub płaskonabłonkowy NDRP w stadium IV (zgodnie z <i>Union Internationale contre le Cancer/American Joint Committee on Cancer staging system</i>)</li> </ul>
---	--

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozszanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

**IMpower110 (NCT02409342, publikacje: Herbst 2020, Jassem 2021, doniesienie konferencyjne de Marinis 2020, dokument EPAR 2021, baza [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov))**

- U pacjentów o mieszanej histologii guza klasyfikacja na niepłaskonabłonkowy lub płaskonabłonkowy następowała w oparciu o główny składnik histologiczny
- Brak wcześniejszego leczenia niepłaskonabłonkowego NDRP lub płaskonabłonkowego NDRP w stadium IV
- Pacjenci, którzy otrzymywali wcześniej neoadiuwantową lub adiuwantową chemioterapię, radioterapię lub chemioradioterapię z intencją wyleczenia choroby bez przerzutów, musieli mieć co najmniej 6-miesięczny okres wolny od ostatniej chemioterapii, radioterapii czy cyklu chemioradioterapii do randomizacji
- Pacjenci z leczeniem przerzutów do OUN w wywiadzie byli włączani po spełnieniu wszystkich poniższych warunków:
  - Dopuszczono przerzuty nadnamiotowe (*supratentorial*) i do mózdzku- brak przerzutów do śródmózgowia, mostu, istoty rdzennej oraz rdzenia kręgowego
  - Brak obecnej konieczności stosowania kortykosteroidów w leczeniu chorób OUN
  - Brak radioterapii stereotaktycznej w ciągu 7 dni lub radioterapii całego mózgu w ciągu 14 dni przed randomizacją
  - Brak dowodów przejściowej progresji między zakończeniem terapii ukierunkowanej na OUN, a skryningiem badań radiologicznych
- Pacjenci z nowymi bezobjawowymi przerzutami do OUN wykrytymi podczas skryningu musieli się poddać radioterapii i/lub operacji przerzutów do OUN. Po tym leczeniu pacjenci mogą kwalifikować się do badania bez konieczności wykonania dodatkowego skanu mózgu przed randomizacją, jeżeli wszystkie inne kryteria są spełnione
- Ekspresja PD-L1 w guzie (TC1/2/3 lub IC1/2/3 odpowiadająca  $\geq 1\%$  ekspresji na komórkach guza i  $\geq 1\%$  na komórkach immunologicznych naciekających guz), określona za pomocą IHC przez laboratorium centralne na wcześniej pozyskanej archiwalnej tkance nowotworowej lub tkance pobranej podczas skryningu
  - Dostarczenie reprezentatywnej próbki tkanki nowotworowej utrwalonej w formalinie i zatopionej w parafinie (FFPE) w postaci bloków, co było preferowane, lub dostarczenie  $\geq 15$  niewybarwionych, świeżo pociętych seryjnych przekrojów (na szkiełkach). Do próbek musi zostać dołączony także raport patologiczny
  - Dopuszczono dostarczenie  $< 15$  skrawków (nie mniej niż 10) – kwalifikacja pacjenta odbywała się po ustaleniu z monitorem medycznym (z ang. *Medical Monitor*)
  - Dopuszczono pobieranie świeżych próbek przy pomocy resekcji, biopsji gruboigłowych, wycięcia, nacinania lub biopsji kleszczowych czy ciosowych
  - Nie dopuszczono aspiracji cienkoigłowej (zdefiniowanej jako próbki, które nie zachowują architektury tkankowej i tworzące zawiesinę lub rozmaz komórkowy), szczotkowanie, osadu z komórek z wysięku opłucnowego lub próbki z płukania
  - Nie dopuszczono pobierania tkanki nowotworowej z przerzutów do kości, które zostały odwapnione
  - W przypadku próbek z biopsji gruboigłowej, preferowane jest dostarczenie do oceny  $\geq 3$  rdzeni zatopionych w pojedynczym bloku parafinowym
  - W przypadku pacjentów, u których początkowa archiwalna próbka tkanki guza jest negatywna w kierunku ekspresji PD-L1, może być przeprowadzona biopsja świeżej tkanki do badania ekspresji PD-L1 podczas skryningu. Pozytywne wyniki ekspresji PD-L1 w dowolnej próbce tkanki nowotworowej zostaną ocenione jako kryterium kwalifikacyjne
- Choroba mierzalna wg RECIST 1.1 (wcześniejsze zmiany poddane radioterapii można uznać za mierzalną chorobę tylko wtedy, gdy progresja choroby została jednoznacznie udokumentowana w tym miejscu od czasu radioterapii i zmiana ta nie jest jedynym miejscem mierzalnej choroby)
- Prawidłowa czynność narządów oraz odpowiednie parametry hematologiczne, określone za pomocą badań laboratoryjnych wykonanych w ciągu 14 dni przed randomizacją:
  - ANC  $\geq 1500$  komórek/ $\mu$ l bez stosowania czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów



IMpower110 (NCT02409342, publikacje: *Herbst 2020, Jassem 2021, doniesienie konferencyjne de Marinis 2020, dokument EPAR 2021, baza clinicaltrials.gov*)

- Liczba limfocytów  $\geq 500$  komórek/ $\mu\text{l}$
  - Liczba płytek krwi  $\geq 100\ 000$  komórek/ $\mu\text{l}$
  - Hemoglobina  $\geq 9,0$  g/dl (w celu spełnienia tego kryterium pacjenci mogli zostać poddani transfuzji)
  - INR lub aPTT  $\leq 1,5 \times$  GGN
    - Dotyczy tylko pacjentów, którzy nie otrzymują terapeutycznego leczenia antykoagulacyjnego, pacjenci otrzymujący taką terapię muszą osiągnąć wynik INR lub aPTT w granicach wartości terapeutycznych przez  $\geq 1$  tydzień przed randomizacją
  - AST, ALT i fosfataza alkaliczna  $\leq 2,5 \times$  GGN z następującymi wyjątkami:
    - Pacjenci z udokumentowanymi przerzutami do wątroby: AST i/lub ALT  $\leq 5 \times$  GGN
    - Pacjenci z udokumentowanymi przerzutami do wątroby lub kości: fosfataza alkaliczna  $5 \leq$  GGN
  - Stężenie bilirubiny w surowicy krwi  $\leq 1,5 \times$  GGN
    - Dopuszczono udział pacjentów z rozpoznaną chorobą Gilberta, u których stężenie bilirubiny w surowicy krwi wynosiło  $\leq 3 \times$  GGN
  - CrCl  $\geq 45$  ml/min lub w przypadku stosowania cisplatyny CrCl  $\geq 60$  ml/min
  - W przypadku kobiet w wieku rozrodczym i mężczyzn mających partnerki w wieku rozrodczym: zgoda na stosowanie podczas trwania badania powszechnie uznanych form antykoncepcji, które skutkują niskim odsetkiem niepowodzeń  $\leq 1\%$  rocznie przy konsekwentnym i prawidłowym stosowaniu
    - Kobiety powinny kontynuować stosowanie powszechnie uznanych metod antykoncepcji przez 5 miesięcy po ostatniej dawce ATEZO oraz przez 6 miesięcy po ostatniej dawce cisplatyny; w tym samym okresie kobiety nie mogą oddawać komórek jajowych
    - Mężczyźni leczeni chemioterapią (cisplatyna lub karboplatyna z pemetrekselem lub gemcytabiną) powinni kontynuować stosowanie antykoncepcji przez 6 miesięcy po ostatniej dawce chemioterapii
    - Mężczyźni muszą powstrzymać się od oddawania nasienia przez 6 miesięcy po ostatniej dawce chemioterapii
  - Kobiety przed menopauzą ( $\geq 12$  miesięcy braku miesiączki niewywołanym leczeniem) lub, które nie zostały poddane chirurgicznej sterylizacji, muszą uzyskać ujemny wynik testu ciążowego z surowicy krwi 14 dni przed rozpoczęciem badania
- 
- Wykluczono pacjentów z rozpoznaną mutacją genu *EGFR* lub rearanżacją *ALK*
    - U pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP o nieznanym statusie dotyczącym mutacji genu *EGFR* lub rearanżacji *ALK* wymagane jest testowanie w trakcie trwania preskryningu/skryningu, natomiast pacjenci z płaskonabłonkowym NDRP o nieznanym statusie dotyczącym mutacji genu *EGFR* lub rearanżacji *ALK* nie muszą być testowani w trakcie wymienionych okresów
    - Status mutacji genu *EGFR* lub rearanżacji *ALK* może być oceniony lokalnie lub w centralnym laboratorium, przy czym w centralnej ocenie wymagana jest dodatkowa tkanka
  - Aktywne lub nieleczone przerzuty do OUN zdiagnozowane przy użyciu TK lub rezonansu magnetycznego podczas skryningu i wcześniejszych ocen radiologicznych
  - Ucisk rdzenia kręgowego leczony niewyleczony definitywnie za pomocą operacji i/lub radioterapii lub wcześniej zdiagnozowany i leczony ucisk rdzenia kręgowego bez dowodów na to, że choroba była klinicznie stabilna w ciągu  $\geq 2$  tygodni przed randomizacją
  - Karcynomatoza opon miękkich (z ang. *Leptomeningeal disease*)
  - Niekontrolowany ból związany z guzem:
    - Pacjenci wymagający leczenia przeciwbólowego muszą mieć stały jego schemat w momencie rozpoczęcia badania

**IMpower110 (NCT02409342, publikacje: Herbst 2020, Jassem 2021, doniesienie konferencyjne de Marinis 2020, dokument EPAR 2021, baza [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov))**

- Zmiany objawowe podatne na paliatywną radioterapię (np. przerzuty do kości lub przerzuty powodujące ucisk nerwów) należy leczyć przed randomizacją. Pacjenci powinni zostać wyleczeni z AEs związanych z radioterapią. Nie jest wymagany minimalny okres rekonwalescencji
- Bezobjawowe zmiany przerzutowe, których dalszy wzrost prawdopodobnie spowodowałyby czynnościowe deficyty lub nieuleczalny ból (np. przerzuty nadtwardówkowe, które nie są obecnie powiązane z uciskiem rdzenia kręgowego, należy rozważyć w terapii lokalno-regionalnej (z ang. *loco-regional*), jeżeli jest właściwa przed włączeniem do badania
- Niekontrolowany wysięk opłucnowy, wysięk osierdziowy lub wodobrzusze wymagające wielokrotnych zabiegów drenażu (raz w miesiącu lub częściej)
  - Dopuszczono pacjentów z założonymi cewnikami (np. PleurX®)
- Niekontrolowana lub objawowa hiperkalcemia (> 1,5 mmol/l zjonizowanego wapnia) lub poziom wapnia > 12 mg/dl lub skorygowany poziom wapnia > GGN
  - Pacjenci otrzymujący denosumab przed randomizacją muszą być zdolni do zaprzestania jego stosowania i jego zmiany na bisfosforan w trakcie trwania badania
- Nowotwory złośliwe inne niż NDRP w okresie 5 lat przed randomizacją, z wyjątkiem osób o znikomym ryzyku przerzutów lub zgonu (np. 5-letnie OS > 90%) leczone z intencją wyleczenia (takie jak właściwie leczony rak szyjki macicy in situ, podstawnomórkowy i płaskonabłonkowy rak skóry czy zlokalizowany rak prostaty czy rak przewodowy in situ, leczone chirurgicznie z intencją wyleczenia)
- Ciąża, karmienie piersią lub zamiar zajścia w ciążę podczas badania
- Ciężkie reakcje alergiczne, anafilaktyczne lub inne reakcje nadwrażliwości na chimeryczne lub humanizowane przeciwciała lub białka infuzyjne w wywiadzie
- Nadwrażliwość na biofarmaceutyki wytwarzane w komórkach jajnika chomika chińskiego lub dowolny składnik atezolizumabu
- Choroba autoimmunologiczna w wywiadzie, w tym: miastenia, zapalenie mięśni, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, układowy toczень rumieniowaty, reumatoidalne zapalenie stawów, choroba zapalna jelit, zakrzepica naczyń związana z zespołem antyfosfolipidowym, ziarniniak Wegenera, zespół Sjögrena, zespół Guillain-Barré, stwardnienie rozsiane, zapalenie naczyń lub kłębuszkowe zapalenie nerek
  - Dopuszczono pacjentów z następującymi schorzeniami w wywiadzie: autoimmunologiczną niedoczynnością tarczycy poddanych terapii zastępczej hormonami tarczycy, kontrolowaną cukrzycą typu I leczoną insuliną, z objawową: egzemą, łuszczycą, liszajem zwykłym, liszajem przewlekłym lub bielactwem dermatologicznym (np. pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów byliby wykluczeni) pod następującymi warunkami:
    - Wysypka musi zajmować mniej niż 10% powierzchni ciała
    - Choroba jest dobrze kontrolowana na początku leczenia i wymaga stosowania miejscowo sterydów o niskiej sile działania
    - Brak ciężkich zaostrzeń choroby podstawowej w ciągu ostatnich 12 miesięcy wymagających leczenia PUVA (z ang. *psoralen plus ultraviolet A radiation*), metotreksatem, retinoidami, środkami biologicznymi, doustnymi inhibitorami kalcyneuryny lub silnie działającymi lub doustnymi sterydami
- Idiopatyczne zwłóknienie płuc, organizujące się zapalenie płuc (z ang. organizing) (np. zarostowe zapalenie oskrzelików), polekowe zapalenie płuc, idiopatyczne zapalenie płuc lub dowody na aktywne zapalenie płuc w skryningowym badaniu TK klatki piersiowej w wywiadzie – dopuszczono popromienne zapalenie płuc w polu napromienienia (zwłóknienie)
- Dodatni wynik testu w kierunku zakażenia wirusem HIV
- Aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu B (przewlekłe lub ostre – zdefiniowane jako dodatni wynik zapalenia wątroby typu B antygenu powierzchniowego HBsAG podczas skryningu) lub zapalenie wątroby typu C
  - Dopuszczono pacjentów z przebyłym zapaleniem wątroby typu B lub przebyłym zakażeniem HBV (zdefiniowanym jako obecność przeciwciała przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu

*IMpower110* (NCT02409342, publikacje: *Herbst 2020, Jassem 2021, doniesienie konferencyjne de Marinis 2020, dokument EPAR 2021, baza clinicaltrials.gov*)

- B (HBc Ab) i brak (HBsAg) – u tych pacjentów należy wykonać test DNA HBV przed randomizacją
  - Dopuszczono pacjentów z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C (HCV) pod warunkiem, że polimeraza reakcji łańcuchowych jest ujemna dla HCV RNA
- Aktywna gruźlica
- Ciężkie zakażenia w ciągu 4 tygodni przed randomizacją, w tym m.in. hospitalizacja z powodu powikłań wynikających z zakażeń, bakteriemii lub ciężkiego zapalenia płuc
- Istotna sercowo-naczyniowa, taka jak choroba serca  $\geq$  II klasy wg NYHA, zawał mięśnia sercowego lub udar naczyniowy mózgu w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją, niestabilna arytmia lub niestabilna dusznica piersiowa
  - Pacjenci z rozpoznaną chorobą wieńcową, zastoinową niewydolnością serca niespełniającą powyższych kryteriów lub pacjenci z frakcją wyrzutową lewej komory serca  $<$  50%, która musiała być kontrolowana stabilnym schematem leczenia zoptymalizowanym przez lekarza prowadzącego, a w razie potrzeby skonsultowanym z kardiologiem
- Duży zabieg chirurgiczny, inny niż w celach diagnostycznych, w ciągu 28 dni przed randomizacją lub przewidywanie konieczności przeprowadzenia dużego zabiegu chirurgicznego w trakcie badania
- Wcześniejszy allogeniczny przeszczep szpiku kostnego lub przeszczep narządu litego
- Wszelkie inne choroby, zaburzenia metaboliczne, wyniki badań fizykalnych lub laboratoryjnych dające uzasadnione podejrzenie choroby lub stanu, w którym przeciwskazane jest stosowanie badanego leku lub który może wpłynąć na interpretację wyników lub narażać pacjenta na wysokie ryzyko powikłań leczenia
- Pacjenci z chorobami lub stanami, które zakłócają zdolność rozumienia, przestrzegania i wypełniania procedur zastosowanych w badaniu
- Każda zatwierdzona terapia przeciwnowotworowa, w tym terapia hormonalna w ciągu 3 tygodni przed rozpoczęciem leczenia
- Leczenie jakimkolwiek innym badanym lekiem lub udział w innym badaniu klinicznym z zamiarem terapeutycznym w ciągu 28 dni przed randomizacją
- Stosowanie terapeutycznych doustnych lub dożylnych antybiotyków w ciągu 2 tygodni przed randomizacją
  - Dopuszczono pacjentów otrzymujących profilaktyczną antybiotykoterapię (np. w profilaktyce zakażenia dróg moczowych lub w celu zapobiegania zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc)
- Szczepienie żywą, atenuowaną szczepionką w ciągu 4 tygodni przed randomizacją lub przewidywanie, że taka szczepionka będzie wymagana podczas badania
- Wcześniejsze leczenie agonistami CD137 lub lekami blokującymi punkty kontrolne układu odpornościowego czy przeciwciałami terapeutycznymi anty PD-1 i anty-PD-L1
  - Pacjenci, którzy otrzymywali wcześniej terapię antycytotoksycznym antygenem związanym z limfocytami T4 (CTLA-4) mogą zostać włączeni, pod warunkiem spełnienia następujących wymagań:
    - Ostatnia dawka musiała być podana  $\geq$  6 tygodni przed randomizacją
    - Brak poważnych zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym związanych z anty-CTLA-4 (stopień 3 i 4 wg CTCAE)
- Leczenie ogólnoustrojowymi środkami immunostymulującymi (w tym: interferony lub interleukina-2) w ciągu 4 tygodni lub 5 okresów półtrwania leku, którekolwiek trwało dłużej przed randomizacją:
  - Dopuszczono wcześniejsze leczenie szczepionkami przeciwnowotworowymi

IMpower110 (NCT02409342, publikacje: *Herbst 2020, Jassem 2021, doniesienie konferencyjne de Marinis 2020, dokument EPAR 2021, baza clinicaltrials.gov*)

- Leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami lub innymi lekami immunosupresyjnymi (w tym: kortykosteroidami, cyklofosfamidem, azatiopryną, metotreksatem, talidomidem i anty-TNF) w ciągu 2 tygodni przed randomizacją
  - Dopuszczono pacjentów, którzy otrzymali doraźną, małą dawkę ( $\leq 10$  mg prednizonu lub jego odpowiednika) lub ogólnoustrojowe leczenie immunosupresyjne
  - Dozwolone jest stosowanie kortykosteroidów ( $\leq 10$  mg prednizonu lub jego odpowiednika) u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, mineralokortykosteroidów (np. fludrokortyzonu) u pacjentów z niedociśnieniem ortostatycznym oraz niskich dawek suplementacji kortykosteroidów w przypadku niewydolności kory nadnerczy
- Reakcje alergiczne na cisplatynę, karboplatinę lub inne związki zawierające platynę
- Pacjenci z upośledzeniem słuchu (cisplatyna)
- Neuropatia obwodowa stopnia  $\geq 2$  wg kryteriów NCI CTCAE wersja 4.0. (cisplatyna)
- Klirens kreatyniny  $\leq 60$  ml/min (cisplatyna)
- Pacjenci nie mogący przerwać leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (pemetreksed)
- Nadwrażliwość na gemcytabinę w wywiadzie
  - Radioterapia w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem terapii gemcytabiną

