

Analiza Kliniczna

TECENTRIQ[®] (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, w których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Wykonawca

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

Autorzy

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

Konflikt interesów

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

[Redacted]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 11 października 2022 r.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

5.4.2.1	Przeżycie całkowite – analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowej charakterystyki populacji	63
5.4.2.1.1	OS u pacjentów w stadium II-IIIa, których guzy wykazały ekspresję PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek nowotworowych – populacja rejestracyjna USA	63
5.4.3	Przeżycie wolne od choroby (DFS)	67
5.4.3.1	DFS – analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowej charakterystyki populacji	71
5.4.3.1.1	DFS u pacjentów w stadium II-IIIa, których guzy wykazały ekspresję PD-L1 na $\geq 50\%$ komórek nowotworowych, z wykluczeniem mutacji/rearanżacji w genach <i>EGFR/ALK</i> – populacja refundacyjna i rejestracyjna UE	72
5.4.3.1.2	DFS u pacjentów w stadium II-IIIa, których guzy wykazały ekspresję PD-L1 na $\geq 50\%$ komórek nowotworowych.....	75
5.4.3.1.3	DFS u pacjentów w stadium II-IIIa, których guzy wykazały ekspresję PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek nowotworowych – populacja rejestracyjna USA	78
5.4.3.1.4	DFS u pacjentów w stadium II-IIIa – wysokie ryzyko nawrotu	82
5.4.3.1.5	DFS u pacjentów w populacji ITT	86
5.4.4	Lokalizacja nawrotu i leczenie po nawrocie	88
5.5	Bezpieczeństwo	94
5.5.1	Populacja ITT	94
5.5.1.1	Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych.....	94
5.5.1.2	Poszczególne zdarzenia niepożądane bez względu na stopień nasilenia i o nasileniu 3-4 stopnia	97
5.5.1.3	Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym.....	100
5.5.1.4	Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym, wymagające leczenia kortykosteroidami systemowymi	106
5.5.1.5	Ocena bezpieczeństwa w dłuższym okresie obserwacji	115
5.5.2	Populacja chorych w stadium II-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ TC	117
6	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.....	120
7	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA	131
8	Badania w toku.....	134
9	Wyniki	135
10	Dyskusja	142

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

11	Ograniczenia	147
12	Wnioski końcowe	152
13	Załączniki.....	153
13.1	Opis skal wykorzystanych w raporcie	153
13.1.1	Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)	153
13.1.2	Skala Jadad.....	158
13.1.3	Skala NICE	158
13.1.4	Skala NOS.....	159
13.1.5	Skala AMSTAR 2	161
13.2	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa	169
13.3	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń 169	
13.4	Przeglądy systematyczne włączone do raportu.....	170
13.5	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	170
13.6	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend.....	171
13.7	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu	172
	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	185
	Spis Tabel.....	186
	Spis Wykresów.....	189
	Piśmiennictwo	191

Wykaz skrótów

ADA	Przeciwciała przeciwko lekowi (z ang. <i>AntiDrug Antibodies</i>)
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa, AlAT, ALAT, AlAT (z ang. <i>Alanine Transaminase</i>)
ANC	Bezwzględna liczba neutrofilii (z ang. <i>Absolute Neutrophil Count</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
aPTT	Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (z ang. <i>Activated Partial Tromboplastine Time</i>)
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (z ang. <i>Aspartate Transaminase, Aspartate Aminotransferase</i>)
ATEZO	Atezolizumab
AWA	Analiza weryfikacyjna agencji
bd.	Brak danych
BSC	Najlepsza opieka medyczna (z ang. <i>Best Supportive Care</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHT	Chemioterapia
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
DFS	Okres wolny od wznowy choroby (z ang. <i>Disease-Free Interval</i>)
DNA	Kwas deoksyrybonukleinowy (z ang. <i>Deoxyribonucleic Acid</i>)
DRP	Drobnokomórkowy rak płuca
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
EC	Komisja etyczna (z ang. <i>Ethics Committees</i>).
ECOG	Skala oceny ogólnego stanu zdrowia chorych z nowotworem (z ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EGFR	Receptor naskórkowego czynnika wzrostu (z ang. <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FAERS	System Raportowania Zdarzeń Niepożądanych FDA (z ang. <i>Adverse Event Reporting System</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
FFPE	Próbka utrwalona w formalinie i zatopionej w parafinie (z ang. <i>Formalin-Fixed Paraffin-Embedded</i>)
GCP	Dobra praktyka kliniczna (z ang. <i>Good Clinical Practice</i>)
GGN	Górna granica normy
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (ang. <i>Hepatitis B Virus</i>)
HCC	Rak wątrobowokomórkowy (z ang. <i>Hepatocellular Carcinoma</i>)
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (z ang. <i>Hepatitis C Virus</i>)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
IBD	Nieswoiste zapalenie jelit (z ang. <i>Inflammatory Bowel Disease</i>)
IC	Komórki odpornościowe naciekające guz (z ang. <i>Tumour-Infiltrating Immune Cells</i>)
iDCC	Zewnętrzny niezależny Ośrodek Koordynujący Dane (z ang. <i>independent Data Coordinating Center</i>)
iDMC	Niezależny Komitet Monitorowania Danych (ang. <i>independent Data Monitoring Committee</i>)
IHC	Metoda immunohistochemiczna (z ang. <i>Immunohistochemistry</i>)
INR	Międzynarodowy współczynnik znormalizowany; standaryzowany współczynnik czasu protrombinowego umożliwiający porównywalność wyników niezależnie od użytych odczynników (z ang. <i>International Normalized Ratio</i>)
IQR	Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (z ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
IRB	Komisja rewizyjna (z ang. <i>Institutional Review Boards</i>)
IRT	Interaktywna technologia internetowa (z ang. <i>Interactive Response Technology</i>)
IS	Istotne statystycznie
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Modified Intention To Treat</i>)
MRI	Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (z ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NA	Nieemożliwe do oceny (z ang. <i>Not Assessable, Not Evaluable</i>)
ND	Nie dotyczy
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIH	Narodowe Instytuty Zdrowia (z ang. <i>National Institutes of Health</i>)
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Treat</i>)
NO	Nie osiągnięto
NS	Nieistotne statystycznie
NSCLC	Niedrobnokomórkowy rak płuca (z ang. <i>Non-Small-Cell Lung Carcinoma</i>)
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i>)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
p.p.	Punkt procentowy

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

PBO	Placebo
PCR	Reakcja łańcuchowa polimerazy (z ang. <i>Polymerase Chain Reaction</i>)
PD	Progresja choroby (z ang. <i>Progressive Disease</i>)
per	Percentyl
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (z ang. <i>Progression-Free Survival</i>)
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PK	Farmakokinetyka
PL	Program lekowy
PRAC	Europejska komisja odpowiedzialna za ocenę ryzyka związanego z lekami dopuszczonymi do obrotu (z ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>)
PS	Przegląd systematyczny
PTT	Czas częściowej tromboplastyny (z ang. <i>Partial Thromboplastin Time</i>)
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RB	Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i>)
RCHT	Radiochemioterapia
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</i>)
RNA	Kwas rybonukleinowy (z ang. <i>Ribonucleic Acid</i>)
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
RT	Radykalna radioterapia
RTG	Badanie obrazowe radiologiczne
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SCAR	Ciężkie niepożądane reakcje skórne (z ang. <i>Severe Cutaneous Adverse Reactions</i>),
SD	Odchylenie standardowe (z and. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
SJS	Zespół Stevensa-Johnsona (z ang. <i>Stevens Johnson syndrome</i>)
TC	Komórki guza (z ang. <i>Tumour Cells</i>)
TEAEs	Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i>)
TEN	Toksyczna nekroliza naskórka (z ang. <i>toxic epidermal necrolysis</i>)
TKI	Inhibitor kinazy tyrozynowej (z ang. <i>Tyrosine Kinase Inhibitor</i>)
TNM	Klasyfikacja określenia stopnia zaawansowania nowotworów złośliwych, której nazwa pochodzi od pierwszych liter słów angielskich: <i>tumour</i> – guz (pierwotny), <i>node</i> – węzeł (chłonny), <i>metastasis</i> – przerzut (odległy)
TRAEs	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i>)
TSH	Tyreotropina, hormon tyreotropowy (z ang. <i>Thyroid-Stimulating Hormone</i>)

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

UE	Unia Europejska
UK	Wielka Brytania (z ang. <i>United Kingdom</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
UT	Pacjenci nieleczeni (z ang. <i>UnTreated</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
WMD	Średnia ważona różnica (z ang. <i>Weighted Mean Difference</i>)

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Streszczenie

Cel

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Tecentriq® (atezolizumab) w monoterapii jako leczenia uzupełniającego po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza (ang. *tumour cells*, TC) oraz u których nie wykryto mutacji *EGFR* ani rearanżacji *ALK*, w ramach programu lekowego.

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, Rozporządzenie Ministra Zdrowia 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 6.3.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeглядów systematycznych i meta-analiz) dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa atezolizumabu (ATEZO) u dorosłych chorych na NDRP po całkowitej resekcji guza pierwotnego i chemioterapii opartej na związkach platyny.

Do analizy skuteczności klinicznej terapii produktu leczniczego Tecentriq® (atezolizumab) włączano badania kliniczne według schematu PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):**
 - wiek powyżej 18 r.ż.
 - niedrobnokomórkowy raka płuca we wczesnym stadium;
 - wysokie ryzyko nawrotu (zaawansowanie wg klasyfikacji TNM v.8: pT3-pT4 z cechą pN0 lub pT1-pT4 z cechą pN1 lub pN2);
 - wcześniejsza radykalna resekcja guza płuca i limfadenektomia węzłów chłonnych śródpiersia;
 - przebyta chemioterapia uzupełniająca oparta na pochodnych platyny, w okresie do 8 tygodni przed zakwalifikowaniem do leczenia;
 - odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ w materiale pooperacyjnym potwierdzony zwalidowanym testem;
 - nieobecność mutacji aktywujących w genie *EGFR* oraz rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1*;
 - dobry stan sprawności (0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG).
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*): atezolizumab (ATEZO) w monoterapii** w leczeniu uzupełniającym w dawkowaniu zgodnym z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

- **Komparatory (C, z ang. Comparison):** uważna obserwacja (brak zastosowania aktywnego leczenia przeciwnowotworowego) i najlepsza opieka medyczna (BSC) +/- placebo (PBO).
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. Outcome):**
 - przeżycie całkowite (OS – *overall survival*)
 - przeżycie wolne od choroby (DFS – *disease-free survival*)
 - wyniki zorientowane na pacjenta (PROs – *patient-reported outcomes*): jakość życia, objawy związane z chorobą
 - bezpieczeństwo.
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. Study):** badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz 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 wyszukiwania opracowań wtórnych nie odnaleziono publikacji spełniającej kryteria włączenia. Jedną z ocenianych publikacji stanowił przegląd systematyczny *Szeto 2021*, zawierający informacje o zakończonych lub trwających badaniach klinicznych obejmujących adjuwantową i neoadjuwantową immunoterapię, jednak bez prezentacji wyników znalezionych badań. Należy jednak zaznaczyć, że w tym opracowaniu jedynym znalezionym badaniem spełniającym kryteria włączenia do niniejszego raportu było badanie *IMpower010*, co potwierdza trafność zastosowanej w raporcie strategii wyszukiwania.

Atezolizumab + BSC vs BSC – badanie RCT *IMpower010*

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono jedno wielośrodkowe badanie III fazy z randomizacją, bez zaślepienia *IMpower010*, którego głównym było porównanie terapii atezolizumabem (ATEZO) u dorosłych chorych na NDRP po całkowitej resekcji guza pierwotnego w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM (o wysokim ryzyku nawrotu) wykazującego ekspresję PD-L1 na 1% lub więcej komórek guza (ocena testem IHC SP263) i chemioterapii opartej na związkach platyny w odniesieniu do najlepszej opieki medycznej (BSC).

Populacja włączona do badania była szersza niż populacja głównej oceny badania oraz docelowa raportu pod względem zaawansowania klinicznego, ponadto włączano pacjentów bez względu na obecność ekspresji PD-L1 na komórkach guza (choć wymagano przeprowadzenia takiej oceny) oraz bez względu na obecność mutacji/rearanżacji w genach *EGFR/ALK* (wyróżniono natomiast wyniki w podgrupie bez

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

obecnych mutacji). Pozwoliło to na analizę wyników w różnych populacjach (było to przewidziane protokołem i w związku z tym ocenę statystyczną przeprowadzono hierarchicznie), wśród których można wyróżnić:

- populacja ITT (stadium IB-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM) – włączono i poddano randomizacji 1005 pacjentów – 507 do grupy ATEZO i 498 w grupie BSC;
- populacja o wysokim ryzyku nawrotu (stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM) – łącznie 882 pacjentów (442 w grupie ATEZO i 440 w grupie BSC);
- populacja o wysokim ryzyku nawrotu (stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM), u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 1\%$ na komórkach guza (test SP263) – łącznie 476 pacjentów (248 w grupie ATEZO i 228 w grupie BSC) – populacja rejestracyjna na terenie Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej oraz w Meksyku, Chinach i Japonii;
- populacja o wysokim ryzyku nawrotu (stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM), u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza (test SP263) – łącznie 229 pacjentów (115 w grupie ATEZO i 114 w grupie BSC);
- populacja o wysokim ryzyku nawrotu (stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM), u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza (test SP263), z wykluczeniem obecności mutacji *EGFR* lub rearanżacji *ALK* – łącznie 209 pacjentów (106 w grupie ATEZO i 103 w grupie BSC) - populacja rejestracyjna na terenie UE, Szwajcarii, Kanady i Wielkiej Brytanii oraz populacja refundacyjna.

Analiza głównego punktu końcowego (przeżycie wolne od choroby, DFS) zgodnie z protokołem była wykonywana hierarchicznie, najpierw

w populacji pacjentów w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM z ekspresją PD-L1 na $\geq 1\%$ komórkach guza (o wysokim ryzyku nawrotu, odpowiadającej populacji rejestracyjnej FDA), a następnie wykonywano dalsze obliczenia w wyróżnionych populacjach: stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM (bez względu na ekspresję PD-L1), a następnie w populacji ITT. W kolejnym kroku wykonywano ocenę przeżycia całkowitego (OS) w populacji ITT. Ocenę bezpieczeństwa zaplanowano w populacji ITT wśród pacjentów, którzy otrzymali jedną dawkę leku. Analiza w populacji refundacyjnej stanowiła kluczowy dodatkowy punkt końcowy.

Badanie *IMpower010* składało się z dwóch faz, rekrutacji i fazy z randomizacją. W fazie rekrutacji pacjenci, którzy przebyli całkowitą resekcją NSCLC byli poddawani screeningowi i jeżeli spełniali kryteria jeden z 4 schematów chemioterapii uzupełniającej opartej na związkach platyny, w zależności od wyboru lekarza (cisplatyna z winorelbina, docetakselem, gemcytabiną lub pemetreksedem). Faza z randomizacją rozpoczęła w okresie 3 do 8 tygodni po ostatniej dawce chemioterapii uzupełniającej (obejmującej 1 do 4 cykli), u chorych bez nawrotu, jeżeli nadal spełniali kryteria włączenia.

Chorzy z grupy BSC nie mogli zmienić interwencji na atezolizumab (*crossover* był zabroniony). Dawkowanie atezolizumabu było ustalone (1200 mg dożylnie co 3 tygodnie), a zmiana dawki nie była możliwa; w przypadku wystąpienia AEs możliwe było czasowe wstrzymanie podawania leku.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie całkowite (OS). Pierwszą zaplanowaną analizę *interim* OS przeprowadzono, gdy wyniki analizy DFS były istotne statystycznie we

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

wszystkich trzech analizowanych populacjach, w okresie obserwacji o medianie 45,3 miesiąca (odcięcie danych 18 kwietnia 2022 r.), odnotowano wtedy 251 (25%) zdarzeń w populacji ITT, dane OS nadal były niedojrzałe, mediany OS nie zostały osiągnięte w żadnej z podgrup i prowadzona jest dalsza obserwacja (*Wakelee 2022*).

W populacji refundacyjnej i rejestracyjnej UE, czyli u chorych w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM, z ekspresją PD-L1 na $\geq 50\%$ TC, z wykluczeniem mutacji/rearanżacji EGFR/ALK odnotowano najkorzystniejsze wyniki, atezolizumab istotnie statystycznie, o blisko 60% zmniejszał ryzyko zgonu w danym czasie w porównaniu do BSC: **HR = 0,42 (95% CI: 0,23; 0,78)**. Trzyletnie OS w grupie ATEZO wyniosło 89,1% w porównaniu do 77,5% w grupie BSC, a 5-letnie OS wyniosło odpowiednio 84,8% vs 67,5%.

Spójne i znamienne statystycznie wyniki stwierdzono także w populacjach:

- Chorzy w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM, z ekspresją PD-L1 na $\geq 50\%$ TC: **HR = 0,43 (95% CI: 0,24; 0,78)**;
- Chorzy w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM, z ekspresją PD-L1 na $\geq 1\%$ TC, z wykluczeniem mutacji/rearanżacji EGFR/ALK: **HR = 0,67 (95% CI: 0,45; 0,98)**. Trzyletnie OS w grupie ATEZO również było wyższe niż w grupie BSC (82,1% vs 78,9%), podobnie jak 5-letnie: odpowiednio 76,8% vs 67,5%.

W pozostałych analizowanych populacjach odnotowano także wydłużenie przeżycia całkowitego w grupie atezolizumabu, jednak wyniki nie przekroczyły progu istotności statystycznej.

Wyniki analizy OS w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowej charakterystyki włączanej populacji były zgodne z główną analizą i

potwierdziły wyższą skuteczność atezolizumabu względem BSC.

Przeżycie wolne od choroby (DFS). Przeżycie wolne od choroby było oceniane przez badacza (ocena lokalna) na podstawie kryteriów RECIST 1.1 przy uwzględnieniu badań radiologicznych, wyników biopsji (jeżeli dostępna) oraz oceny klinicznej. Przedstawiono wyniki wcześniej zaplanowanej pierwotnej analizy wstępnej (*interim*, z datą odcięcia danych: 21 stycznia 2021 r.) dla okresu obserwacji dla oceny DFS o medianie równej 32,8 miesiący (IQR: 27,6; 39,0) w podgrupie pacjentów w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM, których guzy wykazały ekspresję PD-L1 na 1% lub więcej komórek nowotworowych, wystąpiło wtedy 193 zdarzeń nawrotu, nowego wystąpienia NDRP lub zgonu (z wymaganych 190). Mediana okresu obserwacji w populacji pacjentów w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM wyniosła 32,2 miesiący (IQR: 27,4; 38,3), zaś w populacji ITT była równa 32,2 miesiący (IQR: 27,5; 38,4).

W populacji refundacyjnej i rejestracyjnej UE, czyli u chorych w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM, z ekspresją PD-L1 na $\geq 50\%$ TC, z wykluczeniem mutacji/rearanżacji EGFR/ALK odnotowano najkorzystniejsze wyniki, atezolizumab istotnie statystycznie, o blisko 60% zmniejszał ryzyko nawrotu, nowego NDRP lub zgonu w danym czasie w porównaniu do BSC: **HR = 0,43 (95% CI: 0,26; 0,71)**; mediana DFS nie osiągnięta vs 37,3 miesiąca.

Spójne i znamienne statystycznie wyniki stwierdzono także w populacjach:

- Chorzy w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$: **HR = 0,43 (95% CI: 0,27; 0,68)**;
- Chorzy w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$: ATEZO vs BSC,

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

mediana DFS nie osiągnięta vs 35,3 miesiący, **HR = 0,66 (95% CI: 0,50; 0,88), p = 0,0039;**

2-letnie DFS: 74,6% vs 61,0%, 3-letnie DFS: 60,0% vs 48,2%.

- Chorzy w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM: mediana DFS 42,3 (95% CI: 36,0; NO) vs 35,3 (95% CI: 30,4; 46,4) miesiący, **HR = 0,79 (95% CI: 0,64; 0,96), p = 0,020**, 2-letnie DFS: 70,2% vs 61,6%, 3-letnie DFS: 55,7% vs 49,4%.
- Populacja ITT: mediana DFS NO (95% CI: 36,1; NO) vs 37,2 (95% CI: 31,6; NO) miesiąca, **HR = 0,81 (95% CI: 0,67; 0,99), p = 0,040**, (autorzy zaznaczyli, że wynik w populacji ITT nie przekroczył założonych kryteriów granicznych dla wielokrotnego testowania); 2-letnie DFS: 71,4% vs 63,6%, 3-letnie DFS: 57,9% vs 52,6%.

Wyniki te potwierdzono w podgrupach wyróżnionych ze względu na wyjściowe charakterystyki, gdzie obserwowano spójne i w większości znamienne statystycznie wyniki.

Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane stwierdzano istotnie częściej po stronie atezolizumabu, w porównaniu do BSC: 92,7% vs 70,7%, RR = 1,31 (95% CI: 1,23; 1,40), p < 0,0001, NNH = 5 (95% CI: 4; 6). Również odsetek chorych, u których odnotowano AEs 3-4 stopnia w grupie ATEZO w porównaniu z grupą BSC był istotnie statystycznie większy: 21,8% vs 11,5%, RR = 1,89 (95% CI: 1,41; 2,55), p < 0,0001, NNH = 10 (95% CI: 7; 18). Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane obserwowano istotnie częściej w grupie otrzymującej atezolizumab w stosunku do grupy BSC: 17,6% vs 8,5%, RR = 2,07 (95% CI: 1,46; 2,93), p < 0,0001, NNH = 11 (95% CI: 8; 21). Grupa BSC

miała charakter obserwacyjny, w związku z czym AEs prowadzące do przerwania leczenia jak i do redukcji dawki występowały tylko w grupie ATEZO. Pojedyncze przypadki AEs prowadzących do zgonu raportowano w obu grupach, a ryzyko nie różniło się istotnie.

W badaniu *IMpower010* w grupie ATEZO odnotowano istotne statystycznie zwiększenie ryzyka wystąpienia poszczególnych **zdarzeń niepołączonych bez względu na stopień nasilenia**:

- Kaszel: 13,3% vs 9,3%, RR = 1,43 (95% CI: 1,01; 2,05), p = 0,0464, NNH = 25 (95% CI: 13; 979);
- Gorączkę: 13,1% vs 2,2%, RR = 5,91 (95% CI: 3,16; 11,06), p < 0,0001, NNH = 10 (95% CI: 8; 14);
- Niedoczynność tarczycy: 11,1% vs 0,6%, RR = 18,33 (95% CI: 5,77; 58,21), p < 0,0001, NNH = 10 (95% CI: 8; 14);
- Zwiększenie aktywności ALT: 10,7% vs 3,2%, RR = 3,31 (95% CI: 1,92; 5,71), p < 0,0001, NNH = 14 (95% CI: 10; 24);
- Zwiększenie aktywności AST: 10,7% vs 3,2%, RR = 3,31 (95% CI: 1,92; 5,71), p < 0,0001, NNH = 14 (95% CI: 10; 24);
- Ból stawów: 10,5% vs 5,3%, RR = 2,00 (95% CI: 1,27; 3,15), p = 0,0028, NNH = 20 (95% CI: 12; 53);
- Świąd: 10,3% vs 0,6%, RR = 17,00 (95% CI: 5,34; 54,10), p < 0,0001, NNH = 11 (95% CI: 9; 15).

Spośród **AEs o nasileniu 3-4 stopnia** istotnie statystycznie częściej w grupie ATEZO względem BSC raportowano zwiększenie aktywności ALT: 1,6% vs 0,2%, RR = 8,00 (95% CI: 1,00; 63,72), p = 0,0495, NNH = 71 (95% CI: 39; 426).

Jakiegokolwiek AEs o podłożu immunologicznym (imAEs) bez względu na stopień nasilenia obserwowano istotnie statystycznie częściej w grupie

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

ATEZO (51,7%) w porównaniu do grupy BSC (9,5%), RR = 5,45 (95% CI: 4,10; 7,24), $p < 0,0001$, NNH = 3 (95% CI: 3; 3). Poszczególne zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (imAEs) bez względu na stopień nasilenia raportowano u kilku – kilkunastu procent chorych leczonych atezolizumabem, podczas gdy w grupie najlepszej opieki medycznej nie przekroczyły częstości 5%. Stosowanie atezolizumabu, w porównaniu do najlepszej opieki medycznej skutkowało istotnym statystycznie zwiększeniem ryzyka wystąpienia następujących imAEs:

- Wysypka: 18,4% vs 2,2%, RR = 8,27 (95% CI: 4,48; 15,27), $p < 0,0001$, NNH = 7 (95% CI: 6; 8);
- Zapalenie wątroby (ogółem): 17,4% vs 4,4%, RR = 3,91 (95% CI: 2,49; 6,14), $p < 0,0001$, NNH = 8 (95% CI: 6; 11);
- Zapalenie wątroby (nieprawidłowości laboratoryjne): 16,4% vs 4,2%, RR = 3,86 (95% CI: 2,43; 6,13), $p < 0,0001$, NNH = 9 (95% CI: 7; 12);
- Niedoczynność tarczycy: 17,4% vs 0,6%, RR = 28,67 (95% CI: 9,13; 90,03), $p < 0,0001$, NNH = 6 (95% CI: 5; 8);
- Nadczynność tarczycy: 6,5% vs 0,8%, RR = 8,00 (95% CI: 2,85; 22,45), $p < 0,0001$, NNH = 18 (95% CI: 13; 30);
- Zapalenie płuc (*pneumonitis*): 3,8% vs 0,6%, RR = 6,33 (95% CI: 1,89; 21,27), $p = 0,0028$, NNH = 31 (95% CI: 20; 72).

Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym o nasileniu 3-4 stopnia występowały istotnie częściej u pacjentów w grupie ATEZO w porównaniu do pacjentów z grupy BSC: 7,9% vs 0,6%, RR = 13,00 (95% CI: 4,04; 41,79), $p < 0,0001$, NNH = 14 (95% CI: 11; 21). Spośród imAEs 3-4 stopnia, istotnie statystycznie częściej w grupie ATEZO względem BSC raportowo

zapalenie wątroby (rozpoznanie kliniczne i laboratoryjne): 4,0 vs 0,2%, RR = 20,00 (95% CI: 2,69; 148,45), $p = 0,0034$, NNH = 27 (95% CI: 18; 49), i zapalenie wątroby rozpoznane na podstawie badań laboratoryjnych: 3,2% vs 0,2%, RR = 16,00 (95% CI: 2,13; 120,18), $p = 0,0070$, NNH = 33 (95% CI: 22; 71). Dla pozostałych imAEs o 3 lub 4 stopniu nasilenia nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym wymagające leczenia kortykosteroidami systemowymi bez względu na stopień nasilenia odnotowano u 12,1% pacjentów otrzymujących atezolizumab oraz u 0,8% pacjentów otrzymujących najlepszą opiekę medyczną, a ryzyko ich wystąpienia było istotnie statystycznie większe w grupie ATEZO w porównaniu do BSC: RR = 15,00 (95% CI: 5,49; 40,96), $p < 0,0001$, NNH = 9 (95% CI: 7; 13). Poszczególne zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym, które wymagały stosowania kortykosteroidów systemowych wystąpiły u mniej niż 2% pacjentów w grupie ATEZO oraz u poniżej 1% chorych w grupie BSC. Istotnie statystycznie częściej w grupie ATEZO względem BSC raportowano:

- Zwiększenie aktywności ALT: 1,8% vs 0,0%, RR = 19,00 (95% CI: 1,11; 325,55), $p = 0,0422$, NNH = 55 (95% CI: 33; 173)
- Wysypka: 1,6% vs 0,2%, RR = 8,00 (95% CI: 1,00; 63,72), $p = 0,0495$, NNH = 71 (95% CI: 39; 426)
- Zapalenie płuc: 1,6% vs 0,2%, RR = 8,00 (95% CI: 1,00; 63,72), $p = 0,0495$, NNH = 71 (95% CI: 39; 426)

Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym o nasileniu 3 lub 4 stopnia wymagające leczenia kortykosteroidami systemowymi wystąpiły u 4,4% chorych w grupie ATEZO, przy

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

braku takich zdarzeń w grupie BSC, RR = 45,00 (95% CI: 2,74; 739,77), $p = 0,0077$, NNH = 23 (95% CI: 16; 39) – wynik istotny statystycznie. W przypadku pozostałych imAEs o nasileniu 3-4 stopnia wymagających stosowania kortykosteroidów systemowych nie stwierdzono istotnych różnic między grupami.

Ocena bezpieczeństwa w dłuższym okresie obserwacji. Po około 13 dodatkowych miesiącach obserwacji (odcięcie danych: 18 kwietnia 2022 r., materiały konferencyjne *Wakelee 2022*) profil bezpieczeństwa pozostał niezmienny, bez nowych lub nieoczekiwanych sygnałów bezpieczeństwa. Profil bezpieczeństwa był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa atezolizumabu.

Ocena bezpieczeństwa w populacji docelowej. Profil bezpieczeństwa atezolizumabu w populacji chorych w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ na komórkach guza był zgodny z profilem bezpieczeństwa atezolizumabu w populacji ITT (*Felip 2022*).

Wnioski

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów, niemniej rozpoznanie niedrobnokomórkowego raka na wczesnym etapie zaawansowania klinicznego pozwala na przeprowadzenie całkowitej resekcji nowotworu z intencją wyleczenia. Dalsze rokowanie zależy od wyjściowego zaawansowania i pogarsza się w wyższych stadiach klasyfikacji TNM, co może sugerować obecność mikroprzerzutów, prowadzących do wznowy nowotworu. Zastosowanie chemioterapii adjuwantowej nie poprawia znacząco odległego rokowania, a oczekiwane przeżycie pięcioletnie powyżej stadium II spada poniżej 50%.

Atezolizumab (produkt leczniczy Tecentriq), przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko ligandowi receptorów programowanej śmierci komórki ma udowodnioną skuteczność kliniczną i jest refundowane w leczeniu zaawansowanych postaci niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca. Jest też pierwszą immunoterapią zarejestrowaną w leczeniu uzupełniającym wczesnego NDRP.

W badaniu klinicznym z randomizacją *IM-powe010* wykazano wysoką skuteczność kliniczną atezolizumabu w monoterapii stosowanego w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z wczesnym stadium niedrobnokomórkowego raka płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny, u których w tkance nowotworowej stwierdza się ekspresję PD-L1 $\geq 1\%$ na komórkach guza. Zaowocowało to rejestracją w tym wskazaniu atezolizumabu m.in. w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej. W populacji docelowej raportu, zgodnej z populacją rejestracyjną UE, czyli u chorych z wysokim ryzykiem wystąpienia, z ekspresją PD-L1 na $\geq 50\%$ komórkach guza, z wykluczeniem mutacji/rearanżacji *EGFR/ALK* skuteczność terapii atezolizumabem była największa – lek zmniejszał ryzyko zgonu prawie o 60% w porównaniu z najlepszą opieką medyczną. Istotnie wydłużał również czas wolny od choroby, i także w tej ocenie, najsilniejszy efekt obserwowano w populacji chorych zgodnej z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego. Atezolizumab w porównaniu do najlepszej opieki medycznej wykazuje zwiększenie ryzyka zdarzeń niepożądanych, jednak profil bezpieczeństwa atezolizumabu jest akceptowalny i charakterystycznych dla tej klasy leków.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

**ANALIZA
KLINICZNA**

AE

1 Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Tecentriq® (atezolizumab) w monoterapii jako leczenia uzupełniającego po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza (ang. *tumour cells*, TC) oraz u których nie wykryto mutacji *EGFR* ani rearanżacji *ALK*, w ramach programu lekowego.

2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 08/01/2021*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 6.3 (*Higgins 2022*).

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 (P.K., Ł.O.) w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza (M.K.) do uzyskania konsensusu.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

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 05 października 2022 r.):

- *ESMO Congress* – z lat 2019-2022;
- *ASCO Annual Meeting* – z lat 2019-2022;
- *World Conference on Lung Cancer WCLC* – z lat 2019-2022;
- *AACR Annual Meeting* – z lat 2019-2022;
- *SITC Annual Meeting & Pre-Conference Programs* – z lat 2019-2021.

2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

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

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

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

W tabelach poniżej przedstawiono strategie 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	"carcinoma, non small cell lung"[mh] OR "non small cell lung cancer"[all]
2	"NSCLC"[tw]
3	#1 OR #2
4	atezolizumab[all]
5	"adjuvant"[all] OR "early-stage"[all] OR "resected"[all]
6	#3 AND #4 AND #5

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

Nr	Kwerendy
1	('non small cell lung cancer'/dm OR 'non small cell lung cancer'/exp) AND [embase]/lim
2	nslc AND [embase]/lim
3	#1 OR #2
4	'atezolizumab'/exp AND [embase]/lim
5	(adjuvant OR 'early stage' OR resected) AND [embase]/lim
6	#3 AND #4 AND #5

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

Nr	Kwerendy
1	[mh "carcinoma, non small cell lung"] OR "non small cell lung cancer"
2	NSCLC
3	#1 OR #2
4	atezolizumab
5	adjuvant OR "early stage" OR resected
6	#3 AND #4 AND #5

Wyszukiwanie przeprowadzono do 05 października 2022 roku.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

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

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	<ul style="list-style-type: none"> wiek powyżej 18 r.ż niedrobnokomórkowy raka płuca we wczesnym stadium; wysokie ryzyko nawrotu (zaawansowanie wg klasyfikacji TNM v.8: pT3-pT4 z cechą pN0 lub pT1-pT4 z cechą pN1 lub pN2); wcześniejsza radykalna resekcja guza płuca i limfadenektomia węzłów chłonnych śródpiersia; przebyta chemioterapia uzupełniająca oparta na pochodnych platyny, w okresie do 8 tygodni przed zakwalifikowaniem do leczenia; odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ w materiale pooperacyjnym potwierdzony zwalidowanym testem; nieobecność mutacji aktywujących w genie <i>EGFR</i> oraz rearanżacji w genach <i>ALK</i> i <i>ROS1</i>; dobry stan sprawności (0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG). 	<ul style="list-style-type: none"> dzieci i młodzież ≤ 18 r.ż., inne niż NDRP nowotwory płuca, zaawansowany nieoperacyjny lub przerzutowy NDRP dopuszczano włączenie badań prowadzonych w szerszej populacji chorych pod względem ekspresji PD-L1 na komórkach guza, pod warunkiem wyróżnienia wyników w docelowej podgrupie dopuszczano włączenie badań prowadzonych w szerszej populacji chorych pod względem zaawansowania klinicznego w kontekście ryzyka nawrotu, pod warunkiem założonej protokołem badania prezentacji wyników w podgrupie pacjentów z wczesnym NDRP o wysokim ryzyku nawrotu dopuszczano włączenie badań prowadzonych w szerszej populacji chorych pod względem obecności mutacji aktywujących w genie <i>EGFR</i> oraz rearanżacji w genach <i>ALK</i>, pod warunkiem wyróżnienia wyników w docelowej podgrupie; dodatkowo ze względu na rzadkość występowania dopuszczano badania nie oceniające wyjściowo obecności rearanżacji w genie <i>ROS1</i> obecność przeciwskażeń określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	atezolizumab (ATEZO) w monoterapii w leczeniu uzupełniającym w dawkowaniu zgodnym z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego	<ul style="list-style-type: none"> atezolizumab stosowany w dawkowaniu niezgodnym z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego atezolizumab w skojarzeniu z chemioterapią, ICIs lub innymi lekami
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	ważna obserwacja (brak zastosowania aktywnego leczenia przeciwnowotworowego) i najlepsza opieka medyczna (BSC) +/- placebo (PBO)	komparatory inne niż zdefiniowany (np. leczenie aktywne)
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS – <i>overall survival</i>) przeżycie wolne od choroby (DFS – <i>disease-free survival</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> ocena farmokokinetyki/farmoakodynamiki parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> wyniki zorientowane na pacjenta (PROs – patient-reported outcomes): jakość życia, objawy związane z chorobą bezpieczeństwo 	predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa)
Rodzaj włączonych badań (S. z ang <i>Study design</i>)	<ul style="list-style-type: none"> badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań pełnotekstowych 	<ul style="list-style-type: none"> badania eksperymentalne wczesnej fazy (I i II), badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i>, serie przypadków, analizy ekonomiczne badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej

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

2.1.4 Źródła danych wtórnych

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

- 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.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

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 w monoterapii jako leczenia uzupełniającego po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, 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 (P.K., Ł.O.) za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby (M.K.).

2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

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

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

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 6.3 (*Sterne 2019, Higgins 2022*). 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). 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. 3.3.5 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration (Higgins 2022)*.

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*).

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku wykonanego 05 października 2022 r. wyszukiwania w 3 bazach danych informacji medycznych uzyskano następującą liczbę trafień: 45 w Pubmed, 370 w Embase i 60 w Cochrane (łącznie 475, w tym 56 duplikatów). Wśród nich zidentyfikowano 233 opracowań wtórnych, spośród których 3 analizowano w pełnym tekście jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia do raportu. Poszukiwano przeglądów systematycznych, w których zaprezentowano informacje na temat skuteczności i bezpieczeństwa atezolizumabu (ATEZO) u dorosłych chorych na NDRP po całkowitej resekcji guza pierwotnego i chemioterapii opartej na związkach platyny.

Żadna z analizowanych publikacji nie spełniła kryteriów i ostatecznie do niniejszego raportu nie włączono żadnego z analizowanych opracowań. Dwie publikacje nie miały znamion przeglądu systematycznego, a trzecia (*Szeto 2021*) była przeglądem systematycznym, ale przedstawiała informacje o zakończonych lub trwających badaniach klinicznych obejmujących adjuwantową i neoadjuwantową immunoterapię. Autorzy przeglądu *Szeto 2021* nie przedstawili wyników znalezionych badań. Spośród badań wymienionych w opracowaniu *Szeto 2021* zidentyfikowano tylko jedno badanie spełniające kryteria włączenia do niniejszego raportu – badanie *IMpower010*, co potwierdza trafność zastosowanej w raporcie strategii wyszukiwania. Szczegółowe przyczyny wykluczenia opracowań wtórnych nieuwzględnionych w analizie zamieszczono w załączniku do niniejszego raportu.

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego dnia 05 października 2022 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano łącznie 475 trafienia: 45 w Pubmed, 370 w Embase i 60 w Cochrane. Wśród nich zidentyfikowano 56 duplikatów.

Analiza tytułów i streszczeń objęła 419 pozycji, spośród których 415 wykluczono na tym etapie – 13 było opublikowanych w języku innym niż polski i angielski, 99 było doniesieniami konferencyjnymi, a 233 prezentowało opracowania wtórne lub poglądowe. W 54 rekordach prezentowano wyniki badań pierwotnych o nieodpowiedniej metodyce, 5 oceniało niewłaściwą interwencję, a 11 nieprawidłową populację.

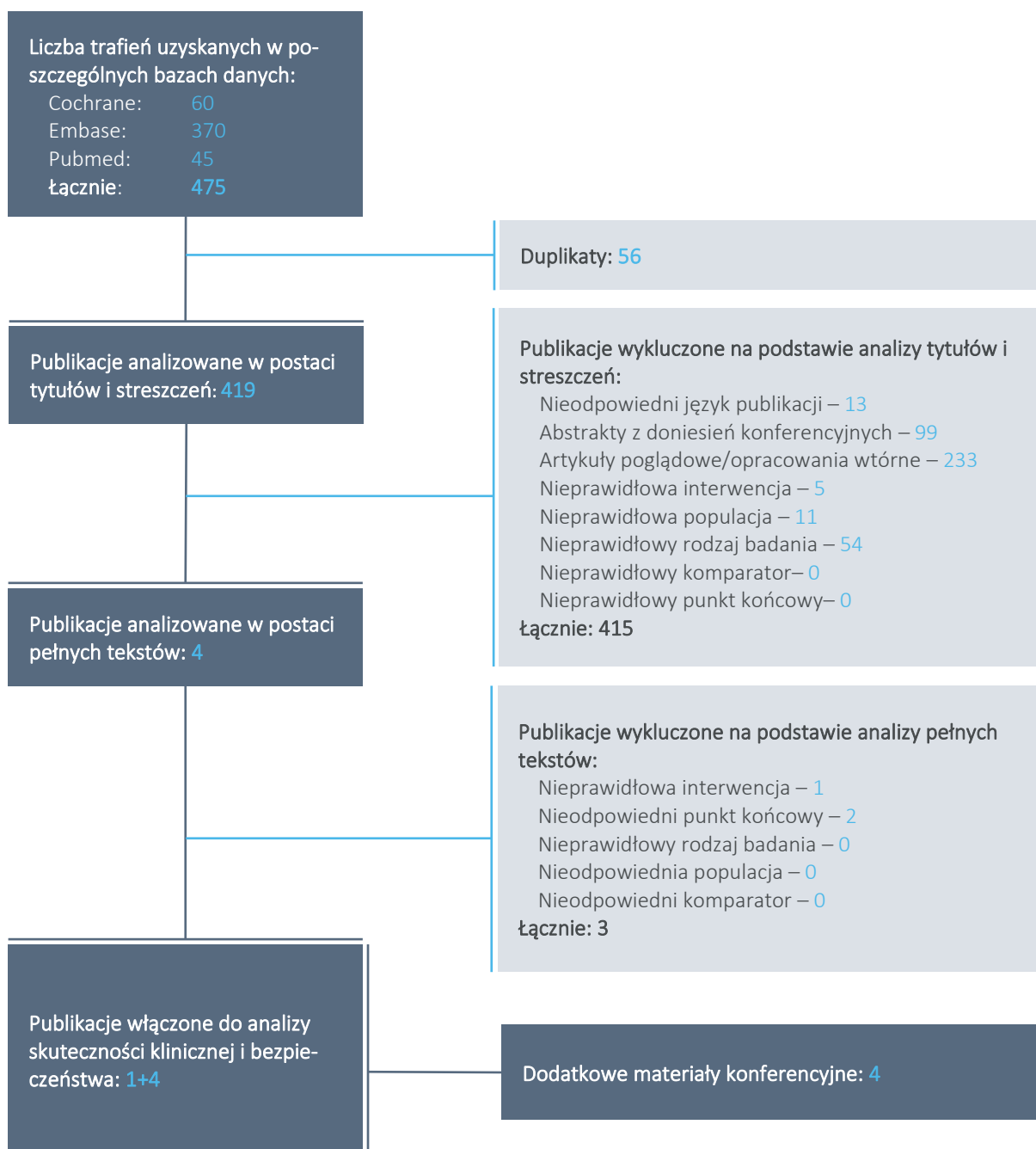
Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano 4 publikacje, spośród których 3 nie spełniły kryteriów selekcji przyjętych w raporcie. Wśród wykluczonych publikacji, w 1 interwencję stanowił lek inny niż poszukiwany, natomiast w dwóch pozostałych nie prezentowano wyników spełniających kryteria do opisu w raporcie. Szczegółową listę publikacji analizowanych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczeń przedstawiono w załączniku.

Do raportu włączono 1 publikację zidentyfikowaną w ramach przeprowadzonego wyszukiwania:

- *Felip 2021* – prezentującą wyniki badania RCT *IMpower010*,

oraz materiały konferencyjne w postaci abstraktów i prezentacji [4]: *Altorki 2021* (wyniki przeżycia wolnego od choroby w zależności od rozległości choroby i wcześniejszego leczenia), *Felip 2022* (wyniki przeżycia wolnego od choroby w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 na $\geq 50\%$ komórkach guza), *Felip 2021a* (miejsca nawrotu choroby i terapie, które zostały rozpoczęte po wystąpieniu nawrotu) oraz *Wa-kelee 2022* (analiza *interim* przeżycia całkowitego).

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 05 października 2022 roku.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

5 Atezolizumab + BSC vs BSC – badania z randomizacją

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono jedno wieloośrodkowe badanie III fazy z randomizacją, bez zaślepienia *IMpower010*, którego głównym było porównanie terapii atezolizumabem (ATEZO) u dorosłych chorych na NDRP po całkowitej resekcji guza pierwotnego w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM (o wysokim ryzyku nawrotu) wykazującego ekspresję PD-L1 na 1% lub więcej komórek guza (ocena testem IHC SP263) i chemioterapii opartej na związkach platyny w odniesieniu do najlepszej opieki medycznej (BSC) (NCT02486718).

Populacja włączona do badania była szersza niż populacja głównej oceny badania oraz docelowa raportu pod względem zaawansowania klinicznego, ponadto włączano pacjentów bez względu na obecność ekspresji PD-L1 na komórkach guza (choć wymagano przeprowadzenia takiej oceny) oraz bez względu na obecność mutacji/rearanżacji w genach *EGFR/ALK* (wyróżniono natomiast wyniki w podgrupie bez obecnych mutacji). Pozwoliło to na analizę wyników w różnych populacjach (było to przewidziane protokołem i w związku z tym ocenę statystyczną przeprowadzono hierarchicznie), wśród których można wyróżnić:

- populacja ITT (stadium IB-IIIa) – włączono i poddano randomizacji 1005 pacjentów – 507 do grupy ATEZO i 498 w grupie BSC;
- populacja o wysokim ryzyku nawrotu (stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM) – łącznie 882 pacjentów (442 w grupie ATEZO i 440 w grupie BSC);
- populacja o wysokim ryzyku nawrotu (stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM), u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 1\%$ na komórkach guza (test SP263) – łącznie 476 pacjentów (248 w grupie ATEZO i 228 w grupie BSC) – populacja rejestracyjna na terenie Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej oraz w Meksyku, Chinach i Japonii;
- populacja o wysokim ryzyku nawrotu (stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM), u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza (test SP263) – łącznie 229 pacjentów (115 w grupie ATEZO i 114 w grupie BSC);
- **populacja o wysokim ryzyku nawrotu (stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM), u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza (test SP263), z wykluczeniem obecności mutacji *EGFR* lub rearanżacji *ALK* – łącznie 209 pacjentów (106 w grupie ATEZO i 103 w grupie BSC) - populacja rejestracyjna na terenie UE, Szwajcarii, Kanady i Wielkiej Brytanii oraz populacja refundacyjna.**

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Analiza głównego punktu końcowego (przeżycie wolne od choroby, DFS) zgodnie z protokołem była wykonywana hierarchicznie, najpierw w populacji pacjentów w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM z ekspresją PD-L1 na $\geq 1\%$ komórkach guza (o wysokim ryzyku nawrotu, odpowiadającej populacji rejestracyjnej FDA), a następnie wykonywano dalsze obliczenia w wyróżnionych populacjach: stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM (bez względu na ekspresję PD-L1), a następnie w populacji ITT. W kolejnym kroku wykonywano ocenę przeżycia całkowitego (OS) w populacji ITT. Ocenę bezpieczeństwa zaplanowano w populacji ITT wśród pacjentów, którzy otrzymali jedną dawkę leku. Analiza w populacji refundacyjnej stanowiła kluczowy dodatkowy punkt końcowy.