Charakterystyka populacji	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn, n (%)	Status ECOG, n (%)	Palenie tytoniu, n (%)	Typ histologiczny raka w momencie rozpoznania, n (%)	
Jakakolwiek ekspresja PD-L1 (ITT)	ATEZO (N = 277)	64 (30-81)	196 (70,8%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 0: 97 (35,0%)</li> <li>▪ 1: 180 (65,0%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nigdy: 37 (13,4%)</li> <li>▪ Aktualnie: 74 (26,7%)</li> <li>▪ Wcześniej: 166 (59,9%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ npNDRP: 192 (69,3%)</li> <li>▪ pNDRP: 85 (30,7%)</li> </ul>
	CHT (N = 277)	65 (30-87)	193 (69,7%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 0: 102 (36,8%)</li> <li>▪ 1: 175 (63,2%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nigdy: 35 (12,6%)</li> <li>▪ Aktualnie: 81 (29,2%)</li> <li>▪ Wcześniej: 161 (58,1%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ npNDRP: 193 (69,7%)</li> <li>▪ pNDRP: 84 (30,3%)</li> </ul>
Wysoka lub średnia ekspresja PD-L1	ATEZO (N = 166)	63 (33-81)	122 (73,5%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 0: 60 (36,1%)</li> <li>▪ 1: 106 (63,9%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nigdy: 21 (12,7%)</li> <li>▪ Aktualnie: 38 (22,9%)</li> <li>▪ Wcześniej: 107 (64,5%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ npNDRP: 122 (73,5%)</li> <li>▪ pNDRP: 44 (26,5%)</li> </ul>
	CHT (N = 162)	65 (33-87)	107 (66,0%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 0: 62 (38,3%)</li> <li>▪ 1: 100 (61,7%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nigdy: 17 (10,5%)</li> <li>▪ Aktualnie: 52 (32,1%)</li> <li>▪ Wcześniej: 93 (57,4%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ npNDRP: 116 (71,6%)</li> <li>▪ pNDRP: 46 (28,4%)</li> </ul>
Wysoka ekspresja PD-L1	ATEZO (N = 107)	63 (33-79)	79 (73,8%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 0: 35 (32,7%)</li> <li>▪ 1: 72 (67,3%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nigdy: 9 (8,4%)</li> <li>▪ Aktualnie: 20 (18,7%)</li> <li>▪ Wcześniej: 78 (72,9%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ npNDRP: 80 (74,8%)</li> <li>▪ pNDRP: 27 (25,2%)</li> </ul>
	CHT (N = 98)	66 (33-87)	64 (65,3%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 0: 38 (38,8%)</li> <li>▪ 1: 60 (61,2%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nigdy: 15 (15,3%)</li> <li>▪ Aktualnie: 29 (29,6%)</li> <li>▪ Wcześniej: 54 (55,1%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ npNDRP: 75 (76,5%)</li> <li>▪ pNDRP: 23 (23,5%)</li> </ul>

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozszanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

IMpower110 (NCT02409342, publikacje: *Herbst 2020, Jassem 2021, doniesienie konferencyjne de Marinis 2020, dokument EPAR 2021, baza clinicaltrials.gov*)

Wyjściowe różnice między grupami		Wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne były dobrze zbalansowane między grupami				
Przeptyw chorych (na podstawie suplementu do badania <i>Herbst 2020</i> )	Skrining	Randomizacja	Zakończenie leczenia, n (%)	Kontynuacja udziału w badaniu		
				, Ogółem, n (%)	Kontynuacja leczenia, n (%)	Udział w analizie przeżycia (z ang. <i>survival follow up</i> ), n (%)
<b>ATEZO</b>		285 (49,8%)	131 (22,9%)	154 (26,9%)	90 (15,7%)	64 (11,2%)
<b>CHT</b>	ocena ekspresji PD-L1: 3192 skryning: 861	287 (50,2%)	148 (25,9%)	139 (24,3%)	25 (4,4%)	114 (19,9%)
<b>Ogółem</b>	włączenie do badania: 572	<b>572 (100,0%)</b>	<b>279 (48,8%)</b>	<b>293 (51,2%)</b>	<b>115 (20,1%)</b>	<b>178 (31,1%)</b>
Wyniki						
<b>Analiza skuteczności, ATEZO vs CHT (N = 277 vs N = 277):</b>						
Punkt końcowy	ATEZO (95% CI)	CHT (95% CI)	HR (95% CI), p			
<b>Podgrupa pacjentów z jakąkolwiek ekspresją PD-L1 (test SP142); N = 277 vs N = 277</b>						
OS [miesiące]^	17,5 (12,8; 23,1)	14,1 (11,0; 16,6)	HR = 0,83 (0,65; 1,07) z uwzgl. czynn. stratyfikacji			
6-miesięczny OS [%]^	76,2% (71,1%; 81,3%)	75,7% (70,5%; 80,9%)	-			
12-miesięczny OS [%]^	57,6% (51,2%; 64,0%)	54,3% (47,7%; 60,8%)	-			
PFS [miesiące]^	Mediana 5,7 (5,5; 7,2)	Mediana 5,5 (4,6; 5,7)	HR = 0,77 (0,63; 0,94) z uwzgl. czynn. stratyfikacji			
ORR [%]^	29,2% (24,0%; 35,0%)	31,8% (26,3%; 37,6%)	-			
DOR [miesiące]^	NO (zakres: 1,8+-29,3+)	5,7 (zakres: 2,4-23,9+)	-			
OS [miesiące]^^	Mediana 18,9 (13,4; 23,0)	Mediana 14,7 (11,2; 16,5)	HR = 0,85 (0,69; 1,04) z uwzgl. czynn. stratyfikacji			
PFS [miesiące]^^	Mediana 5,8 (5,5; 7,3)	Mediana 5,6 (4,7; 5,7)	HR = 0,72 (0,60; 0,86) z uwzgl. czynn. stratyfikacji			
12-miesięczny PFS [%]^^	32,8%	17,5%	-			
24-miesięczny PFS [%]^^	18,6%	5,2%	-			
ORR [%]^^	31,4% (26,0%; 37,2%)	32,1% (26,7%; 38,0%)	-			
DOR [miesiące]^^	Mediana 26,3 (zakres: 2,1-46,3)	Mediana 5,7 (zakres: 2,4-31,2)	-			
<b>Podgrupa pacjentów z jakąkolwiek ekspresją PD-L1 (test SP263)</b>						
OS [miesiące]^^	19,3 (13,9; 23,6)	13,1 (10,3; 16,5)	HR = 0,82 (0,65; 1,04) bez uwzgl. czynn. stratyfikacji			
<b>Podgrupa pacjentów z jakąkolwiek ekspresją PD-L1 (test 22C3)</b>						

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozszanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

**IMpower110 (NCT02409342, publikacje: Herbst 2020, Jassem 2021, doniesienie konferencyjne de Marinis 2020, dokument EPAR 2021, baza [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov))**

OS [miesiące] <sup>^^</sup>	19,3 (13,9; 23,1)	13,2 (10,2; 16,5)	HR = 0,85 (0,67; 1,08) bez uwzgl. czynn. stratyfikacji
<b>Podgrupa pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 (test: SP142); N = 107 vs N = 98</b>			
OS [miesiące] <sup>^</sup>	Mediana 20,2 (16,5; NO)	Mediana 13,1 (7,4; 16,5)	HR = 0,59 (0,40%, 0,89%) z uwzgl. czynn. stratyfikacji, p = 0,01
6-miesięczny OS [%] <sup>^</sup>	76,3% (68,2%; 84,4%)	70,1% (60,8%; 79,4%)	-
12-miesięczny OS [%] <sup>^</sup>	64,9% (60,8%; 79,4%)	50,6% (40,0%; 61,3%)	-
PFS [miesiące] <sup>^</sup>	Mediana 8,1 (6,8; 11,0)	Mediana 5,0 (4,2; 5,7)	HR = 0,63 (0,45; 0,88) z uwzgl. czynn. stratyfikacji
6-miesięczny PFS [%] <sup>^</sup>	59,8% (50,4%; 69,2%)	38,3% (28,5%; 48,1%)	-
12 miesięczny PFS [%] <sup>^</sup>	36,9% (27,0; 46,9%)	21,6% (12,6%; 30,6%)	-
ORR [%] <sup>^</sup>	38,3% (29,1%; 48,2%)	28,6% (19,9%; 38,6%)	-
DOR [miesiące] <sup>^</sup>	Mediana NO (zakres: 1,8+- 29,3+)	Mediana 6,7 (zakres: 2,6- 23,9+)	-
OS w podgrupie pacjentów z WT [miesiące] <sup>^^</sup>	Mediana 20,2 (17,2; 27,9)	Mediana 14,7 (7,4; 17,7)	HR = 0,76 (0,54; 1,09) z uwzgl. czynn. stratyfikacji
OS w podgrupie pacjentów z WT z uwzględnieniem dopaso- wania dla stosowania immu- noterapii spoza protokołu przy wykorzystaniu metody RPSFT [miesiące] <sup>^^</sup>	Mediana 20,2 (17,2; 27,9)	Mediana 13,0 (7,4; 17,0)	HR = 0,69 (0,48; 0,99) z uwzgl. czynn. stratyfikacji
PFS [miesiące] <sup>^^</sup>	Mediana 8,2 (6,8; 11,4)	Mediana 5,0 (4,2; 5,7)	HR = 0,59 (0,43; 0,81) z uwzgl. czynn. stratyfikacji
12-miesięczny PFS [%] <sup>^^</sup>	39,2%	19,2%	-
24-miesięczny PFS [%] <sup>^^</sup>	25,7%	7,9%	-
ORR [%] <sup>^^</sup>	40,2% (30,8%; 50,1%)	28,6% (19,9%; 38,6%)	-
DOR [miesiące] <sup>^^</sup>	Mediana 38,9 (zakres: 2,8-46,3)	Mediana 8,3 (zakres: 2,6- 30,0)	-
<b>Podgrupa pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 (test SP263)</b>			
OS [miesiące] <sup>^^</sup>	Mediana 20,2 (17,2; 25,6)	Mediana 14,7 (10,2; 17,6)	HR = 0,83 (0,62; 1,10) bez uwzgl. czynn. stratyfikacji
<b>Podgrupa pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 (test 22C3)</b>			
OS [miesiące] <sup>^^</sup>	Mediana 20,6 (17,2; 27,1)	Mediana 12,3 (9,1; 16,5)	HR = 0,73 (0,54; 0,99) bez uwzgl. czynn. stratyfikacji
<b>Podgrupa pacjentów z wysoką lub średnią ekspresją PD-L1; N = 166 vs N = 162</b>			
OS [miesiące] <sup>^</sup>	Mediana 18,2 (13,3; NO)	Mediana 14,9 (10,8; 16,6)	HR = 0,72 (0,52; 0,99), p = 0,04
6-miesięczny OS [%] <sup>^</sup>	79,3% (73,1%; 85,5%)	76,1% (69,3%; 82,8%)	-

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozszanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

**IMpower110 (NCT02409342, publikacje: Herbst 2020, Jassem 2021, doniesienie konferencyjne de Marinis 2020, dokument EPAR 2021, baza clinicaltrials.gov)**

12-miesięczny OS [%]^	60,7% (52,6%; 68,7%)	56,0% (47,7%; 64,3%)	-
PFS [miesiące]^	Mediana 7,2 (5,6; 8,7)	Mediana 5,5 (4,4; 5,7)	HR = 0,67 (0,52; 0,88) z uwzgl. czynn. stratyfikacji
ORR [%]^	30,7% (23,8%; 38,3%)	32,1% (25,0%; 39,9%)	-
DOR [miesiące]^	Mediana NO (zakres: 1,8+ 29,3+)	Mediana 5,8 (zakres: 2,6- 23,9+)	-
OS [miesiące]^^	Mediana 19,9 (95%CI: 17,2; 25,3)	Mediana 16,1 (12,6; 18,0)	HR = 0,87 (0,66; 1,14), p = 0,3091 z uwzgl. czynn. stratyfikacji
PFS [miesiące]^^	Mediana 7,3 (5,6; 9,3)	Mediana 5,5 (4,5; 5,7)	HR = 0,64 (0,50; 0,82) z uwzgl. czynn. stratyfikacji
12-miesięczny PFS [%]^^	37,0%	17,7%	-
24-miesięczny PFS [%]^^	22,0%	6,3%	-
ORR [%]^^	33,7% (26,6%; 41,5%)	32,1 (25,0%; 39,9%)	-
DOR [miesiące]^^	Mediana 38,9 (zakres: 2,8-46,3)	Mediana 5,8 (zakres: 2,6- 31,2)	-

**Podgrupa pacjentów z niską ekspresją PD-L1**

OS (test SP263) [miesiące]^^	Mediana 13,9 (9,3; 23,8)	Mediana 11,2 (8,5; 16,8)	HR = 0,83(0,55; 1,26) bez uwzgl. czynn. stratyfikacji
OS (test 22C3) [miesiące]^^	Mediana 16,7 (8,0; 19,0)	Mediana 16,1 (9,3; 20,8)	HR = 1,10 (0,76; 1,62) bez uwzgl. czynn. stratyfikacji
OS (test SP142) [miesiące]^^	Mediana 16,2 (11,2; 20,6)	Mediana 14,0 (11,2; 16,7%)	HR = 0,91 (0,71; 1,17) bez uwzgl. czynn. stratyfikacji

**PROs – czas do potwierdzonego pogorszenia objawów raka płuca wg kwestionariusza SILC; Podgrupa pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1**

Punkt końcowy	Źródło danych	Dane	ATEZO, N = 107	CHT, N = 98	HR (95% CI)
Ocena kaszlu	EPAR 2021	Średnia wartość początkowa (SD)	1,44 (1,03) dla N = 61	1,15 (1,00) dla N = 52	NS
	de Marinis 2020	mediana TTD (95% CI)	bd.	bd.	0,98 (0,48; 2,03); NS
	clinicaltrials.gov	[miesiące]; ze stratyfikacją	3,5 (1,0; 10,8)	3,4 (1,3; 12,4)	1,142 (0,657; 1,984); NS
Ocena bólu w klatce piersiowej	EPAR 2021	Średnia wartość początkowa (SD)	0,82 (0,93) dla N = 61	0,78 (1,02) dla N = 52	NS
	de Marinis 2020	mediana TTD (95% CI)	bd.	bd.	1,02 (0,47; 2,22); NS
	clinicaltrials.gov	[miesiące]; ze stratyfikacją	1,7 (0,7; 4,5)	1,1 (0,7; NO)	1,229 (0,737; 2,049); NS
Ocena duszności	EPAR 2021	Średnia wartość początkowa (SD)	1,08 (1,00) dla N = 61	1,12 (1,01) dla N = 52	NS
	de Marinis 2020	mediana TTD (95% CI)	bd.	bd.	0,96 (0,57; 1,60); NS
	clinicaltrials.gov	[miesiące]; ze stratyfikacją	1,3 (0,7; 3,6)	1,0 (0,5; 1,9)	0,891 (0,555; 1,430); NS

**TECENTRIQ® (atezolizumab)**

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozszanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

*IMpower110* (NCT02409342, publikacje: *Herbst 2020, Jassem 2021*, doniesienie konferencyjne *de Marinis 2020*, dokument *EPAR 2021*, baza *clinicaltrials.gov*)

3-objawowy wynik złożony *de Marinis 2020* - bd. bd. 0,92 (0,59; 1,44); NS

**PROs – średnia zmiana wyniku nasilenia objawów raka płuca raportowanych przez pacjentów za pomocą skali SILC, w stosunku do wartości początkowych; Podgrupa pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1**

Punkt końcowy	Tydzień	ATEZO		CHT		MD (95% CI)
		N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)	
Ocena kaszlu	Tydzień 42	20	-0,20 (1,16)	6	0,17 (0,52)	-0,37 (-1,03; 0,29) p = 0,2696
	Tydzień 48	15	0,23 (0,68)	3	0,17 (0,29)	0,06 (-0,42; 0,54) p = 0,8047
Ocena duszności	Tydzień 42	20	0,52 (1,07)	6	0,30 (0,55)	0,22 (-0,42; 0,86) p = 0,5025
	Tydzień 48	15	0,39 (0,93)	3	0,60 (0,72)	-0,21 (-1,15; 0,73) p = 0,6618
Ocena bólu w klatce piersiowej	Tydzień 42	20	0,33 (1,05)	6	0,25 (1,04)	0,08 (-0,87; 1,03) p = 0,8690
	Tydzień 48	15	0,17 (0,79)	3	0,50 (0,50)	-0,33 (-1,02; 0,36) p = 0,3505

**PROs – czas do potwierdzonego pogorszenia objawów raka płuc w EORTC QLQ-LC13; Podgrupa pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1**

Punkt końcowy	Źródło danych	Dane	ATEZO, N = 107	CHT, N = 98	HR (95% CI)
Ocena kaszlu	<i>EPAR 2021</i>	Średnia wartość początkowa (SD)	36,14 (24,63) dla N = 95	29,32 (25,18) dla N = 83	NS
	<i>clinicaltrials.gov</i>	mediana TTD (95% CI) [miesiące]; ze stratyfikacją	NO (21,5; NO)	NO (NO; NO)	0,984 (0,477; 2,030); NS
Ocena bólu w klatce piersiowej	<i>EPAR 2021</i>	Średnia wartość początkowa (SD)	20,00 (23,52) dla N = 95	15,26 (25,13) dla N = 83	NS
	<i>clinicaltrials.gov</i>	mediana TTD (95% CI) [miesiące]; ze stratyfikacją	11,1 (7,0; NO)	11,8 (6,8; 19,5)	0,955 (0,569; 1,604); NS
Ocena duszności	<i>EPAR 2021</i>	Średnia wartość początkowa (SD)	29,98 (24,27) dla N = 95	25,03 (23,46) dla N = 83	NS
	<i>clinicaltrials.gov</i>	mediana TTD (95% CI) [miesiące]; ze stratyfikacją	NO (NO; NO)	NO (NO; NO)	1,024 (0,472; 2,222); NS

**Analiza bezpieczeństwa:**

**ATEZO vs CHT (N = 286 vs N = 263), dane dla daty odcięcia danych 10 wrzesień 2018, publikacja *Herbst 2020***

**Zgłoszone zdarzenia niepożądane**

Zdarzenie niepożądane	ATEZO, n (%)	CHT, n (%)	ATEZO, n (%)	CHT, n (%)	ATEZO, n (%)	CHT, n (%)
	<u>Wszystkie stopnie nasilenia</u>		<u>3 lub 4 stopień nasilenia</u>		<u>5 stopień nasilenia</u>	
Jakiegokolwiek AEs	258 (90,2%)	249 (94,7%)	86 (30,1%)	138 (52,5%)	11 (3,8%)	11 (4,2%)

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozszanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1



**IMpower110 (NCT02409342, publikacje: Herbst 2020, Jassem 2021, doniesienie konferencyjne de Marinis 2020, dokument EPAR 2021, baza [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov))**

Niedokrwistość	44 (15,4%)	125 (47,5%)	5 (1,7%)	48 (18,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Zmniejszony apetyt	44 (15,4%)	50 (19,0%)	2 (0,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Nudności	39 (13,6%)	89 (33,8%)	1 (0,3%)	5 (1,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Astenia	37 (12,9%)	46 (17,5%)	2 (0,7%)	5 (1,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Zmęczenie	37 (12,9%)	46 (17,5%)	2 (0,7%)	6 (2,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Zatwardzenie	35 (12,2%)	57 (21,7%)	3 (1,0%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Hiponatremia	17 (5,9%)	12 (4,6%)	6 (2,1%)	6 (2,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Zapalenie płuc	14 (4,9%)	17 (6,5%)	7 (2,4%)	9 (3,4%)	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Hiperkalemia	12 (4,2%)	8 (3,0%)	6 (2,1%)	3 (1,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Małopłytkowość	7 (2,4%)	44 (16,7%)	1 (0,3%)	19 (7,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Neutropenia	4 (1,4%)	74 (28,1%)	2 (0,7%)	46 (17,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Zgon	2 (0,7%)	3 (1,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (0,7%)	3 (1,1%)
Zmniejszona liczba płytek krwi	1 (0,3%)	22 (8,4%)	0 (0,0%)	11 (4,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Zmniejszona liczba neutrofilii	0 (0,0%)	19 (7,2%)	0 (0,0%)	10 (3,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Gorączka neutropeniczna	0 (0,0%)	9 (3,4%)	0 (0,0%)	9 (3,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