Badanie *IMpower010* składało się z dwóch faz, rekrutacji i fazy z randomizacją. W fazie rekrutacji pacjenci, którzy przebyli całkowitą resekcję NSCLC byli poddawani screeningowi i jeżeli spełniali kryteria jeden z 4 schematów chemioterapii uzupełniającej opartej na związkach platyny, w zależności od wyboru lekarza (cisplatyna z winorelbina, docetakselem, gemcytabiną lub pemetrekselem). Faza z randomizacją rozpoczynała w okresie 3 do 8 tygodni po ostatniej dawce chemioterapii uzupełniającej (obejmującej 1 do 4 cykli), u chorych bez nawrotu, jeżeli nadal spełniali kryteria włączenia.

Chorzy z grupy BSC nie mogli zmienić interwencji na atezolizumab (*crossover* był zabroniony). Dawkowanie atezolizumabu było ustalone (1200 mg dożylnie co 3 tygodnie), a zmiana dawki nie była możliwa; w przypadku wystąpienia AEs możliwe było czasowe wstrzymanie podawania leku.

5.1 Opis metodyki włączonych badań

Ostatecznym celem badania *IMpower010* było porównanie terapii atezolizumabem (ATEZO) u dorosłych chorych na NDRP po całkowitej resekcji guza pierwotnego w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM (o wysokim ryzyku nawrotu) wykazującego ekspresję PD-L1 na 1% lub więcej komórek guza (ocena testem IHC SP263) i chemioterapii opartej na związkach platyny w odniesieniu do najlepszej opieki medycznej (BSC). Populacja włączona do badania była szersza niż populacja docelowa raportu, jednak zawierała w sobie poszukiwaną populację (szerzej omówiono to w rozdziale powyżej). Zmiana interwencji stosowanej w grupie BSC (*crossover*) na atezolizumab była zabroniona.

Przedstawione w raporcie wyniki badania pochodzą z publikacji *Felip 2021* (wraz z suplementem) oraz doniesień konferencyjnych w postaci abstraktów i prezentacji: *Altorki 2021* (wyniki przeżycia wolnego od choroby w zależności od rozległości choroby i wcześniejszego leczenia), *Felip 2022* (wyniki przeżycia

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

wolnego od choroby w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 na $\geq 50\%$ komórkach guza), *Felip 2021a* (miejsca nawrotu choroby i terapię, które zostały rozpoczęte po wystąpieniu nawrotu) oraz *Wakelee 2022* (analiza *interim* przeżycia całkowitego).

Próba kliniczna *IMpower010* (NCT02486718) była wieloośrodkowym badaniem klinicznym trzeciej fazy z randomizacją i bez zaślepienia (pacjenci i badacze byli świadomi podawanych leków). Badanie składało się z dwóch faz: fazy rekrutacji i fazy randomizacji. W fazie rekrutacji pacjenci, którzy niedawno przeszli całkowitą resekcję guza pierwotnego NDRP, poddani byli badaniom przesiewowym, a kwalifikujący się pacjenci otrzymali jeden z czterech schematów chemioterapii opartej na cisplatynie (cisplatyna plus winorelbina, docetaksel, gemcytabina lub pemetreksed; w zależności od wyboru badacza). Faza randomizacji rozpoczynała się po tym, jak pacjenci zakończyli chemioterapię (jeden do czterech cykli) opartą na cisplatynie i nadal byli uznawani za kwalifikujących się do badania.

Badanie było finansowane przez firmę F. Hoffmann–La Roche/Genentech. Uczestniczyło w nim 227 ośrodków znajdujących się w 22 krajach (w tym również z Polski).

Szczegółowe informacje o metodyce badania *IMpower010* zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Charakterystyka metodyki badania *IMpower010*; ATEZO vs BSC.

Badanie	Klasyfikacja AOTMiT/punkcja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>IMpower010</i> (NCT02486718, <i>Felip 2021</i> , doniesienia konferencyjne <i>Altorki 2021</i> , <i>Felip 2021a</i> , <i>Felip 2022</i> , <i>Wakelee 2022</i>)	IIA/3 (R2;B0;W1)	Chorzy w stadium II-IIIa* z ekspresją PD-L1 TC $\geq 1\%$: 32,8 mies. (95% CI: 27,6; 39,0); Chorzy w stadium II-IIIa*: 32,2 mies. (95% CI: 27,4; 38,3); ITT: 32,2 mies. (95% CI: 27,5; 38,4); Pierwsza analiza OS: mediana 45,3 mies. (odcięcie danych: 18.04.2022)	Tak	ATEZO vs BSC: Chorzy w stadium II-IIIa* z ekspresją PD-L1 TC ▪ $\geq 50\%$, z wykluczeniem mutacji/rearanżacji EGFR/ALK: 106 vs 103 ; ▪ $\geq 50\%$: 115 vs 114; ▪ $\geq 1\%$: 248 vs 228; ▪ w stadium II-IIIa*: 442 vs 440; ▪ ITT: 507 vs 498	skuteczności ITT; bezpieczeństwa: AS	227 w 22 krajach (w tym w Polsce)	F. Hoffmann–La Roche/Genentech

[^] w publikacji *Felip 2021* przedstawiono dane z datą odcięcia danych 21 stycznia 2021 r.;

* wg klasyfikacji v.7 TNM;

ITT (*intention to treat*) – wszyscy pacjenci poddani randomizacji;

AS (*as treated*) – wszyscy pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

W badaniu wykonano ocenę mocy statystycznej. Wielkość próby została oszacowana na 1005 pacjentów. Próba kliniczna miała moc statystyczną na poziomie 90% dla pierwotnej analizy przeżycia wolnego od choroby w podgrupie pacjentów w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM z guzami wykazującymi ekspresję PD-L1 na 1% lub więcej komórek guza (ocena testem IHC SP263), z HR dla nawrotu choroby lub zgonu wynoszącym 0,65 (co odpowiada medianie DFS wynoszącej 52 miesiące w grupie atezolizumabu i 34 miesiące w grupie najlepszej opieki wspomagającej). Moc statystyczna wyniosła 91% dla analizy pierwotnej dotyczącej DFS wśród pacjentów w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM, z HR dla nawrotu choroby lub zgonu wynoszącym 0,73 (co odpowiada medianie DFS wynoszącej 46,6 miesięcy w grupie pacjentów otrzymujących atezolizumab i 34 miesiące w grupie najlepszej opieki wspomagającej). Dla analizy pierwotnej DFS w populacji ITT badanie miało 76% moc statystyczną, z HR dla nawrotu choroby lub zgonu wynoszącym 0,78 (co odpowiada medianie DFS wynoszącej 48,7 miesięcy w grupie chorych przyjmujących atezolizumab i 38 miesięcy w grupie najlepszej opieki wspomagającej).

Głównym punktem końcowym próby była ocena przeżycia wolnego od choroby (DFS, z ang. *Disease Free Survival*) w ocenie lokalnej w podgrupie pacjentów:

- w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM (o wysokim ryzyku nawrotu) z guzami wykazującymi ekspresję PD-L1 na 1% lub więcej komórek guza (ocena testem IHC SP263),
- w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM (o wysokim ryzyku nawrotu),
- w stadium IB-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM (populacja ITT).

Kluczowymi drugorzędowymi punktami końcowymi były:

- ocena przeżycia całkowitego (OS, z ang. *Overall Survival*) w populacji ITT;
- trzy- i pięcioletnie przeżycie wolne od choroby w populacji
 - w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM (o wysokim ryzyku nawrotu) z guzami wykazującymi ekspresję PD-L1 na 1% lub więcej komórek guza (ocena testem IHC SP263);
 - w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM (o wysokim ryzyku nawrotu),
 - w stadium IB-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM (populacja ITT).
- przeżycie wolnego od choroby (DFS, z ang. *Disease Free Survival*) w ocenie lokalnej w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM (o wysokim ryzyku nawrotu) z guzami wykazującymi ekspresję PD-L1 na 50% lub więcej komórek guza (ocena testem IHC SP263).

Oceniano również bezpieczeństwo terapii ATEZO w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku.

Oceniany w badaniu główny punkt końcowy DFS były analizowane hierarchicznie przy dwustronnym poziomie istotności $\alpha = 0,05$: najpierw DFS u pacjentów w stadium II-III wg klasyfikacji v.7 TNM z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej na $\geq 1\%$ komórkach guza, następnie DFS u wszystkich chorych w stadium II-III wg klasyfikacji v.7 TNM, w dalszej kolejności DFS w populacji ITT, a na końcu OS w populacji ITT.

Analizę *interim* DFS zaplanowano, po wystąpieniu około 190 zdarzeń przeżycia wolnego od choroby w podgrupie pacjentów w stadium II-III wg klasyfikacji v.7 TNM, których guzy wykazywały ekspresję PD-L1 na 1% lub więcej komórek nowotworowych.

Badanie charakteryzowało się umiarkowaną jakością – uzyskując 3 z 5 możliwych punktów w skali Jadad. Punktacja została obniżona za brak zaślepienia stosowanych interwencji (pacjenci i badacze mieli informacje o stosowanym leczeniu). Z kolei proces randomizacji był prawidłowy i został szczegółowo opisany. W badaniu zastosowano randomizację blokową (bloki permutacyjne, wielkość bloku 4). Za pomocą interaktywnego systemu internetowego przydzielono pacjentów do dwóch grup w stosunku 1:1. W procesie randomizacji uwzględniono następujące czynniki stratyfikacji: płeć, histologia guza, stopień zaawansowania choroby oraz status ekspresji PD-L1 (za pomocą testu immunohistochemicznego SP142). Szczegółowy opis zawiera tabela poniżej.

Tabela 6. Opis randomizacji, zaślepienia i przepływu pacjentów w badaniu *IMpower010*.

Badanie	punktacja Jadad	Randomizacja	Zaślepienie	Przeływ pacjentów
<i>Impower010</i>	3 (R2;B0;W1)	<p>Randomizacja centralna, do grup w stosunku 1:1 za pomocą technologii IRT (z ang. <i>Interactive Response Technology</i>);</p> <p>czynniki stratyfikacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ płeć (kobieta vs mężczyzna), ▪ histologia guza (płaskonabłonkowy vs niepłaskonabłonkowy), ▪ stopień zaawansowania choroby (stadium IB vs stadium II vs stadium IIIA), ▪ status ekspresji PD-L1 (2/3 komórki nowotworowe [TC] i jakiegokolwiek komórki odpornościowe naciekające guz [IC] vs 0/1 komórki nowotworowe i 2/3 komórki odpornościowe naciekające guz vs 0/1 komórki nowotworowe i 0/1 komórki odpornościowe naciekające guz potwierdzone za pomocą testu immunohistochemicznego SP142) 	<p>Zaślepienie: brak;</p> <p>Badanie otwarte – pacjenci i badacze byli świadomi stosowanej interwencji</p>	<p>Tak, przedstawiono szczegółowo na diagramie</p>

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Ocena ekspresji PD-L1 stanowiąca czynnik stratyfikacji podczas procesu randomizacji wykonywana była za pomocą testu SP142. Należy jednak zaznaczyć, że do 29 czerwca 2016 r. protokół uwzględniał analizę DFS u chorych bez względu na ekspresję PD-L1 i w podgrupie z ekspresją PD-L1, zdefiniowaną jako TC2/3 lub IC2/3 za pomocą testu SP142 u chorych w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM. Jednak po uzyskaniu nowych danych w badaniu *IMpower110* wykazano korzyści kliniczne z monoterapii atezolizumabem w podgrupach z ekspresją PD-L1 ocenioną na komórkach guza: test SP263 oceniający TC obejmował szerszą populację pacjentów przy jednocześnie podobnej dokładności diagnostycznej do oceny testem SP142. Wyniki te były zgodne z wynikami obserwowanymi w innych badaniach PD-L1/PD-1. W wyniku zmiany protokołu, 11 lutego 2020, prawie 1 rok przed wykonaniem analizy *interim* i po randomizacji wszystkich włączonych pacjentów, podgrupa PD-L1 analizowana do oceny DFS została zmieniona na chorych z ekspresją PD-L1 na $\geq 1\%$ komórkach guza ocenioną za pomocą testu SP263 u chorych w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM. Po zmianie protokołu analiza w podgrupie z ekspresją PD-L1 określona na podstawie testu SP142 została analizą eksploracyjną. Ponadto dodano analizę eksploracyjną w podgrupie chorych z ekspresją PD-L1 ocenianą testem 22C3, jednak wyniki jej nie zostały jeszcze opublikowane. Zmiany te miały na celu ułatwienie oceny ekspresji PD-L1 za pomocą rutynowych testów PD-L1 stosowanych obecnie w diagnostyce klinicznej NDRP.

W wyniku randomizacji do badania *IMpower010* włączono 1005 pacjentów – 507 do grupy ATEZO i 498 do grupy BSC. Prawie wszyscy chorzy (97,6% w grupie atezolizumabu i 99,4% w grupie BSC) otrzymało przynajmniej jedną dawkę leku. Leczenie przedwcześnie zakończyło 33,9% pacjentów w grupie ATEZO i 24,5% w grupie BSC, głównie z powodu wznowy choroby (odpowiednio 10,8% vs 18,1%) lub zdarzeń niepożądanych (odpowiednio 18,1% vs 1,0%). Szczegółowy przebieg pacjentów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Przebieg pacjentów w badaniu *IMpower010*.

Kategoria	<i>IMpower010</i>	
	ATEZO	BSC
Ocena pod kątem spełnienia kryteriów włączenia	1600	
o Nie włączeni, przyczyny:	331†	
▪ Brak spełnienia kryteriów kwalifikacji	227	
▪ Wycofanie zgody	48	
▪ Progresja choroby (PD)	30	
▪ Nieoceniona ekspresja PD-L1	3	
▪ Wycofanie przez lekarza	3	

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Kategoria	IMpower010	
	ATEZO	BSC
▪ Utrata z obserwacji	2	
▪ AEs	1	
▪ Inne powody	17	
Pacjenci z NDRP w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM włączeni po resekcji guza	1280 [†]	
○ Brak otrzymania chemioterapii, przyczyny:	11	
▪ Wycofanie zgody	3	
▪ Wycofanie przez lekarza	2	
▪ Naruszenie protokołu	1	
▪ Nawrót choroby	1	
▪ Inne powody	4	
Otrzymanie chemioterapii adjuwantowej	1269	
○ Zakończenie badania, przyczyny:	199	
▪ Wycofanie zgody	69	
▪ AEs	30	
▪ Nawrót choroby	27	
▪ Zgon	19	
▪ Naruszenie protokołu	17	
▪ Wycofanie przez lekarza	15	
▪ Utrata z obserwacji	4	
▪ Pogorszenie objawowe	1	
▪ Inne powody	17	
Ocena pod kątem randomizacji	1070	
○ Niespełnienie kryteriów włączenia, przyczyny:	66 [^]	
▪ Nawrót choroby	26	
▪ Wycofanie zgody	14	
▪ AEs	4	
▪ Zgon	1	
▪ Wycofanie przez lekarza	1	
▪ Inne powody	20	
Randomizacja, Pacjenci z NDRP w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM (populacja ITT)	1005 [^]	
Randomizacja (populacja ITT)	ATEZO	BSC
	507 (100%)	498 (100%)
○ Brak otrzymania interwencji, przyczyny:	12 (2,4%*)	3 (0,6%*)

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Kategoria	IMpower010	
	ATEZO	BSC
▪ Wycofanie zgody	11 (2,2%*)	2 (0,4%*)
▪ Naruszenie protokołu	1 (0,2%*)	1 (0,2%*)
Analiza bezpieczeństwa (otrzymanie leczenia)	495 (97,6%*)	495 (99,4%*)
o Przedwczesne zakończenie leczenia, przyczyny:		
▪ AEs	92 (18,1%*)	5 (1,0%*)
▪ Nawrót choroby	55 (10,8%*)	90 (18,1%*)
▪ Wycofanie zgody	22 (4,3%*)	18 (3,6%*)
▪ Naruszenie protokołu	2 (0,4%*)	3 (0,6%*)
▪ Wycofanie przez lekarza	1 (0,2%*)	3 (0,6%*)
▪ Utrata z obserwacji	0	1 (0,2%*)
▪ Inne powody	0	2 (0,4%*)
Ukończenie leczenia	323 (63,7%*)	373 (74,9%)
Analiza skuteczności, populacja ITT	507 (100%)	498 (100%)
Analiza skuteczności, Pacjenci w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM NDRP	442 (87,2%*)	440 (88,4%*)
Analiza skuteczności, Pacjenci, których guzy wykazały ekspresję PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek nowotworowych	248 (48,9%*)	228 (45,8%*)
Analiza skuteczności, Pacjenci, których guzy wykazały ekspresję PD-L1 na $\geq 50\%$ komórek nowotworowych	115 (22,7%*)	114 (22,9%*)
Analiza skuteczności – Populacja docelowa raportu, Pacjenci, których guzy wykazały ekspresję PD-L1 na $\geq 50\%$ komórek nowotworowych, z wykluczeniem mutacji/rearanżacji EGFR/ALK	106 (20,9%*)	103 (20,7%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

† spośród nie włączonych osób 11 pacjentów przeszło ponowny skryning i zostało włączonych do badania;

^ spośród wykluczonych osób 1 pacjent przeszedł ponowny skryning i został włączony do badania.

Ocenę ryzyka błędu systematycznego badania *IMpower010* przeprowadzono przy użyciu zalecanego narzędzia *Cochrane Collaboration* – ROB2. Wynik analizy został przedstawiony w tabeli poniżej – ocenie poddano wszystkie analizowane punkty końcowe oraz dodatkowo analizę bezpieczeństwa.

Tabela 8. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniu *IMpower010* według narzędzia RoB2.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
Przeżycie wolne od choroby (DFS), ocena lokalna	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Przeżycie całkowite (OS)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Analiza bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

W badaniu *IMpower010* zastosowano randomizację w stosunku 1:1 do grup ATEZO i BSC za pomocą randomizacji blokowej (bloki permutacyjne) z uwzględnieniem czynników stratyfikacji. Proces randomizacji był prawidłowy i dobrze opisany, z tego względu ryzyko wynikające z nieprawidłowości randomizacji oceniono na niskie. Jako niskie określono także ryzyko odstępstwa od zaplanowanej interwencji – wynikały one z przyczyn typowych dla badania klinicznego. Ryzyko wynikające z brakujących danych dla punktów końcowych oceniono jako niskie. Z obserwacji utracono (*lost to follow-up*) tylko 2 chorych w grupie BSC, co stanowi niewielki odsetek ocenianej populacji. Ocenę skuteczności klinicznej przeprowadzono w populacji pacjentów poddanych randomizacji (ITT), a ocenę bezpieczeństwa w populacji chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę terapii stosowanych w badaniu. W badaniu nie zastosowano zaślepienia, jednak ryzyko związane z oceną punktów końcowych określono przeważnie jako niskie (poza oceną bezpieczeństwa). Ryzyko popełnienia błędu systematycznego wynikające z braku zaślepienia stosowanych interwencji dla oceny przeżycia wolnego od wznowy choroby uznano za niskie, ponieważ ze względu na definicję punktu końcowego oraz sposób oceny można uznać DFS za obiektywny punkt końcowy (oceniany lokalnie, ale wymagający uwzględnienia wyników badań radiologicznych, biosji [jeżeli dostępna] i oceny klinicznej). Z kolei przeżycie całkowite jest obiektywnym punktem końcowym – zgon jest stwierdzony lub nie, bez względu na zastosowaną ocenę. Natomiast dla subiektywnych punktów końcowych, jakim jest ocena bezpieczeństwa, świadomość stosowanego leczenia może mieć wpływ na niektóre zdarzenia niepożądane, będące wynikiem odczucia pacjentów (np. odczuwanie bólu czy dyskomfortu), nie ma natomiast wpływu na zdarzenia niepożądane wynikające z oceny laboratoryjnej (np. pomiar stężenia hormonów, czy morfologii) czy fizycznej (np. pojawienie się zmian skórnych lub zmian w miejscu podania leku). Nie stwierdzono, by przedstawione dane zostały preferencyjnie wyselekcjonowane do oceny, dodatkowo dostępny był protokół analizowanej próby, który były przestrzegany – w związku z tym ryzyko wynikające z selektywnego wyboru prezentowanych wyników uznano również za niskie.

Szczegółową ocenę ryzyka błędu systematycznego badania *IMpower010* w narzędziu ROB2 umieszczono w załączniku, a poniżej także w formie graficznej.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu *IMpower010*; ATEZO vs BSC.



5.2 Charakterystyka włączonej populacji

5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Badanie *IMpower010* składało się z dwóch faz, rekrutacji i fazy z randomizacją. W fazie rekrutacji pacjenci, którzy przebyli całkowitą resekcją NDRP byli poddawani screeningowi i jeżeli spełniali kryteria jeden z 4 schematów chemioterapii uzupełniającej opartej na związkach platyny, w zależności od wyboru lekarza (cisplatyna z winorelbina, docetakselem, gemcytabiną lub pemetrekselem). Faza z randomizacją rozpoczynała w okresie 3 do 8 tygodni po ostatniej dawce chemioterapii uzupełniającej (obejmującej 1 do 4 cykli), u chorych bez nawrotu, jeżeli nadal spełniali kryteria włączenia.

Do badania *IMpower010* włączano dorosłych pacjentów w dobrym stanie ogólnym, 0-1 wg ECOG po całkowitej resekcji w okresie 6-12 tygodni przed włączeniem do badania histologicznie lub cytologicznie potwierdzonego niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji TNM v.7: IB (guzy ≥ 4 cm) – IIIA (T2-3 N0, T1-3 N1, T1-3 N2, T4 N0-1), którzy kwalifikowali się do chemioterapii uzupełniającej opartej na związkach platyny. Wymagano także całkowitego wycięcia węzłów chłonnych śródpiersia lub pobrania próbek węzłów chłonnych śródpiersia. Przy screeningu próbki nowotworu od każdego były poddawane badaniu na ekspresję PD-L1 w laboratorium centralnym, ale chorych włączano bez względu na obecność ekspresji (początkowo stosowano test SP142, ale po zmianie protokołu testem decydującym o ocenie ekspresji był SP263). Także pacjenci, u których stwierdzono mutację *EGFR* lub rearanżację *ALK* mogli zostać włączeni do badania (ale ostatecznie podano wyniki

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

także w podgrupie z wykluczeniem mutacji/rearanżacji *EGFR/ALK*, ocena ta była przeprowadzana centralnie lub lokalnie u chorych z niepłaskonabłonkowym podtypem NDRP).

Do badania kwalifikowano pacjentów, z prawidłową czynnością szpiku kostnego i narządów wewnętrznych (kryteria określone na podstawie oceny parametrów laboratoryjnych oddzielnie na etapie włączenia do fazy rekrutacyjnej, a potem dodatkowo przed włączeniem do fazy randomizacji). Do badania włączano pacjentów na wczesnym etapie choroby, wcześniej nieleczonych z powodu NDRP. Kryterium dyskwalifikacji stanowiło wcześniejsze leczenie: chemioterapią systemową (z wyjątkiem metotreksatu w małych dawkach w stanach niezłośliwych, przy czym ostatnia dawka powinna być podana co najmniej 14 dni przed datą włączenia do badania), przeciwciałem anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-CD137 lub antycytotoksycznym antygenem 4 związanym z limfocytami T (w tym ipilimumabem lub innym przeciwciałem lub lekiem specyficznym ukierunkowanym na kostymulację komórek T lub szlaki punktów kontrolnych). Wykluczano również pacjentów przyjmujących hormonalną terapię nowotworową lub radioterapię w ciągu 5 lat przed rekrutacją (dopuszczano takie leczenie, jeśli zakończyło się całkowitym wyleczeniem w ciągu 5 lat przed włączeniem do badania).

Wykluczano także kobiety w ciąży i karmiące piersią, a od pacjentek w wieku rozrodczym (i pacjentów posiadających partnerki w wieku rozrodczym) wymagano stosowania wysoce skutecznych metod antykoncepcji w trakcie badania i do 90 dni po jego zakończeniu.

Dozwolono stosowanie leków przeznaczonych wyłącznie do leczenia podtrzymującego m.in. terapii hormonalnej agonistami lub antagonistami hormonu uwalniającego gonadotropinę (w przypadku raka prostaty), doustnych środków antykoncepcyjnych, leczenia przeciwzakrzepowego, paliatywnej radioterapii, kortykosteroidów wziewnych, mineralokortykoidów, kortykosteroidów w małych dawkach dla pacjentów z niedociśnieniem ortostatycznym lub niewydolnością kory nadnerczy.

Ponadto w ciągu 28 dni przed randomizacją pacjenci nie mogli otrzymywać określonych leków, np. denosumabu, tradycyjnych leków ziołowych, steroidów a także szczepienia żywą, atenuowaną szczepionką.

Wśród chorób towarzyszących, które wykluczały możliwość udziału pacjentów w badaniu wymienić należy: nowotwory złośliwe inne niż NDRP w ciągu 5 lat przed randomizacją (z określonymi wyjątkami), aktywne zapalenie wątroby typu B (z wyjątkami), śródmiąższowa choroba płuc lub zapalenie płuc, idiopatyczne włóknienie płuc, choroby sercowo-naczyniowe, choroby autoimmunologiczne (w tym między innymi miastenia, zapalenie mięśni, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, toczeń rumieniowaty

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

układowy, reumatoidalne zapalenie stawów), aktywna gruźlica oraz wszelkie inne choroby, zaburzenia metaboliczne, wyniki badania fizycznego lub wyniki badań laboratoryjnych, które nasuwają uzasadnione podejrzenie choroby lub stanu będącego przeciwwskazaniem do stosowania badanego leku, lub który może wpłynąć na interpretację wyników lub sprawić, że pacjent będzie narażony na wysokie ryzyko powikłań leczenia. Dodatkowo wykluczano pacjentów z ciężkimi reakcjami alergicznymi, anafilaktycznymi lub innymi reakcjami nadwrażliwości na chimeryczne lub humanizowane przeciwciała lub białka fuzyjne. Do badania nie mogli zostać włączeni chorzy ze znaną nadwrażliwością na biofarmaceutyki produkowane w komórkach jajnika chomika chińskiego lub jakiegokolwiek składnik leku, a także osoby zarażone wirusami HIV, HCV, HBV.

Po włączeniu do badania i otrzymaniu chemioterapii adjuwantowej pacjentów ponownie poddawano kwalifikacji, w trakcie której sprawdzano ich ogólny stan. Wykluczano chorych z oznakami lub objawami infekcji, po dużym zabiegu chirurgicznym, leczonych ogólnoustrojowymi lekami immunostymulującymi (w ciągu 6 tygodni lub pięciu okresów półtrwania leku przed randomizacją), tych którzy otrzymali żywą, atenuowaną szczepionkę (w ciągu 28 dni przed randomizacją), doustne lub dożylnie antybiotyki lecznicze (w ciągu 14 dni przed randomizacją), a także pacjentów z nieprawidłowymi wynikami parametrów laboratoryjnych.

Szczegółowo kryteria włączenia i wykluczenia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania *IMpower010*.

Kategoria	Kryteria selekcji
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kryteria włączenia
Kryteria ogólne	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Stopień sprawności ECOG: 0-1 ▪ Wiek ≥ 18
Jednostka chorobowa	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Histologiczne lub cytologiczne rozpoznanie niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z zaawansowaniem wg klasyfikacji TNM v.7: IB (guzy ≥ 4 cm)-IIIA (T2-3 N0, T1-3 N1, T1-3 N2, T4 N0-1) ▪ Reprezentatywna próbka guza utrwalonego w formalinie i zatopionego w parafinie (FFPE, z ang. <i>Formalin-Fixed Paraffin-Embedded</i>) w bloku parafinowym lub minimum 15 niebarwionych, świeżo wyciętych, seryjnych sekcji z próbki wyciętego guza FFPE jest wymagane do udziału w tym badaniu; do próbki musi być dołączony raport patologiczny ▪ Pacjenci muszą mieć wykonaną całkowitą resekcję NDRP w okresie 6-12 tygodni (≥ 42 dni i ≤ 84 dni) przed włączeniem do badania, a wszelkie zdarzenia niepożądane związane z operacją muszą ustąpić. Akceptowalne rodzaje resekcji to: lobektomia, rękawowa lobektomia, bilobektomia lub pneumonektomia. Nie dopuszcza się resekcji poprzez segmentektomię lub resekcję klinową ▪ Wymagane całkowite wycięcie węzłów chłonnych śródpiersia (MLND, z ang. <i>mediastinal lymph node dissection</i>). Jeśli mediastinoskopia nie została wykonana przed

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Kategoria	Kryteria selekcji
	<p>operacją, wymagane jest co najmniej systematyczne pobieranie próbek węzłów chłonnych śródpiersia. Systematyczne pobieranie próbek jest definiowane jako usunięcie co najmniej jednego reprezentatywnego węzła chłonnego na określonych poziomach. MLND wymaga resekcji wszystkich węzłów chłonnych na tych samych poziomach. W przypadku torakotomii prawej pobieranie próbek lub MLND jest wymagane na poziomie 4 i 7, a w przypadku torakotomii lewej na poziomie 5 i/lub 6 i 7. Jeżeli w raporcie operacyjnym lub w oddzielnie złożonym uzupełnieniu przez chirurga jest wyraźnie udokumentowane zbadanie wymaganych obszarów węzłów chłonnych, pacjent zostanie uznany za kwalifikującego się, jeżeli w tych obszarach nie zostaną znalezione żadne węzły chłonne</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kwalifikacja do otrzymania schematu chemioterapii opartego na cisplatynie (faza rekrutacyjna) ▪ Przed rozpoczęciem leczenia ATEZO vs BSC w ramach fazy randomizowanej chorzy muszą odbyć jeden z czterech schematów chemioterapii opartej na cisplatynie. Pacjenci otrzymali do czterech cykli chemioterapii, przy czym każdy cykl trwał 3 tygodnie (21 dni). Wybór schematu chemioterapii zależał od lekarza prowadzącego.
<p>Ogólny stan pacjenta i choroby towarzyszące</p>	<p>Kryteria włączenia do fazy rekrutacyjnej (celem otrzymania chemioterapii opartej na cisplatynie):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Prawidłowa czynność szpiku kostnego: <ul style="list-style-type: none"> ○ bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) $\geq 1500/\text{mm}^3$ lub $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ ○ liczba płytek krwi $\geq 100000/\text{mm}^3$ lub $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$ ▪ Czas protrombinowy/INR $\leq 1,5$ lub, jeśli pacjent otrzymuje antykoagulanty, czas protrombinowy/INR $< 3,0$ ▪ PTT \leq GGN lub, jeśli pacjent otrzymuje antykoagulanty, PTT $< 1,5 \times$ GGN ▪ Prawidłowa czynność wątroby: <ul style="list-style-type: none"> ○ stężenie bilirubiny $\leq 1,5$ mg/dl ○ aktywność ALT, AST $< 5 \times$ GGN ▪ Prawidłowa czynność nerek: <ul style="list-style-type: none"> ○ CrCL > 60 ml/min <p>Kryteria włączenia do fazy randomizowanej:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Prawidłowa czynność szpiku kostnego: <ul style="list-style-type: none"> ○ bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) $\geq 1500/\text{mm}^3$ lub $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ ○ liczba limfocytów $\geq 500/\text{mm}^3$ ○ liczba płytek krwi $\geq 100000/\text{mm}^3$ lub $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$ ○ stężenie hemoglobiny ≥ 9 g/dl <p>Pacjentom można wykonać transfuzję krwi, aby spełnić to kryterium</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ INR i aPTT $\leq 1,5 \times$ GGN ▪ Dotyczy to wyłącznie pacjentów, którzy nie otrzymują antykoagulantów; pacjenci otrzymujący antykoagulanty powinni przyjmować stałą dawkę ▪ Prawidłowa czynność wątroby: <ul style="list-style-type: none"> ○ aktywność ALT, AST $\leq 2,5 \times$ GGN ○ stężenie bilirubiny w surowicy krwi $\leq 1,5 \times$ GGN ▪ Pacjenci ze znaną chorobą Gilberta, u których stężenie bilirubiny w surowicy wynosi $\leq 3 \times$ GGN, mogą zostać włączeni do badania ▪ Prawidłowa czynność nerek: <ul style="list-style-type: none"> ○ CrCL > 30 ml/min
<p>Pozostałe</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ W przypadku pacjentek w wieku rozrodczym i pacjentów płci męskiej z partnerkami w wieku rozrodczym, zgoda (pacjentki i (lub) partnera) na stosowanie wysoce skutecznych metod antykoncepcji (tj. takiej, która skutkuje niskim wskaźnikiem niepowodzeń

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Kategoria	Kryteria selekcji
	<p>[< 1% rocznie] przy konsekwentnym i prawidłowym stosowaniu) i kontynuowanie jej stosowania przez 90 dni po przyjęciu ostatniej dawki. Do takich metod należą: skojarzona (zawierająca estrogen i progesteron) antykoncepcja hormonalna, antykoncepcja hormonalna związana tylko z progesteronem, związana z hamowaniem owulacji wraz z inną dodatkową metodą barierową zawsze zawierającą środek plemnikobójczy, urządzenie wewnątrzmaciczne (IUD): wewnątrzmaciczny system uwalniający hormony (IUS), obustronna okluzja kanalików, partner poddany wazektomii (przy założeniu, że jest to jedyny partner w całym okresie trwania badania) oraz abstynencja seksualna</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Antykoncepcję doustną należy zawsze łączyć z dodatkową metodą antykoncepcyjną ze względu na potencjalną interakcję z badanym lekiem. Te same zasady dotyczą pacjentów płci męskiej biorących udział w tym badaniu klinicznym, jeśli mają partnerkę w wieku rozrodczym. Pacjenci płci męskiej powinni zawsze stosować prezerwatywę i nie powinni oddawać nasienia w trakcie tego badania oraz przez co najmniej 90 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku ▪ Kobiety, które nie są w okresie pomenopauzalnym (brak regularnych miesiączek \geq 12 kolejnych miesięcy) lub chirurgicznie sterylne, muszą mieć ujemny wynik testu ciążowego w surowicy w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem chemioterapii opartej na cisplatynie ▪ Kobiety, które nie są w okresie pomenopauzalnym (brak regularnych miesiączek \geq 12 kolejnych miesięcy) lub chirurgicznie sterylne muszą mieć ujemny wynik testu ciążowego w surowicy w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem badania lub BSC ▪ Pisemna zgoda na udział w badaniu
<p>Ogólny stan pacjenta i choroby towarzyszące</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kryteria wykluczenia z fazy rekrutacyjnej: ▪ Kobiety w ciąży; kobiety karmiące piersią ▪ Pacjenci z upośledzeniem słuchu ▪ Śródmiąższowa choroba płuc lub zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>) w wywiadzie ▪ Nowotwory złośliwe inne niż NDRP w ciągu 5 lat przed randomizacją, z wyjątkiem tych z niewielkim ryzykiem przerzutów lub zgonu (np. oczekiwane 5-letnie OS > 90%) leczonych z intencją wyleczenia (np. odpowiednio leczony rak in situ szyjki macicy, rak podstawonokomórkowy lub płaskonabłonkowy skóry, zlokalizowany rak prostaty leczony chirurgicznie z zamiarem wyleczenia, rak przewodowy <i>in situ</i> leczony chirurgicznie z zamiarem wyleczenia) ▪ Choroba autoimmunologiczna w wywiadzie, w tym między innymi miastenia, zapalenie mięśni, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, choroba zapalna jelit (IBD), zakrzepica naczyń związana z zespołem antyfosfolipidowym, ziarniniakowatością Wegenera, zespołem Sjögrena, zespołem Guillaina-Barrégo, stwardnieniem rozsianym, zapaleniem naczyń lub kłębuszkowym zapaleniem nerek ○ do badania mogą kwalifikować się pacjenci z niedoczynnością tarczycy o podłożu autoimmunologicznym w wywiadzie, przyjmujący stałą dawkę hormonu zastępczego tarczycy ○ do badania kwalifikują się pacjenci z kontrolowaną cukrzycą typu I przyjmujący stałą dawkę insuliny <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dodatni wynik testu na obecność wirusa HIV ▪ Pacjenci z aktywnym zapaleniem wątroby typu B (przewlekłym lub ostrym; definiowanym jako dodatni wynik badania antygeny powierzchniowego zapalenia wątroby typu B [HBsAg] podczas skryningu) lub zapaleniem wątroby typu C ○ do badania kwalifikują się pacjenci z przebyłym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) lub ustąpieniem zakażenia HBV (zdefiniowanym jako obecność przeciwciał przeciwko rdzeniowi zapalenia wątroby typu B i brak HBsAg). U tych pacjentów przed randomizacją należy uzyskać HBV DNA
<p>TECENTRIQ® (atezolizumab)</p>	<p>w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi \geq50% na komórkach guza</p>

Kategoria	Kryteria selekcji
	<ul style="list-style-type: none"> o pacjenci z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C (HCV) kwalifikują się tylko wtedy, gdy w PCR nie wykrywa się HCV RNA <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aktywna gruźlica ▪ Istotna choroba sercowo-naczyniowa, np. choroba serca wg <i>New York Heart Association</i> (klasa II lub większa), zawał serca w ciągu ostatnich 3 miesięcy, niestabilne zaburzenia rytmu serca lub niestabilna dławica piersiowa o pacjenci ze znaną chorobą wieńcową, zastoinową niewydolnością serca niespełniającą powyższych kryteriów lub frakcją wyrzutową lewej komory < 50% muszą stosować stabilny schemat leczenia, optymalny w opinii lekarza prowadzącego, w razie potrzeby w konsultacji z kardiologiem <ul style="list-style-type: none"> ▪ Idiopatyczne włóknienie płuc w wywiadzie, organizujące się zapalenie płuc (<i>organizing pneumonia</i>) (np. idiopatyczne zarostowe zapalenie oskrzelików), polekowe zapalenie płuc (<i>drug-induced pneumonitis</i>), idiopatyczne zapalenie płuc (<i>idiopathic pneumonitis</i>) lub dowody na aktywne zapalenie płuc (<i>active pneumonitis</i>) w badaniu tomografii komputerowej klatki piersiowej ▪ Wszelkie inne choroby, zaburzenia metaboliczne, wyniki badania fizycznego lub wyniki badań klinicznych w laboratorium, które nasuwają uzasadnione podejrzenie choroby lub stanu, który jest przeciwwskazaniem do stosowania badanego leku lub który może wpłynąć na interpretację wyników lub sprawić, że pacjent będzie narażony na wysokie ryzyko powikłań leczenia ▪ Ciężkie reakcje alergiczne, anafilaktyczne lub inne reakcje nadwrażliwości na chimeryczne lub humanizowane przeciwciała lub białka fuzyjne ▪ Znana nadwrażliwość na biofarmaceutyki produkowane w komórkach jajnika chomika chińskiego lub jakiegokolwiek składnik leku ▪ Pacjenci z nowotworem o histologii płaskokomórkowej (dotyczące pacjentów leczonych pemetreksedem) ▪ Pacjenci, którzy otrzymują jednocześnie niesteroidowe leki przeciwzapalne i nie są w stanie przerwać leczenia (dotyczące pacjentów leczonych pemetreksedem) <p>Kryteria wykluczenia z fazy randomizowanej:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Oznaki lub objawy infekcji w ciągu 14 dni przed procedurą randomizacji (ciężka infekcja w ciągu 28 dni przed randomizacją), w tym między innymi hospitalizacja z powodu powikłań infekcji, bakteriemii lub ciężkiego zapalenia płuc ▪ Niekontrolowana lub objawowa hiperkalcemia (> 1,5 mmol/l wapnia zjonizowanego lub wapnia > mg/dl lub skorygowanego wapnia w surowicy > GGN)
<p>Wcześniejsze leczenie i procedury medyczne</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kryteria wykluczenia z fazy rekrutacyjnej: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wcześniejsze leczenie chemioterapią systemową w dowolnym momencie o dozwolony metotreksat w małych dawkach w stanach niezłośliwych, przy czym ostatnia dawka powinna być podana co najmniej 14 dni przed datą włączenia do badania. Inne niskodawkowe chemioterapeutyki stosowane w stanach niezłośliwych będą brane pod uwagę po omówieniu i zatwierdzeniu przez Monitora Medycznego <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hormonalna terapia nowotworowa lub radioterapia jako wcześniejsze leczenie nowotworu w ciągu 5 lat przed rekrutacją o dopuszczalna jest wcześniejsza operacja, terapia biologiczna, hormonalna lub radioterapia z powodu nowotworu złośliwego w ciągu 5 lat przed włączeniem do badania, który obecnie uważany jest za wyleczony o dozwolone jest bieżące stosowanie hormonalnej terapii zastępczej lub doustnych środków antykoncepcyjnych <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leczenie jakimkolwiek innym badanym preparatem lub udział w innym badaniu klinicznym oceniającym aktywne leczenie w ciągu 28 dni przed włączeniem do badania

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Kategoria	Kryteria selekcji
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Znana wrażliwość na jakikolwiek składnik schematu chemioterapii, do którego pacjent zostanie przypisany, lub na mannitol ▪ Wcześniejsze leczenie przeciwciałem anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-CD137 lub antycytotoksycznym antygenem 4 związanym z limfocytami T (w tym ipilimumabem lub innym przeciwciałem lub lekiem specyficznym skierowanym na kostymulację komórek T lub szlaki punktów kontrolnych) ▪ Wcześniejszy allogeniczny przeszczep szpiku kostnego lub przeszczep narządów
	<p>Kryteria wykluczenia z fazy randomizowanej:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Otrzymanie doustnych lub dożylnych antybiotyków leczniczych w ciągu 14 dni przed randomizacją ○ do badania kwalifikują się pacjenci otrzymujący profilaktycznie antybiotyki (np. w celu zapobiegania zakażeniu dróg moczowych lub w celu zapobiegania zaostrzeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Duży zabieg chirurgiczny w ciągu 28 dni przed randomizacją lub prawdopodobieństwo konieczności wykonania dużego zabiegu chirurgicznego w trakcie trwania badania ▪ Podanie żywej, atenuowanej szczepionki w ciągu 28 dni przed randomizacją lub prawdopodobieństwo, że taka żywa, atenuowana szczepionka będzie wymagana podczas badania ○ szczepienie przeciwko grypie należy podawać wyłącznie w sezonie grypowym (przykład: od około października do marca na półkuli północnej). Pacjenci nie mogą otrzymywać żywej, atenuowanej szczepionki przeciwko grypie (np. FluMist®) w ciągu 28 dni przed randomizacją lub w dowolnym momencie badania <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leczenie systemowymi lekami immunostymulującymi (w tym m.in. interferonami lub interleukiną-2) w ciągu 6 tygodni lub pięciu okresów półtrwania leku, w zależności od tego, który z nich jest krótszy, przed randomizacją ○ leczenie ogólnoustrojowymi lekami immunosupresyjnymi (w tym m.in. kortykosteroidami, cyklofosfamidem, azatiopryną, metotreksatem, talidomidem i leki przeciw czynnikowi martwicy nowotworów) w ciągu 14 dni przed randomizacją ○ pacjenci, którzy otrzymali ostre, niskodawkowe, ogólnoustrojowe leki immunosupresyjne (np. leki immunosupresyjne (np. pojedyncza dawka kortykosteroidu systemowego w przypadku nudności) mogą być poddani randomizacji w badaniu po omówieniu i zatwierdzeniu przez Monitora Medycznego ○ stosowanie wziewnych kortykosteroidów w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc mineralokortykoidów (np. fludrokortyzonu), u pacjentów z niedociśnieniem ortostatycznym lub kortykosteroidów uzupełniających w małej dawce w przypadku niewydolności kory nadnerczy jest dozwolone ▪ W przypadku pacjentów, którzy otrzymują denosumab przed randomizacją, brak chęci lub brak kwalifikacji do otrzymywania bisfosfonianu zamiast niego podczas trwania badania

5.2.1 Wyściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Ostatecznie głównym celem badania *IMpower010* było porównanie terapii atezolizumabem (ATEZO) u dorosłych chorych na NDRP po całkowitej resekcji guza pierwotnego w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM (o wysokim ryzyku nawrotu) wykazującego ekspresję PD-L1 na 1% lub więcej komórek guza (ocena testem IHC SP263) i chemioterapii opartej na związkach platyny w odniesieniu do najlepszej opieki medycznej (BSC). Populacja włączona do badania była szersza niż populacja głównej oceny badania oraz

TECENTRIQ® (atezolizumab) w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

docelowa raportu pod względem zaawansowania klinicznego, ponadto włączano pacjentów bez względu na obecność ekspresji PD-L1 na komórkach guza (choć wymagano przeprowadzenia takiej oceny) oraz bez względu na obecność mutacji/rearanżacji w genach *EGFR/ALK* (wyróżniono natomiast wyniki w podgrupie bez obecnych mutacji). Pozwoliło to na analizę wyników w różnych populacjach (było to przewidziane protokołem i w związku z tym ocenę statystyczną przeprowadzano hierarchicznie), wśród których można wyróżnić:

- populacja ITT (stadium IB-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM) – włączono i poddano randomizacji 1005 pacjentów – 507 do grupy ATEZO i 498 w grupie BSC;
- populacja o wysokim ryzyku nawrotu (stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM) – łącznie 882 pacjentów (442 w grupie ATEZO i 440 w grupie BSC);
- populacja o wysokim ryzyku nawrotu (stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM), u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 1\%$ na komórkach guza (test SP263) – łącznie 476 pacjentów (248 w grupie ATEZO i 228 w grupie BSC) – populacja rejestracyjna na terenie Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej oraz w Meksyku, Chinach i Japonii;
- populacja o wysokim ryzyku nawrotu (stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM), u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza (test SP263) – łącznie 229 pacjentów (115 w grupie ATEZO i 114 w grupie BSC);
- **populacja o wysokim ryzyku nawrotu (stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM), u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza (test SP263), z wykluczeniem obecności mutacji *EGFR* lub rearanżacji *ALK* – łącznie 209 pacjentów (106 w grupie ATEZO i 103 w grupie BSC) - populacja rejestracyjna na terenie UE, Szwajcarii, Kanady i Wielkiej Brytanii oraz populacja refundacyjna.**

Autorzy badania zaznaczyli, że wyjściowe charakterystyki demograficzne i kliniczne były dobrze zbalansowane między grupami.