**ATEZO vs CHT (N = 286 vs N = 263), dane z najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (data odcięcia danych 4 lutego 2020), publikacja Jassem 2021**

**Zgłoszone zdarzenia niepożądane**

Zdarzenie niepożądane	ATEZO,	CHT,	ATEZO,	CHT,	ATEZO,	CHT,
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	<u>Wszystkie stopnie nasilenia</u>		<u>3 lub 4 stopień nasilenia</u>		<u>5 stopień nasilenia</u>	
Jakiegokolwiek AEs	263 (92,0%)	250 (95,1%)	97 (33,9%)	140 (53,2%)	12 (4,2%)	11 (4,2%)
Niedokrwistość	49 (17,1%)	127 (48,3%)	5 (1,7%)	50 (19,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Zmniejszony apetyt	49 (17,1%)	51 (19,4%)	2 (0,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Zmęczenie	44 (15,4%)	47 (17,9%)	3 (1,0%)	6 (2,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Gorączka	43 (15,0%)	25 (9,5%)	0 (0,0%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Nudności	42 (14,7%)	89 (33,8%)	1 (0,3%)	5 (1,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Zaparcia	41 (14,3%)	59 (22,4%)	3 (1,0%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Astenia	40 (14,0%)	47 (17,9%)	2 (0,7%)	5 (1,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Zapalenie płuc	22 (7,7%)	20 (7,6%)	10 (3,5%)	11 (4,2%)	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Hiponatremia	19 (6,6%)	12 (4,6%)	8 (2,8%)	6 (2,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Małopłytkowość	8 (2,7%)	45 (17,1%)	1 (0,3%)	20 (7,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Neutropenia	5 (1,7%)	74 (28,1%)	2 (0,7%)	46 (17,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Hiperkalcemia	13 (4,5%)	10 (3,8%)	7 (2,4%)	4 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

**TECENTRIQ® (atezolizumab)**

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozszanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

**IMpower110 (NCT02409342, publikacje: Herbst 2020, Jassem 2021, doniesienie konferencyjne de Marinis 2020, dokument EPAR 2021, baza [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov))**

Zgon	2 (0,7%)	3 (1,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (0,7%)	3 (1,1%)
Zmniejszona liczba płytek krwi	1 (0,3%)	22 (8,4%)	0 (0,0%)	11 (4,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Zmniejszona liczba neutrofilii	0 (0,0%)	19 (7,2%)	0 (0,0%)	10 (3,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Gorączka neutropeniczna	0 (0,0%)	9 (3,4%)	0 (0,0%)	9 (3,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

**ATEZO vs CHT (N = 286 vs N = 263), dane dla daty odcięcia danych 10 wrzesień 2018, publikacja Herbst 2020**

**Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym**

Zdarzenie niepożądane		ATEZO, n (%)	CHT, n (%)	ATEZO, n (%)	CHT, n (%)
		Wszystkie stopnie nasilenia		3 lub 4 stopień nasilenia	
Ogółem		46 (16,1%)	22 (8,4%)	22 (8,4%)	1 (0,4%)
Zapalenie wątroby	Nieprawidłowości laboratoryjne	45 (15,7%)	22 (8,4%)	22 (8,4%)	1 (0,4%)
	Diagnoza	1 (0,3%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
Wysypka		44 (15,4%)	19 (7,2%)	19 (7,2%)	2 (0,8%)
Niedoczynność tarczycy		27 (9,4%)	4 (1,5%)	4 (1,5%)	0 (0,0%)
Nadczynność tarczycy		13 (4,5%)	2 (0,8%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)
Zapalenie płuc		11 (3,8%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
Reakcja związana z wlewem		4 (1,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Zapalenie okrężnicy		3 (1,0%)	2 (0,8%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)

**ATEZO vs CHT (N = 286 vs N = 263), dane z najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (data odcięcia danych 4 luty 2020), publikacja Jassem 2021**

**Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym**

Zdarzenie niepożądane		ATEZO, n (%)	CHT, n (%)	ATEZO, n (%)	CHT, n (%)
		Wszystkie stopnie nasilenia		3 lub 4 stopień nasilenia	
Wysypka		53 (18,5%)	20 (7,6%)	4 (1,4%)	2 (0,8%)
Zapalenie wątroby		47 (16,4%)	25 (9,5%)	12 (4,2%)	1 (0,4%)
Niedoczynność tarczycy		30 (10,5%)	5 (1,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Nadczynność tarczycy		14 (4,9%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Zapalenie płuc		12 (4,2%)	1 (0,4%)	2 (0,7%)	0 (0,0%)
Cukrzyca		5 (1,7%)	1 (0,4%)	2 (0,7%)	0 (0,0%)
Reakcja związane z wlewem		4 (1,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Zapalenie trzustki		3 (1,0%)	0 (0,0%)	3 (1,0%)	0 (0,0%)
Zapalenie okrężnicy		3 (1,0%)	0 (0,0%)	2 (0,7%)	0 (0,0%)
Niewydolność nadnerczy		3 (1,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

**TECENTRIQ® (atezolizumab)**

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozszanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

IMpower110 (NCT02409342, publikacje: *Herbst 2020*, *Jassem 2021*, doniesienie konferencyjne *de Marinis 2020*, dokument EPAR 2021, baza *clinicaltrials.gov*)

#### Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych:

AEs	ATEZO, N = 286, n (%)	CHT, N = 263, n (%)
<b>AEs ogółem</b>		
Jakiegokolwiek	258 (90,2%)	249 (94,7%)
3-4 stopnia	86 (30,1%)	138 (52,5%)
5 stopnia	11 (3,8%)	11 (4,2%)
Ciężkie ( <i>serious</i> )	81 (28,3%)	75 (28,5%)
Prowadzące do przerwania leczenia	18 (6,3%)	43 (16,3%)
<b>TRAEs</b>		
Jakiegokolwiek	173 (60,5%)	224 (85,2%)
Jakiegokolwiek w podgrupie pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 <sup>†</sup>	bd.	bd.
3-4 stopnia	37 (12,9%)	116 (44,1%)
5 stopnia	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Ciężkie ( <i>serious</i> )	24 (8,4%)	41 (15,6%)
<b>imAEs</b>		
Jakiegokolwiek	115 (40,2%)	44 (16,7%)
3-4 stopnia	19 (6,6%)	4 (1,5%)
5 stopnia	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Wymagające stosowania glikokortykosteroidów	30 (10,5%)	3 (1,1%)
<b>Uwagi</b>		

- Randomizacja w stosunku 1:1 (bloki permutacyjne; stratyfikacja względem: płci, statusu ECOG, typu histologicznego guza, ekspresji PD-L1)
- Badanie otwarte – pacjenci i badacze byli świadomi stosowanej interwencji
- W tabeli przedstawiono dane z publikacji *Herbst 2020*, data odcięcia danych: 10 września 2018 roku oraz z publikacji *Jassem 2021*, zaktualizowana ocena skuteczności i ocena bezpieczeństwa, data odcięcia danych 4 lutego 2020 roku

<sup>^</sup> Data odcięcia danych: 10 września 2018, publikacja *Herbst 2020*;

<sup>^^</sup> Data odcięcia danych 4 lutego 2020, publikacja *Jassem 2021*;

<sup>+</sup> Wartość cenzorowana.

## 14.10.2 Pembrolizumab

Tabela 94. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania KEYNOTE 024.

KEYNOTE 024 (NCT02142738; publikacje: Reck 2016, Brahmer 2017, Reck 2019, Reck 2021)	
Metodyka	
Rodzaj badania	Randomizowane, niezaślepienie badanie kliniczne III fazy w układzie równoległym z grupą kontrolną
Zaślepienie	Brak ( <i>open-label</i> )
Skala Jadad	3/5 (R2; B0; W1) <span style="float: right;">Klasyfikacja AOTMI IIA</span>
Liczba ośrodków	142 w 16 krajach <span style="float: right;">Sponsor Merck</span>
Okres obserwacji	Mediana 59,9 (zakres: 55,1-68,4) miesiąca (data odcięcia: 1.06.2020)
Oszacowanie wielkości próby	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Badanie było prowadzone w schemacie <i>event-driven</i> i zakładało włączenie około 300 pacjentów.</li> <li>▪ W protokole badania były zaplanowane dwie analizy wstępne (<i>interim analyses</i>).</li> <li>▪ Pierwsza analiza wstępna została zaplanowana na moment po osiągnięciu przez 191 pacjentów czasu obserwacji co najmniej 6 miesięcy i miała z 95% mocą wykryć różnicę 30 punktów procentowych w odsetku obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR, <i>objective response rate</i>) między ramionami badania przy wartości alfa = 0,5%.</li> <li>▪ Oszacowano, że wystąpienie około 175 przypadków progresji choroby lub zgonów pozwoli w trakcie drugiej analizy wstępnej z 97% mocą wykryć HR = 0,55 dla PFS (<i>progression free survival</i>) dla jednostronnego testu przy wartości alfa = 2,0% w grupie stosującej pembrolizumab w porównaniu do grupy stosującej chemioterapię.</li> <li>▪ W trakcie drugiej analizy wstępnej oceniano także przeżycie całkowite (OS, <i>overall survival</i>) (przy wystąpieniu około 110 zgonów – jeśli było ich mniej, to analizę można było opóźnić o 2 miesiące lub do wystąpienia odpowiedniej liczby zgonów) z mocą około 90% dla HR &lt; 1 przy założeniu zmiany ramienia badania przez około 50% pacjentów z grupy kontrolnej (<i>cross-over</i>).</li> <li>▪ Końcowa analiza OS miała nastąpić po wystąpieniu około 170 zgonów i pozwolić na wykrycie HR &lt; 1 z mocą około 75% przy założeniu, że 70% pacjentów z grupy kontrolnej zmieni ramię badania.</li> <li>▪ Założono utratę pacjentów na poziomie 10% rocznie.</li> </ul>
Analiza statystyczna	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ W analizie OS, PFS i PFS2 wykorzystano model Kaplana-Meiera, a do porównania grup pod tym względem użyto stratyfikowanego testu <i>log-rank</i>; do analizy HR i 95% CI zastosowano stratyfikowany model regresji Coxa; różnice w zakresie ORR zostały ocenione przy pomocy stratyfikowanej metody Miettinena-Nurminena.</li> <li>▪ Całkowity błąd typu I został ustalony na alfa = 2,5% dla jednostronnego testu.</li> </ul>
Punkty końcowe	<p><b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, <i>progression free survival</i>)</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przeżycie całkowite (OS, <i>overall survival</i>)</li> <li>▪ Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR, <i>objective response rate</i>) zgodnych z kryteriami RECIST 1.1</li> <li>▪ Bezpieczeństwo</li> </ul> <p><b>Eksploracyjne punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, <i>duration of response</i>)</li> <li>▪ Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR, <i>time to response</i>)</li> <li>▪ Punkty końcowe oceniane przez pacjentów (PROs, <i>patient-reported outcomes</i>)</li> <li>▪ Przeżycie wolne od drugiej progresji choroby (PFS2)</li> </ul>

KEYNOTE 024 (NCT02142738; publikacje: Reck 2016, Brahmer 2017, Reck 2019, Reck 2021)

- ORR, DOR, wskaźnik kontroli choroby, PFS i OS u pacjentów z grupy kontrolnej po zmianie ramienia badania

#### Interwencja i komparatory

Monoterapia **pembrolizumabem** dożylnie w dawce 200 mg co 3 tygodnie w 35 cyklach (około 2 lata)

**Chemioterapia** podawana w 4-6 cyklach, wybrana przez badacza spośród następujących schematów:

- Karboplatyna AUC 5 lub 6 z pemetreksedem 500 mg/m<sup>2</sup> p.c. co 3 tygodnie; po 4-6 cyklach leczenia możliwe kontynuowanie terapii w postaci leczenia podtrzymującego pemetreksedem 500 mg/m<sup>2</sup> co 3 tygodnie
- Cisplatyna 75 mg/m<sup>2</sup> z pemetreksedem 500 mg/m<sup>2</sup> p.c. co 3 tygodnie; po 4-6 cyklach leczenia możliwe kontynuowanie terapii w postaci leczenia podtrzymującego pemetreksedem 500 mg/m<sup>2</sup> p.c. co 3 tygodnie
- Karboplatyna AUC 5 lub 6 w 1. dniu oraz gemcytabina 1250 mg/m<sup>2</sup> p.c. w 1. i 8. dniu 3-tygodniowego cyklu
- Cisplatyna 75 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu oraz gemcytabina 1250 mg/m<sup>2</sup> p.c. w 1. i 8. dniu 3-tygodniowego cyklu
- Karboplatyna AUC 5 lub 6 z paklitakselem 200 mg/m<sup>2</sup> co 3 tygodnie; po 4-6 cyklach leczenia możliwe kontynuowanie terapii w postaci leczenia podtrzymującego pemetreksedem 500 mg/m<sup>2</sup> p.c. co 3 tygodnie

Schematy leczenia obejmujące stosowanie pemetreksedu oraz terapia podtrzymująca z wykorzystaniem pemetreksedu były dopuszczalne wyłącznie dla pacjentów z podtypem nieptaskonabłonkowym NDRP.

Protokół badania uwzględnił możliwość zmiany ramienia badania w przypadku pacjentów stosujących chemioterapię (*cross-over*). Mogło to nastąpić w razie udokumentowanej progresji choroby stwierdzonej zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 i po 30 dniach od ostatniej dawki chemioterapii.

Leczenie trwało do podania określonej liczby cykli terapii, progresji choroby nowotworowej, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia lub odmowy dalszego udziału w badaniu przez pacjenta.

Po wystąpieniu progresji choroby kontynuacja stosowania przypisanej interwencji dozwolona u pacjentów, u których stwierdzano dalszą korzyść kliniczną.

#### Populacja

##### Kryteria włączenia

- Rozpoznany (histologicznie lub cytologicznie) NDRP w IV stopniu zaawansowania klinicznego nie wykazujący mutacji genu *EGFR* i translokacji genu *ALK*
- Brak wcześniejszej terapii systemowej NDRP w IV stopniu zaawansowania; przebycie chemioterapii lub radioterapii w ramach leczenia neoadjuwantowego lub adjuwantowego jest dopuszczalne o ile zostało zakończone co najmniej 6 miesięcy przed rozpoznaniem choroby w IV stopniu zaawansowania
- Obecność co najmniej jednej mierzalnej zmiany zgodnie z kryteriami RECIST 1.1
- Wiek  $\geq 18$  lat
- Przewidywana długość życia  $\geq 3$  miesięcy
- Stopień sprawności 0 lub 1 w skali ECOG
- Prawidłowa czynność narządów wewnętrznych określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi:
  - Całkowita liczba neutrofilii  $\geq 1500/\mu\text{l}$
  - Liczba płytek krwi  $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$
  - Stężenie hemoglobiny  $\geq 9$  g/dl bez transfuzji w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem leczenia
  - Stężenie kreatyniny  $\leq 1,5$  GGN; klirens kreatyniny (obliczony według wzoru Cockcrofta-Gaulta) lub GFR  $\geq 60$  ml/min u pacjentów ze stężeniem kreatyniny  $\geq 1,5$  GGN
  - Całkowite stężenie bilirubiny  $\leq 1$  GGN
  - Aktywność AST i ALT  $\leq 1,5$  GGN
  - Aktywność fosfatazy zasadowej  $\leq 2,5$  GGN
  - Stężenie TSH w zakresie normy; w przypadku nieprawidłowego stężenia TSH stężenia fT3 i fT4 w zakresie normy
  - INR lub PT oraz aPTT  $\leq 1,5$  GGN u pacjentów niestosujących leczenia przeciwkrzepliwego

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozszanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

## KEYNOTE 024 (NCT02142738; publikacje: Reck 2016, Brahmer 2017, Reck 2019, Reck 2021)

Kryteria  
wykluczenia

- Brak choroby nowotworowej w wywiadzie z wyjątkiem raka podstawnomórkowego lub kolczystokomórkowego skóry, powierzchownego raka pęcherza moczowego i raka szyjki macicy *in situ* lub stanu po przebyciu terapii choroby nowotworowej bez cech nawrotu po 5 latach od rozpoczęcia leczenia
  - Dostępność preparatu histologicznego nowotworu (z biopsji gruboigłowej lub wycinającej lub usuniętej tkanki) z momentu diagnozy stadium rozsiewu lub po nim z okolicy ciała niepoddanej wcześniej radioterapii
  - Poziom ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych  $\geq 50\%$  (według testu 22C3)
  - W przypadku kobiet zdolnych do zajścia w ciążę ujemny wynik testu ciążowego (z moczu lub z osocza) w ciągu 72 godzin przed rozpoczęciem leczenia; nie dotyczy to kobiet niezdolnych do zajścia w ciążę, tj.:
    - Wiek  $\geq 45$  lat i brak menstruacji  $>1$  roku
    - Brak menstruacji  $< 2$  lata i stężenie FSH w zakresie odpowiadającym okresowi pomenopauzalnemu
    - Stan po histerektomii, owariektomii lub podwiązaniu jajowodów
  - W przypadku kobiet zdolnych do zajścia w ciążę gotowość do stosowania dwóch barierowych metod antykoncepcji (ewentualnie abstynencja) od wizyty kwalifikacyjnej do 120 dnia po zakończeniu terapii pembrolizumabem lub 180 dnia po zakończeniu chemioterapii
  - W przypadku mężczyzn z partnerkami zdolnymi do zajścia w ciążę gotowość do stosowania dwóch barierowych metod antykoncepcji (ewentualnie abstynencja) od wizyty kwalifikacyjnej do 120. dnia od otrzymania ostatniej dawki pembrolizumabu lub 180. dnia od otrzymania ostatniej dawki chemioterapii; w przypadku mężczyzn z partnerkami w ciąży wymagane stosowanie jedynie prezerwatywy
  - Wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu
- 
- Obecna mutacja genu EGFR lub translokacja genu ALK
  - Otrzymywanie leczenia immunosupresyjnego, w tym systemowej terapii glikokortykosteroidami w ciągu 3 dni przed rozpoczęciem leczenia z wyjątkiem:
    - terapii substytucyjnej z wykorzystaniem glikokortykosteroidów
    - stosowania glikokortykosteroidów z powodu zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania oraz premedykacji przed chemioterapią lub podaniem dożylnych środków kontrastujących
  - Przewidywane włączenie innej miejscowej lub systemowej terapii z powodu choroby nowotworowej, w tym leczenia podtrzymującego innym lekiem z powodu NDRP, radioterapii lub leczenia chirurgicznego
  - Otrzymanie systemowej chemioterapii cytotoksycznej, terapii biologicznej lub przebycie dużego zabiegu operacyjnego w ciągu 3 tygodni przed rozpoczęciem leczenia; przebycie radioterapii klatki piersiowej dawką  $> 30$  Gy w ciągu 6 tygodni przed rozpoczęciem leczenia
  - Stosowanie terapii lekami skierowanymi przeciw PD-1, PD-L1, PD-L2, CD-137 lub CTLA-4 w wywiadzie
  - Nielezione przerzuty do OUN lub nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych stwierdzone w momencie wykonania badań obrazowych w okresie kwalifikacji do badania lub przed wyrażeniem świadomej zgody na udział w badaniu; w przypadku przerzutów do OUN poddanych leczeniu konieczne jest wykazanie stabilnego stanu (dwa wyniki badań obrazowych mózgu po leczeniu przerzutów wykonane po co najmniej 4 tygodniach i niewskazujące na progresję choroby); dodatkowo konieczne jest ustąpienie objawów będących wynikiem przerzutów lub ich leczenia; konieczne jest zakończenie stosowania glikokortykosteroidów w leczeniu przerzutów co najmniej 3 dni przed włączeniem leczenia w ramach badania
  - Aktywna choroba autoimmunologiczna, która wymagała leczenia systemowego w ciągu ostatnich 2 lat (np. lekami modyfikującymi przebieg choroby, glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi) z wyłączeniem terapii substytucyjnej (np. tyroksyną, insuliną lub glikokortykosteroidami)

## KEYNOTE 024 (NCT02142738; publikacje: Reck 2016, Brahmer 2017, Reck 2019, Reck 2021)

- Stan po przeszczepieniu allogenicznej tkanki lub narządu litego
- Śródmiąższowa choroba płuc lub zapalenie płuc w wywiadzie, które wymagało leczenia doustnymi lub dożylnymi glikokortykosteroidami
- Otrzymanie lub planowanie otrzymania żywej szczepionki w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem leczenia
- Aktywne zakażenie wymagające leczenia dożylnego
- Zakażenie HIV (obecność przeciwciał przeciw HIV-1 lub 2)
- Aktywne WZW B lub C, gruźlica
- Obecnie lub w wywiadzie stan, leczenie lub nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, które mogłyby zaburzyć interpretację wyników badania, utrudnić udział w badaniu lub zaszkodzić uczestnikowi badania
- Zaburzenia psychiatryczne lub nadużywanie substancji psychoaktywnych, które mogłyby utrudnić udział w badaniu
- Regularne stosowanie nielegalnych substancji lub nadużywanie substancji psychoaktywnych w ciągu 1 roku przed podpisaniem świadomej zgody na udział w badaniu
- Ciąża, karmienie piersią lub planowanie poczęcia dziecka w okresie od wizyty kwalifikacyjnej do 120 dnia od otrzymania ostatniej dawki pembrolizumabu lub 180 dnia od otrzymania ostatniej dawki chemioterapii
- Obecne uczestnictwo w innym badaniu eksperymentalnym lub uczestnictwo w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem leczenia

Charakterystyka populacji	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Płeć, n (%)	Typ histologiczny, n (%)	Stopień sprawności w skali ECOG, n (%)	Region, n (%)
PEMBRO (N = 154)	64,5 (33-90)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mężczyźni: 92 (59,7%)</li> <li>▪ Kobiety: 62 (40,3%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Płaskonabłonkowy: 29 (18,8%)</li> <li>▪ Niepłaskonabłonkowy: 125 (81,2%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 0: 54 (35,1%)</li> <li>▪ 1: 99 (64,3%)</li> <li>▪ 2: 1 (0,6%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Azja Wschodnia: 21 (13,6%)</li> <li>▪ Inne: 133 (86,4%)</li> </ul>
CHT (N = 151)	66,0 (38-85)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mężczyźni: 95 (62,9%)</li> <li>▪ Kobiety: 56 (37,1%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Płaskonabłonkowy: 27 (17,9%)</li> <li>▪ Niepłaskonabłonkowy: 124 (82,1%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 0: 53 (35,1%)</li> <li>▪ 1: 98 (64,9%)</li> <li>▪ 2: 0 (0%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Azja Wschodnia: 19 (12,6%)</li> <li>▪ Inne: 132 (87,4%)</li> </ul>

## Wyjściowe różnice między grupami

- Charakterystyki wyjściowe między grupami były dobrze zbalansowane.

Przeptyw chorych	Skryning	Randomizacja	Otrzymanie leczenia, n (%)	Ukończenie leczenia, n (%)	Zakończenie leczenia z powodu progresji choroby, n (%)	Zakończenie leczenia z powodu AEs, n (%)
PEMBRO (N = 154)		154	154 (100%)	34 (22,1%)	72 (46,8%)	31 (20,1%)
CHT (N = 151)	1934	151	150 (99,3%)	29 (19,2%)	77 (51,0%)	18 (11,9%)
<b>Ogółem</b>		305	304 (99,7%)	63 (20,7%)	149 (48,9%)	49 (32,5%)

## Wyniki

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozszanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

## KEYNOTE 024 (NCT02142738; publikacje: Reck 2016, Brahmer 2017, Reck 2019, Reck 2021)

Analiza skuteczności

Punkt końcowy	PEMBRO (N = 154)	CHT (N = 151)	HR (95% CI)
<u>Dane z publikacji Reck 2021</u>			
OS, mediana (95% CI) [miesiące]; liczba zdarzeń (%)	26,3 (18,3; 40,4); 103 (66,9%)	13,4 (9,4; 18,3); 123 (81,5%)	0,62 (0,48; 0,81)
3-letnie OS, %	43,7%	24,7%	-
4-letnie OS, %	35,8%	19,8%	-
5-letnie OS, % (95% CI)	31,9% (24,5%; 39,5%)	16,3% (10,6%; 23,0%)	-
PFS, mediana (95% CI) [miesiące]; liczba zdarzeń (%)	7,7 (6,1; 10,2); 126 (81,8%)	5,5 (4,2; 6,2); 141 (93,4%)	0,50 (0,39; 0,65)
PFS po 3 latach, % (95% CI)	22,8% (16,3%; 29,9%)	4,1% (1,3%; 9,4%)	-
PFS po 4 latach, %	16,4%	1,4%	-
PFS po 5 latach, % (95% CI)	12,8% (7,4%; 19,8%)	NA	-
ORR, n (%) (95% CI)	71 (46,1%) (38,1%; 54,3%)	47 (31,1%) (23,8%; 39,2%)	-
TTR, mediana (zakres) [miesiące]	2,1 (1,4-14,6)	2,1 (1,1-12,2)	-
DOR, mediana (zakres) [miesiące]	29,1 (2,2-60,8 <sup>+</sup> )	6,3 (3,1-52,4)	-
PFS2, mediana (95% CI) [miesiące]; liczba zdarzeń (%)	24,1 (15,0; 31,4); 100 (64,9%)	8,5 (7,3; 11,4); 122 (80,8%)	0,51 (0,39; 0,67)
PFS2 po 3 latach, % (95% CI)	39,5% (31,4%; 47,4%)	15,0% (9,4%; 21,8%)	-
PFS2 po 4 latach, %	31,4%	14,0%	-
PFS2 po 5 latach, %	26,3%	13,0%	-
<u>Dane z publikacji Reck 2019</u>			
OS, mediana (95% CI) [miesiące]	30,0 (18,3; NO)	14,2 (9,8; 19,0)	0,63 (0,47; 0,86), p = 0,002
1-roczone OS, % (95% CI)	70,3% (62,3%; 76,9%)	54,8% (46,4%; 62,4%)	-
2-letnie OS, % (95% CI)	51,5% (43,0%; 59,3%)	34,5% (26,7%; 42,4%)	-
<u>Dane z publikacji Reck 2016</u>			
OS, mediana (95% CI) [miesiące]	NO	NO	0,60 (0,41; 0,89), p = 0,005
6-miesięczne OS, % (95% CI)	80,2% (72,9%; 85,7%)	72,4% (64,5%; 78,9%)	-
PFS, mediana (95% CI) [miesiące]	10,3 (6,7; NO)	6,0 (4,2; 6,2)	0,50 (0,37; 0,68), p < 0,001
6-miesięczne PFS, % (95% CI)	62,1% (53,8%; 69,4%)	50,3% (41,9%; 58,2%)	-
ORR, n (%) (95% CI)	69 (44,8%) (36,8%; 53,0%)	42 (27,8%) (20,8%; 35,7%)	AD = 16,6 (6,0; 27;0)
TTR, mediana (zakres) [miesiące]	2,2 (1,4-8,2)	2,2 (1,8-12,2)	-

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozszanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1



**KEYNOTE 024 (NCT02142738; publikacje: Reck 2016, Brahmer 2017, Reck 2019, Reck 2021)**

DOR, mediana (zakres) [miesiące]	NO (1,9 <sup>+</sup> -14,5 <sup>+</sup> )	6,3 (2,1 <sup>+</sup> -12,6 <sup>+</sup> )	-
<b>Dane z publikacji Brahmer 2017</b>			
Zmiana wyjściowej punktacji QLQ-C30 GHS/QOL po 15 tygodniach, średnia (95% CI)	6,9 (3,3; 10,6)	-0,9 (-4,8; 3,0)	MD = 7,8 (2,9; 12,8), p = 0,0020
Czas do pogorszenia objawów (kaszlu, bólu w klatce piersiowej lub duszności) ocenionych według QLQ-LC13, mediana (95% CI) [miesiące]	NO (8,5; NO)	5,0 (3,6; NO)	0,66 (0,44; 0,97), p = 0,029

**Analiza bezpieczeństwa, dane z publikacji Reck 2021†**

AEs	PEMBRO (N = 154)		CHT (N = 150)	
	TRAEs ††			
Jakiegokolwiek	118 (76,6%)		135 (90,0%)	
≥ 3. stopnia	48 (31,2%)		80 (53,3%)	
Ciężkie ( <i>serious</i> )	35 (22,7%)		31 (20,7%)	
Prowadzące do zakończenia leczenia	21 (13,6%)		16 (10,7%)	
Prowadzące do zgonu	2 (1,3%)		3 (2,0%)	
AEs prowadzące do zakończenia leczenia (bez względu na związek z leczeniem)	31 (20,1%)		18 (12,0%)	
<b>TRAEs występujące u ≥ 10% pacjentów</b>				
	AEs ogółem	3.-4. stopnia ¶	AEs ogółem	3.-4. stopnia ¶
Nudności	15 (9,7%)	0 (0,0%)	65 (43,3%)	3 (2,0%)
Niedokrwistość	8 (5,2%)	2 (1,3%)	66 (44,0%)	29 (19,3%)
Zmęczenie	22 (14,3%)	3 (1,9%)	43 (28,7%)	5 (3,3%)
Zmniejszenie łaknienia	15 (9,7%)	0 (0,0%)	39 (26,0%)	4 (2,7%)
Biegunka	25 (16,2%)	6 (3,9%)	21 (14,0%)	2 (1,3%)
Neutropenia	1 (0,6%)	0 (0,0%)	33 (22,0%)	20 (13,3%)
Wymioty	4 (2,6%)	1 (0,6%)	30 (20,0%)	1 (0,7%)
Gorączka	18 (11,7%)	0 (0,0%)	9 (6,0%)	0 (0,0%)
Świąd	20 (13,0%)	0 (0,0%)	4 (2,7%)	0 (0,0%)
Zaparcie	6 (3,9%)	0 (0,0%)	17 (11,3%)	0 (0,0%)
Zmniejszenie liczby neutrofili we krwi	1 (0,6%)	0 (0,0%)	21 (14,0%)	7 (4,7%)
Zapalenie żołądka	4 (2,6%)	0 (0,0%)	18 (12,0%)	2 (1,3%)
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	5 (3,2%)	1 (0,6%)	16 (10,7%)	1 (0,7%)
Wysypka	17 (11,0%)	3 (1,9%)	3 (2,0%)	0 (0,0%)
Zmniejszenie liczby płytek krwi	0 (0,0%)	0 (0,0%)	18 (12,0%)	10 (6,7%)

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozszanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

## KEYNOTE 024 (NCT02142738; publikacje: Reck 2016, Brahmer 2017, Reck 2019, Reck 2021)

Zmniejszenie liczby leukocytów	1 (0,6%)	0 (0,0%)	17 (11,3%)	4 (2,7%)
Trombocytopenia	0 (0,0%)	0 (0,0%)	16 (10,7%)	8 (5,3%)
<b>AEs o prawdopodobnym podłożu immunologicznym</b>				
	<u>AEs ogółem</u>	<u>3.-5. stopnia</u>	<u>AEs ogółem</u>	<u>3.-5. stopnia</u>
Jakiegokolwiek	53 (34,4%)	21 (13,6%)	8 (5,3%)	1 (0,7%)
Zapalenie jelita grubego	6 (3,9%)	3 (1,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Zapalenie wątroby	2 (1,3%)	2 (1,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Nadczynność tarczycy	11 (7,1%)	0 (0,0%)	2 (1,3%)	0 (0,0%)
Niedoczynność przysadki	1 (0,6%)	1 (0,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Niedoczynność tarczycy	16 (10,4%)	0 (0,0%)	3 (2,0%)	0 (0,0%)
Reakcja na infuzję	8 (5,2%)	1 (0,6%)	2 (1,3%)	0 (0,0%)
Zapalenie mięśni	3 (1,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Zapalenie nerek	1 (0,6%)	1 (0,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Zapalenie trzustki	1 (0,6%)	1 (0,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Zapalenie płuc ( <i>pneumonitis</i> )	13 (8,4%)	5 (3,2%)	1 (0,7%)	1 (0,7%)
Poważna toksyczność skórna	6 (3,9%)	6 (3,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Zapalenie tarczycy	4 (2,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Cukrzyca typu 1	1 (0,6%)	1 (0,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Zapalenie błony naczyniowej oka	1 (0,6%)	1 (0,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

**Uwagi**

- Randomizację do dwóch ramion badania przeprowadzono przy użyciu systemu komputerowego w stosunku 1:1 wykorzystując stratyfikację ze względu na stopień sprawności w skali ECOG (0 vs 1), podtyp histologiczny (płaskonabłonkowy vs niepłaskonabłonkowy) i region (Azja Wschodnia vs inne).
- Analizę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT (*intention-to-treat*), a analizę bezpieczeństwa w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia (*as-treated*).
- Zaplanowano analizę w następujących podgrupach: wiek ( $\leq 65$  lat vs  $> 65$  lat), płeć (mężczyźni vs kobiety), rasa (biała vs inne), stopień sprawności w skali ECOG (0 vs 1), region (Azja Wschodnia vs inne), podtyp histologiczny (płaskonabłonkowy vs niepłaskonabłonkowy), palenie tytoniu (nigdy vs były palacz vs obecny palacz), wyjściowe przerzuty do mózgu (obecne vs brak) oraz schemat chemioterapii (zawierająca pemetreksed vs niezawierająca pemetreksedu).
- Ocena zdarzeń w ramach PFS oraz ORR była początkowo prowadzona przez niezależnych, zaślepionych radiologów; ten sposób oceny został po drugiej ocenie wstępnej zawieszony na rzecz badaczy świadomych tego, jakie leczenie jest stosowane u pacjentów
- W związku z wykazaniem przewagi pembrolizumabu nad chemioterapią pod kątem OS w momencie przeprowadzenia drugiej analizy wstępnej – po wystąpieniu 189 przypadków progresji choroby lub zgonów oraz 108 zgonów (data odcięcia: 9.05.2016) – zgodnie z protokołem podjęto decyzję o przedwczesnym zakończeniu badania. Ostateczna zaplanowana analiza OS nie została wykonana.
- Spośród pacjentów z grupy leczonej chemioterapią 99/150 (66,0%) osób otrzymało dodatkowo leczenie anty-PD-1 lub anty-PD-L1 (83 w ramach zmiany ramienia badania zgodnie z protokołem i 16 poza badaniem). 80 z 154 (51,9%) pacjentów otrzymujących wyjściowo pembrolizumab zostało poddanych dodatkowej terapii przeciwnowotworowej, w tym 12 otrzymało 2. linię leczenia pembrolizumabem.

**KEYNOTE 024 (NCT02142738; publikacje: Reck 2016, Brahmer 2017, Reck 2019, Reck 2021)**

- Wyniki badania pochodzą z następujących źródeł:
  - Skuteczność z publikacji *Reck 2021*: mediana czasu obserwacji = 59,9 (zakres: 55,1-68,4) miesięcy (data odcięcia: 1.06.2020),
  - Dane dotyczące bezpieczeństwa z publikacji *Reck 2021* – nie przedstawiono w niej AEs ogółem, a jedynie TRAEs oraz AEs o prawdopodobnym podłożu immunologicznym,
  - Skuteczność z doniesienia konferencyjnego *Reck 2019a*: mediana czasu obserwacji = 44,4 (zakres: 39,6-52,9) miesięcy (data odcięcia: 15.02.2019),
  - Skuteczność z publikacji *Reck 2019*: mediana czasu obserwacji = 25,2 (zakres: 20,4-33,7) miesięcy (data odcięcia: 10.07.2017),
  - PROs z publikacji *Brahmer 2017* (data odcięcia: 9.05.2016),
  - Skuteczność z publikacji *Reck 2016*: mediana czasu obserwacji = 11,2 (zakres: 6,3-19,7) miesięcy (data odcięcia: 9.05.2016).

† obserwacje odcięte (*censored*) w momencie analizy;

‡ analiza bezpieczeństwa obejmowała AEs, które wystąpiły od randomizacji do 30. dnia od otrzymania ostatniej dawki leku; w przypadku ciężkich AEs do 90. dnia od otrzymania ostatniej dawki leku;

‡‡ związek AEs z leczeniem był określany przez badacza po wcześniejszym wykluczeniu innych możliwych przyczyn;

¶ 2 przypadki TRAEs 5. stopnia zanotowano w grupie PEMBRO (zapalenie płuc [*pneumonitis*] oraz nagły zgon), natomiast w grupie CHT 3 przypadki (posocznica płucna, zgon, płucne krwawienie pęcherzykowe).

Tabela 95. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania **KEYNOTE 042**.