Mediana wieku wynosiła 62 lata we wszystkich podgrupach poza ATEZO w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM PD-L1 $\geq 1\%$. Większość pacjentów stanowili mężczyźni ($\geq 64\%$ w zależności od grupy) oraz pacjenci rasy białej ($\geq 65\%$ w zależności od grupy). Przeważnie pacjenci charakteryzowali się bardzo dobrym lub dobrym stopniem sprawności, ocenionym na 0 ($\geq 54\%$) lub 1 ($\geq 43\%$) wg ECOG.

W momencie diagnozy w badanej populacji przeważał typ płaskonabłonkowy NDRP (ponad 60% w każdej z podgrup). Około 40% pacjentów miała chorobę w stadium IIIa, mniejsza część w stadium IIa (około

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

30%). Całkowita resekcja NDRP przed włączeniem do badania odbywała się głównie poprzez lobektomię (ponad 75% w każdej z podgrup).

W populacji ITT 56% pacjentów w grupie ATEZO i 51% w grupie BSC miało ekspresję PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek nowotworowych (według testu SP263). Podobny wynik obserwowano wśród chorych w stadium II-III wg klasyfikacji v.7 TNM. W podgrupie chorych w stadium II-III wg klasyfikacji v.7 TNM z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ 42% pacjentów w grupie ATEZO i 44% w grupie BSC miało ekspresję PD-L1 na $\geq 5\%$ komórek nowotworowych i dowolny status komórek odpornościowych naciekających guz według testu SP142. Ekspresja PD-L1 na $< 5\%$ komórek nowotworowych i komórek odpornościowych naciekających guz oceniana testem SP142 występowała u 46% pacjentów w obu grupach dla populacji ITT, a dla podgrupy chorych w stadium II-III wg klasyfikacji v.7 TNM u 45% chorych.

W populacji chorych w stadium II-III wg klasyfikacji v.7 TNM z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ na komórkach nowotworowych ponad połowa chorych miała wykluczoną obecność mutacji w genie *EGFR* (52% w ATEZO i 56% w BSC) i rearanżacji w genie *ALK* (54% w obu grupach), a status nieznany charakteryzował około 40% pacjentów, odpowiednio 43% vs 37% dla genu *EGFR* i 44% vs 43% dla genu *ALK* (badanie tych mutacji nie było wymagane u pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP). Podobnie w podgrupie pacjentów w stadium II-III wg klasyfikacji v.7 TNM z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ również około połowa pacjentów nie miała mutacji *EGFR* (50% vs 55% chorych odpowiednio w grupie ATEZO vs BSC) ani rearanżacji *ALK* (odpowiednio 54% vs 53%). Status nieznany mutacji *EGFR* był obecny wśród 41% i 36% pacjentów odpowiednio dla ATEZO i BSC, a nieznany status rearanżacji genu *ALK* posiadało 42% pacjentów zarówno w grupie ATEZO jak i grupie BSC. Nieco ponad 50% chorych populacji ITT nie miało mutacji genu *EGFR*, a jej status nie był znany dla 38% chorych w grupie ATEZO i 34% w grupie BSC. Podobnie w przypadku rearanżacji genu *ALK* – u 55% pacjentów w grupie ATEZO i 59% w grupie BSC rearanżacja genu *ALK* nie była wykryta, zaś odpowiednio u 42% i 37% chorych status genu *ALK* pozostał nieznany.

Szczegółowe dane dotyczące wyjściowej charakterystyki demograficznej i klinicznej ocenianej populacji (dla wszystkich analizowanych podgrup) zaprezentowano w tabeli poniżej.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Tabela 10. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób podlegających rekrutacji do badania *IMpower010 (Felip 2021, Felip 2022)*.

Kryterium	Chorzy w stadium II-III ^{**} z PD-L1 \geq 50% (SP263) [^]		Chorzy w stadium II-III ^{**} z PD-L1 \geq 1% (SP263)		Chorzy w stadium II-III ^{**}		Populacja ITT		
	ATEZO, N = 115	BSC, N = 114	ATEZO, N = 248	BSC, N = 228	ATEZO, N = 442	BSC, N = 440	ATEZO N = 507	BSC N = 498	
Wiek [lata]	Mediana (IQR)	62 (zakres: 34-77)	62 (zakres: 36-84)	61 (56; 67)	62 (56; 68)	62 (56; 67)	62 (55; 68)	62 (57; 67) (zakres: 33-83 [^])	62 (56; 68) (zakres: 26-84 [^])
	< 65	70 (61%)	68 (60%)	156 (63%)	131 (57%)	281 (64%)	263 (60%)	323 (64%)	300 (60%)
	\geq 65	45 (39%)	46 (40%)	92 (37%)	97 (43%)	161 (36%)	177 (40%)	184 (36%)	198 (40%)
Płeć, n (%)	Mężczyźni	89 (77%)	78 (68%)	171 (69%)	147 (64%)	295 (67%)	294 (67%)	337 (66%)	335 (67%)
	Kobiety	26 (23%)	36 (32%)	77 (31%)	81 (36%)	147 (33%)	146 (33%)	170 (34%)	164 (33%)
Rasa, n (%)	Biała	75 (65%)	86 (75%)	162 (65%)	166 (73%)	307 (69%)	324 (74%)	362 (71%)	376 (76%)
	Azjatycka	36 (31%)	26 (23%)	78 (31%)	56 (25%)	121 (27%)	106 (24%)	130 (26%)	112 (23%)
	Czarna lub Afroamerykanie	bd.	bd.	2 (<1%)	0	4 (1%)	1 (<1%)	5 (1%)	1 (<1%)
	Hawajczycy lub inni rdzenni mieszkańcy wyspy pacyficznych	bd.	bd.	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
	Różne	bd.	bd.	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
	Nieznana	bd.	bd.	5 (2%)	4 (2%)	9 (2%)	7 (2%)	9 (2%)	7 (1%)
ECOG, n (%) [*]	0	71 (62%)	60 (53%)	140 (56%)	125 (55%)	239 (54%)	252 (57%)	273 (54%)	283 (57%)
	1	bd.	bd.	107 (43%)	102 (45%)	201 (45%)	187 (43%)	232 (46%)	214 (43%)
	2	bd.	bd.	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)
Histologia NDRP, n (%)	Niepłatkonablonkowy	68 (59%)	69 (61%)	96 (39%)	85 (37%)	150 (34%)	144 (33%)	179 (35%)	167 (34%)
	Płatkonablonkowy	47 (41%)	45 (39%)	152 (61%)	143 (63%)	292 (66%)	296 (67%)	328 (65%)	331 (67%)

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi \geq 50% na komórkach guza

Kryterium	Chorzy w stadium II-III ^{**} z PD-L1 \geq 50% (SP263) [^]		Chorzy w stadium II-III ^{**} z PD-L1 \geq 1% (SP263)		Chorzy w stadium II-III ^{**}		Populacja ITT		
	ATEZO, N = 115	BSC, N = 114	ATEZO, N = 248	BSC, N = 228	ATEZO, N = 442	BSC, N = 440	ATEZO N = 507	BSC N = 498	
Status palenia, n (%)	niepalący	16 (14)	15 (13)	51 (21%)	41 (18%)	100 (23%)	96 (22%)	114 (23%)	108 (22%)
	w przeszłości	99 (86)	99 (87)	163 (66%)	146 (64%)	277 (63%)	270 (61%)	317 (63%)	304 (61%)
	aktualnie			34 (14%)	41 (18%)	65 (15%)	74 (17%)	76 (15%)	86 (17%)
Aktualne stadium choroby, n (%)	IB	–	–	–	–	–	–	65 (13%)	58 (12%)
	IIA	62 (54)	57 (50)	85 (34%)	76 (33%)	147 (33%)	148 (34%)	147 (29%)	148 (30%)
	IIB			46 (19%)	37 (16%)	90 (20%)	84 (19%)	90 (18%)	84 (17%)
	IIIA	53 (46)	57 (50)	117 (47%)	115 (50%)	205 (46%)	208 (47%)	205 (40%)	208 (42%)
Rodzaj zabiegu operacyjnego, n (%)	Lobektomia	87 (76)	86 (75)	186 (75%)	173 (76%)	335 (76%)	340 (77%)	394 (78%)	391 (79%)
	Lobektomia rękawowa			3 (1%)	3 (1%)	4 (1%)	4 (<1%)	4 (<1%)	4 (<1%)
	Bilobektomia	bd.	bd.	15 (6%)	9 (4%)	30 (7%)	17 (4%)	31 (6%)	19 (4%)
	Pneumonektomia	20 (17)	20 (18)	43 (17%)	42 (18%)	72 (16%)	78 (18%)	77 (15%)	83 (17%)
	Inne	bd.	bd.	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
Status mutacji genu <i>EGFR</i> , n (%) [†]	Tak	6 (5)	8 (7)	23 (9%)	20 (9%)	49 (11%)	60 (14%)	53 (10%)	64 (13%)
	Nie	60 (52)	64 (56)	123 (50%)	125 (55%)	229 (52%)	234 (53%)	261 (52%)	266 (53%)
	Nieznany	49 (43)	42 (37)	102 (41%)	83 (36%)	164 (37%)	146 (33%)	193 (38%)	168 (34%)
Status rearanżacji genu <i>ALK</i> , n (%) [†]	Tak	3 (3)	3 (3)	12 (5%)	11 (5%)	14 (3%)	17 (4%)	15 (3%)	18 (4%)
	Nie	62 (54)	62 (54)	133 (54%)	121 (53%)	251 (57%)	256 (58%)	280 (55%)	294 (59%)
	Nieznany	50 (44)	49 (43)	103 (42%)	96 (42%)	177 (40%)	167 (38%)	212 (42%)	186 (37%)
	< 1%	–	–	–	–	181 (41%)	202 (46%)	210 (41%)	234 (47%)

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi \geq 50% na komórkach guza

Kryterium		Chorzy w stadium II-III ^{**} z PD-L1 ≥50% (SP263) [^]		Chorzy w stadium II-III ^{**} z PD-L1 ≥1% (SP263)		Chorzy w stadium II-III ^{**}		Populacja ITT	
		ATEZO, N = 115	BSC, N = 114	ATEZO, N = 248	BSC, N = 228	ATEZO, N = 442	BSC, N = 440	ATEZO N = 507	BSC N = 498
Status PD-L1 wg testu SP263, n (%) ‡	≥ 1%	115 (100%)	114 (100%)	248 (100%)	228 (100%)	248 (56%)	228 (52%)	283 (56%)	252 (51%)
Status PD-L1 wg testu SP142, n (%) §	TC0/1 i IC0/1	bd.	bd.	77 (31%)	66 (29%)	198 (45%)	198 (45%)	231 (46%)	231 (46%)
	TC0/1 i IC2/3	bd.	bd.	66 (27%)	61 (27%)	127 (29%)	132 (30%)	146 (29%)	145 (29%)
	TC2/3 i jakiegokolwiek IC	bd.	bd.	105 (42%)	101 (44%)	117 (26%)	110 (25%)	130 (26%)	122 (25%)

IC komórki odpornościowe naciekające guz (z ang. *tumour-infiltrating immune cells*);

TC komórki nowotworowe (z ang. *tumor cells*);

[^] dane z prezentacji *Felip 2022*;

^{**} wg klasyfikacji v.7 TNM;

^{*} w trakcie randomizacji, pacjenci ze stanem sprawności ECOG 2 mieli odstępstwa od protokołu;

[†] ocena lokalna lub centralna dla pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP. 89% pacjentów z nieznanym statusem *EGFR* i 81% pacjentów z nieznanym statusem *ALK* w populacji ITT miało płaskonabłonkowego NDRP i nie było wymagane poddanie ich badaniu lokalnemu lub centralnemu;

[‡] 26 pacjentów w populacji ITT (14 w grupie ATEZO i 12 w grupie BSC) miało nieznaną status PD-L1 wg SP263. Spośród nich 23 pacjentów (13 w grupie ATEZO i 10 w grupie BSC) miało chorobę w stadium II-III^A i zostało włączonych do populacji stadium II-III^A;

[§] ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych (TC) lub komórkach odpornościowych naciekających guz (IC) była oceniana jako: TC0/1 i IC0/1 oznaczała < 5% TC i IC; TC0/1 i IC2/3 oznaczała < 5% TC i ≥ 5% IC; TC2/3 i jakiegokolwiek IC oznaczała ≥ 5% TC i dowolny status IC.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi ≥50% na komórkach guza

5.2.2

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

[Redacted text block]

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

[Redacted Table Content]

Tabela 11. [Redacted Table Title]

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

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

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

Chorzy przed przystąpieniem do badania *IMpower010* mieli wykonaną całkowitą resekcję guza płuca i całkowite wycięcie węzłów chłonnych śródpiersia, następnie po zakwalifikowaniu do fazy rekrutacyjnej otrzymywali jeden z czterech schematów chemioterapii uzupełniającej opartej na cisplatynie, w zależności od wyboru lekarza (cisplatyna z winorelbina, docetaksel, gemcytabina lub pemetreksed). Pacjenci, którzy ukończyli od 1 do 4 cykli chemioterapii uzupełniającej bez nawrotu choroby w okresie do 8 tygodni przed zakwalifikowaniem do leczenia stosowanego w badaniu *IMpower010* i spełnili dodatkowe kryteria byli włączani do fazy randomizacji. Podsumowanie zastosowanych cykli chemioterapii w analizowanej populacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Podsumowanie zastosowanych cykli chemioterapii uzupełniającej po resekcji guza; ATEZO vs BSC; badanie *IMpower010* (*Felip 2021*).

Liczba cykli [^]	Chorzy w stadium II-III [^] * z PD-L1 ≥1% (SP263)		Chorzy w stadium II-III [^] *		Populacja ITT	
	ATEZO, n = 248	BSC, n = 228	ATEZO, n = 442	BSC, n = 440	ATEZO, n = 507	BSC, n = 498
1	1 (<1%)	11 (5%)	6 (1%)	14 (3%)	7 (1%)	14 (3%)
2	8 (3%)	11 (5%)	18 (4%)	19 (4%)	22 (4%)	22 (4%)
3	28 (11%)	18 (7.9%)	40 (9%)	35 (8%)	42 (8%)	39 (8%)
4	211 (85%)	188 (83%)	378 (86%)	372(85%)	436 (86%)	423 (85%)

[^] dane z suplementu do publikacji *Felip 2021*;

* wg klasyfikacji v.7 TNM.

Po zakończonej chemioterapii chorzy spełniające określone kryteria byli włączani do fazy randomizacji, w ramach której otrzymywali atezolizumab (ATEZO) lub najlepszą opiekę medyczną (BSC), obejmującą ciągłą obserwację i regularne prześwietlenia pod kątem nawrotu choroby.

Atezolizumab podawano dożylnie w dawce 1200 mg każdego pierwszego dnia 3-tygodniowego cyklu przez okres do 1 roku.

W badaniu nie wprowadzono zaślepienia stosowanej interwencji. Zmiana interwencji (*crossover*) z grupy BSC na ATEZO była zabroniona.

Redukcja dawki atezolizumabu była zabroniona. Jeżeli wystąpiły zdarzenia niepożądane wymagające wstrzymania dawki, pacjenci mogli tymczasowo wstrzymać leczenie w ramach badania na okres do 105 dni od ostatniej dawki. W przypadku konieczności wstrzymania podawania leku przez > 105 dni od

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi ≥50% na komórkach guza

ostatniej dawki, leczenie było trwale przerywane, a pacjent pozostawał w obserwacji pod kątem oceny bezpieczeństwa i skuteczności.

Podsumowanie opisu interwencji stosowanych w badaniu zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji w badaniu *IMpower010*.

	Interwencja	Kontrola
Lek	Atezolizumab (ATEZO) dożylnie w dawce 1200 mg, raz na trzy tygodnie (cykl trwa 21 dni)	▪ Najlepsza opieka medyczna (BSC) obejmująca ciągłą obserwację i regularne prześwietlenia pod kątem nawrotu choroby
Modyfikacja dawkowania	Redukcja dawki leku była zabroniona. Pacjenci mogli tymczasowo wstrzymać leczenie w ramach badania na okres do 105 dni od ostatniej dawki, jeżeli wystąpiły u nich zdarzenia niepożądane wymagające wstrzymania dawki. W przypadku konieczności przerwania podawania leku przez > 105 dni od ostatniej dawki, leczenie było trwale przerywane, jednak pacjent pozostawał w obserwacji pod kątem oceny bezpieczeństwa i skuteczności.	
Zmiana interwencji	Zmiana interwencji (<i>crossover</i>) z grupy BSC na ATEZO była zabroniona.	
Czas trwania leczenia	16 cykli (okres 1 roku)	
Leki zabronione	<ul style="list-style-type: none"> o tradycyjne leki ziołowe, ponieważ ich stosowanie może powodować niespodziewane interakcje lek-lek, które mogą powodować lub utrudniać ocenę toksyczności o denosumab; pacjenci otrzymujący denosumab przed włączeniem do badania muszą być chętni i kwalifikujący się do otrzymywania bisfosfonianu zamiast niego w czasie trwania badania o jakiegokolwiek żywa, atenuowana szczepionka (np. FluMist®) w ciągu 28 dni przed randomizacją lub w dowolnym momencie podczas badania o stosowanie steroidów w premedykacji u pacjentów, u których tomografia komputerowa z kontrastem jest przeciwwskazana (np. pacjenci z alergią na kontrast lub z upośledzonym klirensem nerkowym); u takich pacjentów należy wykonać obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI) klatki piersiowej, brzucha i miednicy z niekontrastową tomografią komputerową klatki piersiowej 	
Leki dozwolone	Leki przeznaczone wyłącznie do leczenia podtrzymującego (np. terapia hormonalna agonistami lub antagonistami hormonu uwalniającego gonadotropinę w przypadku raka prostaty, doustne środki antykoncepcyjne, hormonalna terapia zastępcza, profilaktyczne lub terapeutyczne leczenie przeciwzakrzepowe, paliatywna radioterapia, nieaktywne szczepienia przeciwko grypie tylko w sezonie grypy, megestrol podawany jako środek pobudzający apetyt, kortykosteroidy wziewne, mineralokortykoidy, kortykosteroidy w małych dawkach dla pacjentów z niedociśnieniem ortostaticznym lub niewydolnością kory nadnerczy)	

W momencie odcięcia danych 21 stycznia 2021 r. 63,7% (323/507) kontynuowało leczenie w grupie ATEZO vs 74,9% (373/498) w grupie BSC. Mediana czasu trwania leczenia atezolizumabem wyniosła 10,4 miesiący (IQR: 4,8; 10,6). Mediana liczby cykli w terapii ATEZO wyniosła 16 (IQR: 7; 16), przy czym 65% (n = 323) pacjentów ukończyło 16 cykli, 25% (n = 125) ukończyło od 0 do 7 cykli, a 9% (n = 47) ukończyło od 8 do 15 cykli.

TECENTRIQ® (atezolizumab) w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

5.4 Skuteczność kliniczna

W badaniu *IMpower010* głównym punktem końcowym była ocena przeżycia wolnego od choroby (DFS, z ang. *Disease Free Survival*) w ocenie lokalnej w podgrupie pacjentów:

- w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM (o wysokim ryzyku nawrotu) z guzami wykazującymi ekspresję PD-L1 na 1% lub więcej komórek guza (ocena testem IHC SP263),
- w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM (o wysokim ryzyku nawrotu),
- w stadium IB-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM (populacja ITT).

Kluczowymi drugorzędowymi punktami końcowymi były:

- przeżycie całkowite (OS, z ang. *Overall Survival*) w populacji ITT;
- trzy- i pięcioletnie przeżycie wolne od choroby w populacji
 - w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM (o wysokim ryzyku nawrotu) z guzami wykazującymi ekspresję PD-L1 na 1% lub więcej komórek guza (ocena testem IHC SP263);
 - w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM (o wysokim ryzyku nawrotu),
 - w stadium IB-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM (populacja ITT).
- przeżycie wolnego od choroby (DFS, z ang. *Disease Free Survival*) w ocenie lokalnej w stadium II-IIIa (o wysokim ryzyku nawrotu) z guzami wykazującymi ekspresję PD-L1 na 50% lub więcej komórek guza (ocena testem IHC SP263).

Ostatecznie głównym celem badania *IMpower010* było porównanie terapii atezolizumabem (ATEZO) u dorosłych chorych na NDRP po całkowitej resekcji guza pierwotnego w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM (o wysokim ryzyku nawrotu) wykazującego ekspresję PD-L1 na 1% lub więcej komórek guza (ocena testem IHC SP263) i chemioterapii opartej na związkach platyny w odniesieniu do najlepszej opieki medycznej (BSC). Populacja włączona do badania była szersza niż populacja głównej oceny badania oraz docelowa raportu, ale wyniki poddano analizie w różnych populacjach (było to przewidziane protokołem i w związku z tym ocenę statystyczną przeprowadzano hierarchicznie), wśród których można wyróżnić:

- populacja ITT (stadium IB-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM) – włączono i poddano randomizacji 1005 pacjentów – 507 do grupy ATEZO i 498 w grupie BSC;
- populacja o wysokim ryzyku nawrotu (stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM) – łącznie 882 pacjentów (442 w grupie ATEZO i 440 w grupie BSC);

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

- populacja o wysokim ryzyku nawrotu (stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM), u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 1\%$ na komórkach guza (test SP263) – łącznie 476 pacjentów (248 w grupie ATEZO i 228 w grupie BSC) – populacja rejestracyjna na terenie Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej oraz w Meksyku, Chinach i Japonii;
- populacja o wysokim ryzyku nawrotu (stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM), u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza (test SP263) – łącznie 229 pacjentów (115 w grupie ATEZO i 114 w grupie BSC);
- **populacja o wysokim ryzyku nawrotu (stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM), u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza (test SP263), z wykluczeniem obecności mutacji *EGFR* lub rearanżacji *ALK* – łącznie 209 pacjentów (106 w grupie ATEZO i 103 w grupie BSC) - populacja rejestracyjna na terenie UE, Szwajcarii, Kanady i Wielkiej Brytanii oraz populacja refundacyjna.**

W publikacji *Felip 2021* przedstawiono wyniki wcześniej zaplanowanej pierwotnej analizy wstępnej (*interim*, z datą odcięcia danych: 21 stycznia 2021) dla okresu obserwacji dla oceny DFS o medianie równej 32,8 miesiący (IQR: 27,6; 39,0) w podgrupie pacjentów w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM, których guzy wykazały ekspresję PD-L1 na 1% lub więcej komórek nowotworowych, podano również nieformalne wyniki OS. Mediana okresu obserwacji w populacji pacjentów w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM wyniosła 32,2 miesiący (IQR: 27,4; 38,3), zaś w populacji ITT była równa 32,2 miesiący (IQR: 27,5; 38,4). W doniesieniu konferencyjnym *Wakelee 2022* zaprezentowano wyniki OS i bezpieczeństwa z dłuższego okresu obserwacji (odcięcie danych: 18 kwietnia 2022), w którym mediana okresu obserwacji wyniosła 45 miesiący, a odsetek zgonów w populacji ITT wyniósł 25,0%. W tym okresie końcowe wyniki analizy DFS nie były jeszcze dostępne, ze względu na niewystarczającą liczbę zdarzeń DFS. Dla OS wyniki były niedojrzałe (mediana OS nie została osiągnięta w żadnej z podgrup), ale odsetek zgonów (25%) był wystarczający do przeprowadzenia wstępnej analizy statystycznej.

Wszystkie istotne statystycznie wyniki przedstawiano pogrubioną czcionką.

5.4.1 Definicje punktów końcowych

W poniższej tabeli przedstawiono definicje wszystkich punktów końcowych ocenianych w badaniu *IM-power010* wraz z opisem narzędzia służącego do oceny danego punktu.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Tabela 14. Definicje punktów końcowych w badaniu *IMpower010*.

Punkt końcowy	Źródło	Analiza	Definicja
Przeżycie całkowite (<i>Overall Survival</i>)			
Przeżycie całkowite (OS)	<i>Felip 2021</i>	<p>Odcięcie danych : 21 stycznia 2021; mediana obserwacji 32,8 miesiący (IQR: 27,6; 39,0).</p> <p>OS w populacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM, z ekspresją PD-L1 na $\geq 1\%$ TC • w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM • w ITT 	Czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
	<i>Wakelee 2022</i>	<p>Odcięcie danych : 18 kwietnia 2022; mediana obserwacji 45,3 miesiący.</p> <p>OS w populacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM, z ekspresją PD-L1 na $\geq 50\%$ TC z nieobecną mutacją/rearanzacją <i>EGFR/ALK</i> • w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM, z ekspresją PD-L1 na $\geq 50\%$ TC • w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM, z ekspresją PD-L1 na $\geq 1\%$ TC i w podgrupach wyróżnionych na podstawie charakterystyk wyjściowych • w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM • w ITT 	
Przeżycie wolne od choroby (<i>Disease-Free Survival</i>)			
Przeżycie wolne od choroby (DFS), ocena lokalna	<i>Felip 2022</i>	<p>Odcięcie danych : 21 stycznia 2021; mediana obserwacji 32,8 miesiący (IQR: 27,6; 39,0).</p> <p>DFS w populacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM, z ekspresją PD-L1 na $\geq 50\%$ TC, z wykluczeniem mutacji/rearanzacji <i>EGFR/ALK</i> • w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM, z ekspresją PD-L1 na $\geq 50\%$ TC • w podgrupach wyróżnionych na podstawie charakterystyk wyjściowych 	Czas od randomizacji do wystąpienia któregokolwiek z następujących: pierwszego udokumentowanego nawrotu, wystąpienia nowego NDRP lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.
	<i>Felip 2021</i>	<p>Odcięcie danych : 21 stycznia 2021; mediana obserwacji 32,8 miesiący (IQR: 27,6; 39,0).</p> <p>DFS w populacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM, z ekspresją PD-L1 na $\geq 1\%$ TC • w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM • w ITT • w podgrupach wyróżnionych na podstawie charakterystyk wyjściowych 	
	<i>Altorki 2021</i>	DFS na podstawie charakterystyki pacjentów według rozległości choroby i rodzaju terapii przed zastosowaniem atezolizumabu w leczeniu adjuwantowym	

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Punkt końcowy	Źródło	Analiza	Definicja
	<i>Felip 2021a</i>	Informacje o lokalizacji miejsc nawrotu choroby i terapii, które zostały rozpoczęte po wystąpieniu nawrotu	
DFS w badaniu był analizowany hierarchicznie przy dwustronnym poziomie istotności $\alpha = 0,05$: najpierw DFS u pacjentów w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej na $\geq 1\%$ komórkach guza, następnie DFS u wszystkich chorych w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM, następnie DFS w populacji ITT. Analiza drugorzędowego punktu końcowego OS wykonywana była w populacji ITT, jeśli ocena DFS była istotna statystycznie dla wszystkich trzech analizowanych populacji.			

5.4.2 Przeżycie całkowite (OS)

Przeżycie całkowite (OS) stanowiło w badaniu *IMpower010* kluczowy drugorzędowy punkt końcowy, którego formalną analizę statystyczną zaplanowano hierarchicznie, najpierw DFS w trzech wyróżnionych populacjach, i przy istotności tych wyników, na końcu OS w populacji ITT. W momencie pierwszej analizy DFS (odcięcie danych 21 stycznia 2021 r., mediana obserwacji 32,2 miesiąca w ITT) odnotowano 187 (19%) zgonów w populacji ITT, OS nie był formalnie testowany zgodnie z hierarchią statystyczną, bo DFS nie był istotny w populacji ITT i wyniki były mocno niedojrzałe (publikacja *Felip 2021*). Pierwszą zaplanowaną analizę *interim* OS przeprowadzono około 13 miesięcy później, w okresie obserwacji o medianie 45,3 miesiąca (odcięcie danych 18 kwietnia 2022 r.), odnotowano wtedy 251 (25%) zdarzeń w populacji ITT, dane OS nadal były niedojrzałe i prowadzona jest dalsza obserwacja (materiały konferencyjne *Wakelee 2022* – abstrakt i prezentacja). W tabeli poniżej podsumowano wyniki dotyczącego tego punktu końcowego w poszczególnych populacjach, również w populacji docelowej raportu.

Tabela 15. Przeżycie całkowite; ATEZO vs BSC; badanie *IMpower010* (*Felip 2021*, *Wakelee 2022*).

Badana populacja	Źródło	Okres obserwacji [mies.]	ATEZO n/N (%)	BSC n/N (%)	HR (95% CI)
OS, analiza <i>interim</i> (data odcięcia: 18 kwietnia 2022 r.)					
Chorzy w stadium II-IIIa*, z ekspresją PD-L1 na $\geq 50\%$ TC, z wykluczeniem mutacji/rearancji <i>EGFR/ALK</i> ^	<i>Wakelee 2022</i>	45,3	15/106 (14,2%); mediana OS nieosiągnięta	30/103 (29,1%); mediana OS nieosiągnięta	0,42 (0,23; 0,78), IS
Chorzy w stadium II-IIIa*, z ekspresją PD-L1 na $\geq 50\%$ TC	<i>Wakelee 2022</i>	45,3	bd.; mediana OS nieosiągnięta	bd.; mediana OS nieosiągnięta	0,43 (0,24; 0,78), IS
Chorzy w stadium II-IIIa*, z ekspresją PD-L1 na $\geq 1\%$ TC, z wykluczeniem mutacji/rearancji <i>EGFR/ALK</i> ^	<i>Wakelee 2022</i>	45,3	bd.; mediana OS nieosiągnięta	bd.; mediana OS nieosiągnięta	0,67 (0,45; 0,98), IS
Chorzy w stadium II-IIIa*, z ekspresją PD-L1 na $\geq 1\%$ TC	<i>Wakelee 2022</i>	45,3	52/248 (21,0%);	64/228 (28,1%);	0,71 (0,49; 1,03), NS

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Badana populacja	Źródło	Okres obserwacji [mies.]	ATEZO n/N (%)	BSC n/N (%)	HR (95% CI)
			mediana OS nieosiągnięta	mediana OS nieosiągnięta	
Chorzy w stadium II-IIIa*	Wakelee 2022	45,3	115/442 (26,0%); mediana OS nieosiągnięta	116/440 (26,4%); mediana OS nieosiągnięta	0,95 (0,74; 1,24), NS
Populacja ITT	Wakelee 2022	45,3	127/507 (25,0%); mediana OS nieosiągnięta	124/498 (24,9%); mediana OS nieosiągnięta	0,995 (0,78; 1,28), p = 0,9661
OS (data odcięcia: 21 styczeń 2021 r.)					
Chorzy w stadium II-IIIa*, z ekspresją PD-L1 na $\geq 1\%$ TC	Felip 2021	32,8 (IQR: 27,6; 39,0)	–	–	0,77 (0,51; 1,17), NS
Chorzy w stadium II-IIIa*	Felip 2021	32,2 (IQR: 27,4; 38,3)	–	–	0,99 (0,73; 1,33), NS
Populacja ITT	Felip 2021	32,2 (IQR: 27,5; 38,4)	97 (19%)	90 (18%)	1,07 (0,80; 1,42), NS

IS istotne statystycznie;

NS nieistotne statystycznie;

^ chorzy z wykluczoną mutacją/rearanżacją *EGFR/ALK* i chorzy niepoddani ocenie mutacji (ocena nie była wymagana w przypadku płaskonabłonkowego NDRP);

* wg klasyfikacji v.7 TNM.

Dla obu etapów odcięcia danych w żadnej z analizowanych podgrup mediany OS nie zostały osiągnięte.

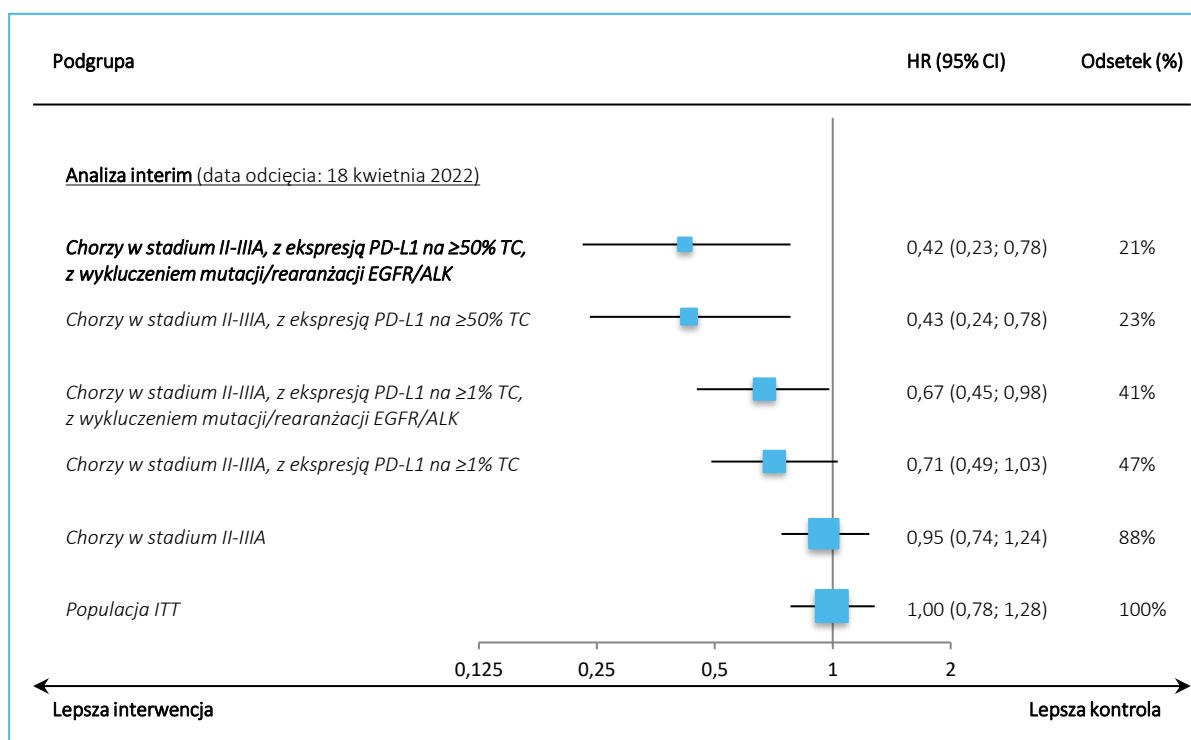
W okresie obserwacji 45,3 miesiąca, w populacji refundacyjnej i rejestracyjnej UE, czyli u chorych w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM, z ekspresją PD-L1 na $\geq 50\%$ TC, z wykluczeniem mutacji/rearanżacji *EGFR/ALK* odnotowano istotne statystycznie, o blisko 60% zmniejszenie ryzyka zgonu w danym czasie w grupie atezolizumabu w porównaniu do BSC: HR = 0,42 (95% CI: 0,23; 0,78).

Spójne i znamienne statystycznie wyniki stwierdzono także u chorych w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM z ekspresją PD-L1 na $\geq 50\%$ komórek nowotworowych (bez względu na status mutacji/rearanżacji *EGFR/ALK*): HR = 0,43 (95% CI: 0,24; 0,78), a także u chorych w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM, z ekspresją PD-L1 na $\geq 1\%$ TC, z wykluczeniem mutacji/rearanżacji *EGFR/ALK*, HR = 0,67 (95% CI: 0,45; 0,98). W pozostałych analizowanych populacjach oszacowane ryzyko zgonu było mniejsze u pacjentów leczonych atezolizumabem niż otrzymujących najlepszą opiekę medyczną, jednak uzyskane wyniki nie przekroczyły progu istotności statystycznej. Należy jednak zwrócić uwagę, że zarówno w momencie pierwszej analizy *interim* (odcięcie danych: 21 stycznia 2021 r., mediana okresu obserwacji 32,2 miesiące), jak i w momencie drugiego odcięcia danych 18 kwietnia 2022 roku wyniki oceny przeżycia były niedojrzałe (w populacji ITT odsetki zgonów wyniosły odpowiednio 19% i 25% dla pierwszego i drugiego odcięcia danych) i prowadzona jest dalsza obserwacja.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Wykres 3. Przeżycie całkowite w wyróżnionych populacjach; ATEZO vs BSC; badanie *IMpower010* (*Wakelee 2022*).



W prezentacji *Wakelee 2022* przedstawiono również wyniki oceny przeżycia całkowitego w zależności od statusu biomarkerów – mutacji genów *EGFR/ALK* i ekspresji PD-L1, której wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16. Przeżycie całkowite w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowego statusu genów *EGFR/ALK* i ekspresji PD-L1; ATEZO vs BSC; badanie *IMpower010* (*Wakelee 2022*).

Badana populacja	Źródło	Okres obserwacji [mies.]	N	HR (95% CI) ATEZO vs BSC
OS, Analiza interim (data odcięcia: 18 kwietnia 2022 r.)				
Podgrupa w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM, z wykluczeniem (<i>excluding</i>) mutacji/rearanżacji <i>EGFR/ALK</i>				
TC $\geq 50\%$	<i>Wakelee 2022</i>	45,3	N=209	0,42 (0,23; 0,78), IS
TC $\geq 1\%$	<i>Wakelee 2022</i>	45,3	N=410	0,67 (0,45; 0,98), IS
TC 1-49%	<i>Wakelee 2022</i>	45,3	N=201	0,93 (0,56; 1,56), NS
TC <1%	<i>Wakelee 2022</i>	45,3	N=312	1,21 (0,80; 1,85), NS
Podgrupa w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM, z włączeniem (<i>including</i>) mutacji/rearanżacji <i>EGFR/ALK</i>				
TC $\geq 50\%$	<i>Wakelee 2022</i>	45,3	N=229	0,43 (0,24; 0,78), IS
TC $\geq 1\%$	<i>Wakelee 2022</i>	45,3	N=476	0,71 (0,49; 1,03), NS
TC 1-49%	<i>Wakelee 2022</i>	45,3	N=247	0,95 (0,59; 1,54), NS

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Badana populacja	Źródło	Okres obserwacji [mies.]	N	HR (95% CI) ATEZO vs BSC
TC <1%	Wakelee 2022	45,3	N=383	1,36 (0,93; 1,99), NS

W populacji docelowej raportu obserwowane są największe korzyści kliniczne z leczenia atezolizumabem w postaci zmniejszenia śmiertelności i wydłużenia przeżycia całkowitego. Generalnie wraz ze wzrostem progu odcięcia dla ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych obserwuje się większą skuteczność atezolizumabu (Wakelee 2022):

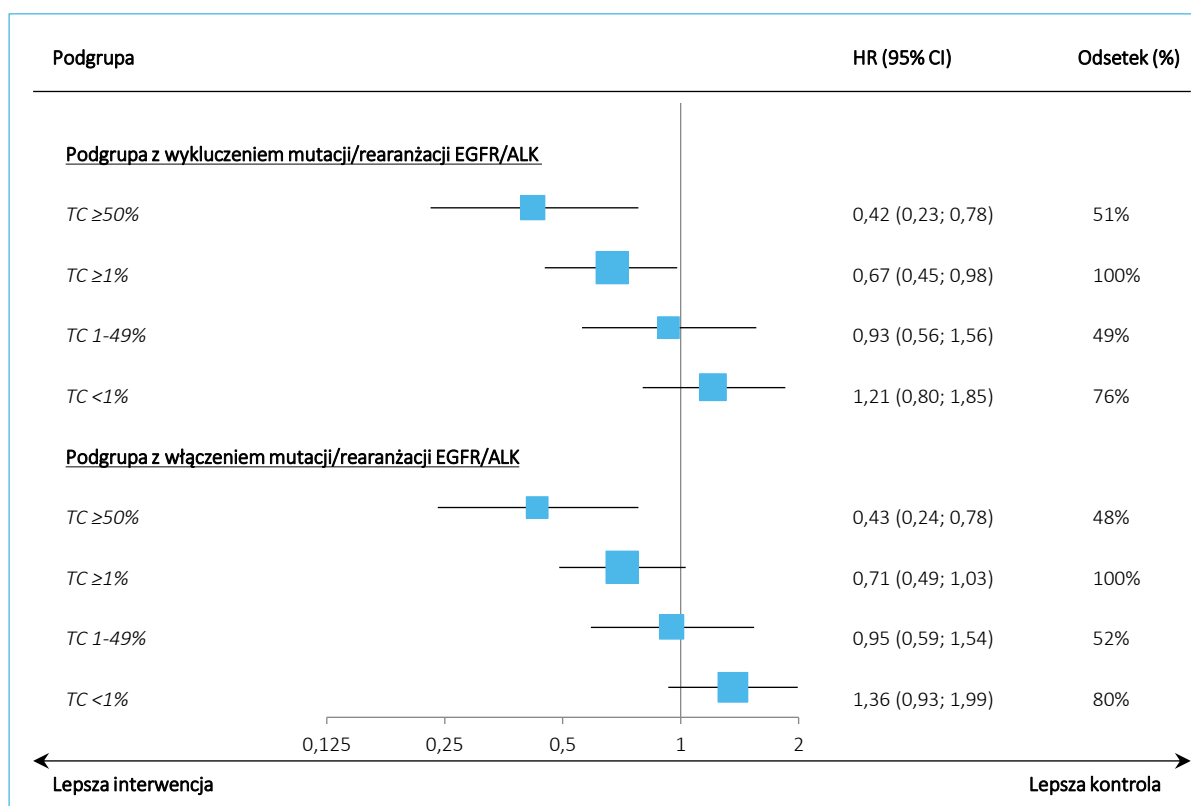
- ekspresja PD-L1 na $\geq 50\%$ TC, z wykluczeniem mutacji/rearanżacji *EGFR/ALK*: ATEZO vs BSC, HR = 0,42 (95% CI: 0,23; 0,78),
- ekspresja PD-L1 na $\geq 1\%$ TC, z wykluczeniem mutacji/rearanżacji *EGFR/ALK*: ATEZO vs BSC, HR = 0,67 (95% CI: 0,45; 0,98),
- ekspresja PD-L1 na 1-49% TC, z wykluczeniem mutacji/rearanżacji *EGFR/ALK*: ATEZO vs BSC, HR = 0,93 (95% CI: 0,56; 1,56),
- ekspresja PD-L1 na $< 1\%$ TC, z wykluczeniem mutacji/rearanżacji *EGFR/ALK*: ATEZO vs BSC, HR = 1,21 (95% CI: 0,80; 1,85).

Podobna zależność występuje w podgrupach z wykluczeniem chorych z potwierdzoną obecnością mutacji/rearanżacji *EGFR/ALK*. Uzyskane wyniki analizy OS na podstawie wyjściowego statusu mutacji/rearanżacji *EGFR/ALK* i ekspresji PD-L1 przedstawiono również graficznie na wykresie poniżej.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Wykres 4. Przeżycie całkowite w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowego statusu genów *EGFR/ALK* i ekspresji PD-L1; ATEZO vs BSC; badanie *IMpower010* (Wakelee 2022).



W materiałach konferencyjnych *Wakelee 2022* podano również informacje o 3- i 5-letnim przeżyciu chorych w badaniu *IMpower010* – wyniki te zawiera tabela poniżej.

Tabela 17. 3- i 5-letnie przeżycie całkowite; ATEZO vs BSC; badanie *IMpower010* (Wakelee 2022)

Analizowana populacja	ATEZO [%]	BSC [%]
3-letnie OS, Analiza interim (data odcięcia: 18 kwietnia 2022 r.)		
Chorzy w stadium II-III ^A *, z ekspresją PD-L1 na ≥50% TC z wykluczeniem mutacji/rearanżacji <i>EGFR/ALK</i> [^]	89,1%	77,5%
Chorzy w stadium II-III ^A *, z ekspresją PD-L1 na ≥1% TC	82,1%	78,9%
5-letnie OS, Analiza interim (data odcięcia: 18 kwietnia 2022 r.)		
Chorzy w stadium II-III ^A *, z ekspresją PD-L1 na ≥50% TC z nieobecną mutacją/rearanżacją <i>EGFR/ALK</i> [^]	84,8%	67,5%
Chorzy w stadium II-III ^A *, z ekspresją PD-L1 na ≥1% TC	76,8%	67,5%

* wg klasyfikacji v.7 TNM;

[^] chorzy z brakiem mutacji/rearanżacji *EGFR/ALK* i chorzy, u których nie wymagano oceny statusu genów (z niepłaskonabłonkowym NDRP).

Trzyletnie OS w podgrupie chorych w stadium II-III^A wg klasyfikacji v.7 TNM, z ekspresją PD-L1 na ≥ 50% komórek nowotworowych z wykluczeniem mutacji/rearanżacji *EGFR/ALK* w grupie ATEZO wyniosło

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi ≥50% na komórkach guza

89,1% w porównaniu do 77,5% w grupie BSC, a 5-letnie OS wyniosło odpowiednio 84,8% vs 67,5%. U pacjentów w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM, z ekspresją PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek nowotworowych 3-letnie OS w grupie ATEZO również było wyższe niż w grupie BSC (82,1% vs 78,9%), podobnie jak 5-letnie OS: odpowiednio 76,8% vs 67,5%.

5.4.2.1 Przeżycie całkowite – analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowej charakterystyki populacji

Poniżej przedstawiono analizy dotyczące oceny przeżycia całkowitego (OS) w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowej charakterystyki włączonej populacji. Dane pochodziły z materiałów konferencyjnych *Wakelee 2022* (abstrakt i prezentacja).

5.4.2.1.1 OS u pacjentów w stadium II-IIIa, których guzy wykazały ekspresję PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek nowotworowych – populacja rejestracyjna USA

Populacja pacjentów w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM, których guzy wykazały ekspresję PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek nowotworowych odpowiada populacji rejestracyjnej według FDA na terenie Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej, Meksyku, Chin i Japonii.

Tabela 18. Analiza przeżycia całkowitego w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowej charakterystyki u pacjentów w stadium II-IIIa, których guzy wykazały ekspresję PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek nowotworowych; ATEZO vs BSC; badanie *IMpower010* (*Wakelee 2022*).

Badana populacja	Liczebność podgrupy	HR (95% CI)
Ogółem	476	0,71 (0,49; 1,03); NS
Wiek		
< 65	287	0,65 (0,40; 1,07); NS
≥ 65	189	0,78 (0,45; 1,35); NS
Płeć		
Mężczyzna	318	0,67 (0,43; 1,04); NS
Kobieta	158	0,73 (0,38; 1,40); NS
Rasa		
Biała	328	0,72 (0,48; 1,09); NS
Azjatycka	134	0,66 (0,27; 1,58); NS
ECOG		
0	265	0,51 (0,30; 0,87); IS

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Badana populacja	Liczebność podgrupy	HR (95% CI)
1	209	0,96 (0,58; 1,59); NS
Status palenia		
Nigdy niepalący	91	0,69 (0,29; 1,61); NS
Były palacz	310	0,64 (0,40; 1,02); NS
Obecny palacz	75	1,01 (0,45; 2,25); NS
Histologia		
Płaskonabłonkowy	181	0,85 (0,48; 1,50); NS
Niepłaskonabłonkowy	295	0,61 (0,38; 0,99); IS
Zaawansowanie kliniczne choroby		
IIA	161	0,75 (0,38; 1,51); NS
IIB	83	0,64 (0,23; 1,77); NS
IIIA	232	0,71 (0,44; 1,15); NS
Stan regionalnych węzłów chłonnych (pN)		
N0	106	0,70 (0,28; 1,72); NS
N1	194	0,57 (0,30; 1,08); NS
N2	176	0,84 (0,50; 1,40); NS
Rodzaj zabiegu operacyjnego		
Lobektomia	358	0,63 (0,40; 0,99); IS
Bilobektomia	24	0,29 (0,05; 1,74); NS
Pneumonektomia	85	1,02 (0,52; 1,97); NS
Schemat chemioterapii adjuwantowej		
Cisplatyna plus docetaksel	71	0,47 (0,21; 1,04); NS
Cisplatyna plus gemcytabina	75	1,08 (0,43; 2,70); NS
Cisplatyna plus pemetreksed	169	0,88 (0,45; 1,72); NS
Cisplatyna plus winorelbina	161	0,55 (0,28; 1,10); NS
Status mutacji <i>EGFR</i>		
Tak	43	0,77 (0,22; 2,67); NS
Nie	248	0,71 (0,42; 1,21); NS
Nieznany	185	0,65 (0,37; 1,13); NS
Status rearanżacji <i>ALK</i>		
Tak	23	1,87 (0,17; 20,65); NS
Nie	254	0,66 (0,40; 1,09); NS
Nieznany	199	0,71 (0,41; 1,24); NS

IS istotne statystycznie;
NS nieistotne statystycznie.

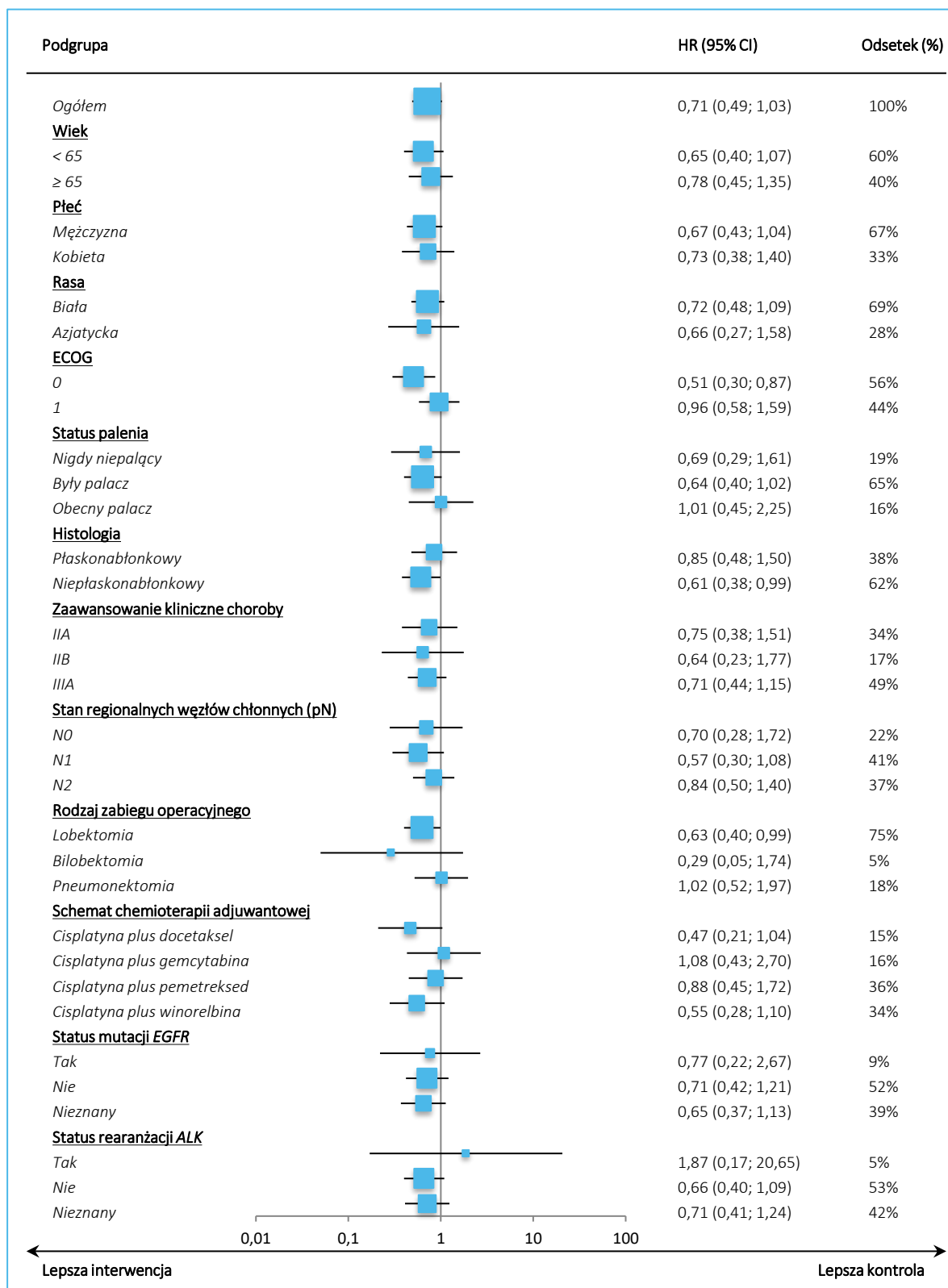
TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

W analizie przeżycia całkowitego w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowej charakterystyki u pacjentów w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM, których guzy wykazały ekspresję PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek nowotworowych dla większości podgrup wykazano spójnie większą skuteczność terapii ATEZO w porównaniu do BSC. Stosowanie atezolizumabu w porównaniu z najlepszą opieką medyczną skutkowało istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zgonu w następujących podgrupach:

- Statusu ECOG = 0: ATEZO vs BSC, N = 265, HR = 0,51 (95% CI: 0,30; 0,87);
- Typie niepłaskonabłonkowym raka: ATEZO vs BSC, N = 295, HR = 0,61 (95% CI: 0,38; 0,99);
- Lobektomii jako rodzaju zabiegu operacyjnego wykorzystanego w celu resekcji całkowitej guza: ATEZO vs BSC, N = 358, HR = 0,63 (95% CI: 0,40; 0,99).

Wykres 5. Przeżycie całkowite w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowej charakterystyki u pacjentów w stadium II-IIIa, których guzy wykazały ekspresję PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek nowotworowych; ATEZO vs BSC; badanie *IMpower010* (Wakelee 2022).



TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

5.4.3 Przeżycie wolne od choroby (DFS)

Przeżycie wolne od choroby (DFS) było głównym punktem końcowym ocenianym w badaniu *IMpower010*. Ocena DFS była wykonywana u pacjentów, którzy przeszli wcześniejszą radykalną anatomiczną resekcję guza płuca i wycięcie węzłów chłonnych śródpiersia, po której otrzymali 1-4 cykli chemioterapii uzupełniającej opartej na pochodnych platyny, w okresie do 8 tygodni przed zakwalifikowaniem do leczenia. Przeżycie wolne od choroby było oceniane przez badacza (ocena lokalna) na podstawie kryteriów RECIST 1.1 przy uwzględnieniu badań radiologicznych, wyników biopsji (jeżeli dostępna) oraz oceny klinicznej. DFS były analizowane hierarchicznie przy dwustronnym poziomie istotności $\alpha = 0,05$: najpierw DFS u pacjentów w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej na $\geq 1\%$ komórkach guza, następnie DFS u wszystkich chorych w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM, w dalszej kolejności DFS w populacji ITT, a na końcu OS w populacji ITT.

W publikacji *Felip 2021* przedstawiono wyniki wcześniej zaplanowanej pierwotnej analizy wstępnej (*interim*, z datą odcięcia danych: 21 stycznia 2021) dla okresu obserwacji dla oceny DFS o medianie równej 32,8 miesiący (IQR: 27,6; 39,0) w podgrupie pacjentów w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM, których guzy wykazały ekspresję PD-L1 na 1% lub więcej komórek nowotworowych, wystąpiło wtedy 193 zdarzeń nawrotu, nowego wystąpienia NDRP lub zgonu (z wymaganych 190). Mediana okresu obserwacji w populacji pacjentów w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM wyniosła 32,2 miesiący (IQR: 27,4; 38,3), zaś w populacji ITT była równa 32,2 miesiący (IQR: 27,5; 38,4).

Wyniki dotyczące tego punktu końcowego przedstawiono w tabelach poniżej, pogrubioną czcionką wyróżniając istotne statystycznie wyniki.

Tabela 19. Przeżycie wolne od choroby w ocenie lokalnej; ATEZO vs BSC; badanie *IMpower010* (*Felip 2021*).

Wariant oceny	Źródło danych	Okres obserwacji [mies.]	ATEZO n/N (%)*	BSC n/N (%)*	HR (95% CI)
DFS, Analiza wstępna (data odcięcia: 21 styczeń 2021 r.)					
Chorzy w stadium II-IIIa [†] , z ekspresją PD-L1 na $\geq 50\%$ TC z wykluczeniem mutacji/rearanżacji <i>EGFR/ALK</i> [^]	<i>Felip 2022</i>	34,2	Mediana (95% CI) [mies.] NO (NO; NO)	Mediana (95% CI) [mies.] 37,3 (30,1; NO)	0,43 (0,26; 0,71), IS
Chorzy w stadium II-IIIa [†] , z ekspresją PD-L1 na $\geq 50\%$ TC	<i>Felip 2022</i>	34,2	28/115 (24,3%)	52/114 (45,6%)	0,43 (0,27; 0,68), IS
Chorzy w stadium II-IIIa [†] , z ekspresją PD-L1 na $\geq 1\%$ TC	<i>Felip 2021</i>	Mediana (95% CI) [mies.] 32,8 (IQR: 27,6; 39,0)	NO (36,1; NO)	35,3 (29,0; NO)	0,66 (0,50; 0,88), p = 0,0039

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Wariant oceny	Źródło danych	Okres obserwacji [mies.]	ATEZO n/N (%)*	BSC n/N (%)*	HR (95% CI)
			88/248 (35,5%)	105/228 (46,1%)	
Chorzy w stadium II-III ^{A†}	Mediana (95% CI) [mies.]	Felip 2021	32,2 (IQR: 27,4; 38,3)	42,3 (36,0; NO)	0,79 (0,64; 0,96), p = 0,020
	n/N (%)		173/442 (39%)	198/440 (45%)	
Populacja ITT	Mediana (95% CI) [mies.]	Felip 2021	32,2 (IQR: 27,5; 38,4)	NO (36,1; NO)	0,81 (0,67; 0,99), p = 0,040
	n/N (%)		187/507 (37%)	212/498 (43%)	

† wg klasyfikacji v.7 TNM;

* obliczono na podstawie dostępnych danych

** autorzy zaznaczyli, że wynik w populacji ITT nie przekroczył założonych kryteriów granicznych dla wielokrotnego testowania, dlatego nie przeprowadzono formalnej oceny OS;

IS istotne statystycznie;

NS nieistotne statystycznie;

^ chorzy z brakiem mutacji/rearanżacji *EGFR/ALK* i chorzy, u których nie wymagano oceny statusu genów (z płaskonabłonkowym NDRP).

W populacji docelowej raportu – pacjentów z NDRP w stadium II-III^A wg klasyfikacji v.7 TNM z ekspresją PD-L1 na $\geq 50\%$ komórek nowotworowych, z niewykrywalną mutacją/rearanżacją *EGFR/ALK* w grupie atezolizumabu mediana czasu przeżycia bez nawrotu choroby nie została osiągnięta, podczas gdy w grupie kontrolnej wyniosła 37,3 miesiąca (95% CI: 20,1; nie osiągnięto). W populacji tej wykazano istotną statystycznie korzyść z terapii atezolizumabem w postaci znamienne większego wydłużenia DFS w porównaniu do najlepszej opieki medycznej. W danym okresie obserwacji leczenie atezolizumabem zmniejszało ryzyko wznowy choroby prawie o 60% w porównaniu do BSC, HR = 0,43 (95% CI: 0,26; 0,71), a wynik był istotny statystycznie.

Podobne wyniki uzyskano u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu, z ekspresją PD-L1 na $\geq 50\%$ komórek nowotworowych bez względu na status mutacji/rearanżacji *EGFR/ALK*, HR = 0,43 (95% CI: 0,27; 0,68). U chorych na NDRP w stadium II-III^A wg klasyfikacji v.7 TNM z ekspresją PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek nowotworowych (populacja rejestracyjna FDA) również wykazano istotne statystycznie wydłużenie DFS po leczeniu atezolizumabem względem grupy otrzymującej najlepszą opiekę medyczną, HR = 0,66 (95% CI: 0,50; 0,88), p = 0,0039. W grupie ATEZO mediana nie została osiągnięta, zaś dla BSC wyniosła 35,3 miesiąca. Podobnie w przypadku populacji chorych z wysokim ryzykiem nawrotu choroby (w stadium II-III^A wg klasyfikacji v.7 TNM) oraz w populacji ITT, uzyskane wyniki wskazywały na istotnie statystycznie większą skuteczność atezolizumabu w zmniejszaniu ryzyka wystąpienia nawrotu choroby w porównaniu do BSC, odpowiednio HR = 0,79 (95% CI: 0,64; 0,96), p = 0,020 i HR = 0,81 (95% CI: 0,67; 0,99), p = 0,040. Autorzy zaznaczyli, że wynik w populacji ITT nie przekroczył założonych kryteriów granicznych dla wielokrotnego testowania.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

U pacjentów z NDRP w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM mediany DFS wyniosły: 42,3 miesiące vs 35,3 miesiąca odpowiednio dla ATEZO vs BSC, a dla populacji ITT mediana DFS w grupie ATEZO nie została osiągnięta, a w grupie BSC wyniosła 37,2 miesiąca.

W materiałach konferencyjnych *Felip 2021a* wykonano również analizę statusu biomarkerów, czyli DFS w zależności od statusu genów *EGFR/ALK* i ekspresji PD-L1, której wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20. Przeżycie wolne od choroby od choroby w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowego statusu mutacji/rearanżacji *EGFR/ALK* i ekspresji PD-L1; ATEZO vs BSC; badanie *IMpower010 (Felip 2021a)*

Badana populacja	Liczebność podgrupy	HR (95% CI)
Podgrupa pacjentów w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM, z wykluczeniem mutacji/rearanżacji <i>EGFR/ALK</i>		
TC ≥50%	209	0,43 (0,26; 0,71), IS
TC ≥1%	410	0,62 (0,45; 0,86), IS
TC 1-49%	201	0,82 (0,54; 1,25), NS
TC <1%	312	0,92 (0,65; 1,30), NS
Pacjenci ogółem	743	0,74 (0,59; 0,93), IS
Podgrupa pacjentów w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM (z wykrywalną, niewykrywalną mutacją/rearanżacją <i>EGFR/ALK</i> lub nieznanym statusem)		
TC ≥50%	229	0,43 (0,27; 0,68), IS
TC ≥1%	476	0,66 (0,50; 0,88), IS
TC 1-49%	247	0,87 (0,60; 1,26), NS
TC <1%	383	0,97 (0,72; 1,31), NS
Pacjenci ogółem	882	0,79 (0,64; 0,96), IS

IS istotne statystycznie;
NS nieistotne statystycznie.

W podgrupie pacjentów w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM z ekspresją PD-L1 na ≥ 50% komórek nowotworowych, z wykluczeniem mutacji/rearanżacji *EGFR/ALK* – populacja docelowa raportu – wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia nawrotu choroby, nowego NDRP lub zgonu po stosowaniu atezolizumabu w porównaniu do najlepszej opieki medycznej, HR = 0,43 (95% CI: 0,26; 0,71). Wynik istotny statystycznie uzyskano również w podgrupie chorych w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM z ekspresją PD-L1 na ≥ 1% komórek nowotworowych, z wykluczeniem mutacji/rearanżacji *EGFR/ALK*, HR = 0,62 (95% CI: 0,45; 0,86) i w populacji wszystkich pacjentów w podgrupie w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM, z wykluczeniem mutacji/rearanżacji *EGFR/ALK*, HR = 0,74 (95% CI: 0,59; 0,93). Wśród chorych w podgrupie w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM (z wykrywalną,

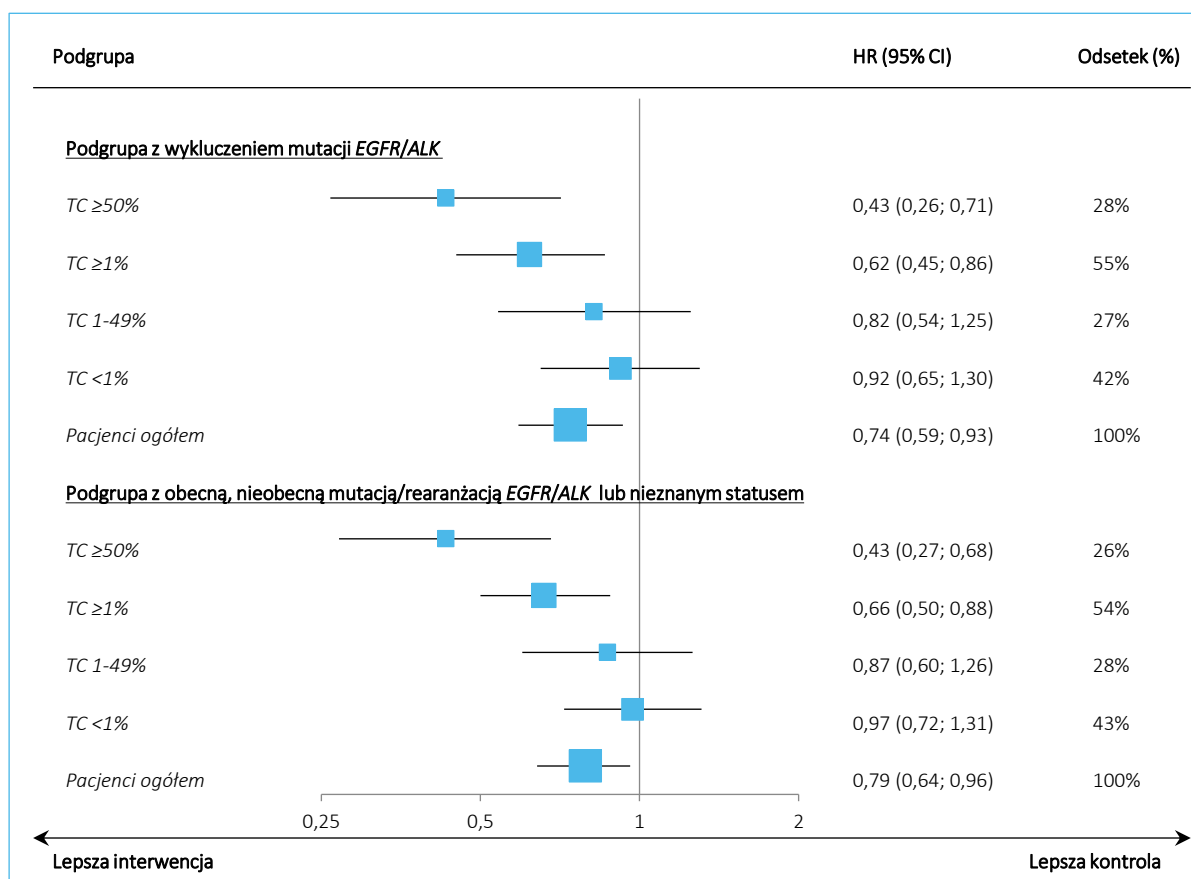
TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi ≥50% na komórkach guza

niewykrywalną mutacją/rearanżacją *EGFR/ALK* lub nieznanym statusem) uzyskano podobne wyniki, z istotnymi statystycznie różnicami w podgrupach z ekspresją PD-L1 na $\geq 50\%$ TC, $\geq 1\%$ TC i dla populacji ogółem.

W większości podgrup obserwowano istotną statystycznie korzyść ze stosowania atezolizumabu względem najlepszej opieki medycznej, jednak najsilniejszy efekt odnotowano w podgrupach pacjentów w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM z ekspresją PD-L1 na $\geq 50\%$ komórek nowotworowych – tym samym najkorzystniejsze wyniki uzyskano w docelowej populacji raportu. U chorych z większą liczbą komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 obserwowano większą skuteczność terapii atezolizumabem niż u chorych z mniejszą liczbą takich komórek. Wyniki przedstawiono również graficznie na wykresie poniżej.

Wykres 6. Przeżycie wolne od choroby w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowego statusu mutacji/rearanżacji *EGFR/ALK* i ekspresji PD-L1; ATEZO vs BSC; badanie *IMpower010* (*Felip 2022*).



W publikacji *Felip 2021* podano również informacje o 2- i 3-letnim przeżyciu wolnym od nawrotu choroby w badaniu *IMpower010* – wyniki te zawiera tabela poniżej.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Tabela 21. 2 i 3-letnie przeżycie wolne od nawrotu choroby; ATEZO vs BSC; badanie *IMpower010* (*Felip 2021*).

Analizowana populacja	Źródło danych	Okres obserwacji	ATEZO [%]	BSC [%]
2-letnie DFS, Analiza wstępna (data odcięcia: 21 styczeń 2021)				
Chorzy w stadium II-III ^a *, z ekspresją PD-L1 na $\geq 1\%$ TC	<i>Felip 2021</i>	32,8 (IQR: 27,6; 39,0)	74,6%	61,0%
Chorzy w stadium II-III ^a *	<i>Felip 2021</i>	32,2 (IQR: 27,4; 38,3)	70,2%	61,6%
Populacja ITT	<i>Felip 2021</i>	32,2 (IQR: 27,5; 38,4)	71,4%	63,6%
3-letnie DFS, Analiza wstępna (data odcięcia: 21 styczeń 2021)				
Chorzy w stadium II-III ^a *, z ekspresją PD-L1 na $\geq 1\%$ TC	<i>Felip 2021</i>	32,8 (IQR: 27,6; 39,0)	60,0%	48,2%
Chorzy w stadium II-III ^a *	<i>Felip 2021</i>	32,2 (IQR: 27,4; 38,3)	55,7%	49,4%
Populacja ITT	<i>Felip 2021</i>	32,2 (IQR: 27,5; 38,4)	57,9%	52,6%

* wg klasyfikacji v.7 TNM.

Dwuletnie DFS w podgrupie chorych w stadium II-III^a wg klasyfikacji v.7 TNM, z ekspresją PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek nowotworowych w grupie ATEZO wyniosło 74,6% w porównaniu do 61,0% w grupie BSC, a 3-letnie DFS wyniosło odpowiednio 60,0% vs 48,2%. Wśród pacjentów w stadium II-III^a wg klasyfikacji v.7 TNM 2-letnie DFS w grupie ATEZO również było wyższe niż w grupie BSC (70,2% vs 61,6%), podobnie jak 3-letnie DFS: odpowiednio 55,7% vs 49,4%. Analogiczne wyniki uzyskano w populacji ITT, 2-letnie DFS wyniosło 71,4% vs 63,6% dla grup ATEZO vs BSC, a 3-letnie DFS: odpowiednio 57,9% vs 52,6%.

5.4.3.1 DFS – analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowej charakterystyki populacji

W kolejnych rozdziałach przedstawiono analizy dotyczące oceny przeżycia wolnego od progresji (DFS) w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowej charakterystyki włączonej populacji rozpoczynając od populacji docelowej raportu. Dane pochodziły z publikacji *Felip 2021* oraz materiałów konferencyjnych *Altorki 2021* i *Felip 2022*.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

5.4.3.1.1 DFS u pacjentów w stadium II-IIIa, których guzy wykazały ekspresję PD-L1 na $\geq 50\%$ komórek nowotworowych, z wykluczeniem mutacji/rearanżacji w genach *EGFR/ALK* – populacja refundacyjna i rejestracyjna UE

Populacja pacjentów w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM, których guzy wykazały ekspresję PD-L1 na $\geq 50\%$ komórek nowotworowych, z wykluczeniem mutacji/rearanżacji w genach *EGFR/ALK* (czyli chorych z brakiem mutacji w tych genach lub z nieznanym statusem u chorych, u których nie wymagano konieczności jego sprawdzania, czyli pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP) stanowi populację refundacyjną według wskazania rejestracyjnego w UE, Szwajcarii, Kanadzie i Wielkiej Brytanii. Jest to jednocześnie populacja docelowa raportu – odpowiadająca populacji podlegającej kwalifikacji do programu lekowego. Prezentowane wyniki pochodzą z pierwszego odcięcia danych do analizy *interim*, o medianie obserwacji 34,2 miesiące (odcięcie; 21 stycznia 2021 r.), dostępne w materiałach konferencyjnych *Felip 2022* (prezentacja).

Tabela 22. Analiza przeżycia wolnego od choroby w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowej charakterystyki u pacjentów w stadium II-IIIa, których guzy wykazały ekspresję PD-L1 na $\geq 50\%$ komórek nowotworowych, z wykluczeniem mutacji/rearanżacji w genach *EGFR/ALK* [populacja docelowa raportu]; ATEZO vs BSC; badanie *IMpower010* (*Felip 2022*).

Populacja chorych w stadium II-IIIa**, z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ TC, z wykluczeniem mutacji/rearanżacji [†] w genach <i>EGFR/ALK</i> ^	N	HR (95% CI) ATEZO vs BSC
Ogółem	209	0,43 (0,26; 0,71); IS
Wiek		
< 65	127	0,44 (0,24; 0,80); IS
≥ 65	82	0,43 (0,21; 0,87); IS
Płeć		
Mężczyzna	157	0,50 (0,28; 0,89); IS
Kobieta	52	0,34 (0,15; 0,76); IS
Rasa		
Biała	148	0,37 (0,21; 0,67); IS
Azjatycka	55	0,52 (0,22; 1,22); NS
Status ECOG		
0	119	0,34 (0,18; 0,65); IS
1	89	0,60 (0,31; 1,19); NS
Status palenia		
Nigdy niepalący	21	0,46 (0,17; 1,25); NS
Obecny/były palacz	188	0,40 (0,24; 0,68); IS

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Populacja chorych w stadium II-III ^{**} , z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ TC, z wykluczeniem mutacji/rearanżacji [†] w genach <i>EGFR/ALK</i> [^]	N	HR (95% CI) ATEZO vs BSC
Histologia		
Płaskonabłonkowy	92	0,60 (0,29; 1,26); NS
Niepłaskonabłonkowy	117	0,36 (0,20; 0,65); IS
Zaawansowanie kliniczne choroby		
II	106	0,51 (0,26; 1,00); NS
IIIA	103	0,38 (0,20; 0,72); IS
Stan regionalnych węzłów chłonnych (pN)		
N0	50	1,09 (0,39; 3,07); NS
N1	82	0,29 (0,12; 0,72); IS
N2	77	0,35 (0,18; 0,68); IS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** wg klasyfikacji v.7 TNM;

[^] dane z prezentacji konferencyjnej *Felip 2022*;

[†] chorzy z wykluczoną mutacją/rearanżacją *EGFR/ALK* i chorzy niepoddani ocenie mutacji (ocena nie była wymagana w przypadku płaskonabłonkowego NDRP);

IS istotne statystycznie;

NS nieistotne statystycznie.

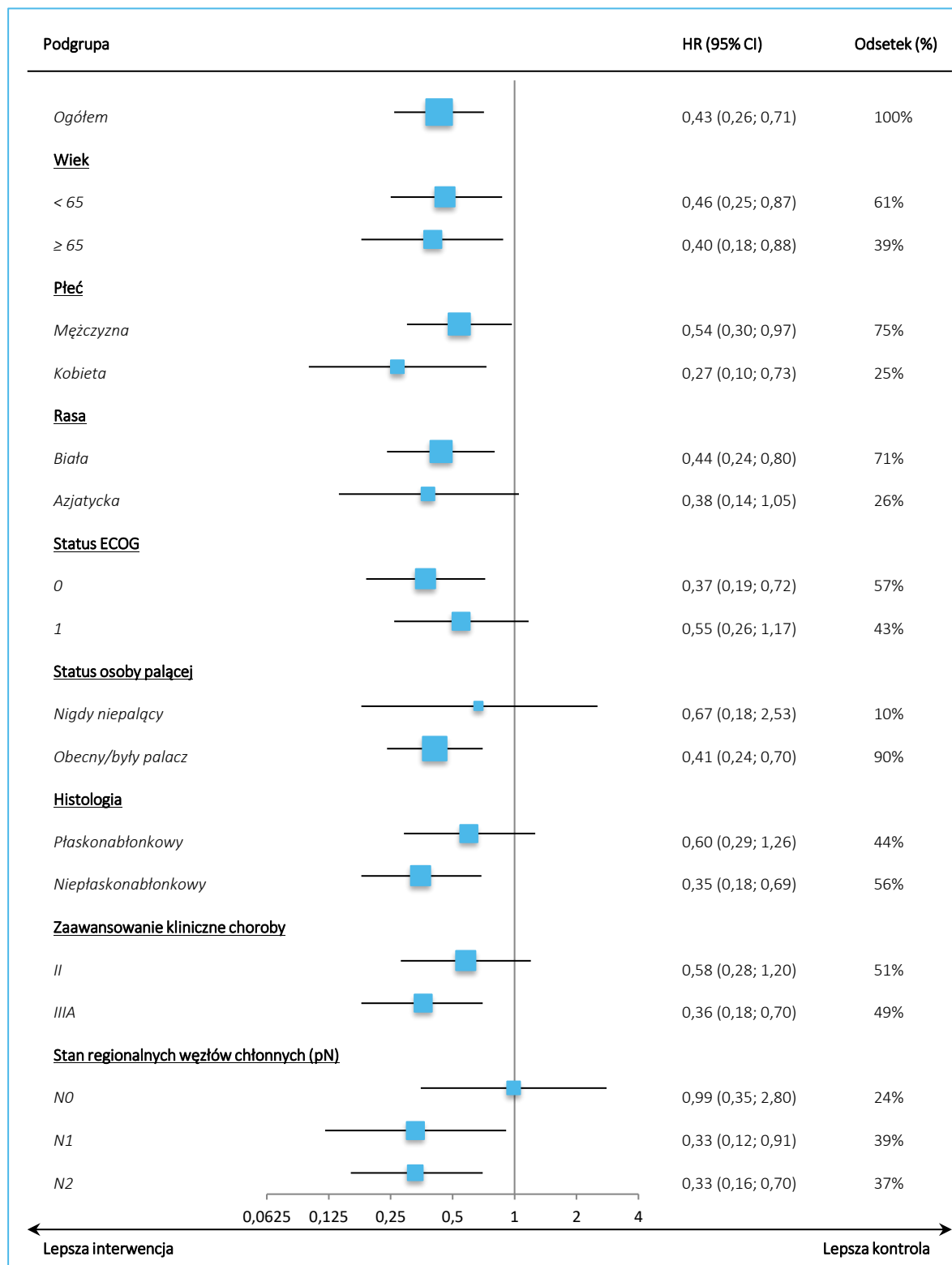
U chorych w stadium II-III^a wg klasyfikacji v.7 TNM, których guzy wykazały ekspresję PD-L1 na $\geq 50\%$ komórek nowotworowych, z wykluczeniem mutacji/rearanżacji w genach *EGFR/ALK* leczenie atezolizumabem wiązało się spójnie ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia nawrotu choroby, w porównaniu do grupy kontrolnej. Dla większości podgrup uzyskano istotne statystycznie różnice między grupami. Atezolizumab w porównaniu do BSC znamienne statystycznie zmniejszał ryzyko nawrotu choroby w następujących podgrupach:

- Wiek < 65 lat: HR = 0,44 (95% CI: 0,24; 0,80);
- Wiek ≥ 65 lat: HR = 0,43 (95% CI: 0,21; 0,87);
- Mężczyźni: HR = 0,50 (95% CI: 0,28; 0,89);
- Kobiety: HR = 0,34 (95% CI: 0,15; 0,76);
- Rasa biała: HR = 0,37 (95% CI: 0,21; 0,67);
- Status ECOG równy 0: HR = 0,34 (95% CI: 0,18; 0,65);
- Obecny/były palacz tytoniu: HR = 0,40 (95% CI: 0,24; 0,68);
- Typ niepłaskonabłonkowy NDRP: HR = 0,36 (95% CI: 0,20; 0,65);
- Zaawansowanie kliniczne choroby IIIA: HR = 0,38 (95% CI: 0,20; 0,72);
- Stan regionalnych węzłów chłonnych N1: HR = 0,29 (95% CI: 0,12; 0,72);
- Stan regionalnych węzłów chłonnych N2: HR = 0,35 (95% CI: 0,18; 0,68).

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Wykres 7. Przeżycie wolne od choroby w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowej charakterystyki u pacjentów w stadium II-III A, których guzy wykazały ekspresję PD-L1 na $\geq 50\%$ komórek nowotworowych, z wykluczeniem mutacji/rearanżacji w genach *EGFR/ALK* [populacja docelowa raportu]; ATEZO vs BSC; badanie *IMpower010* (prezentacja *Felip 2022*).



TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

5.4.3.1.2 DFS u pacjentów w stadium II-IIIa, których guzy wykazały ekspresję PD-L1 na $\geq 50\%$ komórek nowotworowych

W niniejszym rozdziale zaprezentowano wyniki dla populacji pacjentów w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM, których guzy wykazały ekspresję PD-L1 na $\geq 50\%$ komórek nowotworowych. Wyniki pochodzą z pierwszego odcięcia danych do analizy *interim*, o medianie obserwacji 34,2 miesiące (odcięcie: 21 stycznia 2021 r.). Źródło: materiały konferencyjne *Felip 2022* (doniesienie konferencyjne i prezentacja).

Tabela 23. Analiza przeżycia wolnego od nawrotu choroby w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowej charakterystyki u pacjentów w stadium II-IIIa, których guzy wykazały ekspresję PD-L1 na $\geq 50\%$ komórek nowotworowych; ATEZO vs BSC; badanie *IMpower010* (*Felip 2022*).

Badana populacja [^]	ATEZO N = 115 (%)*	BSC N = 114 (%)*	HR (95% CI)
Ogółem	28 (24%)	52 (46%)	0,43 (0,27; 0,68); IS
Wiek			
< 65	71 (61,7%)	70 (61,4%)	0,49 (0,27; 0,89); IS
≥ 65	44 (38,3%)	44 (38,6%)	0,36 (0,17; 0,75); IS
Płeć			
Mężczyzna	89 (77,4%)	78 (68,4%)	0,50 (0,28; 0,89); IS
Kobieta	26 (22,6%)	36 (31,6%)	0,34 (0,15; 0,76); IS
Histologia			
Płaskonabłonkowy	47 (40,9%)	45 (39,5%)	0,60 (0,29; 1,26); NS
Niepłaskonabłonkowy	68 (59,1%)	69 (60,5%)	0,36 (0,20; 0,65); IS
Zaawansowanie kliniczne choroby			
II	62 (53,9%)	57 (50,0%)	0,51 (0,26; 1,00); NS
IIIa	53 (46,1%)	57 (50,0%)	0,38 (0,20; 0,72); IS
Stan regionalnych węzłów chłonnych (pN)			
N0	30 (26,1%)	21 (18,4%)	1,09 (0,39; 3,07); NS
N1	43 (37,4%)	52 (45,6%)	0,29 (0,12; 0,72); IS
N2	42 (36,5%)	41 (36,0%)	0,35 (0,18; 0,68); IS
Status osoby palącej			
Obecny/były palacz	99 (86,1%)	99 (86,8%)	0,40 (0,24; 0,68); IS
Nigdy niepalący	16 (13,9%)	15 (13,2%)	0,46 (0,17; 1,25); NS
Status mutacji/rearanzacji <i>EGFR/ALK</i>			
Obecna (<i>mutated</i>)	9 (7,8%)	11 (9,6%)	0,26 (0,06; 1,02); NS
Nieobecna (<i>unmutated</i>)	52 (45,2%)	54 (47,4%)	0,41 (0,20; 0,84); IS
Nieznany	54 (47,0%)	49 (43,0%)	0,45 (0,23; 0,91); IS

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Badana populacja [^]	ATEZO N = 115 (%) [*]	BSC N = 114 (%) [*]	HR (95% CI)
Status mutacji/rearanżacji <i>EGFR/ALK</i>			
Z wykluczeniem mutacji/rearanżacji <i>EGFR/ALK</i> (<i>excluding</i>) [†]	bd. Mediana NO (NO; NO)	bd. Mediana 37,3 (30,1; NO)	0,43 (0,26; 0,71); IS
Z obecną, nieobecną mutacją lub nieznanym statusem (<i>including</i>) mutacji/rearanżacji <i>EGFR/ALK</i>	bd. Mediana NO (42,3; NO)	bd. Mediana 35,7 (29,7; NO)	0,43 (0,27; 0,68); IS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] dane z doniesienia konferencyjnego *Felip 2022*;

[†] chorzy z wykluczoną mutacją/rearanżacją *EGFR/ALK* i chorzy niepoddani ocenie mutacji (ocena nie była wymagana w przypadku płasko-nabłonkowego NDRP)

IS istotne statystycznie;

NS nieistotne statystycznie.

W doniesieniu konferencyjnym *Felip 2022* przedstawiono wyniki analizy *interim* w populacji pacjentów w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM, których guzy wykazały ekspresję PD-L1 na $\geq 50\%$ komórek nowotworowych. Stosowanie atezolizumabu, w porównaniu do najlepszej opieki medycznej skutkowało istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia nawrotu choroby w następujących podgrupach:

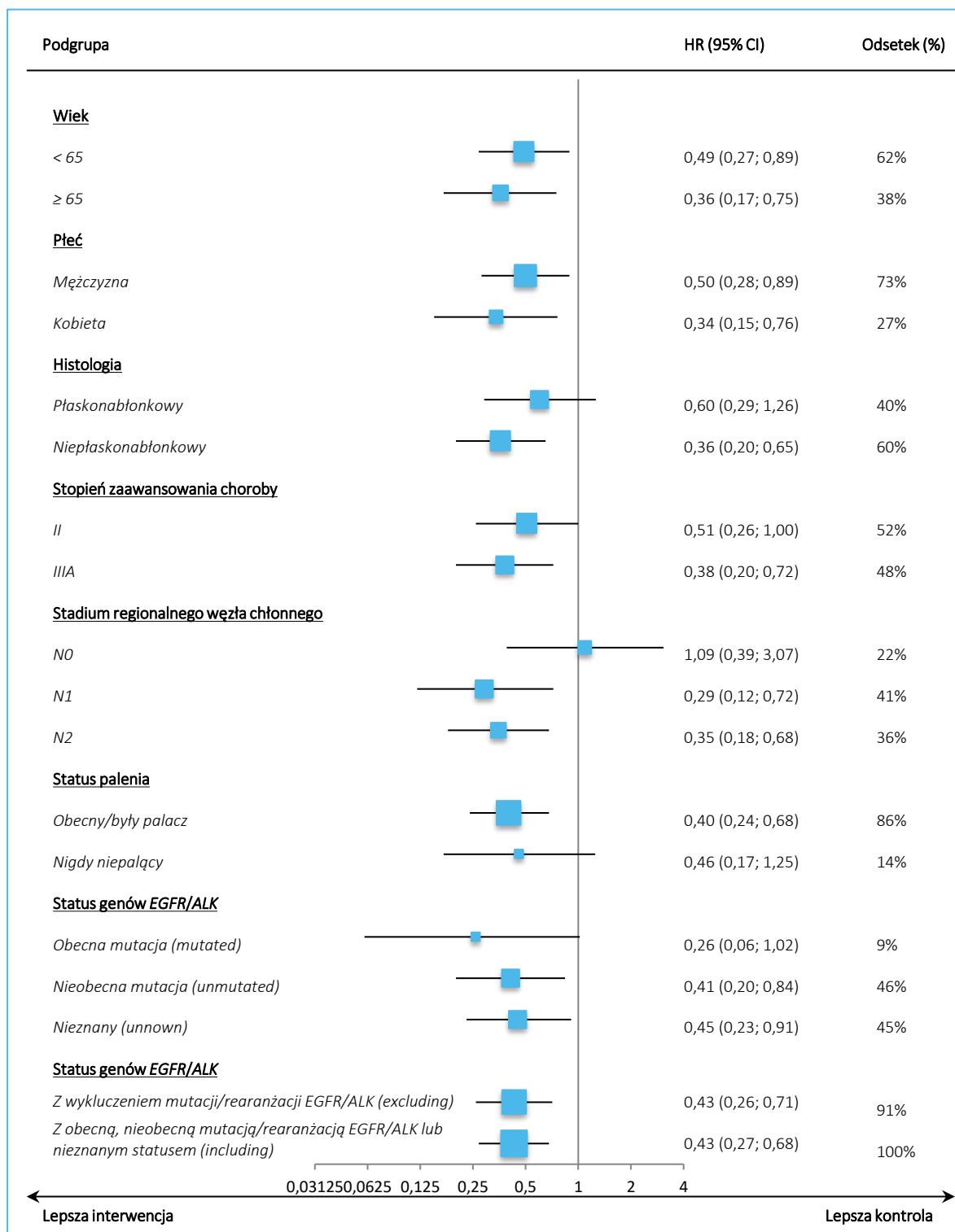
- Pacjentów w wieku < 65 lat: HR = 0,49 (0,27; 0,89);
- Pacjentów w wieku ≥ 65 lat: HR = 0,36 (0,17; 0,75);
- Mężczyzn: HR = 0,50 (0,28; 0,89);
- Kobiet: HR = 0,34 (0,15; 0,76);
- Typie niepłaskonabłonkowym raka: HR = 0,36 (0,20; 0,65);
- Zaawansowanie kliniczne choroby IIIA: HR = 0,38 (0,20; 0,72);
- Stan regionalnych węzłów chłonnych N1: HR = 0,29 (0,12; 0,72);
- Stan regionalnych węzłów chłonnych N2: HR = 0,35 (0,18; 0,68);
- Obecnych i byłych palaczy: HR = 0,40 (0,24; 0,68);
- Statusu nieobecnej mutacji *EGFR* i *ALK*: HR = 0,41 (0,20; 0,84);
- Statusu nieznannej mutacji *EGFR* i *ALK*: HR = 0,45 (0,23; 0,91).

Większość obserwowanych wyników w podgrupach wykazała istotne statystycznie różnice wskazujące na korzyść ATEZO w porównaniu do BSC.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Wykres 8. Przeżycie wolne od choroby w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowej charakterystyki u pacjentów w stadium II-IIIa, których guzy wykazały ekspresję PD-L1 na $\geq 50\%$ komórek nowotworowych; ATEZO vs BSC; badanie *IMpower010* (Felip 2022).



TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

5.4.3.1.3 DFS u pacjentów w stadium II-IIIa, których guzy wykazały ekspresję PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek nowotworowych – populacja rejestracyjna USA

Populacja pacjentów w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM, których guzy wykazały ekspresję PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek nowotworowych odpowiada populacji rejestracyjnej według FDA na terenie Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej, Meksyku, Chin i Japonii. Źródło danych: publikacja *Felip 2021*.

Tabela 24. Analiza przeżycia wolnego od choroby w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowej charakterystyki u pacjentów w stadium II-IIIa, których guzy wykazały ekspresję PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek nowotworowych; ATEZO vs BSC; badanie *IMpower010 (Felip 2021)*.

Badana populacja	ATEZO		BSC		HR (95% CI)
	N = 248 (%*)	Mediana (95% CI) [mies.]	N = 228 (%*)	Mediana (95% CI) [mies.]	
Ogółem	248 (100%)	NO (36,1; NO)	228 (100%)	35,3 (29,0; NO)	0,66 (0,50; 0,88), IS
Wiek					
< 65	156 (62,9%)	NO (36,0; NO)	131 (57,5%)	34,2 (29,7; NO)	0,67 (0,46; 0,96), IS
≥ 65	92 (37,1%)	42,3 (32,3; NO)	97 (42,5%)	36,0 (23,0; NO)	0,64 (0,41; 1,01), NS
Płeć					
Mężczyzna	171 (69,0%)	NO (36,7; NO)	147 (64,5%)	36,0 (29,0; NO)	0,69 (0,48; 0,99), IS
Kobieta	77 (31,0%)	NO (31,3; NO)	81 (35,5%)	30,1 (23,9; 37,3)	0,61 (0,38; 0,97), IS
Rasa					
Biała	162 (65,3%)	NO (36,1; NO)	166 (72,8%)	35,3 (29,7; NO)	0,63 (0,45; 0,89), IS
Azjatycka	78 (31,5%)	42,3 (30,5; NO)	56 (24,6%)	31,4 (18,0; NO)	0,63 (0,37; 1,06), NS
Region geograficzny					
Azja-Pacyfik	75 (30,2%)	42,3 (30,5; NO)	54 (23,7%)	31,4 (18,3; NO)	0,63 (0,37; 1,09), NS
Europa i Bliski Wschód	145 (58,5%)	NO (36,1; NO)	144 (63,2%)	35,3 (29,7; NO)	0,64 (0,45; 0,93), IS
Ameryka Północna	28 (11,3%)	NO (24,1; NO)	29 (12,7%)	35,7 (23,9; NO)	0,79 (0,34; 1,80), NS
ECOG					
0	140 (56,5%)	NO (35,5; NO)	125 (54,8%)	30,4 (24,0; 37,3)	0,57 (0,40; 0,83), IS
1	107 (43,1%)	36,7 (36,0; NO)	102 (44,7%)	NO (28,8; NO)	0,79 (0,51; 1,23), NS
Status palenia					
Nigdy niepalący	51 (20,6%)	31,3 (29,4; 36,1)	41 (18,0%)	20,5 (12,2; 37,2)	0,63 (0,37; 1,10), NS
Były palacz	163 (65,7%)	NO (42,3; NO)	146 (64,0%)	35,3 (26,7; NO)	0,54 (0,37; 0,78), IS
Obecny palacz	34 (13,7%)	36,7 (27,9; NO)	41 (18,0%)	NO (34,2; NO)	1,24 (0,58; 2,64), NS
Histologia					
Płaskonabłonkowy	96 (38,7%)	NO (36,1; NO)	85 (37,3%)	NO (32,0; NO)	0,78 (0,47; 1,29), NS

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Badana populacja	ATEZO		BSC		HR (95% CI)
	N = 248 (%*)	Mediana (95% CI) [mies.]	N = 228 (%*)	Mediana (95% CI) [mies.]	
Niepłataskonabłonkowy	152 (61,3%)	42,3 (35,5; NO)	143 (62,7%)	30,1 (23,0; 37,2)	0,60 (0,42; 0,84), IS
Zaawansowanie kliniczne choroby					
IIA	85 (34,3%)	NO (36,1; NO)	76 (33,3%)	NO (29,7; NO)	0,73 (0,43; 1,24), NS
IIB	46 (18,5%)	NO (35,3; NO)	37 (16,2%)	NO (32,0; NO)	0,77 (0,35; 1,69), NS
IIIA	117 (47,2%)	42,3 (30,5; NO)	115 (50,4%)	26,7 (18,0; 35,3)	0,62 (0,42; 0,90), IS
Stan regionalnych węzłów chłonnych (pN)					
NO	60 (24,2%)	36,7 (35,5; NO)	46 (20,2%)	NO (32,0; NO)	0,88 (0,45; 1,74), NS
N1	100 (40,3%)	NO (NO; NO)	94 (41,2%)	NO (30,4; NO)	0,59 (0,36; 0,97), IS
N2	88 (35,5%)	32,3 (24,2; NO)	88 (38,6%)	21,3 (15,7; 31,4)	0,66 (0,44; 0,99), IS
Rodzaj zabiegu operacyjnego					
Lobektomia	186 (75,0%)	NO (36,0; NO)	173 (75,9%)	33,4 (26,7; 37,3)	0,63 (0,45; 0,87), IS
Bilobektomia	15 (6,0%)	36,7 (36,1; NO)	9 (3,9%)	NO (6,2; NO)	0,78 (0,18; 3,33), NS
Pneumonektomia	43 (17,3%)	36,1 (30,1; NO)	42 (18,4%)	NO (19,4; NO)	0,83 (0,43; 1,58), NS
Schemat chemioterapii adjuwantowej					
Cisplatyna + docetaksel	34 (13,7%)	36,1 (31,3; NO)	37 (16,2%)	18,0 (8,3; NO)	0,60 (0,30; 1,23), NS
Cisplatyna + gemcytabina	47 (19,0%)	36,1 (30,1; NO)	28 (12,3%)	NO (35,3; NO)	1,14 (0,50; 2,61), NS
Cisplatyna + pemetreksed	84 (33,9%)	NO (32,8; NO)	85 (37,3%)	31,4 (24,5; NO)	0,66 (0,42; 1,06), NS
Cisplatyna + winorelbina	83 (33,5%)	NO (NO; NO)	78 (34,2%)	34,2 (23,9; NO)	0,55 (0,33; 0,92), IS
Status mutacji EGFR					
Obecna (<i>mutated</i>)	23 (9,3%)	29,7 (18,0; NO)	20 (8,8%)	16,6 (6,7; 31,4)	0,57 (0,26; 1,24), NS
Nieobecna (<i>unmutated</i>)	123 (49,6%)	NO (35,5; NO)	125 (54,8%)	36,0 (26,7; NO)	0,67 (0,45; 1,00), NS
Nieznany	102 (41,1%)	NO (36,1; NO)	83 (36,4%)	35,3 (23,9; NO)	0,61 (0,38; 0,98), IS
Status rearanzacji ALK					
Obecna (<i>mutated</i>)	12 (4,8%)	30,5 (17,1; NO)	11 (4,8%)	37,2 (21,3; NO)	1,05 (0,32; 3,45), NS
Nieobecna (<i>unmutated</i>)	133 (53,6%)	42,3 (35,5; NO)	121 (53,1%)	30,4 (23,9; NO)	0,64 (0,44; 0,93), IS
Nieznany	103 (41,5%)	NO (36,7; NO)	96 (42,1%)	37,3 (30,1; NO)	0,62 (0,39; 1,00), NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

IS istotne statystycznie;

NS nieistotne statystycznie.

W publikacji *Felip 2021* w analizie wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia nawrotu choroby, wystąpienia nowego NDRP lub zgonu u pacjentów leczonych atezolizumabem w porównaniu do grupy najlepszej opieki medycznej, w populacji wszystkich pacjentów w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM, których guzy wykazały ekspresję PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek nowotworowych. Oszacowany hazard względny wyniósł: HR = 0,66 (95% CI: 0,50; 0,88). Istotne statystycznie różnice na korzyść

TECENTRIQ® (atezolizumab)

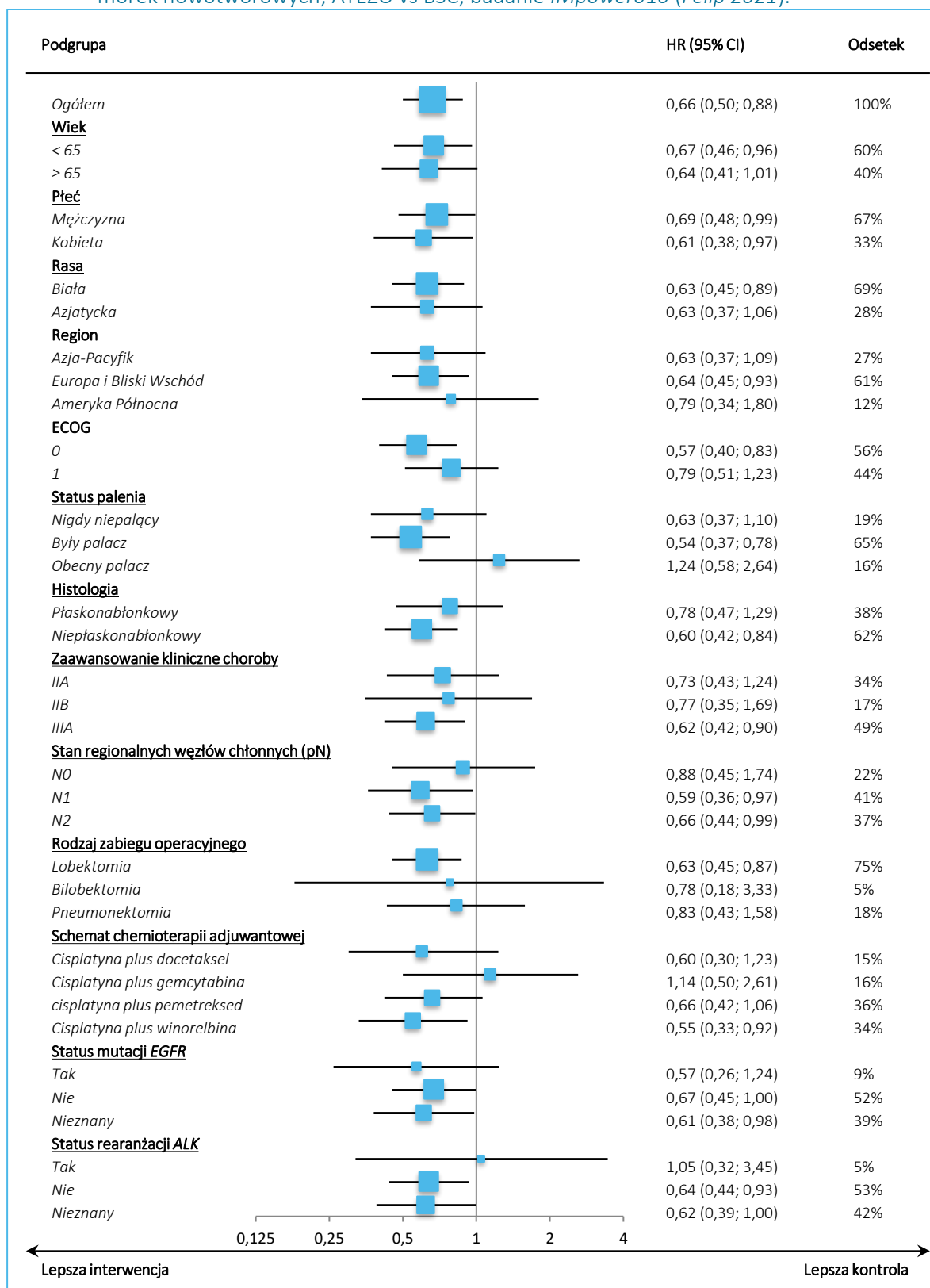
w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

ATEZO względem BSC w wydłużaniu DFS wykazano dla następujących podgrup: wieku > 65 lat, płci (zarówno kobiet jak i mężczyzn), rasy białej, regionu geograficznego obejmującego Europę i Bliski Wschód, statusu ECOG równego 0, byłych palaczy, NDRP o histologii niepłaskonabłonkowej, chorych w stopniu zaawansowania choroby równym IIIA, stadium regionalnego węzła chłonnego N1 i N2, resekcji guza za pomocą lobektomii, schematu chemioterapii adjuwantowej: cisplatyna + winorelbina, nieznanego statusu mutacji genu *EGFR*, braku rearanżacji genu *ALK*. W większości podgrup obserwowano istotne statystycznie różnice wskazujące na korzyść odnoszoną z leczenia atezolizumabem względem najlepszej opieki medycznej. Obserwowane efekty leczenia atezolizumabem były zgodne z wynikami dla pozostałych populacji.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Wykres 9. Przeżycie wolne od choroby w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowej charakterystyki u pacjentów w stadium II-IIIa, których guzy wykazały ekspresję PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek nowotworowych; ATEZO vs BSC; badanie *IMpower010* (Felip 2021).



TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

5.4.3.1.4 DFS u pacjentów w stadium II-IIIa – wysokie ryzyko nawrotu

Populacja pacjentów w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM stanowi populację o wysokim ryzyku nawrotu choroby. Wyniki w tej populacji zamieszczono w tabeli poniżej. Źródło danych: publikacja *Felip 2021*.

Tabela 25. Analiza przeżycia wolnego od choroby w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowej charakterystyki u pacjentów w stadium II-IIIa; ATEZO vs BSC; badanie *IMpower010 (Felip 2021)*.

Badana populacja	ATEZO		BSC		HR (95% CI)
	N = 442 (%)*	Mediana (95% CI) [mies.]	N = 440 (%)*	Mediana (95% CI) [mies.]	
Ogółem	442 (100%)	42,3 (36,0; NO)	440 (100%)	35,3 (30,4; 46,4)	0,79 (0,64; 0,96), IS
Wiek					
< 65	281 (63,6%)	NO (35,5; NO)	263 (59,8%)	35,7 (30,4; 46,4)	0,79 (0,61; 1,03), NS
≥ 65	161 (36,4%)	42,3 (31,3; NO)	177 (40,2%)	31,0 (24,7; NO)	0,76 (0,54; 1,05), NS
Płeć					
Mężczyzna	295 (66,7%)	NO (36,7; NO)	294 (66,8%)	36,0 (31,0; NO)	0,76 (0,59; 0,99), IS
Kobieta	147 (33,3%)	34,9 (30,2; NO)	146 (33,2%)	30,4 (25,1; 37,3)	0,80 (0,57; 1,13), NS
Rasa					
Biała	307 (69,5%)	37,1 (35,3; NO)	324 (73,6%)	35,7 (30,4; 46,4)	0,78 (0,61; 1,00), NS
Azjatycka	121 (27,4%)	42,3 (30,2; NO)	106 (24,1%)	31,6 (23,9; NO)	0,82 (0,55; 1,22), NS
Nieznana	9 (2,0%)	NO (NO; NO)	7 (1,6%)	28,6 (4,5; NO)	0,27 (0,05; 1,50), NS
Region geograficzny					
Azja-Pacyfik	116 (26,2%)	42,3 (30,2; NO)	103 (23,4%)	31,6 (24,0; NO)	0,83 (0,55; 1,25), NS
Europa i Bliski Wschód	270 (61,1%)	NO (35,3; NO)	290 (65,9%)	35,3 (30,1; 46,4)	0,73 (0,56; 0,94), IS
Ameryka Północna	55 (12,4%)	35,5 (24,1; NO)	46 (10,5%)	35,7 (23,9; NO)	1,03 (0,57; 1,89), NS
ECOG					
0	239 (54,1%)	NO (35,5; NO)	252 (57,3%)	35,3 (29,7; 42,1)	0,72 (0,55; 0,95), IS
1	201 (45,5%)	36,1 (31,4; NO)	187 (42,5%)	NO (28,6; NO)	0,87 (0,64; 1,18), NS
Status palenia					
Nigdy niepalący	100 (22,6%)	30,1 (24,0; 32,8)	96 (21,8%)	30,4 (24,0; 42,1)	1,13 (0,77; 1,67), NS
Były palacz	277 (62,7%)	NO (42,3; NO)	270 (61,4%)	32,0 (29,7; NO)	0,62 (0,47; 0,81), IS
Obecny palacz	65 (14,7%)	NO (30,1; NO)	74 (16,8%)	NO (34,2; NO)	1,01 (0,58; 1,75), NS
Histologia					
Płaskonabłonkowy	150 (33,9%)	NO (36,1; NO)	144 (32,7%)	46,4 (33,4; NO)	0,80 (0,54; 1,18), NS
Nieplaskonabłonkowy	292 (66,1%)	37,1 (31,4; NO)	296 (67,3%)	30,4 (24,5; 37,2)	0,78 (0,61; 0,99), IS

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi ≥50% na komórkach guza

Badana populacja	ATEZO		BSC		HR (95% CI)
	N = 442 (%)*	Mediana (95% CI) [mies.]	N = 440 (%)*	Mediana (95% CI) [mies.]	
Zaawansowanie kliniczne choroby					
IIA	147 (33,3%)	NO (36,7; NO)	148 (33,6%)	NO (31,0; NO)	0,68 (0,46; 1,00), NS
IIB	90 (20,4%)	37,1 (32,3; NO)	84 (19,1%)	46,4 (32,0; NO)	0,88 (0,54; 1,42), NS
IIIA	205 (46,4%)	32,3 (25,4; NO)	208 (47,3%)	29,7 (23,7; 35,3)	0,81 (0,61; 1,06), NS
Stan regionalnych węzłów chłonnych (pN)					
N0	118/442 (26,7%)	NO (35,5; NO)	111 (25,2%)	46,4 (37,0; NO)	0,88 (0,57; 1,35), NS
N1	170/442 (38,5%)	NO (37,1; NO)	178 (40,5%)	36,0 (30,4; NO)	0,67 (0,47; 0,95), IS
N2	154/442 (34,8%)	30,2 (24,0; 42,3)	151 (34,3%)	24,1 (18,0; 31,4)	0,83 (0,61; 1,13), NS
Ekspresja PD-L1 wg testu SP142 na komórki nowotworowe					
TC < 1%	181 (41,0%)	36,1 (30,2; NO)	202 (45,9%)	37,0 (28,6; NO)	0,97 (0,72; 1,31), NS
TC ≥ 1%	248 (56,1%)	NO (36,1; NO)	228 (51,8%)	35,3 (29,0; NO)	0,66 (0,49; 0,87), IS
TC 1%–49%	133 (30,1%)	32,8 (29,4; NO)	114 (25,9%)	31,4 (24,0; NO)	0,87 (0,60; 1,26), NS
TC ≥ 50%	115 (26,0%)	NO (42,3; NO)	114 (25,9%)	35,7 (29,7; NO)	0,43 (0,27; 0,68), IS
Rodzaj zabiegu operacyjnego					
Lobektomia	335 (75,8%)	42,3 (34,0; NO)	340 (77,3%)	32,0 (29,7; 37,3)	0,77 (0,61; 0,97), IS
Bilobektomia	30 (6,8%)	36,7 (36,1; NO)	17 (3,9%)	NO (6,2; NO)	1,02 (0,35; 2,98), NS
Pneumonektomia	72 (16,3%)	36,1 (30,1; NO)	78 (17,7%)	42,1 (23,4; NO)	0,91 (0,56; 1,47), NS
Schemat chemioterapii adjuwantowej					
Cisplatyna + docetaksel	59 (13,3%)	36,1 (31,3; NO)	65 (14,8%)	37,3 (12,0; NO)	0,72 (0,42; 1,23), NS
Cisplatyna + gemcytabina	77 (17,4%)	36,1 (30,1; NO)	61 (13,9%)	46,4 (23,8; NO)	0,94 (0,56; 1,57), NS
Cisplatyna + pemetreksed	172 (38,9%)	42,3 (32,8; NO)	177 (40,2%)	31,4 (26,7; NO)	0,84 (0,61; 1,16), NS
Cisplatyna + winorelbina	134 (30,3%)	NO (36,0; NO)	137 (31,1%)	37,0 (30,1; NO)	0,67 (0,46; 0,99), IS
Status mutacji EGFR					
Obecna (<i>mutated</i>)	49 (11,1%)	24,1 (16,1; 36,1)	60 (13,6%)	24,0 (12,2; 31,4)	0,99 (0,60; 1,62), NS
Nieobecna (<i>unmutated</i>)	229 (51,8%)	NO (32,8; NO)	234 (53,2%)	36,0 (30,1; NO)	0,79 (0,59; 1,05), NS
Nieznany	164 (37,1%)	NO (36,1; NO)	146 (33,2%)	42,1 (30,4; NO)	0,70 (0,49; 1,01), NS
Status rearanzacji ALK					
Obecna (<i>mutated</i>)	14 (3,2%)	30,5 (17,1; NO)	17 (3,9%)	37,2 (19,5; NO)	1,04 (0,38; 2,90), NS
Nieobecna (<i>unmutated</i>)	251 (56,8%)	36,1 (30,2; NO)	256 (58,2%)	31,4 (24,7; NO)	0,85 (0,66; 1,10), NS
Nieznany	177 (40,0%)	NO (36,1; NO)	167 (38,0%)	37,3 (31,0; NO)	0,66 (0,46; 0,93), IS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

TC komórki nowotworowe(z ang. *tumor cells*);

IS istotne statystycznie;

NS nieistotne statystycznie.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

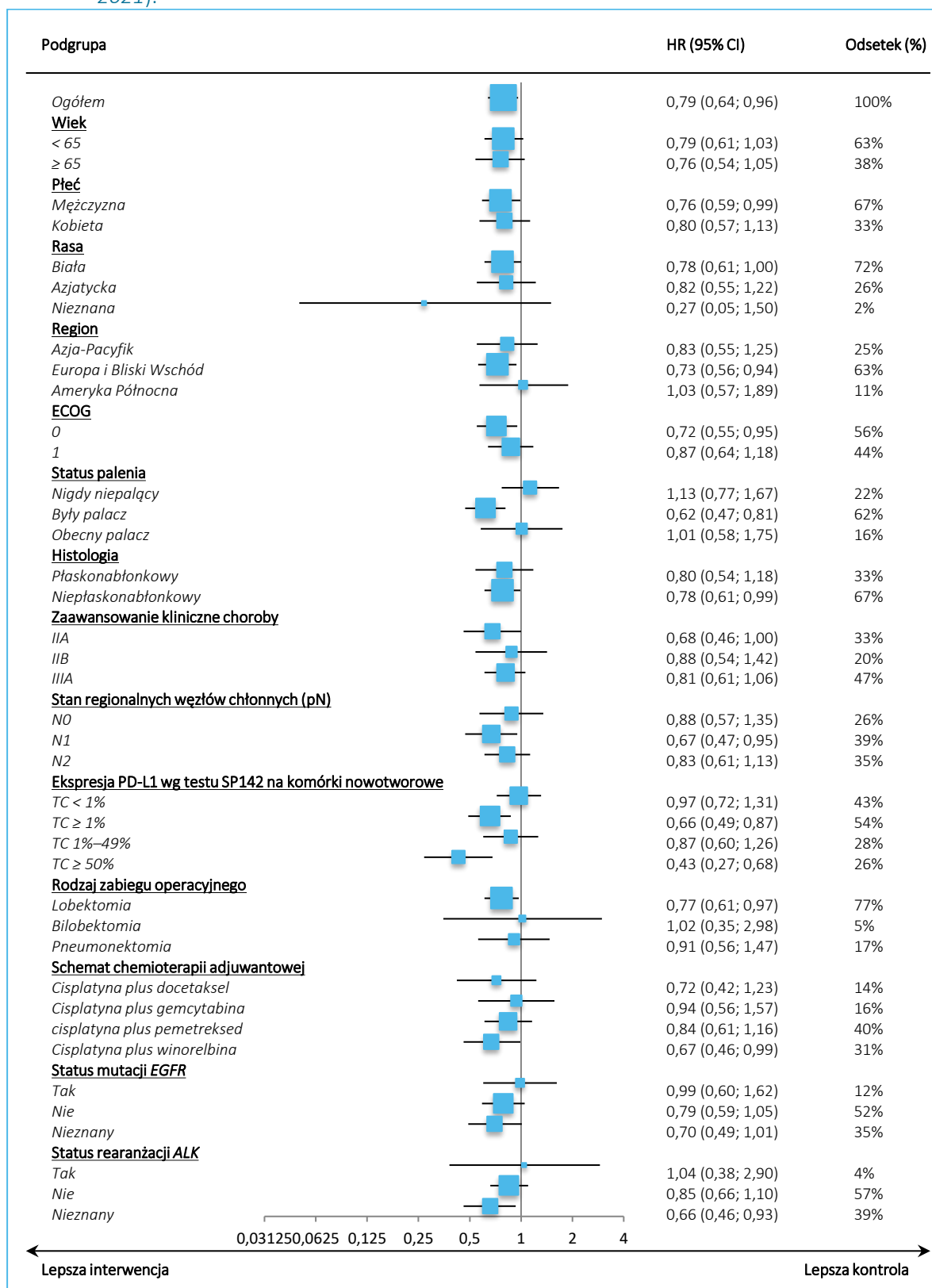
w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi ≥50% na komórkach guza

W populacji pacjentów w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia nawrotu choroby, wystąpienia nowego NDRP lub zgonu u pacjentów leczonych atezolizumabem w porównaniu do grupy najlepszej opieki medycznej, oszacowany hazard względny wyniósł: HR = 0,79 (95% CI: 0,64; 0,96). Istotne statystycznie różnice na korzyść atezolizumabu względem BSC w wydłużeniu DFS wykazano dla następujących podgrup: mężczyźni, regionu geograficznego obejmującego Europę i Bliski Wschód, statusu ECOG równego 0, byłych palaczy, NDRP o histologii niepłaskonabłonkowej, stadium regionalnego węzła chłonnego N1, ekspresji PD-L1 wg testu SP142 na komórki nowotworowe TC \geq 1% i TC \geq 50%, resekcji guza pierwotnego za pomocą lobektomii, schematu chemioterapii: cisplatyna + winorelbina, nieznanego statusu rearanżacji genu ALK.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi \geq 50% na komórkach guza

Wykres 10. Przeżycie wolne od choroby w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowej charakterystyki wśród pacjentów w stadium II-IIIa; ATEZO vs BSC; badanie *IMpower010 (Felip 2021)*.



TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi ≥50% na komórkach guza

5.4.3.1.5 DFS u pacjentów w populacji ITT

Populacja ITT stanowi populację chorych włączonych do badania poddanych randomizacji do dwóch grup interwencji. Wyniki w tej populacji zawiera poniższa tabela. Źródło danych: materiały konferencyjne *Altorki 2021*.

Tabela 26. Analiza przeżycia wolnego od choroby w podgrupach wyróżnionych na podstawie charakterystyki pacjentów według rodzaju i zakresu terapii przed zastosowaniem atezolizumabu w leczeniu adjuwantowym w populacji ITT; ATEZO vs BSC; badanie *IMpower010* (*Altorki 2021*).

Badana populacja [^]	N	ATEZO, mediana (95% CI) [mies.]	BSC, mediana (95% CI) [mies.]	HR (95% CI)
Ogółem	1005	NO	37,2	0,81 (0,67; 0,99); IS
Zaawansowanie kliniczne choroby				
IB	123	NO	NO	1,01 (0,48; 2,13); NS
IIA	295	NO	NO	0,68 (0,46; 1,00); NS
IIB	174	37,1	46,4	0,88 (0,54; 1,42); NS
IIIA	413	32,3	29,7	0,81 (0,61; 1,06); NS
Stan regionalnych węzłów chłonnych (pN)				
N0	352	NO	NO	0,93 (0,64; 1,36); NS
N+	653	42,3	31,4	0,76 (0,60; 0,96); IS
N1	348	NO	36,0	0,67 (0,47; 0,95); IS
N2	305	30,2	24,1	0,83 (0,61; 1,13); NS
Rodzaj zabiegu operacyjnego				
Lobektomia	785	NO	36,0	0,78 (0,62; 0,97); IS
Bilobektomia	50	36,7	NO	1,14 (0,39; 3,34); NS
Pneumonektomia	160	36,1	42,1	0,98 (0,61; 1,57); NS
Schemat chemioterapii adjuwantowej				
Cisplatyna + docetaksel	152	36,1	42,1	0,74 (0,45; 1,23); NS
Cisplatyna + gemcytabina	165	36,7	46,4	1,03 (0,62; 1,70); NS
Cisplatyna + winorelbina	303	NO	37,0	0,63 (0,43; 0,91); IS
Cisplatyna + pemetreksed	385	42,3	36,0	0,91 (0,67; 1,24); NS

[^] dane z doniesienia konferencyjnego *Altorki 2021*;

IS istotne statystycznie;

NS nieistotne statystycznie.

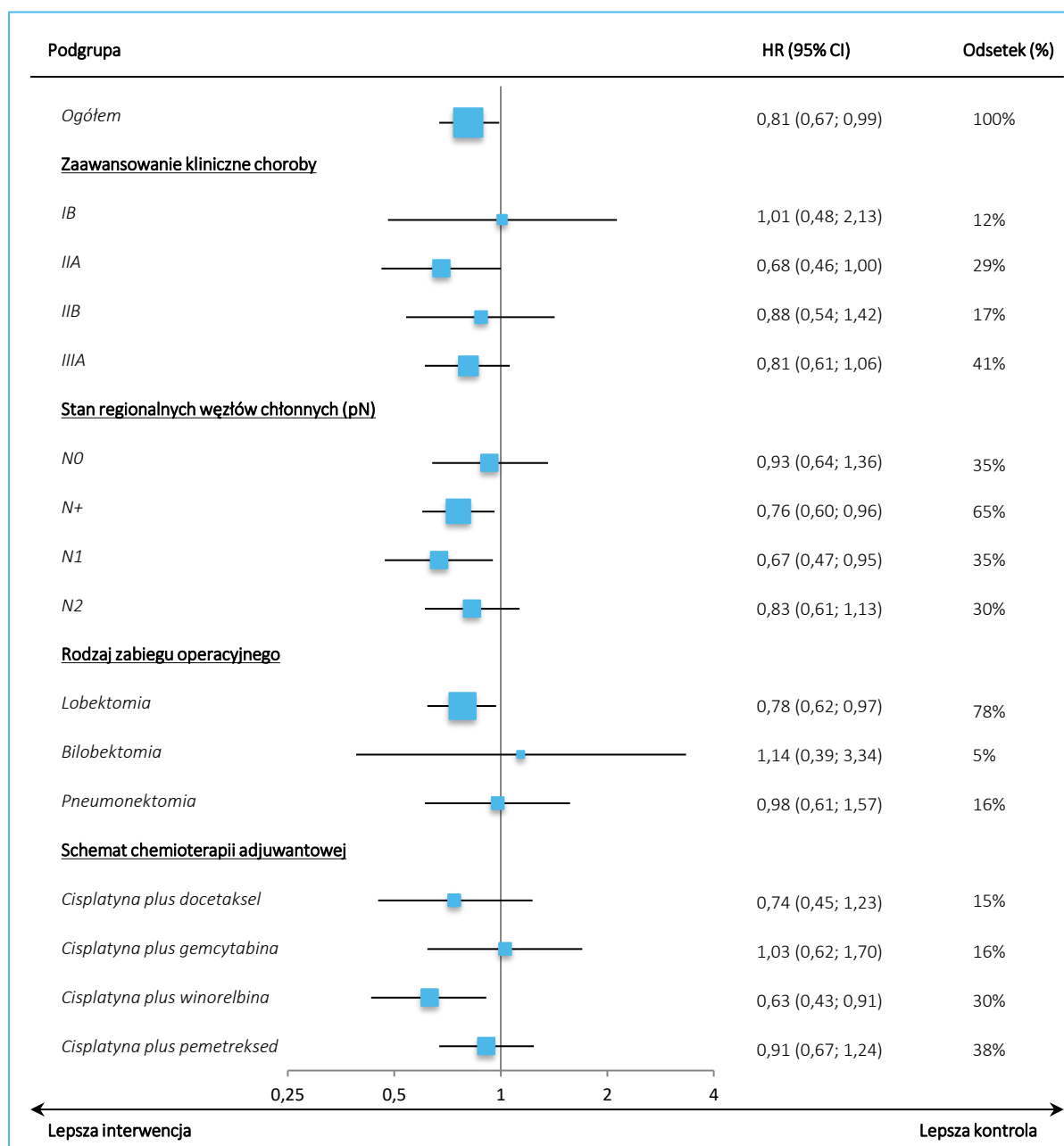
W doniesieniu konferencyjnym *Altorki 2021* przedstawiono wyniki analizy DFS dla populacji ITT w podgrupach wyróżnionych na podstawie charakterystyki wyjściowej pacjentów według rodzaju i zakresu terapii przed zastosowaniem atezolizumabu w leczeniu adjuwantowym. W momencie analizy wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby, wystąpienia nowego NDRP lub zgonu

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

w grupie ATEZO w porównaniu do grupy BSC w populacji ITT ogółem, HR = 0,81 (95% CI: 0,67; 0,99). Wynik istotny statystycznie na korzyść atezolizumabu względem BSC uzyskano dla czterech podgrup: stadium regionalnego węzła chłonnego: N+, oraz N1; resekcji guza pierwotnego za pomocą lobektomii; schematu chemioterapii: cisplatyna + winorelbina.

Wykres 11. Przeżycie wolne od choroby w podgrupach wyróżnionych na podstawie charakterystyki pacjentów według rodzaju i zakresu terapii przed zastosowaniem atezolizumabu w leczeniu adjuwantowym w populacji ITT; ATEZO vs BSC; badanie *IMpower010* (Altorki 2021).



TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

5.4.4 Lokalizacja nawrotu i leczenie po nawrocie

Po wystąpieniu nawrotu choroby pierwotnej lub nowego NDRP pacjenci otrzymywali terapie przeciwnowotworowe w formie radioterapii lub zabiegu chirurgicznego. 57 pacjentów (11%) w grupie atezolizumabu i 82 pacjentów (16%) w grupie najlepszej opieki medycznej otrzymało radioterapię z powodu nawrotu lub nowego NDRP (radioterapia pooperacyjna nie była dozwolona zgodnie z protokołem), 27 (5%) w grupie atezolizumabu i 36 (7%) w grupie najlepszej opieki medycznej miało wykonaną kolejną operację, a 102 (20%) w grupie atezolizumabu i 131 (26%) w grupie najlepszej opieki medycznej otrzymało po nawrocie choroby systemowe terapie przeciwnowotworowe nieobjęte protokołem, do których zaliczano: chemioterapię (m.in. karboplatyną, cisplatyną lub paklitakselem), immunoterapię (m.in. pembrolizumabem, niwolumabem lub atezolizumabem), terapię celowaną z użyciem inhibitorów kinazy tyrozynowej, terapię celowaną z użyciem przeciwciał monoklonalnych, leczenie bisfosfonianami oraz inne terapie.

Wszelkie dane dotyczące terapii stosowanych po wystąpieniu nawrotu choroby pierwotnej lub nowego NDRP przedstawiono w kolejnych tabelach.

Ogółem w momencie pierwszej analizy *interim* DFS obserwowany podobny obraz nawrotów choroby w obu grupach. U chorych z grupy BSC obserwowano wyższe odsetki immunoterapii po wystąpieniu nawrotu choroby niżu chorych z grupy ATEZO (4% vs 13%). Autorzy badania wskazują, że okres obserwacji nie został jeszcze zakończony, więc dostępne będą dalsze dane dotyczące charakterystyki nawrotów i kolejnych opcji terapii (*Felip 2021a*). Czas do wystąpienia nawrotu choroby był dłuższy w grupie ATEZO niż BSC w każdej z populacji, w populacji docelowej mediany wyniosły 18,1 miesiąca vs 10,1.

W populacji chorych w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM z ekspresją PD-L1 na $\geq 50\%$ komórek nowotworowych więcej pacjentów z grupy BSC (44%) niż ATEZO (22%) jako pierwsze zdarzenie DFS miała nawrót choroby. Pośród pacjentów z nawrotem, w grupie BSC wystąpiło więcej odległych nawrotów (18% vs 5%) i do OUN (6% vs 1%) niż w grupie ATEZO.

Tabela 27. Terapie przeciwnowotworowe spoza protokołu zastosowane po wystąpieniu nawrotu choroby – populacja ITT; ATEZO vs BSC; badanie *IMpower010* (*Felip 2021*).

Rodzaj terapii ^A	ATEZO, N = 507	BSC, N = 498
Radioterapia w przypadku nawrotu/nowego NDRP		
Pacjenci z ≥ 1 terapią	57 (11%)	82 (17%)
Całkowita liczba zabiegów	84	100

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Rodzaj terapii [^]	ATEZO, N = 507	BSC, N = 498
Mózg	17 (3%)	32 (6%)
Płuco	16 (3%)	19 (4%)
Kość	15 (3%)	14 (3%)
Węzeł chłonny	8 (2%)	14 (3%)
Ośrodkowy układ nerwowy	2 (<1%)	2 (<1%)
Inne	10 (2%)	9 (2%)
Operacja		
Pacjenci z ≥1 operacją	27 (5%)	36 (7%)
Całkowita liczba operacji	30	43
Płuca	11 (2%)	14 (3%)
Mózg	9 (2%)	14 (3%)
Nadnercze	2 (<1%)	1 (<1%)
Kość	2 (<1%)	1 (<1%)
Ściana klatki piersiowej	1 (<1%)	0
Jama brzuszna	0	2 (<1%)
Wątroba	0	2 (<1%)
Węzeł chłonny	0	2 (<1%)
Inne	5 (1%)	7 (1%)

[^] dane z suplementu do publikacji *Felip 2021*.

Tabela 28. Systemowe terapie przeciwnowotworowe spoza protokołu – populacja ITT; ATEZO vs BSC; badanie *IMpower010 (Felip 2021)*.

Rodzaj terapii [^]	ATEZO, N = 507	BSC, N = 498
Całkowita liczba pacjentów z ≥1 terapią	102 (20%)	131 (26%)
Całkowita liczba zabiegów	256	345
Chemioterapia		
Całkowita liczba pacjentów z ≥1 terapią	72 (14%)	92 (18%)
Karboplatyna	44 (9%)	59 (12%)
Cisplatyna	19 (4%)	21 (4%)
Paklitaksel	19 (4%)	30 (6%)
Pemetreksed	18 (4%)	25 (5%)
Docetaksel	17 (3%)	24 (5%)
Etopozyd	10 (2%)	7 (1%)
Gemcytabina	10 (2%)	15 (3%)
Winorelbina	7 (1%)	8 (2%)

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi ≥50% na komórkach guza

Rodzaj terapii ^A	ATEZO, N = 507	BSC, N = 498
Gimeracyl-Oteracyl Potas-Tegafur	4 (<1%)	4 (<1%)
Irinotecan	3 (<1%)	0
Paklitaksel z albuminą	3 (<1%)	2 (<1%)
Pemetreksed disodu	2 (<1%)	5 (1%)
Winian winorelbiny	2 (<1%)	4 (<1%)
Ewerolimus	1 (<1%)	0
Chlorowodorek gemcytabiny	1 (<1%)	2 (<1%)
Topotecan	1 (<1%)	0
Winkrystyna	1 (<1%)	0
Chlorowodorek amrubicyny	0	1 (<1%)
Heptahydrat disodu pemetreksedu	0	1 (<1%)
Immunoterapia		
Całkowita liczba pacjentów z ≥1 terapią	19 (4%)	65 (13%)
Pembrolizumab	12 (2%)	30 (6%)
Niwolumab	4 (<1%)	18 (4%)
Atezolizumab	1 (<1%)	12 (2%)
Durvalumab	1 (<1%)	9 (2%)
MGD 013	1 (<1%)	0
Budigalimab	0	1 (<1%)
Epacadostat	0	1 (<1%)
Ipilimumab	0	2 (<1%)
Terapia celowana (TKI)		
Całkowita liczba pacjentów z ≥1 terapią	29 (6%)	29 (6%)
Mesylan osimertinibu	6 (1%)	5 (1%)
Osimertinib	4 (<1%)	3 (<1%)
Chlorowodorek alektynibu	3 (<1%)	0
Erlotynib	3 (<1%)	1 (<1%)
Afatynib	2 (<1%)	3 (<1%)
Dimaleinian afatynibu	2 (<1%)	3 (<1%)
Alektynib	2 (<1%)	0
Chlorowodorek erlotynibu	2 (<1%)	2 (<1%)
Gefitinib	2 (<1%)	4 (<1%)
Chlorowodorek ikotynibu	2 (<1%)	2 (<1%)
Dichlorowodorek anlotinibu	1 (<1%)	0

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi ≥50% na komórkach guza

Rodzaj terapii [^]	ATEZO, N = 507	BSC, N = 498
Apatynib	1 (<1%)	0
Kryzotynib	1 (<1%)	1 (<1%)
Dakomitynib	1 (<1%)	0
Poziotynib	1 (<1%)	0
Kapmatynib	0	1 (<1%)
Lenvatinib	0	1 (<1%)
Nintedanib	0	5 (1%)
Terapia celowana (przeciwciała monoklonalne)		
Całkowita liczba pacjentów z ≥1 terapią	17 (3%)	17 (3%)
Bevacyzumab	9 (2%)	12 (2%)
Ramucirumab	7 (1%)	5 (1%)
Denosumab	1 (<1%)	0
Rytuksymab	1 (<1%)	0
Bisfosfonian		
Całkowita liczba pacjentów z ≥1 terapią	1 (<1%)	1 (<1%)
Kwas zoledronowy	1 (<1%)	1 (<1%)
Nieznany		
Całkowita liczba pacjentów z ≥1 terapią	2 (<1%)	5 (1%)
Wszystkie inne produkty lecznicze	1 (<1%)	0
Inhibitory kinaz białkowych	1 (<1%)	0
Lek w fazie badań	0	3 (<1%)
Przeciwciała monoklonalne	0	2 (<1%)

[^] dane z suplementu do publikacji *Felip 2021*.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi ≥50% na komórkach guza

Tabela 29. Miejsca nawrotu i leczenie po nawrocie choroby pierwotnej u pacjentów; ATEZO vs BSC; badanie *IMpower010 (Felip 2021a)*.

Lokalizacja/Rodzaj terapii [^]	Chorzy w stadium II-III ^{**} z PD-L1 ≥50%		Chorzy w stadium II-III ^{**} z PD-L1 ≥1%		Chorzy w stadium II-III ^{**}		Populacja ITT	
	ATEZO, N=115	BSC, N=114	ATEZO, N=248	BSC, N=228	ATEZO, N=442	BSC, N=440	ATEZO, N=507	BSC, N=498
Liczba chorych ze wznową choroby								
Ogółem	25 (21,7%*)	50 (43,9%*)	73 (29,4%)	102 (44,7%)	147 (33,3%*)	189 (43,0%*)	156 (30,8%*)	203 (40,8%*)
Miejsca nawrotu choroby								
Tylko lokalne	15 (13%)	17 (15%)	35* (47,9%)	42* (41,2%)	58* (39,5%)	72* (38,1%)	59* (37,8%)	75* (36,9%)
Tylko odległe	6 (5%)	21 (18%)	28* (38,4%)	40* (39,2%)	62* (42,2%)	77* (40,7%)	67* (42,9%)	82* (40,4%)
Tylko odległe (OUN)	1 (1%)	7 (6%)	8* (11,0%)	12* (11,8%)	14* (9,5%)	23* (12,2%)	14* (9,0%)	25* (12,3%)
Lokalne i odległe	4 (4%)	9 (8%)	9* (12,3%)	17* (16,7%)	25* (17,0%)	34* (18,0%)	27* (17,3%)	38* (18,7%)
Drugie pierwotne płuco	0	3 (3%)	1* (1,4%)	3* (2,9%)	2* (1,4%)	5* (2,6%)	3* (1,9%)	7* (3,4%)
Leczenie po nawrocie choroby								
Jakiegokolwiek leczenie	87* (76,0%)	68* (60,0%)	173* (69,9%)	152* (66,7%)	297* (67,3%)	291* (66,1%)	332* (65,4%)	321* (64,5%)
Chemioterapia	69* (60,0%)	36* (32,0%)	136* (54,8%)	105* (46,1%)	210* (47,6%)	202* (46,0%)	234* (46,2%)	226* (45,3%)
Immunoterapia	18* (16,0%)	43* (38,0%)	27* (11,0%)	80* (35,3%)	57* (12,9%)	142* (32,3%)	62* (12,2%)	159* (32,0%)
Ukierunkowany inhibitor kinazy tyrozynowej	23* (20,0%)	11* (10,0%)	41* (16,4%)	31* (13,7%)	87* (19,7%)	65* (14,8%)	94* (18,6%)	71* (14,3%)
Ukierunkowane przeciwciała monoklonalne	9* (8,0%)	5* (4,0%)	24* (9,6%)	13* (5,9%)	51* (11,6%)	37* (8,5%)	55* (10,9%)	42* (8,4%)
Radioterapia	10 (8,7%*)	24 (21,1%*)	32 (43,8%)	48 (47,1%)	54 (36,7%)	72 (38,1%)	54 (34,6%)	76 (37,4%)
Operacja	4 (3,5%*)	7 (6,1%*)	12 (16,4%)	11 (10,8%)	23 (15,6%)	26 (13,8%)	23 (14,7%)	32 (15,8%)

[^] dane z doniesienia konferencyjnego *Felip 2021a*; * obliczono na podstawie dostępnych danych; ** wg klasyfikacji v.7 TNM.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi ≥50% na komórkach guza

Tabela 30. Czas od randomizacji do nawrotu choroby; ATEZO vs BSC; badanie *IMpower010 (Felip 2021a)*.

Rodzaj terapii [^]	Chorzy w stadium II-III ^A * z PD-L1 ≥50%		Chorzy w stadium II-III ^A * z PD-L1 ≥1%		Chorzy w stadium II-III ^A *		Populacja ITT	
	ATEZO, N=115	BSC, N=114	ATEZO, N=248	BSC, N=228	ATEZO, N=442	BSC, N=440	ATEZO, N=507	BSC, N=498
Liczba chorych ze wznową choroby								
Ogółem, mediana (zakres) [mies.]	18,1 n=25	10,1 n=50	17,6 (0,7-42,3) n=73	10,9 (1,3-37,3) n=102	12,4 (0,7-42,3) n=147	11,1 (0,8-42,1) n=189	12,3 (0,7-42,3) n=156	12,0 (0,8-42,1) n=203
Miejsca nawrotu choroby								
Tylko lokalne			16,8 (3,9-35,3) n=35	12,0 (2,9-37,3) n=42	12,2 (2,3-37,1) n=58	12,0 (2,7-42,1) n=72	12,1 (2,3-37,1) n=59	12,0 (2,07-42,1) n=75
Tylko odległe			17,3 (0,7-36,1) n=28	10,4 (1,5-35,7) n=40	13,5 (0,7-36,1) n=62	10,4 (0,8-37,0) n=77	12,5 (0,7-36,1) n=67	10,6 (0,8-41,4) n=82
Lokalne i odległe			24,0 (2,3-42,3) n=9	5,3 (1,3-34,2) n=17	8,6 (0,7-42,3) n=25	8,2 (1,3-34,2) n=34	8,6 (0,7-42,3) n=27	8,2 (1,3-34,2) n=38
Tylko odległe (OUN)			18,2 (0,7-35,5) n=8	10,6 (4,0-24,1) n=12	13,5 (0,7-35,5) n=14	12,0 (2,5-24,1) n=23	13,5 (0,7-35,5) n=14	12,0 (2,5-24,1) n=25

* wg klasyfikacji v.7 TNM.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi ≥50% na komórkach guza

5.5 Bezpieczeństwo

Analiza bezpieczeństwa w badaniu *IMpower010* wykonywana była w populacji chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku (mITT). Spośród 1005 włączonych pacjentów (507 w grupie z atezolizumabem i 498 w grupie najlepszej opieki medycznej) populację bezpieczeństwa stanowiło 990 pacjentów (495 vs 495, ATEZO vs BSC). Wyniki analiz bezpieczeństwa przedstawiono w kolejnych rozdziałach. Prezentowane dane pochodzą z publikacji *Felip 2021*, zawierającej wyniki częstości wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych oraz suplementu do tej publikacji przedstawiającej dane dotyczące m.in. zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym oraz zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym wymagających leczenia kortykosteroidami systemowymi. Wszelkie istotne statystycznie wyniki wyróżniono pogrubioną czcionką.

Wyniki z publikacji *Felip 2021* pochodzą z okresu pierwszego odcięcia danych 21 stycznia 2021 r. dla mediany obserwacji wynoszącej około 32 miesiące. Natomiast w materiałach konferencyjnych *Wakelee 2022* przedstawiono zaktualizowane wyniki oceny bezpieczeństwa po około 13 dodatkowych miesiącach obserwacji (mediana okresu obserwacji 45,3 miesiące dla daty odcięcia: 18 kwietnia 2022 r.), które zostały przedstawione w oddzielnym rozdziale.

Ponadto w materiałach konferencyjnych *Felip 2022* (prezentacja) przedstawiono wyniki oceny bezpieczeństwa w populacji chorych w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ TC (z okresu obserwacji dla pierwszego odcięcia danych: 21 stycznia 2021 r.). Wyniki przedstawiono w oddzielnym rozdziale.

5.5.1 Populacja ITT

5.5.1.1 Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące liczby i odsetka pacjentów, u których odnotowano zdarzenia niepożądane grupowane w określonych kategoriach (AEs ogółem, AEs 3 i 4 stopnia, SAEs [ciężkie zdarzenia niepożądane], AEs prowadzące do zakończenia leczenia, AEs prowadzące do redukcji dawki, AEs prowadzące do zgonu).

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Tabela 31. Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych; ATEZO vs BSC (populacja ITT); badanie *IMpower010 (Felip 2021)*.

Kategorie AEs	ATEZO, n/N (%)	BSC, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AEs ogółem	459/495 (92,7%)	350/495 (70,7%)	1,31 (1,23; 1,40) p < 0,0001	0,22 (0,17; 0,27) NNH = 5 (4; 6) p < 0,0001
AEs 3 i 4 stopnia	108/495 (21,8%)	57/495 (11,5%)	1,89 (1,41; 2,55) p < 0,0001	0,10 (0,06; 0,15) NNH = 10 (7; 18) p < 0,0001
Ciężkie (<i>serious</i>) AEs	87/495 (17,6%)	42/495 (8,5%)	2,07 (1,46; 2,93) p < 0,0001	0,09 (0,05; 0,13) NNH = 11 (8; 21) p < 0,0001
AEs prowadzące do przerwania leczenia atezolizumabem	90/495 (18,2%)	–	–	–
AEs prowadzące do redukcji dawki atezolizumabu	142/495 (28,7%)	–	–	–
AEs prowadzące do zgonu	8/495 (1,6%) [†]	3/495 (0,6%) [‡]	2,67 (0,71; 9,99) p = 0,1456	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1291

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[†] śródmiąższowa choroba płuc, zespół zaburzeń czynności wielu narządów, zapalenie mięśnia sercowego i ostra białaczka szpikowa (wszystkie cztery zdarzenia związane z atezolizumabem), a także odma opłucnowa, wypadek naczyniowo-mózgowy, arytmia i ostra niewydolność serca;

[‡] zapalenie płuc (*pneumonia*); zatorowość płucna oraz tamponada serca i wstrząs septyczny u tego samego pacjenta.

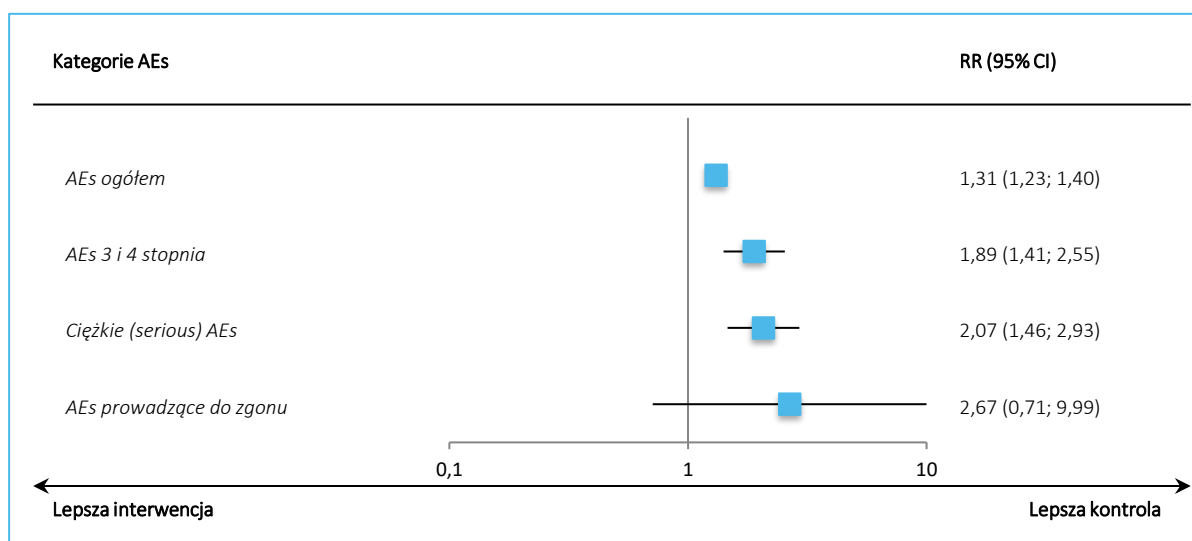
Zdarzenia niepożądane raportowano istotnie częściej po stronie atezolizumabu: 92,7% vs 70,7%, RR = 1,31 (95% CI: 1,23; 1,40), p < 0,0001, NNH = 5 (95% CI: 4; 6). Należy jednak pamiętać, że jest to porównanie aktywnej immunoterapii przeciwnowotworowej z uważną obserwacją pacjentów. Również odsetek chorych wśród których odnotowano zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia w grupie ATEZO był wyższy w porównaniu z grupą BSC (21,8% vs 11,5%), a wynik osiągnął istotność statystyczną RR = 1,89 (95%CI: 1,41; 2,55), p < 0,0001, NNH = 10 (95% CI: 7; 18). Ciężkie (ang. *serious*) zdarzenia niepożądane wystąpiły istotnie częściej w grupie otrzymującej atezolizumab w stosunku do grupy BSC, 17,6% vs 8,5%, RR = 2,07 (95% CI: 1,46; 2,93), p < 0,0001, NNH = 11 (95% CI: 8; 21). Natomiast AEs skutkujące zgonem pacjentów raportowano w obu grupach pacjentów, jednak ryzyko takich zdarzeń nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami: RR = 2,67 (95% CI: 0,71; 9,99), p = 0,1456.

Z powodu tego, że grupa BSC miała charakter obserwacyjny, zarówno AEs prowadzące do przerwania leczenia jak i redukcji dawki występowały tylko w grupie ATEZO.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Wykres 12. Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych, ryzyko względne; ATEZO vs BSC (populacja ITT); badanie *IMpower010 (Felip 2021)*.



W suplemencie do publikacji *Felip 2021* podano informacje dotyczące poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w grupie pacjentów przyjmujących atezolizumab, obejmujące AEs dowolnego stopnia, występujące u $\geq 5\%$ chorych. Dane zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 32. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w grupie ATEZO; badanie *IMpower010 (Felip 2021)*.

Kategorie AEs	ATEZO, n/N (%)
Niedoczynność tarczycy	53/495 (11%)
Świąd	43/495 (9%)
Wysypka	40/495 (8%)
Zwiększenie aktywności AST	37/495 (8%)
Zwiększenie aktywności ALT	36/495 (7%)
Nadczynność tarczycy	29/495 (6%)
Gorączka	27/495 (6%)
Artralgia	26/495 (5%)

[^] dane z suplementu do publikacji *Felip 2021*.

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem atezolizumabem była niedoczynność tarczycy (11%), świąd (9%), wysypka (8%) i zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (8%).

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

5.5.1.2 Poszczególne zdarzenia niepożądane bez względu na stopień nasilenia i o nasileniu 3-4 stopnia

W tabeli poniżej zestawiono dane dotyczące wszystkich zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia, które wystąpiły u przynajmniej 10% pacjentów w którejkolwiek z ocenianych grup. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono pogrubioną czcionką. Dane pochodzą z publikacji *Felip 2021*.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Tabela 33. Zdarzenia niepożądane bez względu na stopień nasilenia i o nasileniu 3-4 stopnia raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup; ATEZO vs BSC (populacja ITT); badanie *IMpower010 (Felip2021)*.

AEs	Jakikolwiek stopień nasilenia				3-4 stopień nasilenia			
	ATEZO n/N (%)	BSC n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	ATEZO n/N (%)	BSC n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Kaszel	66/495 (13,3%)	46/495 (9,3%)	1,43 (1,01; 2,05) p = 0,0464	0,04 (0,00; 0,08) NNH = 25 (13; 979) p = 0,0443	0/495 (0,0%)	0/495 (0,0%)	–	–
Gorączka	65/495 (13,1%)	11/495 (2,2%)	5,91 (3,16; 11,06) p < 0,0001	0,11 (0,08; 0,14) NNH = 10 (8; 14) p < 0,0001	4/495 (0,8%)	1/495 (0,2%)	4,00 (0,45; 35,66) p = 0,2143	0,01 (0,00; 0,01) p = 0,1782
Niedoczynność tarczycy	55/495 (11,1%)	3/495 (0,6%)	18,33 (5,77; 58,21) p < 0,0001	0,11 (0,08; 0,13) NNH = 10 (8; 14) p < 0,0001	0/495 (0,0%)	0/495 (0,0%)	–	–
Zwiększenie aktywności ALT	53/495 (10,7%)	16/495 (3,2%)	3,31 (1,92; 5,71) p < 0,0001	0,07 (0,04; 0,11) NNH = 14 (10; 24) p < 0,0001	8/495 (1,6%)	1/495 (0,2%)	8,00 (1,00; 63,72) p = 0,0495	0,01 (0,00; 0,03) NNH = 71 (39; 426) p = 0,0187
Zwiększenie aktywności AST	53/495 (10,7%)	16/495 (3,2%)	3,31 (1,92; 5,71) p < 0,0001	0,07 (0,04; 0,11) NNH = 14 (10; 24) p < 0,0001	7/495 (1,4%)	0/495 (0,0%)	15,00 (0,86; 261,92) p = 0,0635	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,0125
Ból stawów	52/495 (10,5%)	26/495 (5,3%)	2,00 (1,27; 3,15) p = 0,0028	0,05 (0,02; 0,09) NNH = 20 (12; 53) p = 0,0021	2/495 (0,4%)	0/495 (0,0%)	5,00 (0,24; 103,88) p = 0,2985	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2462
Świąd	51/495 (10,3%)	3/495 (0,6%)	17,00 (5,34; 54,10) p < 0,0001	0,10 (0,07; 0,12) NNH = 11 (9; 15) p < 0,0001	0/495 (0,0%)	0/495 (0,0%)	–	–
Zapalenie jamy nosowej i gardła	33/495 (6,7%)	50/495 (10,1%)	0,66 (0,43; 1,01) p = 0,0534	-0,03 (-0,07; 0,00) p = 0,0508	0/495 (0,0%)	0/495 (0,0%)	–	–

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

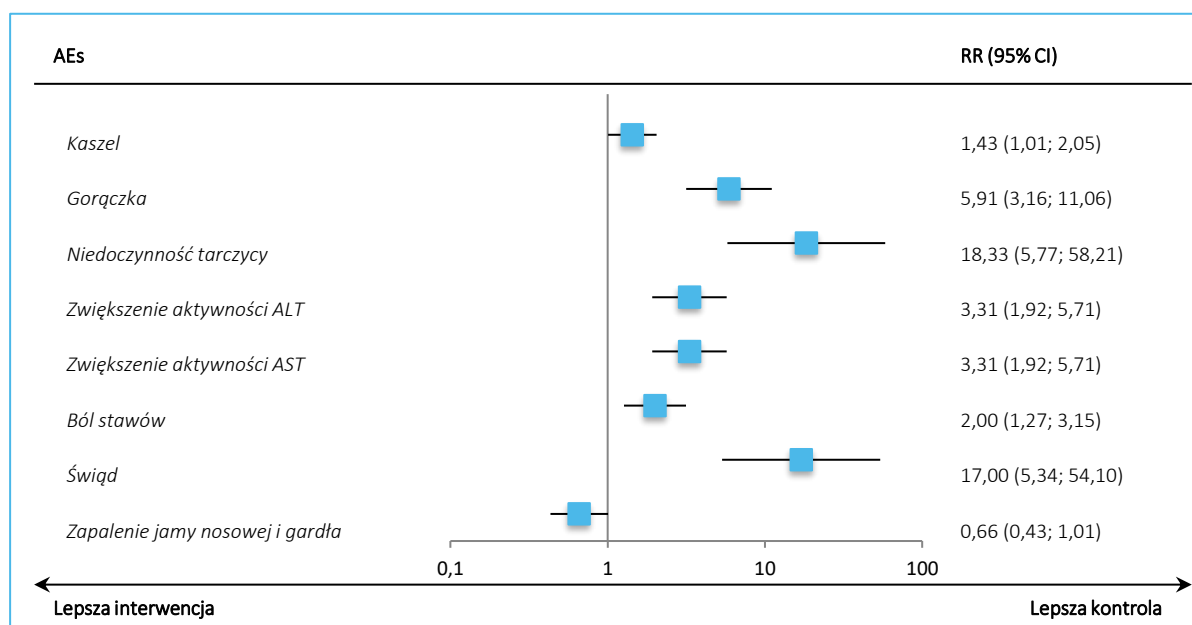
TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

W badaniu *IMpower010* zdarzenia niepożądane bez względu na stopień nasilenia występujące istotnie statystycznie częściej w grupie z atezolizumabem niż w grupie najlepszej opieki medycznej obejmowały kaszel (13,3% vs 9,3%, odpowiednio ATEZO vs BSC), gorączkę (13,1% vs 2,2%), niedoczynność tarczycy (11,1% vs 0,6%), zwiększenie aktywności ALT (10,7% vs 3,2%), zwiększenie aktywności AST (10,7% vs 3,2%), ból stawów (10,5% vs 5,3%), świąd (10,3% vs 0,6%).

Wśród AEs 3-4 stopnia zwiększenie aktywności ALT raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie ATEZO względem BSC: 1,6% vs 0,2%, RR = 8,00 (95% CI: 1,00; 63,72), p = 0,0495, NNH = 71 (95% CI: 39; 426). W przypadku pozostałych AEs zaprezentowanych w tabeli nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami.

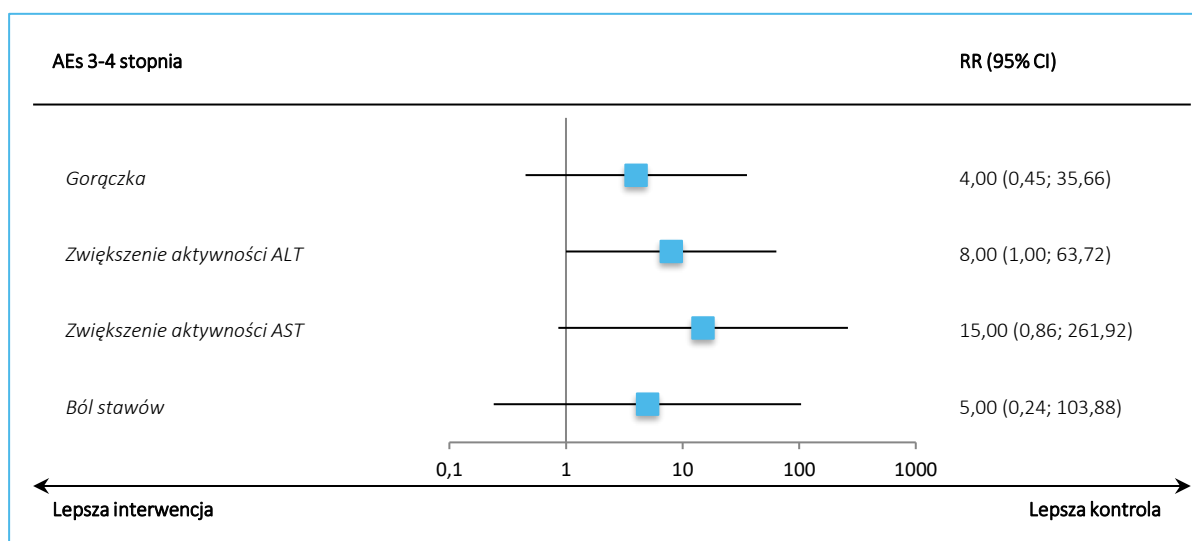
Wykres 13. Zdarzenia niepożądane bez względu na stopień nasilenia, ryzyko względne; ATEZO vs BSC (populacja ITT); badanie *IMpower010* (Felip 2021).



TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Wykres 14. Zdarzenia niepożądane o nasileniu 3-4 stopnia, ryzyko względne; ATEZO vs BSC (populacja ITT); badanie *IMpower010* (*Felip 2021*).



5.5.1.3 Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym

W suplemencie do publikacji *Felip 2021* autorzy podali dane dotyczące poszczególnych zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym – wyniki wykonanej analizy podsumowano w tabeli poniżej.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Tabela 34. Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym bez względu na stopień nasilenia i o nasileniu 3-4 stopnia; ATEZO vs BSC (populacja ITT); badanie *IMpower010 (Felip 2021)*.

AEs [^]	Jakikolwiek stopień nasilenia				3-4 stopień nasilenia			
	ATEZO n/N (%)	BSC n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	ATEZO n/N (%)	BSC n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Jakikolwiek AEs [#]	256/495 (51,7%) [†]	47/495 (9,5%)	5,45 (4,10; 7,24) p < 0,0001	0,42 (0,37; 0,47) NNH = 3 (3; 3) p < 0,0001	39/495 (7,9%)	3/495 (0,6%)	13,00 (4,04; 41,79) p < 0,0001	0,07 (0,05; 0,10) NNH = 14 (11; 21) p < 0,0001
Wysypka	91/495 (18,4%)	11/495 (2,2%)	8,27 (4,48; 15,27) p < 0,0001	0,16 (0,13; 0,20) NNH = 7 (6; 8) p < 0,0001	7/495 (1,4%)	0/495 (0,0%)	15,00 (0,86; 261,92) p = 0,0635	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,0125
Zapalenie wątroby (rozpoznanie i nieprawidłowości laboratoryjne)	86/495 (17,4%)	22/495 (4,4%)	3,91 (2,49; 6,14) p < 0,0001	0,13 (0,09; 0,17) NNH = 8 (6; 11) p < 0,0001	20/495 (4,0%)	1/495 (0,2%)	20,00 (2,69; 148,45) p = 0,0034	0,04 (0,02; 0,06) NNH = 27 (18; 49) p < 0,0001
Zapalenie wątroby (nieprawidłowości laboratoryjne)	81/495 (16,4%)	21/495 (4,2%)	3,86 (2,43; 6,13) p < 0,0001	0,12 (0,08; 0,16) NNH = 9 (7; 12) p < 0,0001	16/495 (3,2%)	1/495 (0,2%)	16,00 (2,13; 120,18) p = 0,0070	0,03 (0,01; 0,05) NNH = 33 (22; 71) p = 0,0002
Zapalenie wątroby (rozpoznanie)	7/495 (1,4%)	1/495 (0,2%)	7,00 (0,86; 56,68) p = 0,0682	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0328	4/495 (0,8%)	0/495 (0,0%)	9,00 (0,49; 166,72) p = 0,1401	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0719
Niedoczynność tarczycy	86/495 (17,4%)	3/495 (0,6%)	28,67 (9,13; 90,03) p < 0,0001	0,17 (0,13; 0,20) NNH = 6 (5; 8) p < 0,0001	0/495 (0,0%)	0/495 (0,0%)	–	–
Nadczynność tarczycy	32/495 (6,5%)	4/495 (0,8%)	8,00 (2,85; 22,45) p < 0,0001	0,06 (0,03; 0,08) NNH = 18 (13; 30) p < 0,0001	2/495 (0,4%)	0/495 (0,0%)	5,00 (0,24; 103,88) p = 0,2985	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2462
Zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>)	19/495 (3,8%) [‡]	3/495 (0,6%)	6,33 (1,89; 21,27) p = 0,0028	0,03 (0,01; 0,05) NNH = 31 (20; 72) p = 0,0005	4/495 (0,8%)	0/495 (0,0%)	9,00 (0,49; 166,72) p = 0,1401	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0719

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

AEs [^]	Jakikolwiek stopień nasilenia				3-4 stopień nasilenia			
	ATEZO n/N (%)	BSC n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	ATEZO n/N (%)	BSC n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Niewydolność nad- nerczy	6/495 (1,2%)	0/495 (0,0%)	13,00 (0,73; 230,14) p = 0,0802	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0222	2/495 (0,4%)	0/495 (0,0%)	5,00 (0,24; 103,88) p = 0,2985	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2462
Zapalenie opon móz- gowo-rdzeniowych	4/495 (0,8%)	0/495 (0,0%)	9,00 (0,49; 166,72) p = 0,1401	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0719	3/495 (0,6%)	0/495 (0,0%)	7,00 (0,36; 135,16) p = 0,1977	0,01 (0,00; 0,01) p = 0,1316
Zapalenie jelita gru- bego	4/495 (0,8%)	1/495 (0,2%)	4,00 (0,45; 35,66) p = 0,2143	0,01 (0,00; 0,01) p = 0,1782	2/495 (0,4%)	0/495 (0,0%)	5,00 (0,24; 103,88) p = 0,2985	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2462
Cukrzyca	4/495 (0,8%)	1/495 (0,2%)	4,00 (0,45; 35,66) p = 0,2143	0,01 (0,00; 0,01) p = 0,1782	0/495 (0,0%)	0/495 (0,0%)	–	–
Zapalenie mięśni (zapalenie mięśni i rabdomioliza)	4/495 (0,8%)	1/495 (0,2%)	4,00 (0,45; 35,66) p = 0,2143	0,01 (0,00; 0,01) p = 0,1782	0/495 (0,0%)	0/495 (0,0%)	–	–
Zapalenie trzustki	2/495 (0,4%)	1/495 (0,2%)	2,00 (0,18; 21,99) p = 0,5709	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,5630	1/495 (0,2%)	1/495 (0,2%)	1,00 (0,06; 15,94) p = 1,0000	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
Zapalenie mózgu	2/495 (0,4%)	0/495 (0,0%)	5,00 (0,24; 103,88) p = 0,2985	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2462	2/495 (0,4%)	0/495 (0,0%)	5,00 (0,24; 103,88) p = 0,2985	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2462
Ciężkie skórne dzia- łania niepożądane	2/495 (0,4%)	0/495 (0,0%)	5,00 (0,24; 103,88) p = 0,2985	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2462	0/495 (0,0%)	0/495 (0,0%)	–	–
Autoimmunolo- giczna anemia he- molityczna	2/495 (0,4%)	0/495 (0,0%)	5,00 (0,24; 103,88) p = 0,2985	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2462	0/495 (0,0%)	0/495 (0,0%)	–	–
Zapalenie mięśnia sercowego	2/495 (0,4%)‡	0/495 (0,0%)	5,00 (0,24; 103,88) p = 0,2985	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2462	0/495 (0,0%)	0/495 (0,0%)	–	–
Zapalenie opon móz- gowych	2/495 (0,4%)	0/495 (0,0%)	5,00 (0,24; 103,88) p = 0,2985	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2462	1/495 (0,2%)	0/495 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,46) p = 0,5008	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4781

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

AEs [^]	Jakikolwiek stopień nasilenia				3-4 stopień nasilenia			
	ATEZO n/N (%)	BSC n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	ATEZO n/N (%)	BSC n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zespół Guillaina-Barrégo	1/495 (0,2%)	0/495 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,46) p = 0,5008	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4781	1/495 (0,2%)	0/495 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,46) p = 0,5008	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4781
Toksyczne zapalenie oczu	1/495 (0,2%)	1/495 (0,2%)	1,00 (0,06; 15,94) p = 1,0000	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000	0/495 (0,0%)	1/495 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,16) p = 0,5008	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4781
Zapalenie przetyku	1/495 (0,2%)	0/495 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,46) p = 0,5008	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4781	0/495 (0,0%)	0/495 (0,0%)	–	–
Zapalenie nerek	1/495 (0,2%)	0/495 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,46) p = 0,5008	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4781	0/495 (0,0%)	0/495 (0,0%)	–	–
Zapalenie naczyń krwionośnych	0/495 (0,0%)	1/495 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,16) p = 0,5008	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4781	0/495 (0,0%)	1/495 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,16) p = 0,5008	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4781

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] dane z suplementu do publikacji *Felip 2021*;

dane z publikacji *Felip 2021*;

† obejmuje dwa (< 1%) zdarzenia 5 stopnia (zapalenie płuc i zapalenie mięśnia sercowego);

‡ obejmuje jedno (< 1%) zdarzenie 5 stopnia.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Jakiegokolwiek AEs o podłożu immunologicznym bez względu na stopień nasilenia obserwowano istotnie częściej w grupie ATEZO (51,7%) w porównaniu do grupy BSC (9,5%): RR = 5,45 (95% CI: 4,10; 7,24), $p < 0,0001$, NNH = 3 (95% CI: 3; 3). Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu wyniósł 10,5% w grupie chorych otrzymujących atezolizumab. Poszczególne zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (imAEs) bez względu na stopień nasilenia raportowano u kilku do kilkunastu procent chorych leczonych atezolizumabem, podczas gdy w grupie najlepszej opieki medycznej nie przekroczyły one 5%. Stosowanie atezolizumabu, w porównaniu do najlepszej opieki medycznej skutkowało istotnym statystycznie zwiększeniem ryzyka wystąpienia następujących imAEs:

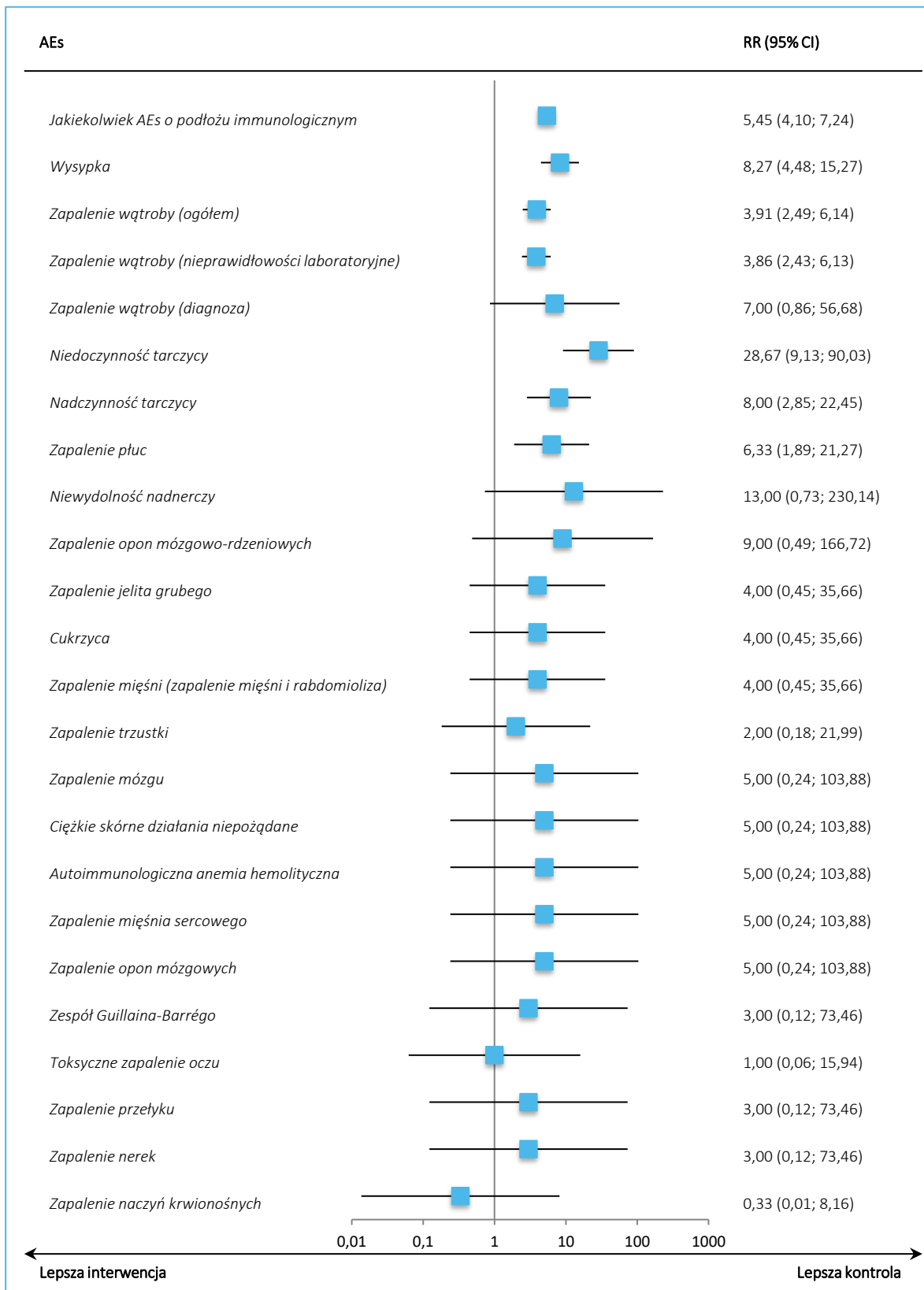
- Wysypka: 18,4% vs 2,2%, RR = 8,27 (95% CI: 4,48; 15,27), $p < 0,0001$, NNH = 7 (95% CI: 6; 8);
- Zapalenie wątroby (rozpoznanie i nieprawidłowości laboratoryjne): 17,4% vs 4,4%, RR = 3,91 (95% CI: 2,49; 6,14), $p < 0,0001$, NNH = 8 (95% CI: 6; 11);
- Zapalenie wątroby (nieprawidłowości laboratoryjne): 16,4% vs 4,2%, RR = 3,86 (95% CI: 2,43; 6,13), $p < 0,0001$, NNH = 9 (95% CI: 7; 12);
- Niedoczynność tarczycy: 17,4% vs 0,6%, RR = 28,67 (95% CI: 9,13; 90,03), $p < 0,0001$, NNH = 6 (95% CI: 5; 8);
- Nadczynność tarczycy: 6,5% vs 0,8%, RR = 8,00 (95% CI: 2,85; 22,45), $p < 0,0001$, NNH = 18 (95% CI: 13; 30);
- Zapalenie płuc (*pneumonitis*): 3,8% vs 0,6%, RR = 6,33 (95% CI: 1,89; 21,27), $p = 0,0028$, NNH = 31 (95% CI: 20; 72).

Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym o nasileniu 3-4 stopnia występowały istotnie częściej u pacjentów z grupy ATEZO w porównaniu do pacjentów z grupy BSC: 7,9% vs 0,6%, RR = 13,00 (95% CI: 4,04; 41,79), $p < 0,0001$, NNH = 14 (95% CI: 11; 21). Spośród imAEs 3-4 stopnia, istotnie statystycznie częściej w grupie ATEZO względem BSC występowały: zapalenie wątroby (rozpoznanie i nieprawidłowości laboratoryjne), 4,0% vs 0,2%, RR = 20,00 (95% CI: 2,69; 148,45), $p = 0,0034$, NNH = 27 (95% CI: 18; 49) i zapalenie wątroby (nieprawidłowości laboratoryjne), 3,2% vs 0,2%, RR = 16,00 (95% CI: 2,13; 120,18), $p = 0,0070$, NNH = 33 (95% CI: 22; 71). Dla pozostałych zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym o 3 lub 4 stopniu nasilenia nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

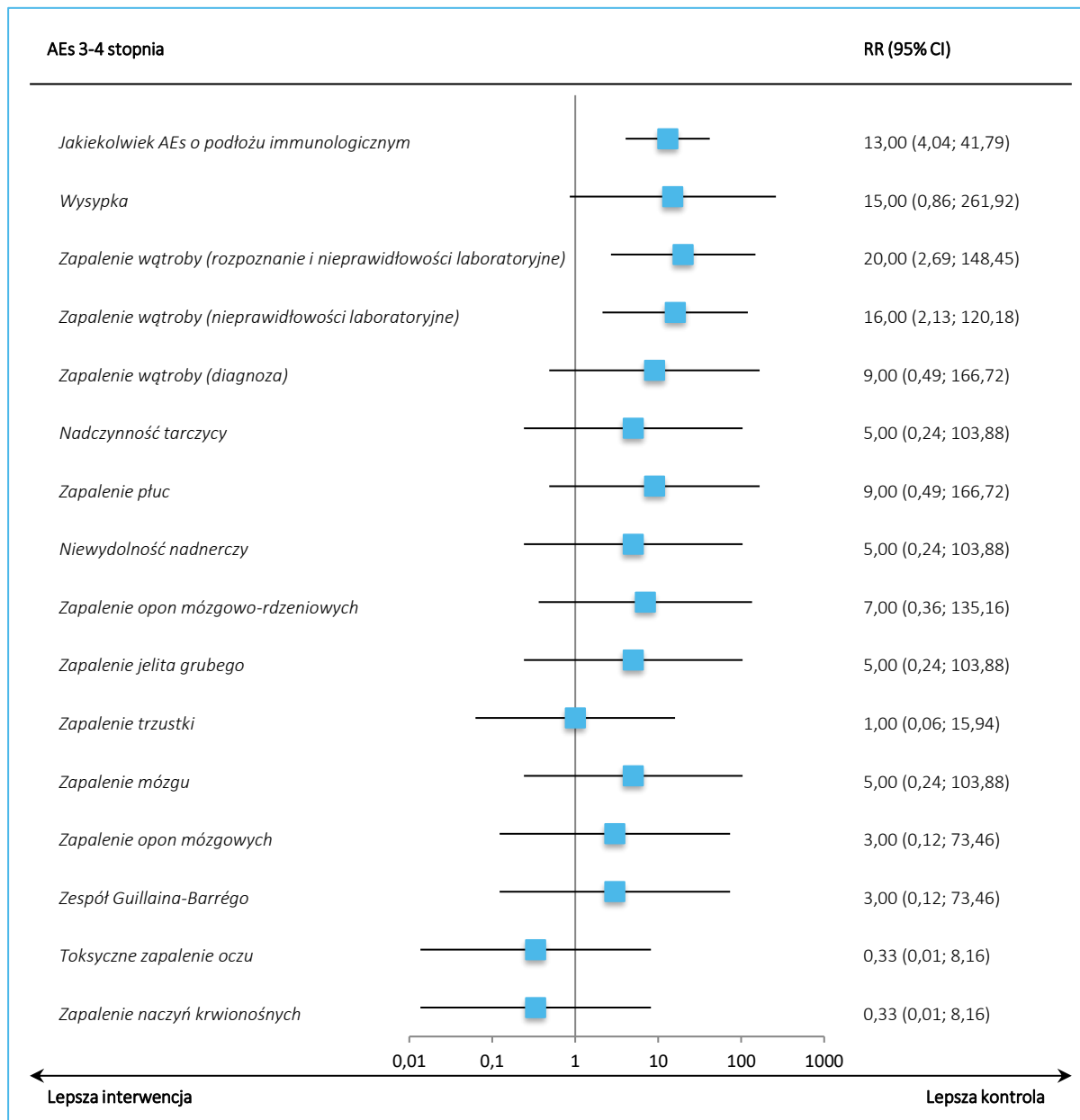
Wykres 15. Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym bez względu na stopień nasilenia, ryzyko względne; ATEZO vs BSC (populacja ITT); badanie *IMpower010 (Felip 2021)*.



TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Wykres 16. Analiza ryzyka względnego; zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym o nasileniu 3-4 stopnia; ATEZO vs BSC (populacja ITT); badanie *IMpower010 (Felip 2021)*.



5.5.1.4 Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym, wymagające leczenia kortykosteroidami systemowymi

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym wymagające leczenia kortykosteroidami systemowymi ogółem i 3-4 stopnia. Skorzystano z danych znajdujących się w suplemencie do publikacji *Felip 2021*.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Tabela 35. Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym, wymagające leczenia kortykosteroidami systemowymi, bez względu na stopień nasilenia i o nasileniu 3-4 stopnia; ATEZO vs BSC (populacja ITT); badanie *IMpower010 (Felip 2021)*.

AEs [^]	Jakikolwiek stopień nasilenia				3-4 stopień nasilenia			
	ATEZO n/N (%)	BSC n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	ATEZO n/N (%)	BSC n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Jakikolwiek AEs o podłożu immunologicznym	60/495 (12,1%)†	4/495 (0,8%)	15,00 (5,49; 40,96) p < 0,0001	0,11 (0,08; 0,14) NNH = 9 (7; 13) p < 0,0001	22/495 (4,4%)	0/495 (0,0%)	45,00 (2,74; 739,77) p = 0,0077	0,04 (0,03; 0,06) NNH = 23 (16; 39) p < 0,0001
Zwiększenie aktywności ALT	9/495 (1,8%)	0/495 (0,0%)	19,00 (1,11; 325,55) p = 0,0422	0,02 (0,01; 0,03) NNH = 55 (33; 173) p = 0,0040	6/495 (1,2%)	0/495 (0,0%)	13,00 (0,73; 230,14) p = 0,0802	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0222
Zwiększenie aktywności AST	8/495 (1,6%)	0/495 (0,0%)	17,00 (0,98; 293,73) p = 0,0513	0,02 (0,00; 0,03) p = 0,0071	6/495 (1,2%)	0/495 (0,0%)	13,00 (0,73; 230,14) p = 0,0802	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0222
Wysypka	8/495 (1,6%)	1/495 (0,2%)	8,00 (1,00; 63,72) p = 0,0495	0,01 (0,00; 0,03) NNH = 71 (39; 426) p = 0,0187	3/495 (0,6%)	0/495 (0,0%)	7,00 (0,36; 135,16) p = 0,1977	0,01 (0,00; 0,01) p = 0,1316
Zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>)	8/495 (1,6%)	1/495 (0,2%)	8,00 (1,00; 63,72) p = 0,0495	0,01 (0,00; 0,03) NNH = 71 (39; 426) p = 0,0187	2/495 (0,4%)	0/495 (0,0%)	5,00 (0,24; 103,88) p = 0,2985	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2462
Niewydolność nadczerzy	5/495 (1,0%)	0/495 (0,0%)	11,00 (0,61; 198,40) p = 0,1042	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0398	1/495 (0,2%)	0/495 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,46) p = 0,5008	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4781
Nadczynność tarczycy	4/495 (0,8%)	0/495 (0,0%)	9,00 (0,49; 166,72) p = 0,1401	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0719	1/495 (0,2%)	0/495 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,46) p = 0,5008	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4781
Zapalenie jelita grubego	3/495 (0,6%)	0/495 (0,0%)	7,00 (0,36; 135,16) p = 0,1977	0,01 (0,00; 0,01) p = 0,1316	1/495 (0,2%)	0/495 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,46) p = 0,5008	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4781
Śródmiąższowa choroba płuc	3/495 (0,6%)‡	0/495 (0,0%)	7,00 (0,36; 135,16) p = 0,1977	0,01 (0,00; 0,01) p = 0,1316	1/495 (0,2%)	0/495 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,46) p = 0,5008	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4781
Zmniejszenie stężenia TSH we krwi	3/495 (0,6%)	0/495 (0,0%)	7,00 (0,36; 135,16) p = 0,1977	0,01 (0,00; 0,01) p = 0,1316	0/495 (0,0%)	0/495 (0,0%)	–	–

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

AEs [^]	Jakikolwiek stopień nasilenia				3-4 stopień nasilenia			
	ATEZO n/N (%)	BSC n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	ATEZO n/N (%)	BSC n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Uszkodzenie wątroby wywołane lekami	2/495 (0,4%)	0/495 (0,0%)	5,00 (0,24; 103,88) p = 0,2985	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2462	2/495 (0,4%)	0/495 (0,0%)	5,00 (0,24; 103,88) p = 0,2985	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2462
Rumień	2/495 (0,4%)	1/495 (0,2%)	2,00 (0,18; 21,99) p = 0,5709	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,5630	1/495 (0,2%)	0/495 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,46) p = 0,5008	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4781
Wysypka plamista	2/495 (0,4%)	0/495 (0,0%)	5,00 (0,24; 103,88) p = 0,2985	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2462	1/495 (0,2%)	0/495 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,46) p = 0,5008	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4781
Zapalenie opon mózgowych	2/495 (0,4%)	0/495 (0,0%)	5,00 (0,24; 103,88) p = 0,2985	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2462	1/495 (0,2%)	0/495 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,46) p = 0,5008	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4781
Niedoczynność tarzycy	2/495 (0,4%)	0/495 (0,0%)	5,00 (0,24; 103,88) p = 0,2985	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2462	0/495 (0,0%)	0/495 (0,0%)	–	–
Alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych	1/495 (0,2%)	0/495 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,46) p = 0,5008	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4781	1/495 (0,2%)	0/495 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,46) p = 0,5008	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4781
Polineuropatia demielinizacyjna	1/495 (0,2%)	0/495 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,46) p = 0,5008	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4781	1/495 (0,2%)	0/495 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,46) p = 0,5008	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4781
Zapalenie mózgu	1/495 (0,2%)	0/495 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,46) p = 0,5008	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4781	1/495 (0,2%)	0/495 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,46) p = 0,5008	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4781
Autoimmunologiczne zapalenie mózgu	1/495 (0,2%)	0/495 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,46) p = 0,5008	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4781	1/495 (0,2%)	0/495 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,46) p = 0,5008	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4781
Nieprawidłowa czynność wątroby	1/495 (0,2%)	0/495 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,46) p = 0,5008	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4781	1/495 (0,2%)	0/495 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,46) p = 0,5008	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4781
Wtórna niewydolność kory nadnerczy	1/495 (0,2%)	0/495 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,46) p = 0,5008	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4781	1/495 (0,2%)	0/495 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,46) p = 0,5008	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4781

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

AEs [^]	Jakikolwiek stopień nasilenia				3-4 stopień nasilenia			
	ATEZO n/N (%)	BSC n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	ATEZO n/N (%)	BSC n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Autoimmunologiczne zapalenie nerek	1/495 (0,2%)	0/495 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,46) p = 0,5008	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4781	0/495 (0,0%)	0/495 (0,0%)	–	–
Alergiczne zapalenie skóry	1/495 (0,2%)	0/495 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,46) p = 0,5008	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4781	0/495 (0,0%)	0/495 (0,0%)	–	–
Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy	1/495 (0,2%)	0/495 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,46) p = 0,5008	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4781	0/495 (0,0%)	0/495 (0,0%)	–	–
Zmniejszenie stężenia kortykotropiny we krwi	1/495 (0,2%)	0/495 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,46) p = 0,5008	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4781	0/495 (0,0%)	0/495 (0,0%)	–	–
Zwiększenie stężenia TSH we krwi	1/495 (0,2%)	0/495 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,46) p = 0,5008	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4781	0/495 (0,0%)	0/495 (0,0%)	–	–
Trądzikowe zapalenie skóry	1/495 (0,2%)	0/495 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,46) p = 0,5008	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4781	0/495 (0,0%)	0/495 (0,0%)	–	–
Złuszczające zapalenie skóry	1/495 (0,2%)	0/495 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,46) p = 0,5008	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4781	0/495 (0,0%)	0/495 (0,0%)	–	–
Wysypka polekowa	1/495 (0,2%)	0/495 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,46) p = 0,5008	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4781	0/495 (0,0%)	0/495 (0,0%)	–	–
Egzema	1/495 (0,2%)	0/495 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,46) p = 0,5008	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4781	0/495 (0,0%)	0/495 (0,0%)	–	–
Obniżenie wolnej tyroksyny	1/495 (0,2%)	0/495 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,46) p = 0,5008	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4781	0/495 (0,0%)	0/495 (0,0%)	–	–
Zapalenie wątroby	1/495 (0,2%)	0/495 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,46) p = 0,5008	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4781	0/495 (0,0%)	0/495 (0,0%)	–	–

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

AEs [^]	Jakikolwiek stopień nasilenia				3-4 stopień nasilenia			
	ATEZO n/N (%)	BSC n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	ATEZO n/N (%)	BSC n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	1/495 (0,2%)	0/495 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,46) p = 0,5008	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4781	0/495 (0,0%)	0/495 (0,0%)	–	–
Zapalenie przełyku	1/495 (0,2%)	0/495 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,46) p = 0,5008	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4781	0/495 (0,0%)	0/495 (0,0%)	–	–
Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym	1/495 (0,2%)	0/495 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,46) p = 0,5008	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4781	0/495 (0,0%)	0/495 (0,0%)	–	–
Zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym	1/495 (0,2%)	0/495 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,46) p = 0,5008	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4781	0/495 (0,0%)	0/495 (0,0%)	–	–
Podwyższone wyniki testów czynnościowych wątroby	1/495 (0,2%)	0/495 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,46) p = 0,5008	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4781	0/495 (0,0%)	0/495 (0,0%)	–	–
Nacieki w płucach	1/495 (0,2%)	0/495 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,46) p = 0,5008	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4781	0/495 (0,0%)	0/495 (0,0%)	–	–
Zapalenie mięśnia sercowego	1/495 (0,2%)‡	0/495 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,46) p = 0,5008	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4781	0/495 (0,0%)	0/495 (0,0%)	–	–
Wysypka rumieniowa	1/495 (0,2%)	0/495 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,46) p = 0,5008	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4781	0/495 (0,0%)	0/495 (0,0%)	–	–
Złuszczenie się skóry	1/495 (0,2%)	0/495 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,46) p = 0,5008	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4781	0/495 (0,0%)	0/495 (0,0%)	–	–
Owrodzenie skóry	1/495 (0,2%)	0/495 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,46) p = 0,5008	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4781	0/495 (0,0%)	0/495 (0,0%)	–	–
Zwiększenie aktywności transaminaz	1/495 (0,2%)	0/495 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,46) p = 0,5008	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4781	0/495 (0,0%)	0/495 (0,0%)	–	–

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

AEs [^]	Jakikolwiek stopień nasilenia				3-4 stopień nasilenia			
	ATEZO n/N (%)	BSC n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	ATEZO n/N (%)	BSC n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zapalenie tarczycy	1/495 (0,2%)	0/495 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,46) p = 0,5008	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4781	0/495 (0,0%)	0/495 (0,0%)	–	–

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] dane z suplementu do publikacji *Felip 2021*;

[†] obejmuje dwa (< 1%) zdarzenia 5 stopnia (zapalenie płuc i mięśnia sercowego);

[‡] obejmuje jedno (< 1%) zdarzenie 5 stopnia.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

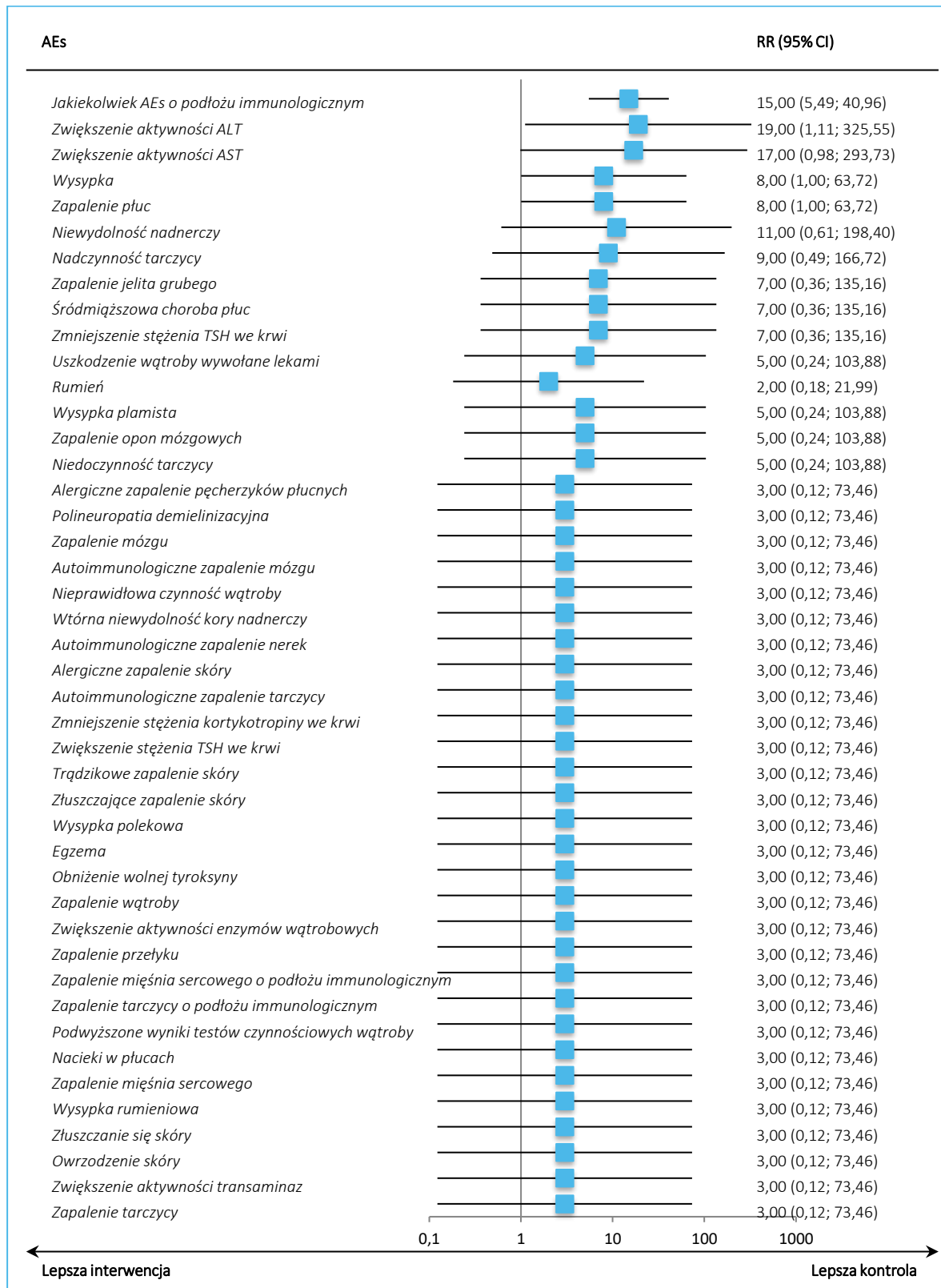
w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym wymagające leczenia kortykosteroidami systemowymi, bez względu na stopień nasilenia, odnotowano u 12,1% pacjentów otrzymujących atezolizumab oraz u 0,8% pacjentów otrzymujących najlepszą opiekę medyczną: RR = 15,00 (95% CI: 5,49; 40,96), $p < 0,0001$, NNH = 9 (95% CI: 7; 13). Poszczególne zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym, które wymagały stosowania kortykosteroidów systemowych wystąpiły u mniej niż 2% pacjentów w grupie ATEZO oraz u poniżej 1% chorych w grupie BSC. Istotnie statystycznie wyniki, wskazujące na zwiększenie ryzyka wystąpienia w grupie atezolizumabu względem BSC, wykazano dla następujących imAEs wymagających leczenia kortykosteroidami systemowymi:

- Zwiększenie aktywności ALT: 1,8% vs 0,0%, RR = 19,00 (95% CI: 1,11; 325,55), $p = 0,0422$, NNH = 55 (95% CI: 33; 173);
- Wysypka: 1,6% vs 0,2%, RR = 8,00 (95% CI: 1,00; 63,72), $p = 0,0495$, NNH = 71 (95% CI: 39; 426);
- Zapalenie płuc (*pneumonitis*): 1,6% vs 0,2%, RR = 8,00 (95% CI: 1,00; 63,72), $p = 0,0495$, NNH = 71 (95% CI: 39; 426).

Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym o nasileniu 3 lub 4 stopnia wymagające leczenia kortykosteroidami systemowymi raportowano u 4,4% chorych w grupie ATEZO, natomiast w grupie BSC nie stwierdzono żadnego takiego zdarzenia, wynik był istotny statystycznie, RR = 45,00 (95% CI: 2,74; 739,77), $p = 0,0077$, NNH = 23 (95% CI: 16; 39). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w częstości występowania poszczególnych imAEs o nasileniu 3-4 stopnia wymagających stosowania kortykosteroidów systemowych.

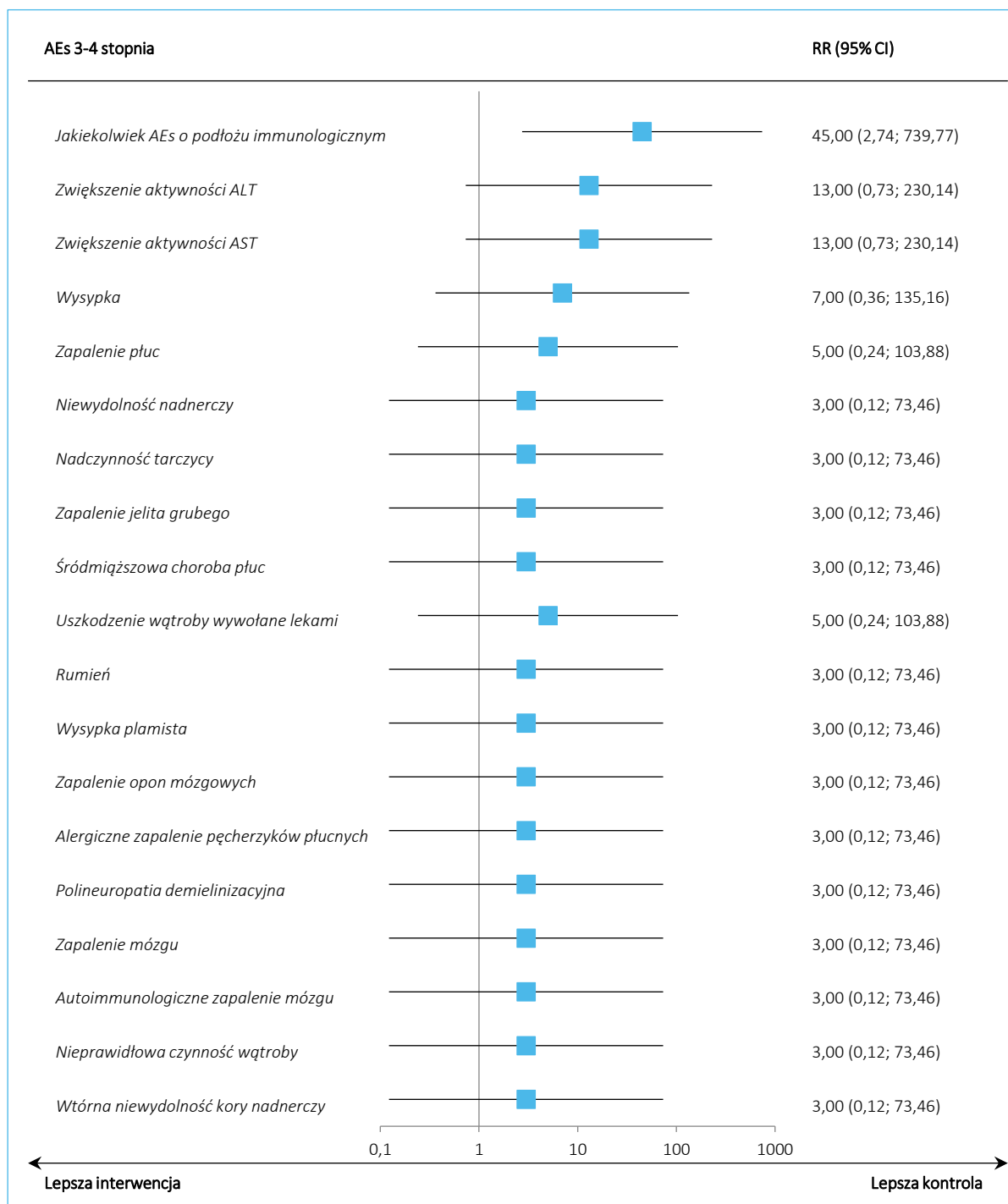
Wykres 17. Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym wymagające leczenia kortykosteroidami systemowymi bez względu na stopień nasilenia, ryzyko względne; ATEZO vs BSC (populacja ITT); badanie IMpower010 (Felip 2021).



TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Wykres 18. Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym wymagające leczenia kortykosteroidami systemowymi o nasileniu 3-4 stopnia, ryzyko względne; ATEZO vs BSC (populacja ITT); badanie *IMpower010 (Felip 2021)*.



TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

5.5.1.5 Ocena bezpieczeństwa w dłuższym okresie obserwacji

Aktualnie dostępne są również dane dotyczące bezpieczeństwa z dłuższego okresu obserwacji (odcięcie danych: 18 kwietnia 2022 r.) przedstawione w materiałach konferencyjnych *Wakelee 2022* (prezentacja). Wyniki zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 36. Zdarzenia niepożądane raportowane w dłuższym okresie obserwacji; ATEZO vs BSC (populacja ITT); badanie *IMpower010* (*Wakelee 2022*).

AEs	ATEZO n*/N (%)	BSC n*/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AEs ogółem	458/495 (92,5%)	351/495 (70,9%)	1,30 (1,23; 1,39) p < 0,0001	0,22 (0,17; 0,26) NNH = 5 (4; 6) p < 0,0001
AEs związane z leczeniem	336/495 (67,9%)	0/495 (0,0%)	673,00 (42,13; 10751,69) p < 0,0001	0,68 (0,64; 0,72) NNH = 2 (2; 2) p < 0,0001
AEs 3-4 stopnia	109/495 (22,0%)	57/495 (11,5%)	1,91 (1,42; 2,57) p < 0,0001	0,11 (0,06; 0,15) NNH = 10 (7; 17) p < 0,0001
AEs 3-4 stopnia związane z leczeniem	53/495 (10,7%)	0/495 (0,0%)	107,00 (6,63; 1728,10) p = 0,0010	0,11 (0,08; 0,13) NNH = 10 (8; 13) p < 0,0001
Ciężkie (<i>serious</i>) AEs	88/495 (17,8%)	42/495 (8,5%)	2,10 (1,48; 2,96) p < 0,0001	0,09 (0,05; 0,13) NNH = 11 (8; 20) p < 0,0001
SAEs związane z leczeniem	37/495 (7,5%)	0/495 (0,0%)	75,00 (4,62; 1217,96) p = 0,0024	0,07 (0,05; 0,10) NNH = 14 (11; 20) p < 0,0001
AEs 5 stopnia (zgon)	8/495 (1,6%)	3/495 (0,6%)	3,00 (0,82; 11,02) p = 0,0978	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,0809
AEs 5 stopnia związane z leczeniem	4/495 (0,8%)	0/495 (0,0%)	9,00 (0,49; 166,72) p = 0,1401	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0719
AEs prowadzące do czasowego wstrzymania dawki atezolizumabu	142/495 (28,7%)	–	–	–
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	90/495 (18,2%)	–	–	–
AESI ogółem	258/495 (52,1%)	47/495 (9,5%)	5,49 (4,13; 7,30) p < 0,0001	0,43 (0,38; 0,48) NNH = 3 (3; 3) p < 0,0001
AESI 3-4 stopnia	39/495 (7,9%)	3/495 (0,6%)	13,00 (4,04; 41,79) p < 0,0001	0,07 (0,05; 0,10) NNH = 14 (11; 21) p < 0,0001
AESI wymagające leczenia kortykosteroidami systemowymi	61/495 (12,3%)	4/495 (0,8%)	15,25 (5,59; 41,62) p < 0,0001	0,12 (0,09; 0,15) NNH = 9 (7; 12) p < 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

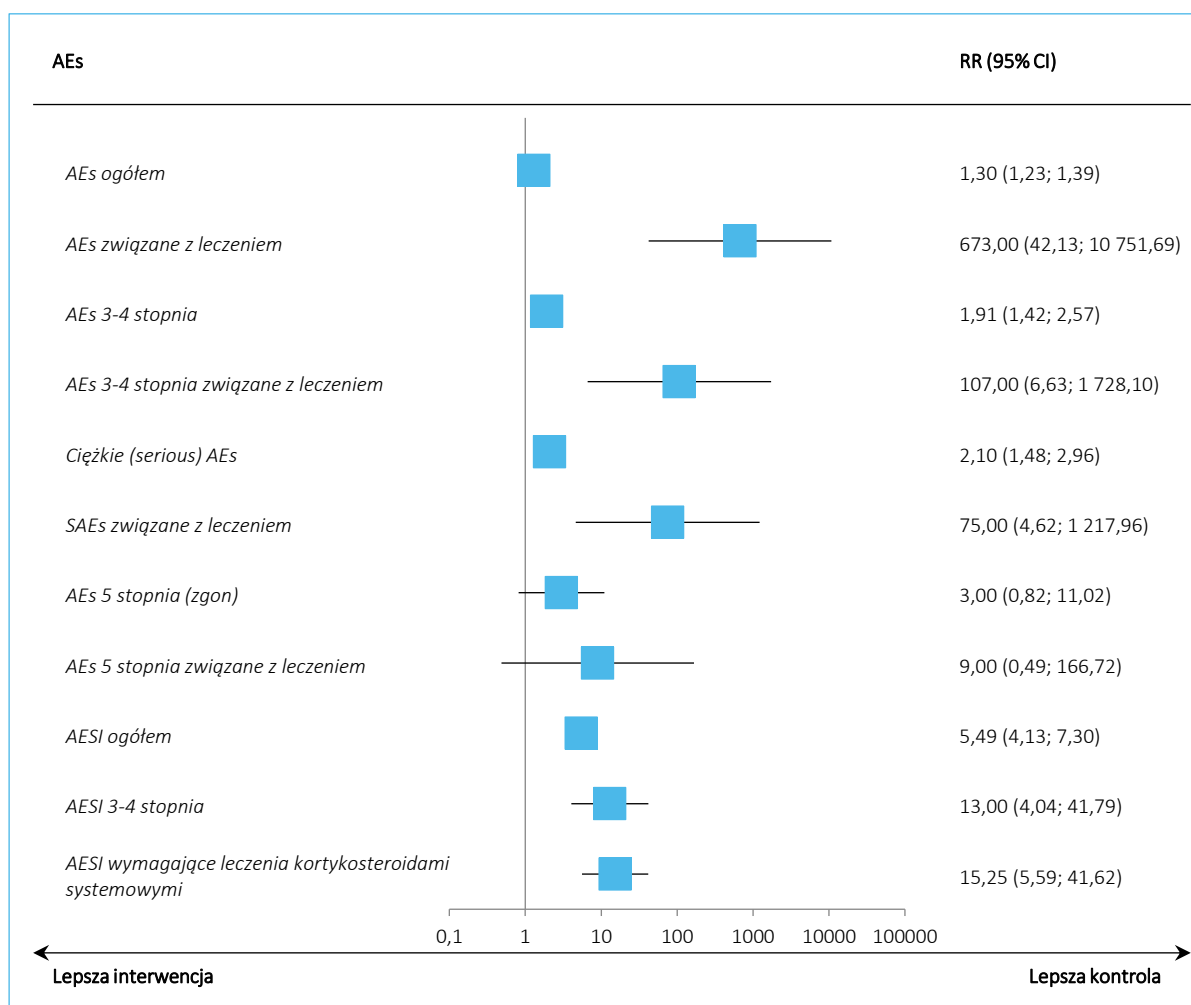
TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Ogółem profil bezpieczeństwa był zgodny z analizą przeprowadzoną dla wcześniejszego odcięcia danych, a obserwowane AEs miały podobną częstość jak w krótszym okresie obserwacji. W dłuższym okresie obserwacji nie zaobserwowano nowych sygnałów bezpieczeństwa. U chorych leczonych atezolizumabem istotnie częściej niż w grupie BSC raportowano wystąpienie:

- AEs ogółem: 92,5% vs 70,9%; RR = 1,30 (95% CI: 1,23; 1,39); $p < 0,0001$; NNH = (95% CI: 4; 6);
- AEs związane z leczeniem: 67,9% vs 0,0%; RR = 673,00 (95% CI: 42,13; 10751,69); $p < 0,0001$; NNH = 2 (95% CI: 2; 2);
- AEs 3-4 stopnia: 22,0% vs 11,5%; RR = 1,91 (95% CI: 1,42; 2,57); $p < 0,0001$; NNH = 10 (95% CI: 7; 17);
- AEs 3-4 stopnia związane z leczeniem: 10,7% vs 0,0%; RR = 107,00 (95% CI: 6,63; 1728,10); $p = 0,0010$; NNH = 10 (95% CI: 8; 13);
- Ciężkie (*serious*) AEs: 17,8% vs 8,5%; RR = 2,10 (95% CI: 1,48; 2,96); $p < 0,0001$; NNH = 11 (95% CI: 8; 20);
- SAEs związane z leczeniem: 7,5% vs 0,0%; RR = 75,00 (95% CI: 4,62; 1217,96); $p = 0,0024$; NNH = 14 (95% CI: 11; 20);
- AESI ogółem: 52,1% vs 9,5%; RR = 5,49 (95% CI: 4,13; 7,30); $p < 0,0001$; NNH = 3 (95% CI: 3; 3);
- AESI 3-4 stopnia: 7,9% vs 0,6%; RR = 13,00 (95% CI: 4,04; 41,79); $p < 0,0001$; NNH = 14 (95% CI: 11; 21);
- AESI wymagające leczenia kortykosteroidami systemowymi: 12,3% vs 0,8%; RR = 15,25 (95% CI: 5,59; 41,62); $p < 0,0001$; NNH = 9 (95% CI: 7; 12).

Wykres 19. Zdarzenia niepożądane odnotowane w dłuższym okresie obserwacji, ryzyko względne; ATEZO vs BSC (populacja ITT); badanie *IMpower010* (Wakelee 2022).



5.5.2 Populacja chorych w stadium II-IIIa z ekspresją PD-L1 \geq 50% TC

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oceny bezpieczeństwa w populacji chorych w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM z ekspresją PD-L1 \geq 50% na komórkach guza. Wyniki pochodzą z okresu obserwacji o medianie około 32 miesiące (odcięcie danych: 21.01.2021 r.), a ich źródłem jest prezentacja *Felip 2022*.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi \geq 50% na komórkach guza

Tabela 37. Zdarzenia niepożądane raportowane w populacji chorych w stadium II-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ TC; ATEZO vs BSC; badanie *IMpower010 (Felip 2022)*.

AEs	ATEZO n*/N (%)	BSC n*/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AEs ogółem	107/113 (95,0%)	78/112 (70,0%)	1,36 (1,19; 1,55) p < 0,0001	0,25 (0,16; 0,35) NNH = 4 (3; 7) p < 0,0001
AEs związane z leczeniem	73/113 (65,0%)	0/112 (0,0%)	145,71 (9,14; 2323,07) p = 0,0004	0,65 (0,56; 0,73) NNH = 2 (2; 2) p < 0,0001
AEs 3-4 stopnia	23/113 (20,0%)	13/112 (12,0%)	1,75 (0,94; 3,29) p = 0,0796	0,09 (-0,01; 0,18) p = 0,0712
AEs 3-4 stopnia związane z leczeniem	12/113 (11,0%)	0/112 (0,0%)	24,78 (1,48; 413,54) p = 0,0254	0,11 (0,05; 0,16) NNH = 10 (7; 22) p = 0,0004
Ciężkie (<i>serious</i>) AEs	17/113 (15,0%)	6/112 (5,0%)	2,81 (1,15; 6,86) p = 0,0235	0,10 (0,02; 0,17) NNH = 11 (6; 53) p = 0,0149
SAEs związane z leczeniem	8/113 (7,0%)	0/112 (0,0%)	16,85 (0,98; 288,49) p = 0,0513	0,07 (0,02; 0,12) p = 0,0053
AEs 5 stopnia (zgon)	0/113 (0,0%)	0/112 (0,0%)	–	–
AEs 5 stopnia związane z leczeniem	0/113 (0,0%)	0/112 (0,0%)	–	–
AEs prowadzące do czasowego wstrzymania dawki atezolizumabu	33/113 (29,0%)	–	–	–
AEs prowadzące do zakończenia leczenia atezolizumabem	21/113 (19,0%)	–	–	–
AESI ogółem	49/113 (43,0%)	8/112 (7,0%)	6,07 (3,01; 12,23) p < 0,0001	0,36 (0,26; 0,47) NNH = 3 (3; 4) p < 0,0001
AESI 3-4 stopnia	9/113 (8,0%)	0/112 (0,0%)	18,83 (1,11; 319,74) p = 0,0422	0,08 (0,03; 0,13) NNH = 13 (8; 37) p = 0,0028
AESI prowadzące do zakończenia leczenia atezolizumabem	14/113 (12,0%)	0/112 (0,0%)	28,75 (1,74; 476,11) p = 0,0190	0,12 (0,06; 0,19) NNH = 9 (6; 17) p < 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Profil bezpieczeństwa atezolizumabu w populacji chorych w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ na komórkach guza był zgodny z profilem bezpieczeństwa atezolizumabu w populacji ITT. U chorych leczonych atezolizumabem istotnie częściej niż w grupie BSC raportowano wystąpienie:

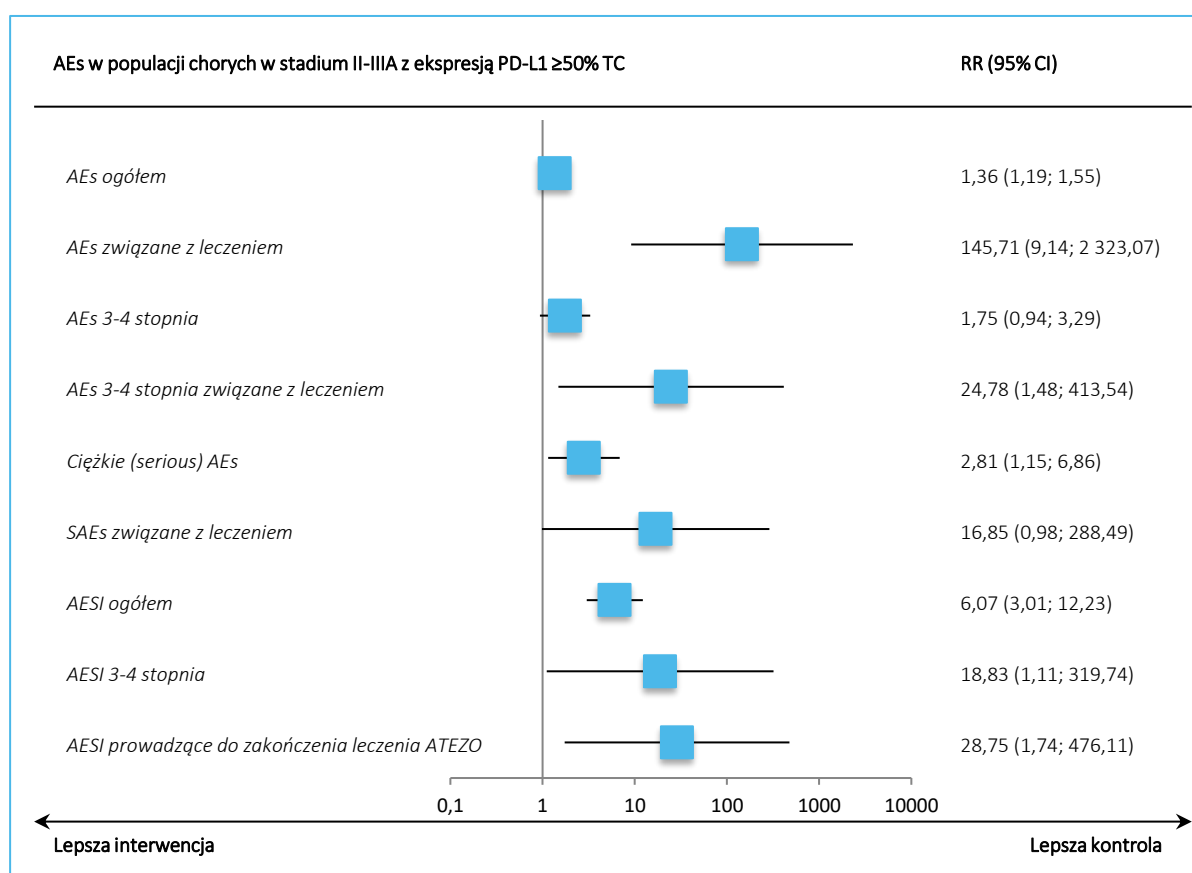
- AEs ogółem: 95,0% vs 70,0%; RR = 1,36 (95% CI: 1,19; 1,55); p < 0,0001; NNH = 4 (95% CI: 3; 7);
- AEs związane z leczeniem: 65,0% vs 0,0%; RR = 145,71 (95% CI: 9,14; 2323,07); p = 0,0004; NNH = 2 (95% CI: 2; 2);

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

- AEs 3-4 stopnia związane z leczeniem: 11,0% vs 0,0%; RR = 24,78 (95% CI: 1,48; 413,54); p = 0,0254; NNH = 10 (95% CI: 7; 22);
- Ciężkie (*serious*) AEs: 15,0% vs 5,0%; RR = 2,81 (95% CI: 1,15; 6,86); p = 0,023; NNH = 11 (95% CI: 6; 53);
- AESI ogółem: 43,0% vs 7,0%; RR = 6,07 (95% CI: 3,01; 12,23); p < 0,0001; NNH = 3 (95% CI: 3; 4);
- AESI 3-4 stopnia: 8,0% vs 0,0%; RR = 18,83 (95% CI: 1,11; 319,74); p = 0,0422; NNH = 13 (95% CI: 8; 37);
- AESI prowadzące do zakończenia leczenia atezolizumabem: 12,0% vs 0,0%; RR = 28,75 (95% CI: 1,74; 476,11); p = 0,0190; NNH = 9 (95% CI: 6; 17).

Wykres 20. Zdarzenia niepożądane odnotowane w populacji chorych w stadium II-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ TC, ryzyko względne; ATEZO vs BSC; badanie *IMpower010* (Felip 2022).



TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

6 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Informacje przedstawione poniżej pochodzą z Charakterystyki Produktu Leczniczego Tecentriq z dnia 24 sierpnia 2022 roku (*ChPL Tecentriq 2022*).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania atezolizumabu w monoterapii określono w oparciu o zbiorcze dane pochodzące od 4 349 pacjentów z licznymi rodzajami guzów. Do najczęstszych działań niepożądanych (>10%) należało uczucie zmęczenia (30,1%), zmniejszony apetyt (21,3%), nudności (20,0%), wysypka (19,3%), gorączka (19,0%), kaszel (18,6%), biegunka (18,0%), duszność (17,2%), bóle stawów (16,7%), osłabienie (13,2%), ból pleców (12,8%), wymioty (12,5%), zakażenia układu moczowego (11,5%) i ból głowy (10,3%).

Bezpieczeństwo stosowania atezolizumabu podawanego w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi było oceniane u 4 535 pacjentów z wieloma typami guzów. Do najczęstszych działań niepożądanych ($\geq 20\%$) należały: niedokrwistość (36,8%), neutropenia (36,6%), nudności (35,5%), uczucie zmęczenia (33,1%), łysienie (28,1%), wysypka (27,8%), biegunka (27,6%), małopłytkowość (27,1%), zaparcie (25,8%), zmniejszony apetyt (24,7%), neuropatia obwodowa (24,4%).

Stosowanie atezolizumabu w leczeniu adiuwantowym niedrobnokomórkowego raka płuca

Profil bezpieczeństwa atezolizumabu w leczeniu adiuwantowym w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) (badanie IMpower010) był zasadniczo zgodny z ogólnym profilem bezpieczeństwa stosowania leku w monoterapii w leczeniu choroby zaawansowanej. Niemniej, częstość występowania działań niepożądanych o podłożu immunologicznym przy stosowaniu atezolizumabu w badaniu IMpower010 wynosiła 51,7% w porównaniu z 38,4% w zbiorczej populacji pacjentów z zaawansowaną chorobą stosujących monoterapię. W badaniu nad stosowaniem w leczeniu adiuwantowym nie stwierdzono nowych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym.

Stosowanie atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatiną

W badaniu oceniającym leczenie pierwszego rzutu NDRP (IMpower150) zaobserwowano ogólną większą częstość zdarzeń niepożądanych podczas stosowania schematu czterolekowego obejmującego

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały przedstawione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania w 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 ($< 1/10\ 000$), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane w obrębie każdej kategorii częstości występowania wymieniono według malejącego stopnia ciężkości.

Tabela 38. Działania niepożądane u pacjentów leczonych atezolizumabem biorących udział w badaniach prowadzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu (*ChPL Tecentriq 2022*).

Atezolizumab w monoterapii	Atezolizumab w leczeniu skojarzonym	Kategoria częstości
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Zakażenie układu moczowego ^a	Zakażenie płuc ^b	Bardzo często
	Posocznica ^{aj}	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
	Niedokrwistość, małopłytkowość ^d , neutropenia ^e , leukopenia ^f	Bardzo często
Małopłytkowość ^d	Limfopenia ^g	Często

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Atezolizumab w monoterapii	Atezolizumab w leczeniu skojarzonym	Kategoria częstości
Zaburzenia układu immunologicznego		
Reakcja związana z wlewem ^h	Reakcja związana z wlewem ^h	Często
Zaburzenia endokrynologiczne		
	Niedoczynność tarczycy ⁱ	Bardzo często
Niedoczynność tarczycy ⁱ , nadczynność tarczycy ⁱ	Nadczynność tarczycy ⁱ	Często
Cukrzyca ^k , niedoczynność nadnerczy ^l		Niezbyt często
Zapalenie przysadki mózgowej ^m		Rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Zmniejszony apetyt	Zmniejszony apetyt	Bardzo często
Hipokaliemia ^{ae} , hiponatremia ^{af} , hiperglikemia	Hipokaliemia ^{ae} , hiponatremia ^{af} , hipomagnezemia ⁿ	Często
Zaburzenia układu nerwowego		
Ból głowy	Neuropatia obwodowa ^o , ból głowy	Bardzo często
	Mdlenie, zawroty głowy	Często
Zespół Guillaina-Barrégo ^p , zapalenie opon i mózgu ^q		Niezbyt często
Zespół miasteniczny ^j		Rzadko
Zaburzenia oka		
Zapalenie błony naczyniowej oka		Rzadko
Zaburzenia serca		
Zapalenie mięśnia sercowego ^s		Rzadko
Zaburzenia naczyniowe		
	Nadciśnienie ^{ai}	Bardzo często
Hipotensja		Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Duszność, kaszel	Duszność, kaszel, zapalenie nosogardzieli ^{am}	Bardzo często
Zapalenie płuc ^t , niedotlenienie narządów i tkanek ^{ag} , zapalenie nosogardzieli ^{am}	Dysfonia	Często
Zaburzenia żołądka i jelit		
Nudności, wymioty, biegunka ^u	Nudności, wymioty, biegunka ^u , zaparcie	Bardzo często
Zapalenie jelita grubego ^v , ból brzucha, dysfagia, ból jamy ustnej i gardła ^w	Zapalenie jamy ustnej, zaburzenia smaku	Często
Zapalenie trzustki ^x		Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
Wzrost aktywności AspAT, wzrost aktywności AlAT, zapalenie wątroby ^y	Zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT	Często

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Atezolizumab w monoterapii	Atezolizumab w leczeniu skojarzonym	Kategoria częstości
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Wysypka ^a , świąd	Wysypka ^a , świąd, łysienie ^{ah}	Bardzo często
Suchość skóry		Często
Ciężkie niepożądane reakcje skórne ^{ak} , łuszczyca ^{an}	Ciężkie niepożądane reakcje skórne ^{ak} , łuszczyca ^{an}	Niezbyt często
Pemfigoid	Pemfigoid	Rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Ból stawów, ból pleców	Ból stawów, bóle mięśniowo-szkieletowe ^{aa} , ból pleców	Bardzo często
Bóle mięśniowo-szkieletowe ^{aa}		Często
Zapalenie mięśni ^{ab}		Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Białkomocz ^{ac} , zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi ^c	Często
Zapalenie nerek ^{ad}		Niezbyt często
Niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego ^{al}		Częstość nieznaną
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Gorączka, uczucie zmęczenia, osłabienie	Gorączka, uczucie zmęczenia, osłabienie, obrzęki obwodowe	Bardzo często
Choroba grypopodobna, dreszcze		Często
Badania diagnostyczne		
	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi	Często

^a 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*;

^b W tym zgłoszenia przypadków zapalenia płuc, zapalenia oskrzeli, zakażenia dolnych dróg oddechowych, infekcyjnego wysięku w jamie opłucnej, zapalenia tchawicy i drzewa oskrzelowego, atypowego zapalenia płuc, ropnia płuc, infekcyjnego zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, paranowotworowego zapalenia płuc, zakażenia opłucnej i ropnia opłucnej z odną, pozabiegowego zapalenia płuc.

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

^d W tym zgłoszenia przypadków małopłytkowości, zmniejszonej liczby płytek krwi;

^e W tym zgłoszenia przypadków neutropenii, zmniejszenia liczby neutrofilii, gorączki neutropenicznej, posocznicy neutropenicznej, granulocytopenii;

^f W tym zgłoszenia przypadków zmniejszenia liczby białych krwinek, leukopenii;

^g W tym zgłoszenia przypadków limfopenii, zmniejszenia liczby limfocytów;

^h W tym zgłoszenia przypadków reakcji związanej z wlewem, zespołu uwalniania cytokin, nadwrażliwości, anafilaksji;

ⁱ W tym zgłoszenia przypadków dodatniego wyniku w kierunku przeciwciał przeciwtrądzycowych, autoimmunologicznej niedoczynności tarczycy, autoimmunologicznego zapalenia tarczycy, nieprawidłowego stężenia tyreotropiny we krwi, zmniejszenia stężenia tyreotropiny we krwi, wzrostu stężenia tyreotropiny we krwi, zespołu niskiej FT3 i FT4 (ang. *euthyroid sick syndrome*), wola, niedoczynności tarczycy, niedoczynności tarczycy o podłożu immunologicznym, obrzęku śluzowatego, śpiączki w przebiegu obrzęku śluzowatego, pierwotnej niedoczynności tarczycy, choroby tarczycy, zmniejszonego stężenia hormonów 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;

^j W tym zgłoszenia przypadków nadczynności tarczycy, choroby Basedowa, oftalmopatii endokrynnej, wytrzeszczu;

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

- ^k W tym zgłoszenia cukrzycy, cukrzycy typu 1, cukrzycowej kwasicy ketonowej, kwasicy ketonowej;
- ^l W tym zgłoszenia niedoczynności nadnerczy, zmniejszonego stężenia kortykotropiny, niedoboru glukokortykoidów, pierwotnej niedoczynności nadnerczy, wtórnej niewydolności kory nadnerczy;
- ^m W tym zgłoszenia zapalenia przysadki mózgowej, zaburzenia regulacji termicznej;
- ⁿ W tym zgłoszenia przypadków hipomagnezemii, zmniejszenia stężenia magnezu we krwi;
- ^o W tym zgłoszenia przypadków neuropatii obwodowej, neuropatii autoimmunologicznej, obwodowej neuropatii czuciowej, polineuropatii, zakażenia *Herpes zoster*, obwodowej neuropatii ruchowej, neuralgii amiotroficznej, obwodowej neuropatii czuciowo-ruchowej, neuropatii toksycznej, neuropatii aksonalnej, pleksopatii łędźwiowokrzyżowej, neuropatii artropatycznej, zakażenia nerwów obwodowych, zapalenia nerwów, neuropatii o podłożu immunologicznym;
- ^p W tym zgłoszenia zespołu Guillaina-Barrégo, polineuropatii demielinizacyjnej;
- ^q W tym przypadki zapalenia mózgu, autoimmunologicznego zapalenia mózgu, zapalenia opon mózgoworzeniowych, światłowstrętu;
- ^r W tym przypadki miastenii (ang. *myasthenia gravis*);
- ^s W tym zgłoszenia zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśnia sercowego o podłożu autoimmunologicznym i zapalenia mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym;
- ^t W tym zgłoszenia zapalenia płuc, nacieków w płucach, zapalenia oskrzelików, zapalenia płuc o podłożu immunologicznym, choroby śródmiąższowej płuc, zapalenia pęcherzyków płucnych, zagęszczenia o typie matowej szyby, toksyczności płucnej, popromiennego zapalenia płuc;
- ^u W tym zgłoszenia przypadków biegunki, konieczności nagłych wypróżnień, nadmiernej aktywności układu pokarmowego, biegunki z krwią, przyspieszonej motoryki przewodu pokarmowego;
- ^v W tym zgłoszenia zapalenia jelita grubego, autoimmunologicznego zapalenia jelita grubego, niedokrwiennego zapalenia jelita grubego, mikroskopowego zapalenia jelita grubego, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, zapalenia błony śluzowej jelita grubego wyłączonego z pasażu jelitowego, zapalenia jelit o podłożu immunologicznym;
- ^w W tym zgłoszenia przypadków bólu jamy ustnej i gardła, uczucia dyskomfortu jamy ustnej i gardła, podrażnienia gardła;
- ^x W tym zgłoszenia autoimmunologicznego zapalenia trzustki, zapalenia trzustki, ostrego zapalenia trzustki, zwiększenia aktywności lipazy, zwiększenia aktywności amylazy;
- ^y W tym zgłoszenia przypadków wodobrzusza, autoimmunologicznego zapalenia wątroby, uszkodzenia komórek wątroby, zapalenia wątroby, ostrego zapalenia wątroby, toksycznego 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;
- ^z 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 erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, pemfigoidu, 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;
- ^{aa} W tym zgłoszenia bólów mięśniowo-szkieletowych, bólów mięśni, bólu kości;
- ^{ab} W tym zgłoszenia przypadków zapalenia mięśni, rabdomiolizy, polimialgii reumatycznej, zapalenia skórno-mięśniowego, ropnia mięśni, obecności mioglobiny w moczu;
- ^{ac} W tym zgłoszenia przypadków białkomoczu, obecności białka w moczu, hemoglobinurii, nieprawidłowości w badaniach moczu, zespołu nerczycowego, albuminurii;
- ^{ad} W tym zgłoszenia przypadków zapalenia nerek, zapalenia nerek o podłożu autoimmunologicznym, zapalenia nerek w przebiegu płamicy Schönleina-Henocha, glomerulopatii paranowotworowej, cewkowo-śródmiąższowego zapalenia nerek;
- ^{ae} W tym zgłoszenia przypadków hipokaliemii, zmniejszenia stężenia potasu we krwi, zmniejszenia ciśnienia parcjalnego tlenu;
- ^{af} W tym zgłoszenia przypadków hiponatremii, zmniejszenia stężenia sodu we krwi;
- ^{ag} W tym zgłoszenia przypadków niedotlenienia narządów i tkanek, zmniejszonej saturacji tlenem;
- ^{ah} W tym zgłoszenia przypadków łysienia, wypadania brwi lub rzęs, łysienia plackowatego, łysienia całkowitego, skąpego owłosienia;
- ^{ai} 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, nadciśnienia ortostatycznego;
- ^{aj} 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;
- ^{ak} 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 systemowymi, toksycznej nekrolizy naskórka, zapalenia naczyń skórnych;
- ^{al} W tym zgłoszenia niezakaźnego zapalenia pęcherza moczowego i zapalenia pęcherza moczowego o podłożu immunologicznym.
- ^{am} W tym zgłoszenia zapalenia nosogardzieli, przekrwienia błony śluzowej nosa i wycieku wydzieliny z nosa;
- ^{an} W tym zgłoszenia łuszczycy, łuszczycopodobnego zapalenia skóry, łuszczycy kropelkowej.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

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 3,0% (130/4 349) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Odnotowano jeden przypadek zgonu na 130 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 27,8+ miesiąca; + oznacza wartość odciętą). Zapalenie płuc było przyczyną przerwania leczenia atezolizumabem u 29 (0,7%) pacjentów. Zapalenie płuc wymagające podania kortykosteroidów wystąpiło u 1,7% (76/4 349) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym

Zapalenie wątroby wystąpiło u 1,7% (75/4 349) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Dwóch z 75 pacjentów zmarło. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 1,6 miesiąca (zakres: 7 dni do 18,8 miesiąca). Mediana czasu trwania zdarzenia wyniosła 2,1 miesiąca (zakres: 1 dzień do 22,0+ miesiąca; + oznacza wartość odciętą). Zapalenie wątroby prowadziło do przerwania leczenia atezolizumabem u 13 (0,3%) pacjentów. Zapalenie wątroby wymagające podania kortykosteroidów wystąpiło u 0,5% (22/4 349) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym

Zapalenie jelita grubego wystąpiło u 1,1% (50/4 349) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 5,1 miesiąca (zakres: 15 dni do 17,2 miesiąca). Mediana czasu trwania zdarzenia wyniosła 1,2 miesiąca (zakres: 1 dzień do 35,9+ miesiąca; + oznacza wartość odciętą). Zapalenie jelita grubego było przyczyną przerwania leczenia atezolizumabem u 17 (0,4%) pacjentów. Zapalenie jelita grubego wymagające podania kortykosteroidów wystąpiło u 0,6% (24/4 349) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Choroby endokrynologiczne o podłożu immunologicznym

Zaburzenia tarczycy

Niedoczynność tarczycy wystąpiła u 7,6% (331/4 349) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 4,3 miesiąca (zakres 1 dzień do 34,5 miesiąca). Niedoczynność tarczycy wystąpiła u 17,4% (86/495) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii w leczeniu adiuwantowym NDRP. Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 4,0 miesiąca (zakres: 22 dni do 11,8 miesiąca).

Nadczynność tarczycy wystąpiła u 2,1% (93/4 349) pacjentów leczonych atezolizumabem w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 2,6 miesiąca (zakres: 1 dzień do 24,3 miesiąca). Nadczynność tarczycy wystąpiła u 6,5% (32/495) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii w leczeniu adiuwantowym NDRP. Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 2,8 miesiąca (zakres: 1 dzień do 9,9 miesiąca).

Niedoczynność nadnerczy

Niedoczynność nadnerczy wystąpiła u 0,5% (21/4 349) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 6,1 miesiąca (zakres: 2 dni do 21,4 miesięcy). Niedoczynność nadnerczy była przyczyną zakończenia leczenia atezolizumabem u 5 (0,1%) pacjentów. Niedoczynność nadnerczy wymagająca zastosowania kortykosteroidów wystąpiła u 0,4% (17/4 349) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Zapalenie przysadki mózgowej

Zapalenie przysadki mózgowej wystąpiło u < 0,1% (4/4 349) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia tego zdarzenia wyniosła 6,1 miesiąca (zakres: 23 dni do 13,7 miesiąca). Trzech (<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.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Zapalenie przysadki mózgowej wystąpiło u 0,4% (2/473) pacjentów otrzymujących atezolizumab w skojarzeniu z nab-paklitakselem i karboplatiną. 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 0,5% (20/4 349) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 5,5 miesiąca (zakres: 4 dni do 29,0 miesiąca). Cukrzyca była przyczyną przerwania leczenia atezolizumabem u <0,1% (3/4 349) pacjentów.

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

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu o podłożu immunologicznym

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu wystąpiło u 0,4% (18/4 349) 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% (10/4 349) pacjentów otrzymujących atezolizumab i ośmiu (0,2%) pacjentów zakończyło leczenie atezolizumabem.

Neuropatie o podłożu immunologicznym

Zespół Guillaina-Barrégo i polineuropatia demielinizacyjna wystąpiły u 0,1% (6/4 349) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń wyniosła 4,1 miesiąca (zakres: 17 dni do 8,1 miesiąca). Mediana czasu trwania zdarzeń wyniosła 8,0 miesięcy (zakres 19 dni do 24,5+ 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% (3/4 349) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Zespół miasteniczny

Myasthenia gravis wystąpiła u <0,1% (1/4 349) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Czas do początku zdarzenia wyniósł 1,2 miesiąca.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym

Zapalenie trzustki, w tym wzrost aktywności amylazy i wzrost aktywności lipazy, wystąpiło u 0,7% (32/4 349) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 5,5 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% (5/4 349) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym

Zapalenie mięśnia sercowego stwierdzono u <0,1% (3/4 349) pacjentów, którzy otrzymywali atezolizumab w monoterapii. Spośród 3 pacjentów otrzymujących leczenie adiuwantowe NDRP u jednego wystąpił zgon. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 2,1 miesiąca (zakres 1,5 do 4,9 miesiąca). Mediana czasu trwania wyniosła 14 dni (zakres 14 dni do 2,8 miesiąca). Zapalenie mięśnia sercowego było przyczyną zakończenia leczenia atezolizumabem u 2 (<0,1%) pacjentów. Dwóch (<0,1%) pacjentów wymagało podawania kortykosteroidów.

Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym

Zapalenie nerek stwierdzono u 0,2% (10/4 349) pacjentów, którzy otrzymali atezolizumab. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 5,0 miesiąca (zakres: 2 dni do 17,5 miesiąca). Zapalenie nerek było przyczyną zakończenia leczenia atezolizumabem u 5 (0,1%) pacjentów. Czterech (<0,1%) pacjentów wymagało podawania kortykosteroidów.

Zapalenie mięśni o podłożu immunologicznym

Zapalenie mięśni stwierdzono u 0,5% (20/4 349) 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 5,7 miesiąca (zakres 2 dni do 36,9+ miesięcy; + oznacza wartość odciętą). Zapalenie mięśni było przyczyną zakończenia leczenia atezolizumabem u 2 (<0,1%) pacjentów. Siedmioro (0,2%) pacjentów wymagało podawania kortykosteroidów.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Ciężkie niepożądane reakcje skórne o podłożu immunologicznym

Ciężkie niepożądane reakcje skórne (SCARs) wystąpiły u 0,6% (28/4 349) pacjentów, którzy otrzymywali atezolizumab w monoterapii. Spośród 28 pacjentów, u jednego wystąpiło zdarzenie ze skutkiem śmiertelnym. Mediana czasu do wystąpienia objawów wynosiła 5,2 miesiąca (zakres 4 dni do 15,5 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 2,4 miesiąca (zakres 1 dzień do 37,5+ miesięcy; + oznacza wartość odciętą). SCARs doprowadziły do przerwania stosowania atezolizumabu u 3 (<0,1%) pacjentów. SCARs wymagające użycia systemowych kortykosteroidów wystąpiły u 0,2% (9/4 349) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Immunogenność

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

W danych zbiorczych obejmujących pacjentów leczonych atezolizumabem w monoterapii (N=3 460) oraz w terapii skojarzonej (N=2 285) 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.: 46,2% w por. z 39,4%, ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE): 39,6% w por. z 33,3%, AE prowadzące do zakończenia leczenia: 8,5% w por. z 7,8% (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.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Dzieci i młodzież

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

W badaniach IMpower150, IMpower133 oraz IMpower110 dane dotyczące pacjentów w wieku ≥ 75 lat są zbyt ograniczone, by móc sformułować wnioski dla tej populacji.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

7 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 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji np. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*). 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 stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych znaleziono informacje odnośnie stosowanej interwencji z lat 2018 i 2021 (*URPL 2018, URPL 2021*). W dokumencie z 9 lipca 2018 r. poinformowano o skróconym czasie przeżycia w przypadku monoterapii produktem leczniczym Tecentriq w porównaniu z chemioterapią zawierającą związki platyny w leczeniu pierwszej linii u pacjentów z rakiem urotelialnym i niską ekspresją PD-L1. Ograniczono wskazanie do stosowania produktu leczniczego Tecentriq w leczeniu pierwszej linii w przypadku raka urotelialnego. Przypomniano, że produkt leczniczy Tecentriq może być stosowany wyłącznie w leczeniu pierwszej linii w przypadku raka urotelialnego, jeśli u pacjenta występuje wysoki poziom ekspresji PD-L1. Stosowanie produktu leczniczego Tecentriq po wcześniejszej chemioterapii nie podlegało zmianom (*URPL 2018*). W komunikacie do fachowych pracowników ochrony zdrowia z dnia 23 marca 2021 r. poinformowano o ryzyku wystąpienia ciężkich niepożądanych reakcji skórnych (SCARs, z ang. *Severe Cutaneous Adverse Reactions*), w tym przypadków zespołu Stevensa-Johnsona (SJS, z ang. *Stevens Johnson syndrome*) oraz toksycznej nekrolizy naskórka (TEN, z ang. *toxic epidermal necrolysis*). Zaznaczono, że należy monitorować pacjentów pod kątem podejrzewanych ciężkich reakcji skórnych oraz wykluczyć inne przyczyny. W przypadku podejrzenia SCAR należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq i skierować pacjenta do specjalisty w celu diagnostyki i leczenia. W przypadku potwierdzonego przypadku SJS lub TEN oraz jakiegokolwiek wysypki lub SCAR 4. stopnia należy na stałe odstawić leczenie produktem leczniczym Tecentriq. Zalecono, aby zachować ostrożność w przypadku rozważania użycia

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

produktu leczniczego Tecentriq u pacjentów, u których w przeszłości wystąpiło ciężkie lub zagrażające życiu SCAR po zastosowaniu innych immunostymulujących leków przeciwnowotworowych (URPL 2021).

W dokumentach Komitetu np. Oceny Ryzyka w Monitorowaniu Bezpieczeństwa Farmakoterapii (PRAC, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) z lat 2018-2022 dostępnych na stronie EMA odnaleziono komunikat dotyczący produktu leczniczego Tecentriq (PRAC 2022) odnośnie rozszerzenia wskazania dla atezolizumabu o leczenie adjuwantowe niedrobnokomórkowego raka płuca po resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów, których guzy wykazują ekspresję ligandu programowanej śmierci 1 (PD-L1) na $\geq 1\%$ komórek nowotworowych. Dodatkowo odnaleziono zatwierdzenie zaktualizowanego RMP (wersja 20.0) w celu dodania ciężkich skórnych działań niepożądanych (SCARs) jako istotnego ryzyka i związanego z nim środka minimalizacji ryzyka: drogi komunikacji z pracownikami służby zdrowia po dodaniu SCAR do informacji o produkcie w wyniku zmiany II/0054 sfinalizowanej w lutym 2021 r. (PRAC 2021).

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) podano informację, że najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem leku Tecentriq (które mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób) są: zmęczenie, zmniejszony apetyt, nudności (złe samopoczucie), wymioty, kaszel, trudności w oddychaniu, biegunka, wysypka, gorączka, ból głowy, ból pleców i stawów, osłabienie, świąd i zakażenie dróg moczowych. Najczęstsze działania niepożądane leku Tecentriq stosowanego z innymi lekami przeciwnowotworowymi (które mogą wystąpić u więcej niż 2 na 10 osób) to neuropatia obwodowa (uszkodzenie nerwów w dłoniach i stopach), nudności, niedokrwistość (niska liczba czerwonych krwinek), neutropenia (niska liczba białych krwinek), łysienie (utrata włosów), małopłytkowość (niska liczba płytek krwi), wysypka, zmęczenie, zaparcia, zmniejszony apetyt i biegunka (EMA 2022).

W rozdziale *Adverse Reactions* dokumentu *Highlights of Prescribing Information* dostępnym na stronie FDA znalazły się informacje o najczęstszych (występujące u $\geq 20\%$ pacjentów) działaniach niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Tecentriq w monoterapii: zmęczenie/astenia, zmniejszenie apetytu, nudności, kaszel i duszność. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (występującymi u $\geq 20\%$ pacjentów) podczas stosowania produktu leczniczego Tecentriq w połączeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi u pacjentów z NDRP i DRP były: zmęczenie/astenia, nudności, łysienie, zaparcia, biegunka i zmniejszenie apetytu. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (występującymi u $\geq 20\%$ pacjentów) podczas stosowania produktu Tecentriq w połączeniu z bewacyzumabem u pacjentów z HCC były: nadciśnienie, zmęczenie i białkomocz. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (występującymi u $\geq 20\%$ pacjentów) podczas stosowania produktu Tecentriq w połączeniu z kobimetynibem

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

i wemurafenibem u pacjentów z czerniakiem były: wysypka, ból mięśniowo-szkieletowy, zmęczenie, hepatotoksyczność, gorączka, nudności, świąd, obrzęk, zapalenie jamy ustnej, niedoczynność tarczycy i reakcja nadwrażliwości na światło (FDA 2022).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 8374 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w związku ze stosowaniem atezolizumabu (produkt Tecentriq) (stan na 10.10.2022 r.). Do najczęstszych należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 1998; 23,9%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (n = 1409; 16,8%), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 1286; 15,3%), zaburzenia krwi i układu limfatycznego (n = 1004; 12,0%) oraz badania diagnostyczne (n = 960; 11,5%) (*EudraVigilance 2022*).

W bazie *VigiAccess™*, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre przedstawiane są liczby zdarzeń, a nie liczby pacjentów ze zdarzeniem tak jak w pozostałych bazach. W bazie zgromadzono zgłoszenia o 22208 działaniach niepożądanych u 11884 chorych stosujących atezolizumab (produkt Tecentriq) (stan na 02.10.2022). Najwięcej zdarzeń niepożądanych odnotowano w kategorii (5 najczęstszych): zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (liczba zdarzeń: 4026; 18,1% wszystkich zdarzeń), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (liczba zdarzeń: 2111; 9,5% wszystkich zdarzeń), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (liczba zdarzeń: 1791; 8,1% wszystkich zdarzeń), zakażenia i zarażenia (liczba zdarzeń: 1574; 7,1% wszystkich zdarzeń) oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (liczba zdarzeń 1327; 6,0% wszystkich zdarzeń) (*VigiAccess 2022*).

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) (stan na 30.06.2022) odnotowano łącznie 6599 przypadków zdarzeń niepożądanych, w tym 5914 przypadków ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 1740 zgonów. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po podaniu leku Tecentriq (atezolizumab), należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 2272; 34,4%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (n = 1017; 15,4%), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 893; 13,6%), urazy, zatrucia i powikłania proceduralne (n = 775; 11,7%) oraz zaburzenia układu nerwowego (n = 722; 10,9%) (*FDA 2022a*).

Data ostatniego dostępu: 05.10.2022 r.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

8 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających produkt leczniczy Tecentriq (atezolizumab), przeprowadzono wyszukiwanie w bazach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania zastosowano kwerendę: (Tecentriq OR atezolizumab) AND (Non-small cell lung cancer OR NSCLC), (użyto filtry na Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation | Studies Without Results, Adult, Older Adult), zaś w bazie *clinicaltrialsregister.eu* wpisano kwerendę (Tecentriq OR atezolizumab) AND (Non-small cell lung cancer OR NSCLC). Z wyszukiwania wykluczono badania I fazy i wczesnej I fazy. Wyszukiwanie przeprowadzono 05.10.2022 r. i otrzymano 156 trafień w bazie *clinicaltrials.gov* oraz 51 wyników w bazie *clinicaltrialsregister.eu*.

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

Ostatecznie żadne badanie w toku nie spełniło przedstawionych powyżej kryteriów.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

9 Wyniki

W ramach wyszukiwania opracowań wtórnych nie odnaleziono publikacji spełniającej kryteria włączenia. Jedną z ocenianych publikacji stanowił przegląd systematyczny *Szeto 2021*, zawierający informacje o zakończonych lub trwających badaniach klinicznych obejmujących adjuwantową i neoadjuwantową immunoterapię, jednak bez prezentacji wyników znalezionych badań. Należy jednak zaznaczyć, że w tym opracowaniu jedynym znalezionym badaniem spełniającym kryteria włączenia do niniejszego raportu było badanie *IMpower010*, co potwierdza trafność zastosowanej w raporcie strategii wyszukiwania.

Atezolizumab + BSC vs BSC – badanie RCT *IMpower010*

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono jedno wieloośrodkowe badanie III fazy z randomizacją, bez zaślepienia *IMpower010*, którego głównym było porównanie terapii atezolizumabem (ATEZO) u dorosłych chorych na NDRP po całkowitej resekcji guza pierwotnego w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM (o wysokim ryzyku nawrotu) wykazującego ekspresję PD-L1 na 1% lub więcej komórek guza (ocena testem IHC SP263) i chemioterapii opartej na związkach platyny w odniesieniu do najlepszej opieki medycznej (BSC).

Populacja włączona do badania była szersza niż populacja głównej oceny badania oraz docelowa raportu pod względem zaawansowania klinicznego, ponadto włączano pacjentów bez względu na obecność ekspresji PD-L1 na komórkach guza (choć wymagano przeprowadzenia takiej oceny) oraz bez względu na obecność mutacji/rearanżacji w genach *EGFR/ALK* (wyróżniono natomiast wyniki w podgrupie bez obecnych mutacji). Pozwoliło to na analizę wyników w różnych populacjach (było to przewidziane protokołem i w związku z tym ocenę statystyczną przeprowadzano hierarchicznie), wśród których można wyróżnić:

- populacja ITT (stadium IB-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM) – włączono i poddano randomizacji 1005 pacjentów – 507 do grupy ATEZO i 498 w grupie BSC;
- populacja o wysokim ryzyku nawrotu (stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM) – łącznie 882 pacjentów (442 w grupie ATEZO i 440 w grupie BSC);
- populacja o wysokim ryzyku nawrotu (stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM), u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 1\%$ na komórkach guza (test SP263) –

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

łącznie 476 pacjentów (248 w grupie ATEZO i 228 w grupie BSC) – populacja rejestracyjna na terenie Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej oraz w Meksyku, Chinach i Japonii;

- populacja o wysokim ryzyku nawrotu (stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM), u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza (test SP263) – łącznie 229 pacjentów (115 w grupie ATEZO i 114 w grupie BSC);
- **populacja o wysokim ryzyku nawrotu (stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM), u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza (test SP263), z wykluczeniem obecności mutacji *EGFR* lub rearanżacji *ALK* – łącznie 209 pacjentów (106 w grupie ATEZO i 103 w grupie BSC) - populacja rejestracyjna na terenie UE, Szwajcarii, Kanady i Wielkiej Brytanii oraz populacja refundacyjna.**

Analiza głównego punktu końcowego (przeżycie wolne od choroby, DFS) zgodnie z protokołem była wykonywana hierarchicznie, najpierw w populacji pacjentów w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM z ekspresją PD-L1 na $\geq 1\%$ komórkach guza (o wysokim ryzyku nawrotu, odpowiadającej populacji rejestracyjnej FDA), a następnie wykonywano dalsze obliczenia w wyróżnionych populacjach: stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM (bez względu na ekspresję PD-L1), a następnie w populacji ITT. W kolejnym kroku wykonywano ocenę przeżycia całkowitego (OS) w populacji ITT. Ocenę bezpieczeństwa zaplanowano w populacji ITT wśród pacjentów, którzy otrzymali jedną dawkę leku. Analiza w populacji refundacyjnej stanowiła kluczowy dodatkowy punkt końcowy.

Badanie *IMpower010* składało się z dwóch faz, rekrutacji i fazy z randomizacją. W fazie rekrutacji pacjenci, którzy przebyli całkowitą resekcję NSCLC byli poddawani screeningowi i jeżeli spełniali kryteria jeden z 4 schematów chemioterapii uzupełniającej opartej na związkach platyny, w zależności od wyboru lekarza (cisplatyna z winorelbina, docetakselem, gemcytabiną lub pemetrekselem). Faza z randomizacją rozpoczynała w okresie 3 do 8 tygodni po ostatniej dawce chemioterapii uzupełniającej (obejmującej 1 do 4 cykli), u chorych bez nawrotu, jeżeli nadal spełniali kryteria włączenia.

Chorzy z grupy BSC nie mogli zmienić interwencji na atezolizumab (*crossover* był zabroniony). Dawkowanie atezolizumabu było ustalone (1200 mg dożylnie co 3 tygodnie), a zmiana dawki nie była możliwa; w przypadku wystąpienia AEs możliwe było czasowe wstrzymanie podawania leku.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Skuteczność kliniczna

Przeżycie całkowite (OS). Pierwszą zaplanowaną analizę *interim* OS przeprowadzono w okresie obserwacji o medianie 45,3 miesiąca (odcięcie danych 18 kwietnia 2022 r.), odnotowano wtedy 251 (25%) zdarzeń w populacji ITT, dane OS nadal były niedojrzałe, mediany OS nie zostały osiągnięte w żadnej z podgrup i prowadzona jest dalsza obserwacja (*Wakelee 2022*).

W populacji refundacyjnej i rejestracyjnej UE, czyli u chorych w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM, z ekspresją PD-L1 na $\geq 50\%$ TC, z wykluczeniem mutacji/rearanżacji *EGFR/ALK* odnotowano najkorzystniejsze wyniki, atezolizumab istotnie statystycznie, o blisko 60% zmniejszał ryzyko zgonu w danym czasie w porównaniu do BSC: **HR = 0,42 (95% CI: 0,23; 0,78)**. Trzyletnie OS w grupie ATEZO wyniosło 89,1% w porównaniu do 77,5% w grupie BSC, a 5-letnie OS wyniosło odpowiednio 84,8% vs 67,5%.

Spójne i znamienne statystycznie wyniki stwierdzono także w populacjach:

- Chorzy w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM, z ekspresją PD-L1 na $\geq 50\%$ TC: HR = 0,43 (95% CI: 0,24; 0,78);
- Chorzy w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM, z ekspresją PD-L1 na $\geq 1\%$ TC, z wykluczeniem mutacji/rearanżacji *EGFR/ALK*: HR = 0,67 (95% CI: 0,45; 0,98). Trzyletnie OS w grupie ATEZO również było wyższe niż w grupie BSC (82,1% vs 78,9%), podobnie jak 5-letnie: odpowiednio 76,8% vs 67,5%.

W pozostałych analizowanych populacjach odnotowano także wydłużenie przeżycia całkowitego w grupie atezolizumabu, jednak wyniki nie przekroczyły progu istotności statystycznej.

Wyniki analizy OS w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowej charakterystyki włączonej populacji były zgodne z główną analizą i potwierdziły wyższą skuteczność atezolizumabu względem BSC.

Przeżycie wolne od choroby (DFS). Przeżycie wolne od choroby było oceniane przez badacza (ocena lokalna) na podstawie kryteriów RECIST 1.1 przy uwzględnieniu badań radiologicznych, wyników biopsji (jeżeli dostępna) oraz oceny klinicznej. Przedstawiono wyniki wcześniej zaplanowanej pierwotnej analizy wstępnej (*interim*, z datą odcięcia danych: 21 stycznia 2021 r.) dla okresu obserwacji dla oceny DFS o medianie równej 32,8 miesiący (IQR: 27,6; 39,0) w podgrupie pacjentów w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM, których guzy wykazały ekspresję PD-L1 na 1% lub więcej komórek nowotworowych, wystąpiło wtedy 193 zdarzeń nawrotu, nowego wystąpienia NDRP lub zgonu (z wymaganych 190). Mediana

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

okresu obserwacji w populacji pacjentów w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM wyniosła 32,2 miesiące (IQR: 27,4; 38,3), zaś w populacji ITT była równa 32,2 miesiące (IQR: 27,5; 38,4).

W populacji refundacyjnej i rejestracyjnej UE, czyli u chorych w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM, z ekspresją PD-L1 na $\geq 50\%$ TC, z wykluczeniem mutacji/rearanżacji *EGFR/ALK* odnotowano najkorzystniejsze wyniki, atezolizumab istotnie statystycznie, o blisko 60% zmniejszał ryzyko nawrotu, nowego NDRP lub zgonu w danym czasie w porównaniu do BSC: **HR = 0,43 (95% CI: 0,26; 0,71)**; mediana DFS nie osiągnięta vs 37,3 miesiąca.

Spójne i znamienne statystycznie wyniki stwierdzono także w populacjach:

- Chorzy w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$: **HR = 0,43 (95% CI: 0,27; 0,68)**;
- Chorzy w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$: ATEZO vs BSC, mediana DFS nie osiągnięta vs 35,3 miesiące, **HR = 0,66 (95% CI: 0,50; 0,88)**, **p = 0,0039**;
2-letnie DFS: 74,6% vs 61,0%, 3-letnie DFS: 60,0% vs 48,2%.
- Chorzy w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM: mediana DFS 42,3 (95% CI: 36,0; NO) vs 35,3 (95% CI: 30,4; 46,4) miesiące, **HR = 0,79 (95% CI: 0,64; 0,96)**, **p = 0,020**,
2-letnie DFS: 70,2% vs 61,6%, 3-letnie DFS: 55,7% vs 49,4%.
- Populacja ITT: mediana DFS NO (95% CI: 36,1; NO) vs 37,2 (95% CI: 31,6; NO) miesiąca, **HR = 0,81 (95% CI: 0,67; 0,99)**, **p = 0,040**, (autorzy zaznaczyli, że wynik w populacji ITT nie przekroczył założonych kryteriów granicznych dla wielokrotnego testowania);
2-letnie DFS : 71,4% vs 63,6%, 3-letnie DFS: 57,9% vs 52,6%.

Wyniki te potwierdzono w podgrupach wyróżnionych ze względu na wyjściowe charakterystyki, gdzie obserwowano spójne i w większości znamienne statystycznie wyniki.

Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane stwierdzano istotnie częściej po stronie atezolizumabu, w porównaniu do BSC: 92,7% vs 70,7%, RR = 1,31 (95% CI: 1,23; 1,40), $p < 0,0001$, NNH = 5 (95% CI: 4; 6). Również odsetek chorych, u których odnotowano AEs 3-4 stopnia w grupie ATEZO w porównaniu z grupą BSC był istotnie statystycznie większy: 21,8% vs 11,5%, RR = 1,89 (95%CI: 1,41; 2,55), $p < 0,0001$, NNH = 10 (95% CI: 7; 18). Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane obserwowano istotnie częściej w grupie otrzymującej

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

atezolizumab w stosunku do grupy BSC: 17,6% vs 8,5%, RR = 2,07 (95% CI: 1,46; 2,93), $p < 0,0001$, NNH = 11 (95% CI: 8; 21). Grupa BSC miała charakter obserwacyjny, w związku z czym AEs prowadzące do przerwania leczenia jak i do redukcji dawki występowały tylko w grupie ATEZO. Pojedyncze przypadki AEs prowadzących do zgonu raportowano w obu grupach, a ryzyko nie różniło się istotnie.

W badaniu *IMpower010* w grupie ATEZO odnotowano istotne statystycznie zwiększenie ryzyka wystąpienia poszczególnych **zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia**:

- Kaszel: 13,3% vs 9,3%, RR = 1,43 (95% CI: 1,01; 2,05), $p = 0,0464$, NNH = 25 (95% CI: 13; 979);
- Gorączkę: 13,1% vs 2,2%, RR = 5,91 (95% CI: 3,16; 11,06), $p < 0,0001$, NNH = 10 (95% CI: 8; 14);
- Niedoczynność tarczycy: 11,1% vs 0,6%, RR = 18,33 (95% CI: 5,77; 58,21), $p < 0,0001$, NNH = 10 (95% CI: 8; 14);
- Zwiększenie aktywności ALT: 10,7% vs 3,2%, RR = 3,31 (95% CI: 1,92; 5,71), $p < 0,0001$, NNH = 14 (95% CI: 10; 24);
- Zwiększenie aktywności AST: 10,7% vs 3,2%, RR = 3,31 (95% CI: 1,92; 5,71), $p < 0,0001$, NNH = 14 (95% CI: 10; 24);
- Ból stawów: 10,5% vs 5,3%, RR = 2,00 (95% CI: 1,27; 3,15), $p = 0,0028$, NNH = 20 (95% CI: 12; 53);
- Świąd: 10,3% vs 0,6%, RR = 17,00 (95% CI: 5,34; 54,10), $p < 0,0001$, NNH = 11 (95% CI: 9; 15).

Spośród **AEs o nasileniu 3-4 stopnia** istotnie statystycznie częściej w grupie ATEZO względem BSC raportowano zwiększenie aktywności ALT: 1,6% vs 0,2%, RR = 8,00 (95% CI: 1,00; 63,72), $p = 0,0495$, NNH = 71 (95% CI: 39; 426).

Jakiegokolwiek AEs o podłożu immunologicznym (imAEs) bez względu na stopień nasilenia obserwowano istotnie statystycznie częściej w grupie ATEZO (51,7%) w porównaniu do grupy BSC (9,5%), RR = 5,45 (95% CI: 4,10; 7,24), $p < 0,0001$, NNH = 3 (95% CI: 3; 3). Poszczególne zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (imAEs) bez względu na stopień nasilenia raportowano u kilku – kilkunastu procent chorych leczonych atezolizumabem, podczas gdy w grupie najlepszej opieki medycznej nie przekroczyły częstości 5%. Stosowanie atezolizumabu, w porównaniu do najlepszej opieki medycznej skutkowało istotnym statystycznie zwiększeniem ryzyka wystąpienia następujących imAEs:

- Wysypka: 18,4% vs 2,2%, RR = 8,27 (95% CI: 4,48; 15,27), $p < 0,0001$, NNH = 7 (95% CI: 6; 8);

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

- Zapalenie wątroby (ogółem): 17,4% vs 4,4%, RR = 3,91 (95% CI: 2,49; 6,14), $p < 0,0001$, NNH = 8 (95% CI: 6; 11);
- Zapalenie wątroby (nieprawidłowości laboratoryjne): 16,4% vs 4,2%, RR = 3,86 (95% CI: 2,43; 6,13), $p < 0,0001$, NNH = 9 (95% CI: 7; 12);
- Niedoczynność tarczycy: 17,4% vs 0,6%, RR = 28,67 (95% CI: 9,13; 90,03), $p < 0,0001$, NNH = 6 (95% CI: 5; 8);
- Nadczynność tarczycy: 6,5% vs 0,8%, RR = 8,00 (95% CI: 2,85; 22,45), $p < 0,0001$, NNH = 18 (95% CI: 13; 30);
- Zapalenie płuc (*pneumonitis*): 3,8% vs 0,6%, RR = 6,33 (95% CI: 1,89; 21,27), $p = 0,0028$, NNH = 31 (95% CI: 20; 72).

Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym o nasileniu 3-4 stopnia występowały istotnie częściej u pacjentów w grupie ATEZO w porównaniu do pacjentów z grupy BSC: 7,9% vs 0,6%, RR = 13,00 (95% CI: 4,04; 41,79), $p < 0,0001$, NNH = 14 (95% CI: 11; 21). Spośród imAEs 3-4 stopnia, istotnie statystycznie częściej w grupie ATEZO względem BSC raportowo zapalenie wątroby (rozpoznanie kliniczne i laboratoryjne): 4,0 vs 0,2%, RR = 20,00 (95% CI: 2,69; 148,45), $p = 0,0034$, NNH = 27 (95% CI: 18; 49), i zapalenie wątroby rozpoznane na podstawie badań laboratoryjnych: 3,2% vs 0,2%, RR = 16,00 (95% CI: 2,13; 120,18), $p = 0,0070$, NNH = 33 (95% CI: 22; 71). Dla pozostałych imAEs o 3 lub 4 stopniu nasilenia nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym wymagające leczenia kortykosteroidami systemowymi bez względu na stopień nasilenia odnotowano u 12,1% pacjentów otrzymujących atezolizumab oraz u 0,8% pacjentów otrzymujących najlepszą opiekę medyczną, a ryzyko ich wystąpienia było istotnie statystycznie większe w grupie ATEZO w porównaniu do BSC: RR = 15,00 (95% CI: 5,49; 40,96), $p < 0,0001$, NNH = 9 (95% CI: 7; 13). Poszczególne zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym, które wymagały stosowania kortykosteroidów systemowych wystąpiły u mniej niż 2% pacjentów w grupie ATEZO oraz u poniżej 1% chorych w grupie BSC. Istotnie statystycznie częściej w grupie ATEZO względem BSC raportowano:

- Zwiększenie aktywności ALT: 1,8% vs 0,0%, RR = 19,00 (95% CI: 1,11; 325,55), $p = 0,0422$, NNH = 55 (95% CI: 33; 173)
- Wysypka: 1,6% vs 0,2%, RR = 8,00 (95% CI: 1,00; 63,72), $p = 0,0495$, NNH = 71 (95% CI: 39; 426)

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

- Zapalenie płuc: 1,6% vs 0,2%, RR = 8,00 (95% CI: 1,00; 63,72), p = 0,0495, NNH = 71 (95% CI: 39; 426)

Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym o nasileniu 3 lub 4 stopnia wymagające leczenia kortykosteroidami systemowymi wystąpiły u 4,4% chorych w grupie ATEZO, przy braku takich zdarzeń w grupie BSC, RR = 45,00 (95% CI: 2,74; 739,77), p = 0,0077, NNH = 23 (95% CI: 16; 39) – wynik istotny statystycznie. W przypadku pozostałych imAEs o nasileniu 3-4 stopnia wymagających stosowania kortykosteroidów systemowych nie stwierdzono istotnych różnic między grupami.

Ocena bezpieczeństwa w dłuższym okresie obserwacji. Po około 13 dodatkowych miesiącach obserwacji (odcięcie danych: 18 kwietnia 2022 r., materiały konferencyjne *Wakelee 2022*) profil bezpieczeństwa pozostał niezmienny, bez nowych lub nieoczekiwanych sygnałów bezpieczeństwa. Profil bezpieczeństwa był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa atezolizumabu.

Ocena bezpieczeństwa w populacji docelowej. Profil bezpieczeństwa atezolizumabu w populacji chorych w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ na komórkach guza był zgodny z profilem bezpieczeństwa atezolizumabu w populacji ITT (*Felip 2022*).

10 Dyskusja

Pomimo postępu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca wyniki terapii wciąż pozostają niezadowolające, a wskaźniki przeżycia są znacznie niższe niż w przypadku innych typów nowotworów. Nawet wczesne stadia NDRP, pomimo zastosowanego radykalnego leczenia chirurgicznego z intencją wyleczenia, obciążone są niekorzystnym rokowaniem – odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętnej resekcji miąższu płucnego w stopniach I, II i IIIA wynosi kolejno 60-80%, 40-50% i 15-25% (*AOTMiT Tecentriq 2022*). W rozpatrywanych w niniejszych analizach stadiach, określonych zgodnie z klasyfikacją TNM v.7 jako II-IIIa tj. pacjenci o wysokim ryzyku nawrotu przeżycie 5-letnie mieści się w zakresie 52-36% (*Goldstraw 2016*). Jedną z przyczyn może być obecność mikroprzerzutów w tej grupie chorych, co świadczy o konieczności zastosowania leczenia adjuwantowego. Uważana za obecny standard leczenia chorych na wczesnego NDRP (stadia IB przy wielkości guza ≥ 4 cm do IIIA), poddanych całkowitej resekcji, chemioterapia adjuwantowa oparta na pochodnych platyny wykazuje umiarkowane wydłużenie czasu przeżycia względem wyłącznej obserwacji tj. o 4-5% (*Felip 2021*). W warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej oceniono, że postępowanie to u 33% z 402 chorych na NDRP w stadiach IB-IIIa poddawanych obserwacji w okresie o medianie 26 miesięcy prowadziło do nawrotu choroby (*Chouaid 2018*). Pewnym postępowaniem w leczeniu adjuwantowym chorych na wczesnego NDRP jest rejestracja terapii ozymertynibem, jednak jest ona ograniczona do pacjentów z mutacjami genu *EGFR*.

Z tego względu objęcie refundacją atezolizumabu w monoterapii, jako pierwszej dostępnej immunoterapii w tym wskazaniu, pozwoli na rozszerzenie spektrum terapii dostępnych dla chorych na NDRP z ekspresją PD-L1 bez mutacji genu *EGFR* (*APD Tecentriq 2022*).

Celem niniejszego raportu była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania atezolizumabu w monoterapii jako leczenia adjuwantowego u dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny. Komparatorem dla ocenianej interwencji została wybrana uważna obserwacja (brak zastosowania aktywnego leczenia przeciwnowotworowego) i najlepsza opieka medyczna (BSC) oraz ewentualnie placebo celem zaślepienia podawania atezolizumabu (*APD Tecentriq 2022*). W ramach niniejszej analizy wykonano przegląd systematyczny badań klinicznych, w wyniku którego odnaleziono jedno międzynarodowe, randomizowane, niezaślepienie badanie klinicznego III fazy *IMpower010* (publikacja *Felip 2021*), w którym atezolizumab porównano z najlepszą opieką medyczną (BSC) u dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) we wczesnym stadium, o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, po całkowitej resekcji i chemioterapii

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

uzupełniającej opartej na związkach platyny, u których w tkance nowotworowej stwierdza się ekspresję PD-L1 na komórkach guza (TC, z ang. *tumour cells*) potwierdzoną zwalidowanym testem. W badaniu nie wprowadzono zaślepienia stosowanych interwencji. Chorzy z grupy BSC nie mogli zmienić interwencji na atezolizumab (*crossover* był zabroniony). Dawkowanie atezolizumabu było ustalone (1200 mg dożylnie), a zmiana dawki nie była możliwa; w przypadku wystąpienia AEs możliwe było czasowe wstrzymanie podawania leku.

Na podstawie wyników badania rejestracyjnego *IMpower010* zostały ustalone populacje rejestracyjne w poszczególnych krajach. W Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej, Meksyku, Chinach i Japonii za populację rejestracyjną przyjęto chorych w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej na $\geq 1\%$ komórkach guza. Natomiast populację refundacyjną według wskazania rejestracyjnego w UE, Szwajcarii, Kanadzie i Wielkiej Brytanii, a także programu lekowego (populacja docelowa w niniejszym raporcie) stanowią pacjenci w stadium II-IIIa z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej na $\geq 50\%$ komórkach guza, z wykluczeniem mutacji/rearanżacji *EGFR/ALK*. Włączana do badania *IMpower010* populacja ITT była zatem szersza niż populacja docelowa raportu, lecz zawierała w sobie populację refundacyjną. Należy jednak podkreślić, że analiza głównego punktu końcowego w badaniu była wykonywana hierarchicznie, najpierw w populacji pacjentów w stadium II-IIIa z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej na $\geq 1\%$ komórek guza [476 pacjentów] (odpowiadającej populacji rejestracyjnej FDA w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej), a następnie wykonywano dalsze obliczenia w wyróżnionych populacjach: stadium II-IIIa [882 pacjentów], a następnie w populacji ITT [1005 pacjentów]. Analiza w populacji docelowej raportu, czyli u pacjentów w stadium II-IIIa z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej na $\geq 50\%$ komórek guza [229 pacjentów], z wykluczeniem mutacji/rearanżacji *EGFR/ALK* [209 pacjentów], została wykonana podczas analizy *interim* jako analiza drugorzędowego kluczowego punktu końcowego, a wyniki jej zaprezentowano w materiałach konferencyjnych *Felip 2022* i *Wakelee 2022*.

[REDAKCYJNA PRZECIWKŁADA] w badaniu *IMpower010* chorzy, których guzy wykazały mutację w genie *EGFR* lub rearanżację w genie *ALK* mogli zostać zakwalifikowani do badania. Jednak ponad połowa pacjentów włączonych do badania nie miała mutacji w genie *EGFR* ani rearanżacji w genie *ALK* (52% do 59%), z kolei u około 30-40% chorych w populacji ITT status mutacji był nieznan, co wynikało z tego, że w przypadku płaskonabłonkowego NDRP nie było wymagana ocena obecności mutacji. Odsetek pacjentów z obecną mutacją *EGFR* lub rearanżacją *ALK* stanowił mniej niż 10% włączonej populacji.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Z programu lekowego wykluczani są również pacjenci z rearanżacją w genie *ROS1*, jednak w badaniu nie przeprowadzono testów na obecność rearanżacji *ROS1*, ze względu na rzadkość jej występowania (1-4% chorych na NDRP). W związku z powyższym można stwierdzić, że badanie *IMpower010* w kontekście możliwości wiarygodnej oceny wyników w poszczególnych podgrupach bardzo dobrze reprezentuje populację jak będzie kwalifikowana do programu lekowego.

Przeżycie całkowite (OS, z ang. *Overall Survival*) stanowiło kluczowy drugorzędowy punkt końcowy w analizowanym badaniu. W zaktualizowanej analizie z odcięciem danych 18 kwietnia 2022 roku odsetek zgonów w populacji ITT wyniósł 25%. Dane te wciąż były niedojrzałe, jednak w przeciwieństwie do poprzedniej analizy (19% zgonów dla daty odcięcia danych 21 stycznia 2021 roku), były wystarczające do przeprowadzenia wstępnej (*interim*) analizy statystycznej. W okresie obserwacji o medianie 45,3 miesięcy wykazano znamienne statystycznie korzyści z leczenia atezolizumabem w monoterapii we wpływie na przeżycie całkowite pacjentów. Leczenie atezolizumabem zmniejszało ryzyko zgonu o prawie 60% u chorych w stadium II-IIIa (v.7 TNM) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej na $\geq 50\%$ komórkach guza i wykluczeniem mutacji genów *EGFR* i *ALK*, względem najlepszej opieki medycznej (HF dla OS równy 0,42, 95% CI: 0,23; 0,78). W pozostałych analizowanych populacjach (chorzy w stadium II-IIIa [v.7 TNM] z ekspresją PD-L1 ≥ 1 TC, chorzy w stadium II-IIIa i populacja ITT) również wykazano zmniejszenie ryzyka zgonu u chorych leczonych atezolizumabem w porównaniu do BSC, jednak wyniki nie przekroczyły progu istotności statystycznej. Należy jednak podkreślić, że w każdej z analizowanych podgrup mediany OS nie zostały osiągnięte (we wszystkich grupach) i w przyszłości należy spodziewać się dalszych wyników oceny przeżycia, która być może potwierdzi znamienne statystycznie korzyści z leczenia atezolizumabem również w pozostałych populacjach.

Natomiast głównym punktem końcowym badania był czas przeżycia wolny od choroby (DFS, z ang. *Disease Free Survival*) w ocenie lokalnej. Wykazano istotne wydłużenie czasu wolnego od nawrotu choroby, wystąpienia nowego NDRP lub zgonu w danym czasie po zastosowaniu atezolizumabu, a wyniki potwierdzono w analizach w podgrupach. Szczególnie widoczne różnice odnotowano w podgrupie pacjentów w stadium II-IIIa (v.7 TNM), których guzy wykazały ekspresję PD-L1 na $\geq 50\%$ komórek nowotworowych, z wykluczeniem mutacji/rearanżacji *EGFR/ALK*, stanowiącej populację docelową niniejszego raportu, w której wykazano istotne zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby w trakcie leczenia atezolizumabem w monoterapii względem najlepszej opieki medycznej rzędu prawie 60%. Podobnie w pozostałych analizowanych populacjach wykazano istotną korzyść ze stosowania atezolizumabu w postaci wydłużenia DFS w porównaniu do BSC – u chorych w stadium II-IIIa (v.7 TNM), z ekspresją PD-L1 na $\geq 1\%$

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

TC (populacja rejestracyjna FDA), hazard względny wystąpienia nawrotu choroby lub zgonu wyniósł 0,66 dla porównania ATEZO vs BSC. Również dla populacji chorych w stadium II-IIIa (v.7 TNM) oraz populacji ITT uzyskano istotne statystycznie wyniki na korzyść atezolizumab (choć w tym drugim przypadku autorzy zaznaczyli, że próg istotności nie został osiągnięty w przypadku uwzględnienia korekty na wielokrotne testowanie). Podsumowując, w badaniu *IMpower010* potwierdzono wysoką skuteczność atezolizumabu w leczeniu chorych z wczesnym stadium NDRP o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, w każdej z analizowanych populacji, przy czym należy zwrócić uwagę, że najlepsze wyniki uzyskiwano dla podgrupy odpowiadającej populacji docelowej niniejszego raportu.

Profil bezpieczeństwa atezolizumabu obserwowany w badaniu różnił od tego obserwowanego dla najlepszej opieki medycznej, z wyższym ryzykiem wystąpienia w grupie atezolizumabu zdarzeń niepożądanych ogółem, czy zdarzeń niepożądanych o nasileniu 3 i 4 stopnia lub ciężkich zdarzeń niepożądanych. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu było zbliżone między grupami. Zgodnie z oczekiwaniami, atezolizumab zwiększał ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w porównaniu do najlepszej opieki medycznej (którą stanowiła obserwacja chorych, bez aktywnego leczenia) – obserwowano zwiększone ryzyko AEs w postaci m.in. kaszlu, gorączki, niedoczynności tarczycy czy zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej. W dłuższym okresie obserwacji, po około 13 dodatkowych miesiącach obserwacji profil bezpieczeństwa pozostał niezmienny, bez nowych lub nieoczekiwanych sygnałów bezpieczeństwa. Profil bezpieczeństwa był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa atezolizumabu. Pomimo wzrostu ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w trakcie terapii atezolizumabem, należy jednak wziąć pod uwagę stopień korzyści z leczenia. W tym kontekście ogólny stosunek korzyści do ryzyka w trakcie terapii atezolizumabem chorych na NDRP w stadium II-IIIa (v.7 TNM) z guzami wykazującymi ekspresję PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek guza wydaje się być korzystny. Udośpienie finansowania ze środków publicznych monoterapii atezolizumabem dla pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca poddanych całkowitej resekcji bez mutacji genu *EGFR* (a także rearanżacji genów *ALK* i *ROS1*) umożliwiłaby istotne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od choroby u tych pacjentów.

Podsumowując, objęcie atezolizumabu refundacją w ramach proponowanego programu lekowego przyczyniłoby się do znamienego wydłużenia życia oraz czasu przeżycia bez nawrotu choroby u dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca we wczesnym stadium, o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, po całkowitej resekcji i chemioterapii uzupełniającej opartej na związkach platyny, u których

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

w tkance nowotworowej stwierdza się wysoką ekspresję PD-L1, jednocześnie przy zachowaniu akceptowalnego profilu bezpieczeństwa pacjentów.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

11 Ograniczenia

Ograniczenia przeprowadzonej analizy

- Odnaleziono tylko jedno badanie z randomizacją, *IMpower010*, w którym oceniano efektywność kliniczną atezolizumabu w odniesieniu do najlepszej opieki medycznej (BSC) w populacji dorosłych pacjentów chorych na NDRP po całkowitej resekcji guza pierwotnego i chemioterapii opartej na związkach platyny. Badanie to jednak było dobrze zaplanowane i charakteryzowało się mocą statystyczną wystarczającą do oceny pierwszorzędnego punktu końcowego (DFS), nawet uwzględniając różnie definiowane populacje wśród których przeprowadzano analizę (podejście zaplanowane w protokole i hierarchiczna analiza statystyczna). Również brak zaślepienia w badaniu (co jest racjonalnie uzasadnione podejściem unikającym obciążanie pacjentów w grupie kontrolnej po całkowitej resekcji guza i chemioterapii adjuwantowej, czyli postępowaniem prowadzonym z zamiarem całkowitego wyleczenia, dodatkowymi wizytami przeprowadzanymi co 3 tygodnie celem dożylnego podawania placebo, zamiast jedynie uważnej obserwacji w ramach BSC, jako postępowania standardowego) nie powinno ograniczać znacząco wiarygodności w zakresie oceny skuteczności – przeżycie całkowite jest obiektywnym i twardym punktem końcowym, podobnie jak w dużej mierze przeżycie wolne od choroby (brak cech nawrotu/przeżycie vs wystąpienie nawrotu/nowego ogniska nowotworu lub zgon). Natomiast brak zaślepienia w ocenie bezpieczeństwa ma w tym przypadku charakter konserwatywny, pacjenci w grupie aktywnego ciągłego leczenia dożylnego mogli raportować więcej zdarzeń subiektywnych niż osoby w grupie kontrolnej polegającej jedynie na uważnej obserwacji.

Ograniczenia odnalezionych badań

- Choć ostatecznie zgodnie z protokołem głównym celem badania *IMpower010* była ocena atezolizumabu populacji z NDRP w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM (o wysokim ryzyku nawrotu) wykazującego ekspresję PD-L1 na 1% lub więcej komórek guza (ocena testem IHC SP263), to do próby włączono szerszą populację niż populacja głównej oceny badania oraz docelowa raportu pod względem zaawansowania klinicznego, ponadto włączano pacjentów bez względu na obecność ekspresji PD-L1 na komórkach guza (choć wymagano przeprowadzenia takiej oceny) oraz bez względu na obecność mutacji/rearanżacji w genach *EGFR/ALK*

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

(wyróżniono natomiast wyniki w podgrupie bez obecnych mutacji). Pozwoliło to na analizę wyników w różnych populacjach (było to przewidziane protokołem i w związku z tym ocenę statystyczną przeprowadzano hierarchicznie). Istotne klinicznie i statystycznie wyniki w głównej populacji badania (w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM z ekspresją PD-L1 na $\geq 1\%$ komórkach guza) pozwoliły na rejestrację atezolizumabu w takim wskazaniu w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej (*FDA Tecentriq 2022*), Meksyku, Chinach i Japonii. Natomiast na terenie UE (*ChPL Tecentriq 2022*), Szwajcarii, Kanady i Wielkiej Brytanii rejestracja objęła populację o jeszcze wyższej skuteczności atezolizumabu (gdzie wykazano dalszą poprawę przeżycia całkowitego i DFS, o odpowiednio dodatkowe 37% i 35% w odniesieniu do populacji głównej badania), czyli pacjentów w stadium II-IIIa z ekspresją PD-L1 na $\geq 50\%$ komórkach guza, z wykluczeniem obecności mutacji genów *EGFR/ALK*. Ostatecznie w badaniu *IMpower010* można wyróżnić następujące populacje:

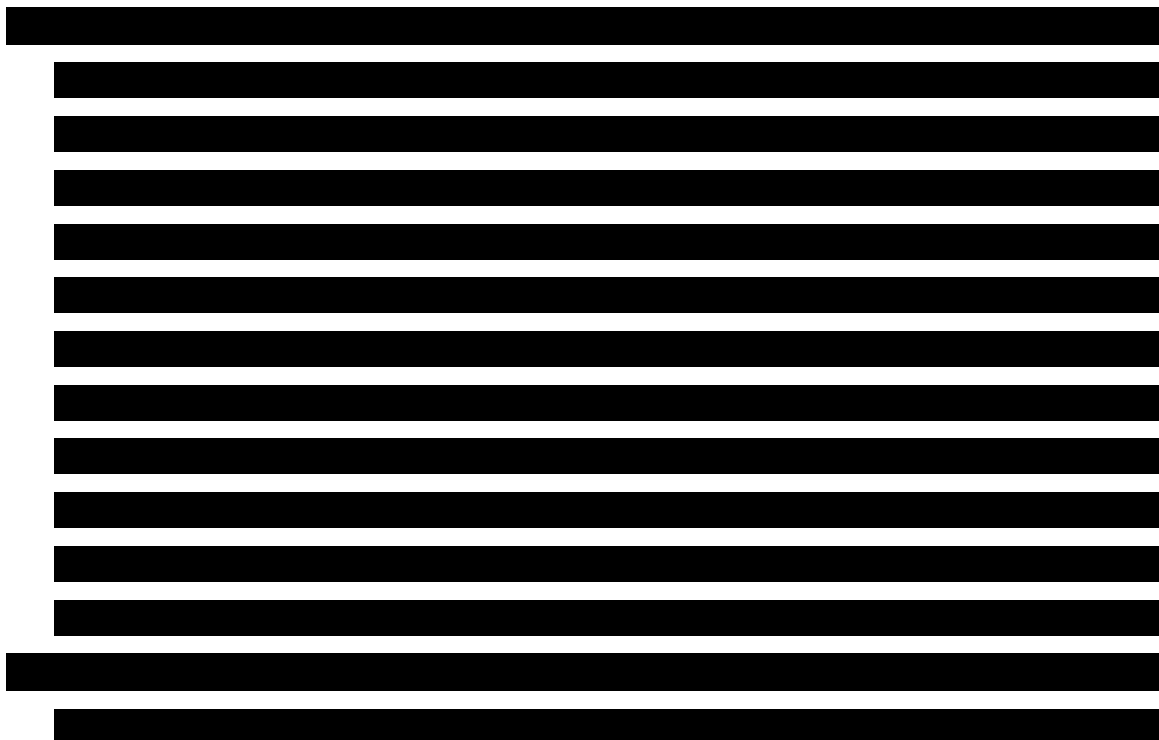
- populacja ITT (stadium IB-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM) – włączono i poddano randomizacji 1005 pacjentów – 507 do grupy ATEZO i 498 w grupie BSC;
 - populacja o wysokim ryzyku nawrotu (stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM) – łącznie 882 pacjentów (442 w grupie ATEZO i 440 w grupie BSC);
 - populacja o wysokim ryzyku nawrotu (stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM), u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 1\%$ na komórkach guza (test SP263) – łącznie 476 pacjentów (248 w grupie ATEZO i 228 w grupie BSC) – populacja rejestracyjna na terenie Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej oraz w Meksyku, Chinach i Japonii;
 - populacja o wysokim ryzyku nawrotu (stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM), u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza (test SP263) – łącznie 229 pacjentów (115 w grupie ATEZO i 114 w grupie BSC);
 - **populacja o wysokim ryzyku nawrotu (stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM), u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza (test SP263), z wykluczeniem obecności mutacji *EGFR* lub rearanżacji *ALK* – łącznie 209 pacjentów (106 w grupie ATEZO i 103 w grupie BSC) - populacja rejestracyjna na terenie UE, Szwajcarii, Kanady i Wielkiej Brytanii oraz populacja refundacyjna.**
- W badaniu *IMpower010* nie wprowadzano zaślepienia stosowanych interwencji – pacjenci i badacze byli świadomi podawanych leków. Autorzy zaznaczają jednak, że taki model badania został wybrany ze względów bezpieczeństwa, w kontekście ówczesnego standardu opieki. W