**KEYNOTE 042 (NCT02220894 publikacja: Mok 2019, doniesienia konferencyjne Mok 2019a, Cho 2021)**

Metodyka			
<b>Rodzaj badania</b>	Randomizowane, otwarte badanie kliniczne III fazy z równoległą grupą kontrolną		
<b>Zaślepienie</b>	brak		
<b>Skala Jadad</b>	3/5 (R2;B0;W1)	<b>Klasyfikacja AOTMIT</b>	IIA
<b>Liczba ośrodków</b>	213 w 32 krajach (w tym w Polsce)	<b>Sponsor</b>	Merck Sharp & Dohme
<b>Okres obserwacji</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mediana 12,8 miesiąca (IQR: 6,0; 20,0) w momencie odcięcia danych (26 luty 2018 r.) (<i>Mok 2019</i>)</li> <li>▪ Mediana 14 miesięcy w momencie odcięcia danych (4 września 2018 r.) (<i>Mok 2019a</i>)</li> <li>▪ Mediana 46,9 miesiąca (zakres: 35,8; 62,1) w momencie odcięcia danych (21 luty 2020 r.) (<i>Cho 2021</i>)</li> </ul>		
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	<p>Wielkość populacji obliczono na około 1240 pacjentów. szacowano, że przy jednostronnym poziomie istotności <math>\alpha = 0,025</math> do wykrycia HR = 0,65 potrzeba 398 zdarzeń (zgonów), aby zapewnić moc statystyczną na poziomie 99% w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 z TPS <math>\geq 50\%</math>, do wykrycia HR = 0,80 – dla leczenia w okresie 0-6 miesięcy oraz HR = 0,64 – dla leczenia &gt; 6 miesięcy potrzeba 557 zdarzeń (zgonów), aby zapewnić moc statystyczną na poziomie 98% w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 z TPS <math>\geq 20\%</math>, do wykrycia HR = 0,92 – dla leczenia w okresie 0-6 miesięcy i HR = 0,73 dla leczenia &gt; 6 miesięcy potrzeba 900 zdarzeń (zgonów), aby zapewnić moc statystyczną na poziomie 91% w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 z TPS <math>\geq 1\%</math>.</p> <p>Wielkość próby oszacowano przy założeniu, że OS przyjmuje postać funkcji wykładniczej o medianie 13 miesięcy i HR = 0,65 pomiędzy pembrolizumabem i chemioterapią w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 z TPS <math>\geq 50\%</math>, okres włączenia pacjentów do badania 26 miesięcy, minimalny okres obserwacji 19 miesięcy, a odsetek utraty pacjentów (ang. <i>dropout rate</i>) 0,003 miesięcznie.</p>		
<b>Analiza statystyczna</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ OS, PFS i ORR analizowane było w populacji ITT zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci poddani randomizacji</li> <li>▪ DoR było oceniane u pacjentów z całkowitą lub częściową odpowiedzią</li> </ul>		

**KEYNOTE 042 (NCT02220894 publikacja: Mok 2019, doniesienia konferencyjne Mok 2019a, Cho 2021)**

- Ocena bezpieczeństwa została oceniona w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku
- Analiza OS i PFS przy użyciu stratyfikowanego testu log-rank, HR i 95% CI oszacowane za pomocą stratyfikowanego modelu regresji Coxa, metody Kaplana-Meiera użyto do oszacowania median, a 95% CI median- metody Brookmeyera-Crowleya; odsetki pacjentów z odpowiedzią i 95% CI obliczono metodą Cloppera-Pearsona; czas trwania odpowiedzi oszacowano metodą Kaplana-Meiera
- Hipotezy dotyczące punktów końcowych OS i PFS przeprowadzone zostały sekwencyjnie w podgrupach pacjentów z ekspresją PD-L1 z TPS  $\geq 50\%$ , w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 z TPS  $\geq 20\%$  oraz w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 z TPS  $\geq 1\%$ , kolejna hipoteza testowana tylko jeśli dla poprzedniej wykazano wyższość (*superiority*)
- Pierwsza analiza *intrrim* została zaplanowana około 6 miesięcy po włączeniu ostatniego pacjenta – data odcięcia danych 30 sierpień 2017 – po otrzymaniu wyników zewnętrzna komisja monitorująca dane (z ang. *External data monitoring committee*) zarekomendowała kontynuowanie badania. Druga analiza *interim* została przeprowadzona z datą odcięcia danych 26 lutego 2018, co nastąpiło po 28,3 miesiącach po włączeniu pierwszego pacjenta

**Główne punkty końcowe:**

- Przeżycie całkowite (OS, z ang. *Overall survival*) w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 TPS  $\geq 50\%$  wg testu 22C3

**Drugorzędowe punkty końcowe**

- OS w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 z TPS  $\geq 1\%$  wg testu 22C3
- Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. *Progression-free survival*) w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 z TPS  $\geq 50\%$  wg testu 22C3
- PFS w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 z TPS  $\geq 1\%$  wg testu 22C3
- Ocena bezpieczeństwa

**Eksploacyjne punkty końcowe (z ang. *Exploratory endpoints*):**

- OS w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 TPS: 1%-49% wg testu 22C3
- PFS w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 TPS: 1%-49% wg testu 22C3
- ORR (z ang. *Objective response*) w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 TPS  $\geq 50\%$  wg testu 22C3
- ORR w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 TPS: 1%-49% wg testu 22C3
- ORR w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 TPS  $\geq 1\%$  wg testu 22C3

Dodatkowo w załączniku do badania Mok 2019 autorzy przedstawili następujące punkty końcowe:

- Ocena składowych odpowiedzi na leczenie:
  - Odpowiedź całkowita (CR)
  - Odpowiedź częściowa (PR)
  - Choroba stabilna (SD)
  - Progresja choroby (PD)
- Czas do wystąpienia odpowiedzi (TTR, z ang. *Time to response*)
- Czas trwania odpowiedzi (DOR, z ang. *Duration of response*)
- Wydłużona ocena czasu trwania odpowiedzi (ERD, z ang. *Extended response duration*) w wyróżnionych punktach czasowych:  $\geq 6$ ,  $\geq 12$ ,  $\geq 18$  i  $\geq 24$  miesięcy

**Interwencja i komparatory**

**Interwencja: Monoterapia pembrolizumabem (PEMBRO):** podawany dożylnie w dawce 200 mg co 3 tygodnie

- Maksymalnie 35 cykli

**Komparator: Chemioterapia (CHT) oparta na wyborze badacza:**

- Terapia skojarzona: karboplatyna podawana dożylnie, AUC 5-6 mg/ml na minutę + paklitaksel podawany dożylnie w dawce 200 mg/m<sup>2</sup> p.c. lub + pemetreksed podawany dożylnie w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> p.c., co 3 tygodnie

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

**KEYNOTE 042 (NCT02220894 publikacja: Mok 2019, doniesienia konferencyjne Mok 2019a, Cho 2021)**

- Maksymalnie 4-6 cykli, Podanie w 1 dniu 21-dniowego cyklu

Leczenie kontynuowano do progresji radiologicznej, u pacjenta wystąpiły nietolerowane efekty toksyczne, badanie zostało przerwane na podstawie decyzji badacza lub pacjent wycofał zgodę na udział w badaniu

Opcjonalnie terapia podtrzymująca pemetrekse dem w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> p.c. co 3 tygodnie, zalecana u chorych z niepłaskonabłonkowym NDRP z grupy CHT.

Klinicznie stabilni chorzy z radiograficzną progresją choroby mogli kontynuować przydzielone leczenie do czasu potwierdzenia progresji choroby w badaniach obrazowych  $\geq 4$  tygodnie później.

W badaniu nie dozwolono zmiany interwencji z chemioterapii na pembrolizumab (*crossover*).

**Populacja**

**Kryteria  
włączenia  
(na podstawie proto-  
kołu do badania Mok  
2019)**

- Choroba mierzalna wg RECIST 1.1
- Wiek  $\geq 18$  lat
- Oczekiwana długość życia  $\geq 3$  miesiące
- Brak wcześniejszego stosowania ogólnoustrojowej chemioterapii z powodu zaawansowanego lub przerzutowego NDRP
  - Dozwolono leczenie chemioterapią i/lub radioterapią neoadiuwantową/adiuwantową, pod warunkiem jej zakończenia  $\geq 6$  miesięcy przed diagnozą choroby zaawansowanej lub przerzutowej
- ECOG 0- 1
- Prawidłowa czynność narządów oceniana na podstawie badań laboratoryjnych:
  - Parametry hematologiczne: ANC  $\geq 1500/\mu\text{l}$ , Płytki krwi:  $\geq 100000/\mu\text{l}$ , Hemoglobina  $\geq 9$  g/dl lub  $\geq 5,6$  mmol/l
  - Parametry nerkowe: stężenie kreatyniny w surowicy lub klirens kreatyniny:  $\leq 1,5 \times$  GGN lub  $\geq 50$  ml/min dla pacjentów ze stężeniem kreatyniny  $> 1,5$  GGN przyjmowanym w danym ośrodku
  - Parametry wątrobowe: stężenie bilirubiny całkowitej w surowicy  $\leq$  GGN, AST i ALT  $\leq 2,5 \times$  GGN lub  $\leq 5 \times$  GGN w grupie pacjentów z przerzutami do wątroby
  - Parametry hormonalne: TSH w granicach normy, w przypadku, u chorych z TSH  $>$  GGN, wymagano T3 i wolnego T4 w granicach normy
  - Parametry dotyczące układu krzepnięcia: INR lub PT  $\leq 1,5 \times$  GGN chyba że pacjent otrzymuje terapię przeciwzakrzepową, aPTT  $\leq 1,5 \times$  GGN chyba że pacjent otrzymuje terapię przeciwzakrzepową
- Brak nowotworu złośliwego w wywiadzie, z wyjątkiem: raka podstawnokomórkowego skóry, powierzchniowego raka pęcherza moczowego, raka płaskonabłonkowego skóry, raka szyjki macicy *in situ* oraz pacjentów leczonych z intencją wyleczenia bez dowodów nawrotu choroby przez 5 lat od momentu rozpoczęcia leczenia
- Dostarczenie utrwalonej w formalinie próbki guza z biopsji zmiany nowotworowej w czasie lub po postawieniu diagnozy zaawansowanej lub przerzutowej choroby oraz z wcześniej niepoddanego radioterapii miejsca w celu oceny statusu ekspresji PD-L1:
  - Nie dopuszczono do analizy próbek uzyskanych przez biopsję przed podaniem jakiegokolwiek terapii ogólnoustrojowej (takiej jak terapia adiuwantowa). Próbka musi zostać dostarczona do centralnego laboratorium przed randomizacją. Nie dopuszczono pobrania próbki metodą aspiracji cienkoigłowej. Wymagano pobrania próbki za pomocą biopsji gruboigłowej lub przez resekcję tkanki
- Histologicznie lub cytologicznie potwierdzona diagnoza zaawansowanego lub przerzutowego NDRP oraz brak mutacji *EGFR* lub translokacji *ALK*
- Ekspresja PD-L1 w guzie (TPS  $\geq 1\%$ ) określona za pomocą IHC w centralnym laboratorium
  - Randomizacji zostaną poddani tylko pacjenci z dodatnim wynikiem ekspresji PD-L1 (TPS  $\geq 1\%$ ). W przypadku braku możliwości oceny próbki guza pod kątem ekspresji PD-L1 przez centralne laboratorium, pacjent zostanie wykluczony z badania

## KEYNOTE 042 (NCT02220894 publikacja: Mok 2019, doniesienia konferencyjne Mok 2019a, Cho 2021)

**Kryteria  
wykluczenia  
(na podstawie proto-  
kołu do badania Mok  
2019)**

- Kobiety: ujemny wynik testu ciążowego z moczu lub surowicy krwi podczas skryningu (w ciągu 72 godzin od podania pierwszej dawki badanego leku) zarówno w wieku rozrodczym, jak również poza okresem rozrodczym. Jeżeli test ciążowy z moczu jest dodatni lub nie można go potwierdzić jako ujemny, wymagane jest przeprowadzenie testu ciążowego z surowicy krwi. Jako kryterium klasyfikacji do włączenia do badania uznano ujemny wynik testu ciążowego z krwi. Brak okresu rozrodczego został zdefiniowany jako (inny niż medyczny powód):
  - Wiek  $\geq 45$  lat i brak miesiączki  $> 1$  rok
  - Brak miesiączki od  $< 2$  lat bez histerektomii i wycięcia jajników w wywiadzie oraz wartość FSH w zakresie pomenopauzalnym w skryningu przeprowadzonym przed badaniem
  - Histerektomia lub usunięcie jajników- potwierdzone w dokumentacji medycznej lub USG. Udokumentowane podwiązanie jajowodów – w innym przypadku pacjentka musi wyrazić zgodę na stosowanie 2 powszechnie uznanych metod antykoncepcji (metod barierowych) w trakcie trwania badania, począwszy od wizyty skryningowej do 120 dni po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku
- Kobiety w wieku rozrodczym oraz mężczyźni mający partnerkę (partnerki) w wieku rozrodczym: zgoda na stosowanie 2 powszechnie uznanych metod antykoncepcji (metod barierowych) lub 1 metody barierowej + 1 metody hormonalnej przez cały okres badania począwszy od wizyty skryningowej (wizyta 1) do 120 dni po przyjęciu ostatniej dawki PEMBRO i 180 dni po ostatniej dawce CHT. Dodatkowo oprócz wskazanych metod dopuszczono abstynencję seksualną (heteroseksualna aktywność). Nie dopuszczono stosowania takich metod jak: kalendarzyk małżeński (abstynencja kalendarzowa), abstynencja owulacyjna, metoda objawowo-termiczna, metoda poowulacyjna oraz stosunek przerywany. Dodatkowo mężczyźni mający partnerki w ciąży: zgoda na stosowanie prezerwatyw. Nie jest wymagane stosowanie kolejnej – dodatkowej metody antykoncepcji w przypadku, gdy partnerka pacjenta jest w ciąży
- Mutacja *EGFR* lub translokacja *ALK*
  - W grupie pacjentów z guzem płaskonabłonkowym, badania molekularne pod kątem mutacji genu *EGFR* i translokacji *ALK* nie są wymagane, ponieważ nie stanowi to standardu opieki i nie jest określone w wytycznych diagnostycznych
- Leczenie jakimkolwiek innym lekiem będącym w fazie badań, stosowanie urządzenia będącego w fazie badań lub udział w innym badaniu klinicznym w ciągu 4 tygodni przed pierwszą dawką badanego leku
- Brak możliwości oceny próbki guza pod kątem ekspresji PD-L1 przez laboratorium centralne. Dopuszczono pacjentów, u których była możliwa ocena ekspresji PD-L1 i została ona wykryta (TPS  $\geq 1\%$ ) w dodatkowo dostarczonej próbce guza
- Płaskonabłonkowy typ guza w grupie pacjentów, którzy otrzymywali karboplatynę w skojarzeniu z paklitakselem w terapii adiuwantowej
- Terapia sterydowa  $< 3$  dni przed pierwszą dawką badanego leku lub jakiegokolwiek inne leczenie immunosupresyjne
  - Dopuszczono stosowanie kortykosteroidów w badaniu po 1 cyklu, w leczeniu AEs, SAEs i ECLs, jako premedykacja kontrolnej chemioterapii, jako premedykacja kontrastu dożylnego dot. alergii/reakcji lub jeśli uzna się za konieczne dla dobra pacjenta
  - Dopuszczono terapię zastępczą glikokortykosteroidami – np. prednizon w dawkach 5-7,5 mg/dziennie
  - Dopuszczono podawanie hydrokortyzonu (w równoważnych dawkach jak prednizon) w ramach terapii zastępczej
- Dopuszczono resekcję chirurgiczną i/lub chemioradioterapię w ramach terapii z intencją wyleczenia NDRP
- Duże prawdopodobieństwo konieczności leczenia inną ogólnoustrojową lub miejscową terapią przeciwnowotworową podczas trwania badania (w tym leczenie podtrzymujące NDRP innym lekiem, radioterapia i/lub resekcja chirurgiczna)

## KEYNOTE 042 (NCT02220894 publikacja: Mok 2019, doniesienia konferencyjne Mok 2019a, Cho 2021)

- Jakkolwiek chemioterapia cytotoksyczna, terapia biologiczna lub duży zabieg operacyjny w ciągu 3 tygodni oraz radioterapia płuc > 30 Gy w ciągu 6 miesięcy, od podania pierwszej dawki badanego leku
- Wcześniejsze leczenie anty-PD-1, anty PD-L1, anty-PD-L2, anty-CD137 lub leczenie przeciwciałem antycytotoksycznym związanym z antygenem 4 limfocytów T (CTLA-4) (w tym ipilimumab lub jakiekolwiek inne przeciwciało lub lek specyficznie ukierunkowany na kostymulację komórek T lub ścieżki punktów kontrolnych)
- Przerzuty do OUN i/lub nowotworowe zapalenie opon mózgowych
  - Dopuszczono udział pacjentów z wcześniej leczonymi przerzutami po spełnieniu następujących warunków: choroba stabilna (brak objawów neurologicznych), brak nowych lub powiększających się przerzutów do mózgu w obrazach radiologicznych  $\geq$  4 tygodni po leczeniu przerzutów do mózgu (np. operacja, radioterapia) oraz brak leczenia sterydami  $\geq$  3 dni przed pierwszą dawką badanego leku
- Aktywna choroba autoimmunologiczna, wymagająca ogólnoustrojowego leczenia, w ciągu poprzednich 2 lat (stos. leków modyfikujących przebieg choroby, kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych)
  - Terapia zastępcza (tyroksyna, insulina, fizjologiczny kortykosteroid, terapia zastępcza kortykosteroidem z powodu niedoczynności nadnerczy, przysadki itp.) nie została uznana jako leczenie ogólnoustrojowe. Dopuszczono podawanie wziewnych kortykosteroidów. Dopuszczono pacjentów z bielactwem nabytym lub astmą/atopią w wieku dziecięcym w wywiadzie. Dopuszczono pacjentów wymagających miejscowych zastrzyków sterydowych.
- Allogeniczny przeszczep tkanki/narządu litego w wywiadzie
- Śródmiąższowa choroba płuc lub zapalenie płuc w wywiadzie, które wymagało podania doustnych lub dożylnych sterydów
- Otrzymanie lub zamiar przyjęcia żywej szczepionki w ciągu 30 dni przed pierwszym podaniem badanego leku. Dozwolone jest podanie sezonowych szczepionek przeciwko grypie, które nie są żywą szczepionką
- Aktywne zakażenie wymagające dożylnego, ogólnoustrojowego leczenia
- Zakażenie wirusem HIV w wywiadzie (obecność przeciwciał HIV 1/2)
  - Wymagano przeprowadzenia testu pod kątem zakażenia wirusem HIV w trakcie skryningu
- Aktywne zapalenie wątroby typu B lub C w wywiadzie. Nie włączano pacjentów z dodatnim wynikiem HBsAg. Aktywne zapalenie wątroby typu C definiuje się jako dodatni wynik HepC Ab oraz ilościowe badania RNA HCV przekraczające dolne granice wykrywalności
  - Wymagano przeprowadzenia testu pod kątem zakażenia WZW typu B oraz WZW typu C
- Jakikolwiek stan, leczenie lub nieprawidłowości laboratoryjne, które mogą zaburzać wyniki badania lub zakłócać udział pacjenta przez cały czas trwania badania lub udział w nim nie jest bezpieczny dla uczestnika w opinii badacza
- Zaburzenia psychiatryczne lub uzależnienia od substancji aktywnych, które mogą zakłócać współpracę zgodnie z wymaganiami badania
- Stosowanie jakichkolwiek nielegalnych substancji czynnych lub nadużywanie substancji czynnych (w tym alkoholu) w ciągu ostatniego roku w wywiadzie
- Ciąża, karmienie piersią lub spodziewana ciąża (w przypadku mężczyzn splotenie dziecka) w ciągu trwania badania, od momentu pierwszej wizyty skryningowej (wizyta 1) do 120 dni po otrzymaniu ostatniej dawki PEMBRO lub 180 dni po ostatniej dawce CHT

Charakterystyka populacji	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn, n (%)	Status ECOG, n (%)	Typ histologiczny raka w momencie rozpoznania, n (%)	Ekspresja PD-L1 oceniana przez TPS, n (%)
---------------------------	-------------------------------	------------------------	--------------------	--	---

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

## KEYNOTE 042 (NCT02220894 publikacja: Mok 2019, doniesienia konferencyjne Mok 2019a, Cho 2021)

	TPS ≥ 50% (N = 299)	63,0 (56,0-68,0)	205 (68,6%)	▪ 0: 96 (32,1%) ▪ 1: 203 (67,9%)	▪ pNDRP: 107 (35,8%) ▪ npNDRP: 192 (64,2%)	▪ TPS 1%-19%: 0 (0,0%) ▪ TPS: 20%-49%: 0 (0,0%) ▪ TPS ≥ 50%: 299 (100,0%)
PEMBRO (N = 637)	TPS ≥ 20% (N = 413)	63,0 (56,0-69,0)	283 (68,5%)	▪ 0: 122 (29,5%) ▪ 1: 291 (70,5%)	▪ pNDRP: 148 (35,8%) ▪ npNDRP: 265 (64,2%)	▪ TPS 1%-19%: 0 (0,0%) ▪ TPS 20%-49%: 114 (27,6%) ▪ TPS ≥ 50%: 299 (72,4%)
	TPS ≥ 1% (N = 637)	63,0 (57,0-69,0)	450 (70,6%)	▪ 0: 198 (31,1%) ▪ 1: 439 (68,9%)	▪ pNDRP: 243 (38,1%) ▪ npNDRP: 394 (61,9%)	▪ TPS 1%-19%: 224 (35,2%) ▪ TPS 20%-49%: 114 (17,9%) ▪ TPS ≥ 50%: 299 (46,9%)
	TPS ≥ 50% (N = 300)	64,0 (57,0-69,0)	210 (70,0%)	▪ 0: 91 (30,3%) ▪ 1: 209 (69,7%)	▪ pNDRP: 114 (38,0%) ▪ npNDRP: 186 (62,0%)	▪ TPS 1%-19%: 0 (0,0%) ▪ TPS: 20%-49%: 0 (0,0%) ▪ TPS ≥ 50%: 300 (100,0%)
CHT (n = 637)	TPS ≥ 20% (N = 405)	64,0 (57,0-69,0)	285 (70,4%)	▪ 0: 131 (32,3%) ▪ 1: 274 (67,7%)	▪ pNDRP: 156 (38,5%) ▪ npNDRP: 249 (61,5%)	▪ TPS 1%-19%: 0 (0,0%) ▪ TPS: 20%-49%: 105 (25,9%) ▪ TPS ≥ 50%: 300 (74,1%)
	TPS ≥ 1% (N = 637)	63,0 (57,0-69,0)	452 (71,0%)	▪ 0: 192 (30,1%) ▪ 1: 445 (69,9%)	▪ pNDRP: 249 (39,1%) ▪ npNDRP: 388 (60,9%)	▪ TPS 1%-19%: 232 (36,4%) ▪ TPS 20%-49%: 105 (16,5%) ▪ TPS ≥ 50%: 300 (47,1%)

## Wyjściowe różnice między grupami

Wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne były dobrze zbalansowane między grupami

Przepływ chorych (na podstawie badania Mok 2019)	Skryning	Randomizacja (ITT)	Otrzymanie leczenia, n (%)	Zakończenie leczenia ( <i>Discontinued</i> ), n (%)	Ukończenie leczenia ( <i>Completed</i> ), n (%)	Kontynuacja leczenia, n (%)	
TPS ≥ 50%		299	298 (99,7%)	217 (72,6%)	27 (9,0%)	54 (18,1%)	
PEMBRO	TPS ≥ 20%	637	413	412 (99,8%)	314 (76,0%)	35 (8,5%)	63 (15,3%)
	TPS ≥ 1%		637	636 (99,8%)	507 (79,6%)	42 (6,6%)	87 (13,7%)
CHT	TPS ≥ 50%	3248	300	286 (95,3%)	194 (64,7%)	72 (24,0%)	20 (6,7%)
	TPS ≥ 20%		637	405	384 (94,8%)	256 (63,2%)	104 (25,7%)
TPS ≥ 1%		637	615 (96,5%)	425 (66,7%)	160 (25,1%)	30 (4,7%)	
Ogółem		1274					

## Wyniki

## Analiza skuteczności, PEMBRO vs CHT

- Podgrupa TPS ≥ 50% (N = 299 vs N = 300)
- Podgrupa TPS ≥ 20% (N = 413 vs N = 405)
- Podgrupa TPS ≥ 1% (N = 637 vs N = 637)
- Podgrupa TPS: 1%-49% (N = 338 vs N = 337)

Oceniany punkt końcowy	Oceniana podgrupa	PEMBRO (95% CI)	CHT (95% CI)	HR (95% CI), p
OS, mediana (95% CI) [miesiące]	TPS ≥ 50%	20,0 (15,4; 24,9)	12,2 (10,4; 14,2)	HR = 0,69 (0,56; 0,85), p = 0,0003

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozszanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1



## KEYNOTE 042 (NCT02220894 publikacja: Mok 2019, doniesienia konferencyjne Mok 2019a, Cho 2021)

	TPS ≥ 50%^	20,0 (15,9; 24,2)	12,2 (10,4; 14,6)	HR = 0,70 (0,58; 0,86)
	TPS ≥ 50%^	20,0 (15,9; 24,2)	12,2 (10,4; 14,6)	HR = 0,68 (0,57; 0,82)
	TPS ≥ 20%	17,7 (15,3; 22,1)	13,0 (11,6; 15,3)	HR = 0,77 (0,64; 0,92), p = 0,0020
	TPS ≥ 20%^	18,0 (15,4; 21,9)	13,0 (11,6; 15,3)	HR = 0,77 (0,65; 0,91)
	TPS ≥ 20%^	18,0 (15,5; 21,5)	13,0 (11,6; 15,3)	HR = 0,75 (0,64; 0,88)
	TPS ≥ 1%	16,7 (13,9; 19,7)	12,1 (11,3; 13,3)	HR = 0,81 (0,71; 0,93), p = 0,0018
	TPS ≥ 1%^	16,4 (14,0; 19,7)	12,1 (11,3; 13,3)	HR = 0,82 (0,71; 0,93)
	TPS ≥ 1%^	16,4 (14,0; 19,6)	12,1 (11,3; 13,3)	HR = 0,80 (0,71; 0,90)
	TPS: 1%-49%	bd.	bd.	HR = 0,92 (0,77; 1,11); NS
	TPS: 1%-49%^	13,4 (10,7; 16,9)	12,1 (11,0; 14,0)	HR = 0,91 (0,77; 1,09)
2-letni OS [%]	TPS ≥ 50%	45%	30%	HR = 0,69 (0,56; 0,85), p = 0,0003
	TPS ≥ 20%	41%	30%	HR = 0,77 (0,64; 0,92), p = 0,0020
	TPS ≥ 1%	39%	28%	HR = 0,81 (0,71; 0,93), p = 0,0018
3-letni OS (95% CI) [%]^	TPS ≥ 50%	31,3% (26,1%; 36,6%)	18,4% (14,2%; 23,0%)	HR = 0,68 (0,57; 0,82)
	TPS ≥ 20%	28,3% (24,1%; 32,8%)	18,8% (15,1%; 22,8%)	HR = 0,75 (0,64; 0,88)
	TPS ≥ 1%	25,3% (22,0%; 28,7%)	16,7% (13,8%; 19,7%)	HR = 0,80 (0,71; 0,90)
PFS; mediana (95% CI) [miesiące]	TPS ≥ 50%	7,1 (5,9; 9,0)	6,4 (6,1; 6,9)	HR = 0,81 (0,67; 0,99), p = 0,0170
	TPS ≥ 50%^	6,5 (5,9; 8,5)	6,4 (6,2; 7,2)	HR = 0,83 (0,69; 1,00), p = 0,0260
	TPS ≥ 50%^	6,5 (5,9; 8,6)	6,5 (6,2; 7,6)	HR = 0,85 (0,72; 1,02); NS
	TPS ≥ 20%	6,2 (5,1; 7,8)	6,6 (6,2; 7,3)	HR = 0,94 (0,80; 1,11); NS
	TPS ≥ 20%^	6,2 (5,1; 7,4)	6,7 (6,3; 8,0)	HR = 0,94 (0,80; 1,10); NS
	TPS ≥ 20%^	6,2 (5,1; 7,4)	6,8 (6,3; 8,1)	HR = 0,95 (0,82; 1,10); NS
	TPS ≥ 1%	5,4 (4,3; 6,2)	6,5 (6,3; 7,0)	HR = 1,07 (0,94; 1,21); NS

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozszanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

## KEYNOTE 042 (NCT02220894 publikacja: Mok 2019, doniesienia konferencyjne Mok 2019a, Cho 2021)

	TPS ≥ 1%^	5,4 (4,3; 6,2)	6,6 (6,3; 7,3)	HR = 1,05 (0,93; 1,19); NS
	TPS ≥ 1%^	5,5 (4,3; 6,2)	6,8 (6,4; 7,7)	HR = 1,05 (0,93; 1,18); NS
	TPS: 1%-49%^	4,2 (4,1; 5,2)	7,0 (6,4; 8,1)	HR=1,27 (1,08; 1,50); NS
3-letni PFS (95% CI) [%]^	TPS ≥ 50%	14,5% (10,5%; 19,0%)	5,3% (3,0%; 8,7%)	HR = 0,85 (0,72; 1,02); NS
	TPS ≥ 20%	13,2% (10,0; 16,9%)	4,7% (2,7%; 7,5%)	HR = 0,95 (0,82; 1,10); NS
	TPS ≥ 1%	11,0% (8,6%; 13,7%)	4,1 (2,6%; 6,2%)	HR = 1,05 (0,93; 1,18); NS
PFS-2^^; mediana (95% CI) [miesiące]^	TPS ≥ 50%	15,0 (11,6; 19,2)	10,1 (8,9; 11,2)	HR = 0,62 (0,52; 0,74)
	TPS ≥ 20%	12,9 (10,9; 15,5)	10,2 (9,0; 11,3)	HR = 0,66 (0,57; 0,77)
	TPS ≥ 1%	11,3 (10,1; 12,9)	9,3 (8,6; 10,2)	HR = 0,73 (0,65; 0,82)
ORR, n (%) (95% CI) [%]	TPS ≥ 50%	118 (39,5%) (34%; 55%)	96 (32,0%) (27%; 38%)	MD = 7 p.p. (0; 15)
	TPS ≥ 50%^	39,1% (33,6%; 44,9%)	32,3% (27,1%; 37,9%)	-
	TPS ≥ 20%	138 (33,4%) (29%; 38**%)	117 (28,9%) (25; 34)	MD = 5 p.p (-1; 11)
	TPS ≥ 20%^	33,2% (28,6%; 37,9%)	29,1% (24,8%; 33,8%)	-
	TPS ≥ 1%	174 (27,3%) (24%; 31%)	169 (26,5%) (23%; 30%)	MD = 1 p.p. (-4; 6)
	TPS ≥ 1%^	27,3% (23,9%; 31,0%)	26,7% (23,3%; 30,3%)	-
CR	TPS ≥ 50%	2 (0,7%)	1 (0,3%)	-
	TPS ≥ 20%	2 (0,5%)	1 (0,2%)	-
	TPS ≥ 1%	3 (0,5%)	3 (0,5%)	-
PR	TPS ≥ 50%	116 (38,8%)	95 (31,7%)	-
	TPS ≥ 20%	136 (32,9%)	116 (28,6%)	-
	TPS ≥ 1%	171 (26,8%)	166 (26,1%)	-
SD	TPS ≥ 50%	88 (29,4%)	133 (44,3%)	-
	TPS ≥ 20%	144 (34,9%)	196 (48,4%)	-
	TPS ≥ 1%	246 (38,6%)	333 (52,3%)	-
PD	TPS ≥ 50%	55 (18,4%)	26 (8,7%)	-
	TPS ≥ 20%	77 (18,6%)	31 (7,7%)	-

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozszanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

## KEYNOTE 042 (NCT02220894 publikacja: Mok 2019, doniesienia konferencyjne Mok 2019a, Cho 2021)

		TPS ≥ 1%	133 (20,9%)	48 (7,5%)	-
		TPS ≥ 50%	5 (1,7%)	3 (1,0%)	-
	NE+	TPS ≥ 20%	7 (1,7%)	4 (1,0%)	-
		TPS ≥ 1%	11 (1,7%)	8 (1,3%)	-
		TPS ≥ 50%	33 (11,0%)	42 (14,0%)	-
	NA++	TPS ≥ 20%	47 (11,4%)	57 (14,1%)	-
		TPS ≥ 1%	73 (11,5%)	79 (12,4%)	-
TTR, mediana (IQR) [miesiące]		TPS ≥ 50%	2,1 (IQR: 2,0; 4,1)	2,1 (IQR: 2,0; 2,7)	-
		TPS ≥ 20%	2,1 (IQR: 2,0; 4,1)	2,1 (IQR: 2,0; 2,7)	-
		TPS ≥ 1%	2,0 (IQR: 2,0; 4,1)	2,0 (IQR: 2,0; 2,8)	-
		TPS ≥ 50%	20,2 (16,6; NO)	10,8 (6,1; 13,4)	-
		TPS ≥ 50%^	n = 117 mediana: 22,0 (zakres: 2,1-36,5)	n = 96 mediana: 10,8 (zakres: 1,8-30,4)	-
		TPS ≥ 50%^^	27,3 (2,1; 56,0)	10,8 (1,8; 49,6)	-
		TPS ≥ 20%	20,2 (16,3; NO)	8,3 (6,4; 13,4)	-
DOR, mediana (95% CI) [miesiące]		TPS ≥ 20%^	n = 137 mediana: 10,8 (zakres: 1,8-30,4)	n = 117 mediana: 20,2 (zakres: 2,1-37,0)	-
		TPS ≥ 20%^^	22,3 (2,1; 56,0)	10,8 (1,8; 49,6)	-
		TPS ≥ 1%	20,2 (16,6; NO)	8,3 (6,5; 11,1)	-
		TPS ≥ 1%^	n = 173 mediana: 20,2 (zakres: 2,1-37,0)	n = 169 mediana: 8,4 (zakres: 1,8-30,4)	-
		TPS ≥ 1%^^	22,3 (2,1; 56,0)	8,4 (1,8; 49,6)	-
		TPS: 1%-49%^	n = 56 mediana: 17,4 (zakres: 2,2-37,0)	n = 73 mediana: 8,1 (zakres: 1,9-28,2)	-
Wydłużona ocena czasu trwania odpowiedzi (ERD), (95% CI) [%]	≥ 6 miesięcy	TPS ≥ 50%	90% (83%; 94%)	64% (53%; 73%)	-
		TPS ≥ 20%	67% (58%; 74%)	45% (34%; 55%)	-
		TPS ≥ 1%	88% (82%; 92%)	68% (60%; 75%)	-
	≥ 12 miesięcy	TPS ≥ 50%	66% (56%; 75%)	43% (31%; 55%)	-
		TPS ≥ 20%	54% (44%; 63%)	45% (34%; 55%)	-
		TPS ≥ 1%	67% (59%; 74%)	39% (30%; 48%)	-
≥ 18 miesięcy	TPS ≥ 50%	56% (45%; 66%)	30% (17%; 44%)	-	

## KEYNOTE 042 (NCT02220894 publikacja: Mok 2019, doniesienia konferencyjne Mok 2019a, Cho 2021)

	TPS ≥ 20%	54% (44%; 63%)	32% (20%; 44%)	-
	TPS ≥ 1%	53% (44%; 62%)	30% (21%; 40%)	-
	TPS ≥ 50%	49% (37%; 61%)	23% (9%; 40%)	-
≥ 24 miesięcy	TPS ≥ 20%	49% (38%; 59%)	19% (7%; 36%)	-
	TPS ≥ 1%	48% (38%; 57%)	20% (9%; 32%)	-

**Analiza bezpieczeństwa:**

PEMBRO vs CHT (N = 636 vs N = 615)

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w populacji leczonej (z ang. *Treatment-related adverse events in the as-treated population*)

Zdarzenie niepożądane	PEMBRO	CHT	PEMBRO	CHT
	<u>Wszystkie stopnie nasilenia</u>		<u>3-5 stopień nasilenia</u>	
Jakiegokolwiek AEs	399 (62,7%)	553 (89,9%)	113 (17,8%)	252 (41,0%)
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	57 (9,0%)	58 (9,4%)	48 (7,5%)	43 (7,0%)
AEs prowadzące do zakończenia leczenia (bez względu na związek z leczeniem)	127/636 (20,0%)		92/615 (15,0%)	
	13 (2,0%)	14 (2,3%)	13 (2,0%)	14 (2,3%)
AEs prowadzące do zgonu	<p><u>w grupie PEMBRO</u>: ostra niewydolność serca, zgon niezdefiniowany inaczej, encefalopatia, krwiotłucie, wstrząs hipowolemiczny, niedrożność jelit, zakażenie <i>Klebsiella</i>, progresja nowotworu złośliwego, zapalenie płuc, zator płuczny, niewydolność oddechowa i nagły zgon – każde z tych AEs u 1 pacjenta</p> <p><u>w grupie CHT</u>: zapalenie płuc (n = 4), niewydolność serca, duszność, zakażenia, kwasica ketonowa, posocznica neutropeniczna, pancytopenia, zator tętnicy płucznej, posocznica płuczna, niewydolność oddechowa oraz wstrząs septyczny – każde z tych AEs u 1 pacjenta</p>			
<u>Zdarzenia niepożądane występujące u ≥ 5% pacjentów w obu grupach</u>				
Niedoczynność tarczycy	69 (10,8%)	2 (0,3%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)
Zmęczenie	50 (7,9%)	102 (16,6%)	3 (0,5%)	8 (1,3%)
Świąd	46 (7,2%)	15 (2,4%)	2 (0,3%)	0 (0,0%)
Wysypka	46 (7,2%)	27 (4,4%)	3 (0,5%)	0 (0,0%)
Zwiększony poziom ALT	45 (7,1%)	53 (8,6%)	9 (1,4%)	5 (0,8%)
Zapalenie płuc	43 (6,8%)	0 (0,0%)	20 (3,1%)	0 (0,0%)
Zwiększony poziom AST	41 (6,4%)	42 (6,8%)	4 (0,6%)	2 (0,3%)
Zmniejszony apetyt	40 (6,3%)	109 (17,7%)	5 (0,8%)	9 (1,5%)
Nadczynność tarczycy	37 (5,8%)	1 (0,2%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)
Niedokrwistość	35 (5,5%)	229 (37,2%)	4 (0,6%)	80 (13,0%)
Biegunka	34 (5,3%)	46 (7,5%)	5 (0,8%)	1 (0,2%)
Nudności	31 (4,9%)	184 (29,9%)	0 (0,0%)	7 (1,1%)

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozszanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

## KEYNOTE 042 (NCT02220894 publikacja: Mok 2019, doniesienia konferencyjne Mok 2019a, Cho 2021)

Ból stawów	27 (4,2%)	46 (7,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Astenia	27 (4,2%)	60 (9,8%)	3 (0,5%)	10 (1,6%)
Ból mięśni	20 (3,1%)	50 (8,1%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)
Wymioty	15 (2,4%)	97 (15,8%)	0 (0,0%)	2 (0,3%)
Leukopenia	10 (1,6%)	35 (5,7%)	0 (0,0%)	10 (1,6%)
Zatwardzenie	8 (1,3%)	68 (11,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Zapalenie jamy ustnej	7 (1,1%)	31 (5,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Neutropenia	5 (0,8%)	88 (14,3%)	1 (0,2%)	46 (7,5%)
Czuciowa neuropatia obwodowa	3 (0,5%)	41 (6,7%)	0 (0,0%)	6 (1,0%)
Małopłytkowość	3 (0,5%)	56 (9,1%)	1 (0,2%)	10 (1,6%)
Zmniejszona liczba białych krwinek	3 (0,5%)	71 (11,5%)	0 (0,0%)	32 (5,2%)
Łysienie	2 (0,3%)	136 (22,1%)	0 (0,0%)	7 (1,1%)
Zmniejszona liczba neutrofilii	2 (0,3%)	86 (14,0%)	0 (0,0%)	54 (8,8%)
Zmniejszona liczba płytek krwi	2 (0,3%)	64 (10,4%)	0 (0,0%)	20 (3,3%)
Neuropatia obwodowa	1 (0,2%)	50 (8,1%)	0 (0,0%)	5 (0,8%)

## PEMBRO vs CHT (N = 636 vs N = 615)

Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania w populacji leczonej (z ang. *Adverse events of interest in the as treated population*)

Zdarzenie niepożądane	PEMBRO (N = 636)	CHT (N = 615)	PEMBRO (N = 636)	CHT (N = 615)
	<u>Wszystkie stopnie nasilenia</u>		<u>3-5 stopień nasilenia</u>	
Jakiegokolwiek AEs	177 (27,8%)	44 (7,2%)	51 (8,0%)	9 (1,5%)
Niedoczynność tarczycy	77 (12,1%)	9 (1,5%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)
Zapalenie płuc	53 (8,3%)	3 (0,5%)	22 (3,5%)	1 (0,2%)
Nadczynność tarczycy	39 (6,1%)	4 (0,7%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)
Poważne (z ang. <i>Severe</i> ) reakcje skórne	15 (2,4%)	2 (0,3%)	11 (1,7%)	1 (0,2%)
Reakcje związane z wlewem	10 (1,6%)	26 (4,2%)	1 (0,2%)	6 (1,0%)
Zapalenie tarczycy	10 (1,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Zapalenie wątroby	9 (1,4%)	0 (0,0%)	7 (1,1%)	0 (0,0%)
Zapalenie okrężnicy	7 (1,1%)	2 (0,3%)	4 (0,6%)	1 (0,2%)
Niewydolność nadnerczy	4 (0,6%)	1 (0,2%)	2 (0,3%)	0 (0,0%)
Zapalenie przysadki mózgowej	3 (0,5%)	0 (0,0%)	3 (0,5%)	0 (0,0%)
Zapalenie nerek	3 (0,5%)	0 (0,0%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)
Zapalenie mięśnia sercowego	1 (0,2%)	0 (0,0%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)

## KEYNOTE 042 (NCT02220894 publikacja: Mok 2019, doniesienia konferencyjne Mok 2019a, Cho 2021)

Zapalenie trzustki	1 (0,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
--------------------	----------	----------	----------	----------

## Uwagi

- Randomizacja w stosunku 1:1 (komputerowy generator losowych list prowadzonych centralnie, przydział pacjentów do grup za pomocą IVRS lub IWRS; stratyfikacja względem: regionu włączenia pacjenta do badania, statusu ECOG, typu histologicznego guza oraz ekspresji PD-L1
- Badanie otwarte – pacjenci, badacze, członkowie zewnętrznej komisji monitorującej dane byli świadomi stosowanej interwencji, zaślepieni byli radiolodzy, którzy oceniali wyniki badań radiologicznych w głównej analizie (*primary analysis*)
- Ocenę ekspresji PD-L1 wykonywano testem 22C3
- Populacja z ekspresją PD-L1 TPS  $\geq$  1% została zdefiniowana tak samo jak populacja ITT w badaniu *IMpower110*, publikacja *Herbst 2020*;
- W publikacji *Mok 2019* przedstawiono wyniki dla podgrupy pacjentów z ekspresją PD-L1 TPS  $\geq$  20%, natomiast nie wskazano tej podgrupy w opisie punktów końcowych
- W publikacji nie przedstawiono zdarzeń niepożądanych ogółem – przedstawiono jedynie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w populacji leczonej (z ang. *Treatment-related adverse events in the as-treated population*) oraz zdarzenia niepożądane będące przedmiotem zainteresowania w populacji leczonej (z ang. *Adverse events of interest in the as-treated population*)
- Zdarzenia niepożądane będące przedmiotem zainteresowania zostały zdefiniowane jako: zdarzenia związane z wlewem o podłożu immunologicznym – niezależnie od grupy, w której wystąpiły (PEMBRO i CHT)

<sup>^</sup> Na podstawie doniesienia konferencyjnego *Mok 2019a*, data odcięcia danych 4 września 2018 r.;

<sup>^^</sup> Na podstawie doniesienia konferencyjnego *Cho 2021*, data odcięcia danych 21 lutego 2020 r.;

<sup>^^^</sup> PFS zostało zdefiniowane jako czas od randomizacji do progresji choroby po rozpoczęciu nowej terapii przeciwnowotworowej;

<sup>\*\*</sup> W suplemencie do publikacji *Mok 2019* znajdują się omyłka, podano, że górna granica 95% CI wynosi 382%, zamiast 38%;

<sup>+</sup> Niemożliwe do oceny (NE, z ang. *Not evaluable*) obejmuje pacjentów, u których wykonano badania obrazowe po początkowej ocenie (z ang. *post-baseline*), natomiast wyniki tych badań nie dawały możliwości oceny odpowiedzi na leczenie;

<sup>++</sup> Brak oceny (NA, z ang. *No assessment*) obejmuje pacjentów, u których nie wykonano badań obrazowych po początkowej ocenie (z ang. *Post-baseline*).

## Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKCYJA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, projekt metodologiczny, wnioski, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[REDAKCYJA]	ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu
[REDAKCYJA]	przegląd systematyczny, opis wyszukiwania badań pierwotnych, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opracowanie badań wykluczonych z analizy, opis skuteczności badania IMpower110, ograniczenia, wnioski, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
[REDAKCYJA]	ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, porównanie pośrednie, ograniczenia, wnioski, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
[REDAKCYJA]	przegląd systematyczny, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opracowanie badań wykluczonych z analizy, opis metodyki badania IMpower110, dyskusja, ograniczenia, wnioski
[REDAKCYJA]	badania w toku, dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL, EMA, FDA, URPL
[REDAKCYJA]	badania w toku, dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL, EMA, FDA, URPL, charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania IMpower110 i KEYNOTE 042
[REDAKCYJA]	opis badań wtórnych, opis skrótowych wyników, przegląd systematyczny, opis bezpieczeństwa badania IMpower110, charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania KEYNOTE 024
[REDAKCYJA]	bieżące konsultacje statystyczne

## Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	26
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.....	27
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.....	27
Tabela 4. Kryteria PICOS.....	28
Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).....	34
Tabela 6. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie monoterapii ATEZO w 1. linii leczenia chorych z NDRP z wysoką ekspresją PD-L1.....	36
Tabela 7. Charakterystyka metodyki badania <i>IMpower110</i> .....	51
Tabela 8. Przepływ pacjentów w badaniu <i>IMpower110</i> .....	52
Tabela 9. Podsumowanie oceny jakości badania <i>IMpower110</i> według skali ROB2.....	54
Tabela 10. Kryteria selekcji pacjentów w badaniu <i>IMpower110</i> .....	56
Tabela 11. Charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentów badania <i>IMpower110</i> .....	62
Tabela 12. Charakterystyki kliniczne i demograficzne pacjentów badania <i>IMpower110</i> , wyróżnione na podstawie poszczególnych testów stosowanych do oceny ekspresji PD-L1.....	63
Tabela 13. Zestawienie kryteriów włączenia pacjentów do proponowanego programu lekowego z kryteriami włączenia do badania <i>IMpower110</i> (ocena wiarygodności zewnętrznej).....	67
Tabela 14. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniu <i>IMpower110</i> (publikacja <i>Herbst 2020</i> ).....	71
Tabela 15. Następna linia leczenia przeciwnowotworowego nieobjętego protokołem badania <i>IMpower110</i> ( <i>Jassem 2021</i> ).....	73
Tabela 16. Punkty końcowe oceniane w badaniu <i>IMpower110</i> .....	75
Tabela 17. Przeżycie całkowite (OS); chorzy z wysoką ekspresją PD-L1; ATEZO vs CHT; badanie <i>IMpower110</i> ( <i>Herbst 2020, Jassem 2021, EPAR 2021</i> ).....	77
Tabela 18. Przeżycie całkowite (OS) w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk; chorzy z wysoką ekspresją PD-L1 – analiza <i>interim</i> ; ATEZO vs CHT; badanie <i>IMpower110</i> ( <i>Herbst 2020, Jassem 2021</i> ).....	81
Tabela 19. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); chorzy z wysoką ekspresją PD-L1; ATEZO vs CHT; badanie <i>IMpower110</i> ( <i>Herbst 2020, Jassem 2021</i> ).....	86
Tabela 20. Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR); chorzy z wysoką ekspresją PD-L1 (TC $\geq$ 50% lub IC $\geq$ 10%; WT); ATEZO vs CHT; badanie <i>IMpower110</i> ( <i>Herbst 2020, Jassem 2021</i> ).....	88
Tabela 21. Czas trwania odpowiedzi (DOR); chorzy z wysoką ekspresją PD-L1; ATEZO vs CHT; badanie <i>IMpower110</i> ( <i>Herbst 2020, Jassem 2021</i> ).....	89



Tabela 22. Jakość życia – punkty końcowe oceniane przez pacjentów (PROs) – czas do potwierdzonego pogorszenia objawów raka płuc wg kwestionariusza EORTC QLQ-LC13; chorzy z wysoką ekspresją PD-L1; ATEZO vs CHT; badanie <i>IMpower110</i> (doniesienie konferencyjne <i>de Marinis 2020</i> , <i>EPAR 2021</i> , <i>clinicaltrials.gov</i> ).....	91
Tabela 23. Jakość życia – punkty końcowe oceniane przez pacjentów (PROs) – czas do potwierdzonego pogorszenia objawów raka płuc wg kwestionariusza SILC; chorzy z wysoką ekspresją PD-L1; ATEZO vs CHT; badanie <i>IMpower110</i> ( <i>EPAR 2021</i> , <i>clinicaltrials.gov</i> ).....	92
Tabela 24. Jakość życia – punkty końcowe oceniane przez pacjentów (PROs) – średnia zmiana wyniku nasilenia objawów raka płuca raportowanych przez pacjentów za pomocą kwestionariusza SILC, w stosunku do wartości początkowych; chorzy z wysoką ekspresją PD-L1; ATEZO vs CHT; badanie <i>IMpower110</i> ( <i>clinicaltrials.gov</i> ).....	93
Tabela 25. Ocena bezpieczeństwa – poszczególne kategorie zdarzeń niepożądanych (AEs); ATEZO vs CHT; badanie <i>IMpower110</i> ( <i>Herbst 2020</i> ). ....	95
Tabela 26. Ocena bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia niezależnie od stopnia nasilenia; ATEZO vs CHT; badanie <i>IMpower110</i> ( <i>Herbst 2020</i> ). ....	97
Tabela 27. Ocena bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia 3-4 stopnia; ATEZO vs CHT; badanie <i>IMpower110</i> ( <i>Herbst 2020</i> ).....	102
Tabela 28. Ocena bezpieczeństwa – zgony; ATEZO vs CHT; badanie <i>IMpower110</i> ( <i>Herbst 2020</i> ). ....	105
Tabela 29. Ocena bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (imAEs); ATEZO vs CHT; badanie <i>IMpower110</i> ( <i>Herbst 2020</i> ). ....	106
Tabela 30. Ocena bezpieczeństwa – imAEs wymagające stosowania glikokortykosteroidów; ATEZO vs CHT; badanie <i>IMpower110</i> ( <i>Herbst 2020</i> ). ....	108
Tabela 31. Ocena bezpieczeństwa – poszczególne kategorie zdarzeń niepożądanych (AEs); ATEZO vs CHT; badanie <i>IMpower110</i> ( <i>Jassem 2021</i> ).....	110
Tabela 32. Ocena bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia niezależnie od stopnia nasilenia; ATEZO vs CHT; badanie <i>IMpower110</i> ( <i>Jassem 2021</i> ). ....	112
Tabela 33. Ocena bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia 3-4 Stopnia nasilenia; ATEZO vs CHT; badanie <i>IMpower110</i> ( <i>Jassem 2021</i> ). ....	115
Tabela 34. Ocena bezpieczeństwa – zgony; ATEZO vs CHT; badanie <i>IMpower110</i> ( <i>Jassem 2021</i> ). ....	117
Tabela 35. Ocena bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (imAEs); ATEZO vs CHT; badanie <i>IMpower110</i> ( <i>Jassem 2021</i> ).....	118
Tabela 36. Ocena bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (imAEs) wymagające stosowania glikokortykosteroidów; ATEZO vs CHT; badanie <i>IMpower110</i> ( <i>Jassem 2021</i> ). ....	120
Tabela 37. Charakterystyka metodyki badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim atezolizumabu i pembrolizumabu. ....	123
Tabela 38. Najważniejsze informacje o przepływie chorych w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim ATEZO vs PEMBRO.....	124

Tabela 39. Podsumowanie oceny jakości badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim według skali ROB2. .....	125
Tabela 40. Zestawienie najważniejszych kryteriów warunkujących udział w badaniach włączonych do porównania pośredniego ATEZO vs PEMBRO ( <i>IMpower110</i> , <i>KEYNOTE 024</i> oraz <i>KEYNOTE 042</i> ). .....	129
Tabela 41. Charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentów z podgrupy z wysoką ekspresją PD-L1 w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim ( <i>IMpower110</i> , <i>KEYNOTE 024</i> , <i>KEYNOTE 042</i> ).....	134
Tabela 42. Zestawienie kryteriów włączenia pacjentów do proponowanego programu lekowego z kryteriami włączenia do badań włączonych do porównania pośredniego (ocena wiarygodności zewnętrznej). .....	140
Tabela 43. Możliwe do zastosowania schematy chemioterapii w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim atezolizumabu i pembrolizumabu; badania <i>IMpower110</i> , <i>KEYNOTE 024</i> oraz <i>KEYNOTE 042</i> . .....	145
Tabela 44. Zestawienie punktów końcowych w analizowanych badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim. ....	148
Tabela 45. Odsetek pacjentów otrzymujących immunoterapię po progresji choroby, lub przechodzących do grupy ocenianego leczenia w momencie progresji – badania <i>IMPower110</i> , <i>KEYNOTE 024</i> oraz <i>KEYNOTE 042</i> . .	149
Tabela 46. Zestawienie analiz wykonanych w ramach porównania pośredniego ATEZO vs PEMBRO. ....	152
Tabela 47. Porównanie pośrednie OS, chorzy z wysoką ekspresją PD-L1 według testu 22C3; ATEZO vs PEMBRO; wariant podstawowy analizy. ....	157
Tabela 48. Porównanie pośrednie OS, chorzy z wysoką ekspresją PD-L1 według testu 22C3; ATEZO vs PEMBRO; wariant analizy wrażliwości. ....	158
Tabela 49. Porównanie pośrednie OS, chorzy z wysoką ekspresją PD-L1 według testu SP142 w badaniu <i>IMpower110</i> ; ATEZO vs PEMBRO. ....	160
Tabela 50. Porównanie pośrednie OS, chorzy z wysoką ekspresją PD-L1 według testu SP142; ATEZO vs PEMBRO; wariant analizy wrażliwości. ....	162
Tabela 51. Porównanie pośrednie OS, chorzy z wysoką ekspresją PD-L1 według testu SP263 w badaniu <i>IMpower110</i> ; ATEZO vs PEMBRO. ....	163
Tabela 52. Porównanie pośrednie OS, chorzy z wysoką ekspresją PD-L1 według testu SP263; ATEZO vs PEMBRO; wariant analizy wrażliwości. ....	164
Tabela 53. Porównanie pośrednie PFS, chorzy z wysoką ekspresją PD-L1 według testu 22C3; ATEZO vs PEMBRO. .....	165
Tabela 54. Porównanie pośrednie PFS, chorzy z wysoką ekspresją PD-L1 według testu SP142; ATEZO vs PEMBRO. .....	167
Tabela 55. Porównanie pośrednie PFS, chorzy z wysoką ekspresją PD-L1 według testu SP263; ATEZO vs PEMBRO. .....	168
Tabela 56. Porównanie pośrednie ORR, chorzy z wysoką ekspresją PD-L1 według testu SP142; ATEZO vs PEMBRO. .....	169

Tabela 57. Porównanie pośrednie czasu do pogorszenia objawów choroby (TTD), chorzy z wysoką ekspresją PD-L1 według testu SP142; ATEZO vs PEMBRO. ....	171
Tabela 58. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa – TRAEs ogółem; ATEZO vs PEMBRO. ....	173
Tabela 59. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa – TRAEs w stopniu nasilenia $\geq 3$ ; ATEZO vs PEMBRO. ....	174
Tabela 60. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa – ciężkie ( <i>serious</i> ) TRAEs; ATEZO vs PEMBRO. ....	175
Tabela 61. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa – AEs prowadzące do przerwania leczenia; ATEZO vs PEMBRO. ....	177
Tabela 62. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa – AEs związane z układem odpornościowym ogółem; ATEZO vs PEMBRO. ....	178
Tabela 63. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa – AEs związane z układem odpornościowym w stopniu nasilenia $\geq 3$ ; ATEZO vs PEMBRO. ....	180
Tabela 64. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa – AEs związane z układem odpornościowym: zapalenie wątroby; ATEZO vs PEMBRO. ....	181
Tabela 65. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa – AEs związane z układem odpornościowym: niedoczynność tarczycy; ATEZO vs PEMBRO. ....	182
Tabela 66. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa – AEs związane z układem odpornościowym: nadczynność tarczycy; ATEZO vs PEMBRO. ....	184
Tabela 67. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa – AEs związane z układem odpornościowym: zapalenie płuc; ATEZO vs PEMBRO. ....	185
Tabela 68. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa – AEs związane z układem odpornościowym: reakcje związane z wlewem; ATEZO vs PEMBRO. ....	186
Tabela 69. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa – AEs związane z układem odpornościowym: zapalenie jelita grubego; ATEZO vs PEMBRO. ....	187
Tabela 70. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa – AEs związane z układem odpornościowym: wysypka/reakcje skórne; ATEZO vs PEMBRO. ....	188
Tabela 71. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa – AEs związane z układem odpornościowym w stopniu nasilenia $\geq 3$ : zapalenie wątroby; ATEZO vs PEMBRO. ....	190
Tabela 72. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa – AEs związane z układem odpornościowym w stopniu nasilenia $\geq 3$ : zapalenie płuc; ATEZO vs PEMBRO. ....	191
Tabela 73. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa – AEs związane z układem odpornościowym w stopniu nasilenia $\geq 3$ : zapalenie jelita grubego; ATEZO vs PEMBRO. ....	192
Tabela 74. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa – AEs związane z układem odpornościowym w stopniu nasilenia $\geq 3$ : wysypka/reakcje skórne; ATEZO vs PEMBRO. ....	193
Tabela 75. Podsumowanie działań niepożądanych występujących u pacjentów leczonych atezolizumabem, <i>ChPL Tecentriq 2021</i> . ....	196

Tabela 76. Badania w toku oceniające preparat Tecentriq® .....	210
Tabela 77. Szczegółowe wyniki oceny ROB2 badania <i>IMpower110</i> . .....	234
Tabela 78. Szczegółowe wyniki oceny ROB2 badania <i>KEYNOTE 024</i> . .....	239
Tabela 79. Szczegółowe wyniki oceny ROB2 badania <i>KEYNOTE 042</i> . .....	241
Tabela 80. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2. ....	244
Tabela 81. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2. ....	246
Tabela 82. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2. ....	246
Tabela 83. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2. ....	247
Tabela 84. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2. ....	247
Tabela 85. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2. ....	247
Tabela 86. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2. ....	248
Tabela 87. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad. ....	248
Tabela 88. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 ( <i>Shea 2017</i> ). ....	251
Tabela 89. Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w ocenie monoterapii ATEZO w 1. linii leczenia chorych z NDRP z wysoką ekspresją PD-L1. ....	257
Tabela 90. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed. ....	284
Tabela 91. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier. ....	284
Tabela 92. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane. ...	285
Tabela 93. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>IMpower110</i> . ....	286
Tabela 94. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>KEYNOTE 024</i> . ....	300
Tabela 95. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>KEYNOTE 042</i> . ....	307

## Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	49
Wykres 2. Podsumowanie oceny jakości badania <i>IMpower110</i> według skali ROB2. ....	55
Wykres 3. Przeżycie całkowite (OS) w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk; chorzy z wysoką ekspresją PD-L1 – analiza <i>interim</i> ; ATEZO vs CHT; badanie <i>IMpower110</i> . ....	84
Wykres 4. Przeżycie całkowite (OS) w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk; chorzy z wysoką ekspresją PD-L1 – analiza końcowa; ATEZO vs CHT; badanie <i>IMpower110</i> . ....	85
Wykres 5. Podsumowanie oceny jakości badania <i>IMpower110</i> według skali ROB2. ....	127
Wykres 6. Podsumowanie oceny jakości badania <i>KEYNOTE 024</i> według skali ROB2. ....	128
Wykres 7. Podsumowanie oceny jakości badania <i>KEYNOTE 042</i> według skali ROB2. ....	128
Wykres 8. Zestawienie liczebności populacji chorych z wysoką ekspresją PD-L1 według poszczególnych testów; badania <i>IMpower110</i> , <i>KEYNOTE 024</i> , <i>KEYNOTE 042</i> . ....	135
Wykres 9. Zestawienie charakterystyk wyjściowych pacjentów – mediana wieku; badania <i>IMpower110</i> , <i>KEYNOTE 024</i> , <i>KEYNOTE 042</i> . ....	136
Wykres 10. Zestawienie charakterystyk wyjściowych pacjentów – kategorie ECOG; badania <i>IMpower110</i> , <i>KEYNOTE 024</i> , <i>KEYNOTE 042</i> . ....	136
Wykres 11. Zestawienie charakterystyk wyjściowych pacjentów – status palenia; badania <i>IMpower110</i> , <i>KEYNOTE 024</i> , <i>KEYNOTE 042</i> . ....	137
Wykres 12. Zestawienie charakterystyk wyjściowych pacjentów – typ histologiczny guza w momencie diagnozy; badania <i>IMpower110</i> , <i>KEYNOTE 024</i> , <i>KEYNOTE 042</i> . ....	138
Wykres 13. Porównanie średnie OS, chorzy z wysoką ekspresją PD-L1 według testu 22C3; ATEZO vs PEMBRO; wariant podstawowy analizy. ....	158
Wykres 14. Porównanie średnie OS, chorzy z wysoką ekspresją PD-L1 według testu 22C3; ATEZO vs PEMBRO; wariant analizy wrażliwości. ....	159
Wykres 15. Porównanie średnie OS, chorzy z wysoką ekspresją PD-L1 według testu SP142 w badaniu <i>IMpower110</i> ; ATEZO vs PEMBRO. ....	161
Wykres 16. Porównanie średnie OS, chorzy z wysoką ekspresją PD-L1 według testu SP142; ATEZO vs PEMBRO; wariant analizy wrażliwości. ....	162
Wykres 17. Porównanie średnie OS, chorzy z wysoką ekspresją PD-L1 według testu SP263 w badaniu <i>IMpower110</i> ; ATEZO vs PEMBRO. ....	164
Wykres 18. Porównanie średnie OS, chorzy z wysoką ekspresją PD-L1 według testu SP263 w badaniu <i>IMpower110</i> ; ATEZO vs PEMBRO; wariant analizy wrażliwości. ....	165
Wykres 19. Porównanie średnie PFS, chorzy z wysoką ekspresją PD-L1 według testu 22C3; ATEZO vs PEMBRO. ....	166

Wykres 20. Porównanie pośrednie PFS, chorzy z wysoką ekspresją PD-L1 według testu SP142; ATEZO vs PEMBRO. ....	168
Wykres 21. Porównanie pośrednie PFS, chorzy z wysoką ekspresją PD-L1 według testu SP263; ATEZO vs PEMBRO. ....	169
Wykres 22. Porównanie pośrednie ORR, chorzy z wysoką ekspresją PD-L1 według testu SP142; ATEZO vs PEMBRO. ....	170
Wykres 23. Porównanie pośrednie czasu do pogorszenia objawów choroby (TTD), chorzy z wysoką ekspresją PD-L1 według testu SP142; ATEZO vs PEMBRO. ....	172
Wykres 24. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa – TRAEs ogółem; ATEZO vs PEMBRO. ....	174
Wykres 25. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa – TRAEs w stopniu nasilenia $\geq 3$ ; ATEZO vs PEMBRO. ....	175
Wykres 26. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa – TRAEs w stopniu nasilenia $\geq 3$ ; ATEZO vs PEMBRO. ....	176
Wykres 27. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa – AEs prowadzące do przerwania leczenia; ATEZO vs PEMBRO. ....	178
Wykres 28. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa – AEs związane z układem odpornościowym ogółem; ATEZO vs PEMBRO. ....	179
Wykres 29. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa – AEs związane z układem odpornościowym w stopniu nasilenia $\geq 3$ ; ATEZO vs PEMBRO. ....	181
Wykres 30. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa – AEs związane z układem odpornościowym: zapalenie wątroby; ATEZO vs PEMBRO. ....	182
Wykres 31. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa – AEs związane z układem odpornościowym: niedoczynność tarczycy; ATEZO vs PEMBRO. ....	183
Wykres 32. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa – AEs związane z układem odpornościowym: nadczynność tarczycy; ATEZO vs PEMBRO. ....	184
Wykres 33. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa – AEs związane z układem odpornościowym: zapalenie płuc; ATEZO vs PEMBRO. ....	186
Wykres 34. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa – AEs związane z układem odpornościowym: reakcje związane z wlewem; ATEZO vs PEMBRO. ....	187
Wykres 35. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa – AEs związane z układem odpornościowym: zapalenie jelita grubego; ATEZO vs PEMBRO. ....	188
Wykres 36. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa – AEs związane z układem odpornościowym: wysypka/reakcje skórne; ATEZO vs PEMBRO. ....	189
Wykres 37. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa – AEs związane z układem odpornościowym: zapalenie wątroby; ATEZO vs PEMBRO. ....	191
Wykres 38. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa – AEs związane z układem odpornościowym w stopniu nasilenia $\geq 3$ : zapalenie płuc; ATEZO vs PEMBRO. ....	192

---

Wykres 39. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa – AEs związane z układem odpornościowym w stopniu nasilenia $\geq 3$ : zapalenie jelita grubego; ATEZO vs PEMBRO. ....	193
Wykres 40. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa – AEs związane z układem odpornościowym w stopniu nasilenia $\geq 3$ : wysypka/reakcje skórne; ATEZO vs PEMBRO. ....	194

## Piśmiennictwo

- Al-Showbaki 2021** Al-Showbaki L, Nadler MB, Desnoyers A, Almugbel FA, Cescon DW, Amir E. Network Meta-analysis Comparing Efficacy, Safety and Tolerability of Anti-PD-1/PD-L1 Antibodies in Solid Cancers. *J Cancer* 2021; 12(14):4372-4378
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.  
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/>
- APD Tecentriq 2021** ██████████ Analiza Problemu Decyzyjnego. TECENTRIQ® (atezolizumab). w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Kraków 2021.
- AWA Tagrisso 2021** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34). Analiza weryfikacyjna. Dostępne online pod adresem: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/040/AWA/40\\_AWA\\_OT.4231.6.2021\\_Tagrisso\\_BIP\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/040/AWA/40_AWA_OT.4231.6.2021_Tagrisso_BIP_REOPTR.pdf). Data ostatniego dostępu: 13.09.2021 r.
- 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 2017** Brahmer JR, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csozsi T, Fulop A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, et al. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE 024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet oncology* 2017; (no pagination)
- Brahmer 2017a** Brahmer J, Rodriguez-Abreu D, Robinson A, Hui R, Csozsi T, Fulop A, et al. Updated Analysis of Keynote-024: Pembrolizumab vs Platinum-Based Chemotherapy for Advanced NSCLC With PD-L1 TPS ≥50%. *J Thorac Oncol* (2017) 12(11 Suppl 2):S1793–S94
- Brahmer 2020** Brahmer J, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csöszsi T, Fülöp A, et al. KEYNOTE 024 5-Year OS Update: First-Line (1L) Pembrolizumab (Pembro) vs Platinum-Based Chemotherapy (Chemo) in Patients (Pts) With Metastatic NSCLC and PD-L1 Tumour Proportion Score (TPS) ≥50%. *Ann Oncol* (2020) 31(Suppl 4):S1142–1215
- 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.
- Cho 2021** Cho BC, Wu Y, Kudaba I, et al. KEYNOTE 042 3-Year Survival Update: 1L Pembrolizumab vs Platinum-Based Chemotherapy for PD-L1+ Locally Advanced/Metastatic NSCLC. FP13 IMMUNOTHERAPY (PHASE II/III TRIALS), volume 16, ISSUE 3, supplement, S225-S226, march 01, 2021  
DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.01.143>
- ChPL Keytruda 2021** Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda. Dostępne online pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf). Data ostatniego dostępu: 01.09.2021 r.
- ChPL Tecentriq 2021** Charakterystyka Produktu Leczniczego Tecentriq® z dnia 21 października 2021 r. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product->



- information/tecentriq-epar-product-information\_pl.pdf. Data ostatniego dostępu: 10.11.2021 r.
- 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.
- de Marinis 2020** de Marinis F, Giaccone G, Herbst RS, et al. Patient-reported outcomes (PROs) in the randomized, phase III IMpower110 study of atezolizumab (atezo) vs chemotherapy in 1L metastatic NSCLC. *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 9594)  
DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.9594
- Edwards 2009** Edwards SJ, Clarke MJ, Wordsworth S, Borrill J. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract.* 2009;63(6):841-54
- EMA 2021** 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: 10.11.2021 r.
- EMA 2021a** Tecentriq (atezolizumab): Risk of Severe Cutaneous Adverse Reactions (SCARs)  
Dostęp on-line pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-tecentriq-atezolizumab-risk-severe-cutaneous\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-tecentriq-atezolizumab-risk-severe-cutaneous_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 10.11.2021 r.
- EPAR 2021** European Medicines Agency. CHMP extension of indication variation assessment report. Invented name: Tecentriq®. EMA/275323/2021. 25 March 2021. Dostępne online pod adresem:  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-ii-0033-epar-assessment-report-variation\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-ii-0033-epar-assessment-report-variation_en-0.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 23.09.2021 r.
- EudraVigilance 2021** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków. Dostęp on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/pl/search.html#>  
Data ostatniego dostępu: 10.11.2021 r.
- FDA 2021** Highlights Of Prescribing Information Tecentriq  
Dostęp on-line pod adresem: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/761034Orig1s042lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761034Orig1s042lbl.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 10.11.2021 r.
- FDA 2021a** FDA Adverse Events Reporting System (FEARS) 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: 10.11.2021 r.
- 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.
- He 2021** He M, Zheng T, Zhang X, Peng Y, Jiang X, Huang Y, Tan B, Yang Z. First-line treatment options for advanced non-small cell lung cancer patients with PD-L1  $\geq$  50%: a systematic review and network meta-analysis. *Cancer Immunology, Immunotherapy* 2021

- Herbst 2016** Herbst RS, De Marinis F, Jassem J, et al. PS01. 56: IMpower110: Phase III Trial Comparing 1L Atezolizumab with Chemotherapy in PD-L1–Selected Chemotherapy-Naive NSCLC Patients: Topic: Medical Oncology. *Journal of Thoracic Oncology* 2016;11(11):S304-S05
- Herbst 2020** Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH, Morise M, Felip E, Andric Z, Geater S, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *New England journal of medicine* 2020; 383(14):1328-1339
- Herbst 2020a** Herbst R, Marinis FD, Giaccone G, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios C, et al. O81 Impower110: Interim Overall Survival (OS) Analysis of a Phase III Study of Atezolizumab (ATEZO) Monotherapy vs Platinum-Based Chemotherapy (CHEMO) as First-Line (1L) Treatment in PD-L1–selected Nscl. *J ImmunoTher Cancer* (2020) 8:A1–A. doi: 10.1136/LBA2019.1
- Herbst 2021** Herbst R, Jassem J, Abogunrin S, James D, McCool R, Belleli R, Giaccone G, De Marinis F. A Network Meta-Analysis of Cancer Immunotherapies Versus Chemotherapy for First-Line Treatment of Patients With Non-Small Cell Lung Cancer and High Programmed Death-Ligand 1 Expression. *Front Oncol* 2021; 11
- Higgins 2020** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.1 (updated September 2020). Cochrane, 2020. Available from [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).
- Huang 2019** Huang M, Pietanza MC, Samkari A, Pellissier J, Burke T, Chandwani S, Kong F, Pickard AS. Q-TWiST Analysis to Assess Benefit-Risk of Pembrolizumab in Patients with PD-L1-Positive Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. *Pharmacoeconomics* 2019; 37(1):105-116
- IARC 2020** Estimated number of deaths in 2020, worldwide, both sexes, all ages. Dostępne online pod adresem: [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode\\_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&group\\_cancer=1&include\\_nmsc=1&include\\_nmsc\\_other=1](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1). Data ostatniego dostępu: 13.09.2021 r.
- 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 2020** Jassem J. G. Nowotwory płuca i opłucnej. W: *Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków*; 2020: 813-825.
- Jassem 2021** Jassem J, de Marinis F, Giaccone G, Vergnenegre A, Barrios CH, Morise M, Felip E, Oprean C, Kim YC, Andric Z, Mocchi S, Enquist I, Komatsubara K, McClelland M, Kuriki H, Villalobos M, Phan S, Spigel DR, Herbst RS. Updated Overall Survival Analysis From IMpower110: Atezolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy in Treatment-Naive Programmed Death-Ligand 1-Selected NSCLC. *J Thorac Oncol* 2021
- KRN 2021** Krajowy Rejestr Nowotworów. Dostępne online pod adresem: <http://onkologia.org.pl/raporty/>. Data ostatniego dostępu: 02.09.2021 r.
- Krzakowski 2021** Krzakowski M, Jassem K, Antczak A et al. Thoracic neoplasms. *Oncol Clin Pract*. DOI: 10.5603/OCP.2021.0022
- Leppert 2010** Leppert W. Jakość życia chorych na zaawansowanego raka płuca objętych opieką paliatywną stacjonarną i domową. *Medycyna Paliatywna* 2010; 1: 25-34.

- Li 2021** Li D-N, Lu W-Q, Yang B-W, Zhang L-Y, Jin B, Wang S, Che X-F, Li C, Liu Y-P, Qu X-J. Atezolizumab Monotherapy or Plus Chemotherapy in First-Line Treatment for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients: A Meta-Analysis. *Front Immunol* 2021; 12
- Liang 2020** Liang H, Lin G, Wang W, Huang J, Yang Y, Lan Y, Wang R, Cui F, Hao Z, Deng H, Zhao S, Cheng B, Xiong S, Li J, Li C, Liu J, He J, Liang W. Feasibility and safety of PD-1/L1 inhibitors for non-small cell lung cancer in front-line treatment: a Bayesian network meta-analysis. *Transl Lung Cancer Res* 2020; 9(2):188-203
- 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.
- Majem 2021** Majem M, Cobo M, Isla D, Marquez-Medina D, Rodriguez-Abreu D, Casal-Rubio J, Bueno TM, Bernabé-Caro R, Parente DP, Ruiz-Gracia P, Arroyo MM, Paz-Ares L. PD-(L)1 Inhibitors as Monotherapy for the First-Line Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer Patients with High PD-L1 Expression: A Network Meta-Analysis. *J Clin Med* 2021; 10(7)
- 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 2019** Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, Castro G Jr, Srimuninimit V, Laktionov KK, Bondarenko I, Kubota K, Lubiniecki GM, Zhang J, Kush D, Lopes G. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE 042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 393(10183):1819-1830
- Mok 2019a** Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. Final analysis of the phase III KEYNOTE 042 study: Pembrolizumab (Pembro) versus platinum-based chemotherapy (Chemo) as first-line therapy for patients (Pts) with PD-L1–positive locally advanced/metastatic NSCLC. *Annals of Oncology* 30 (Supplement 2): ii38–ii68, 2019, abs 1020  
DOI:10.1093/annonc/mdz063
- Morrissey 2019** Morrissey KM, Marchand M, Patel H, Zhang R, Wu B, Phyllis Chan H, Mecke A, Girish S, Jin JY, Winter HR, Bruno R. Alternative dosing regimens for atezolizumab: an example of model-informed drug development in the postmarketing setting. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2019;84(6):1257-1267. doi:10.1007/s00280-019-03954-8
- MZ 08/01/2021** ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- NICE 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.
- Peng 2021** Peng TR, Lin HH, Tsai FP, Wu TW. Immune checkpoint inhibitors for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Thorac Cancer* 2021; 12(21):2873-2885

- PKPO 2021** Rak płuca -2021. Leczenie farmakologiczne. Dostępne online pod adresem: <https://immuno-onkologia.pl/wp-content/uploads/2021/06/rak-pluca-2021-Raport.pdf>. Data ostatniego dostępu: 01.09.2021 r.
- PRAC 2021** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 05-08 July 2021. EMA/PRAC/379709/2021.  
Dostęp on-line pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-05-08-july-2021\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-05-08-july-2021_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 10.11.2021 r.
- PRAC 2021a** PRAC recommendations on signals Adopted at the 5-8 July 2021 PRAC meeting. EMA/PRAC/380226/2021 Corr2  
Dostępne on-line pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-5-8-july-2021-prac-meeting\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-5-8-july-2021-prac-meeting_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 10.11.2021 r.
- Reck 2016** Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csoszi T, Fulop A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 2016; 375(19):1823-1833
- Reck 2019** Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csoszi T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, et al. Updated Analysis of KEYNOTE 024: pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *Journal of clinical oncology* 2019; 37(7):537-546
- Reck 2021** Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csoszi T, Fulop A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score  $\geq$  50. *Journal of clinical oncology* 2021:JCO2100174-
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.  
Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>
- Sheng 2021** Sheng L, Gao J, Xu Q, Zhang X, Huang M, Dai X, Li S, Liu L. Selection of optimal first-line immuno-related therapy based on specific pathological characteristics for patients with advanced driver-gene wild-type non-small cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Ther Adv Med Oncol* 2021; 13
- Spigel 2019** Spigel D, De Marinis F, Giaccone G, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios C, et al. IM-power110: Interim Overall Survival (OS) Analysis of a Phase III Study of Atezolizumab (Atezo) vs Platinum-Based Chemotherapy (Chemo) as FirstLine (1L) Treatment (Tx) in PD-L1–Selected Nscl. *Ann Oncol* (2019) 30 (Suppl 5):v915. doi: 10.1093/annonc/mdz293
- Sterne 2019** Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.

- Teng 2021** Teng MM, Chen SY, Yang B, Wang Y, Han RY, An MN, Dong YL, You HS. Determining the optimal PD-1/PD-L1 inhibitors for the first-line treatment of non-small-cell lung cancer with high-level PD-L1 expression in China. *Cancer Med* 2021
- Travis 2015** Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, Chirieac LR, Dacic S, Duhig E, Flieder DB, Geisinger K, Hirsch FR, Ishikawa Y, Kerr KM, Noguchi M, Pelosi G, Powell CA, Tsao MS, Wistuba I; WHO Panel. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol.* 2015 Sep;10(9):1243-1260.
- URPL 2021** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostęp on-line pod adresem: <http://urpl.gov.pl/pl/search/node/Tecentriq>  
Data ostatniego dostępu: 10.11.2021 r.
- URPL 2021a** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostęp on-line pod adresem: <http://urpl.gov.pl/sites/default/files/Komunikat%20Tecentriq.pdf>  
Data ostatniego dostępu: 10.11.2021 r.
- VigiAccess 2021** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring.  
Dostęp on-line pod adresem: <http://www.vigiaccess.org/>  
Data ostatniego dostępu: 10.11.2021 r.
- Wang 2021** Wang DD, Shaver LG, Shi FY, Wei JJ, Qin TZ, Wang SZ, Kong YJ. Comparative efficacy and safety of PD-1/PD-L1 immunotherapies for non-small cell lung cancer: a network meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021; 25(7):2866-2884
- 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](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp).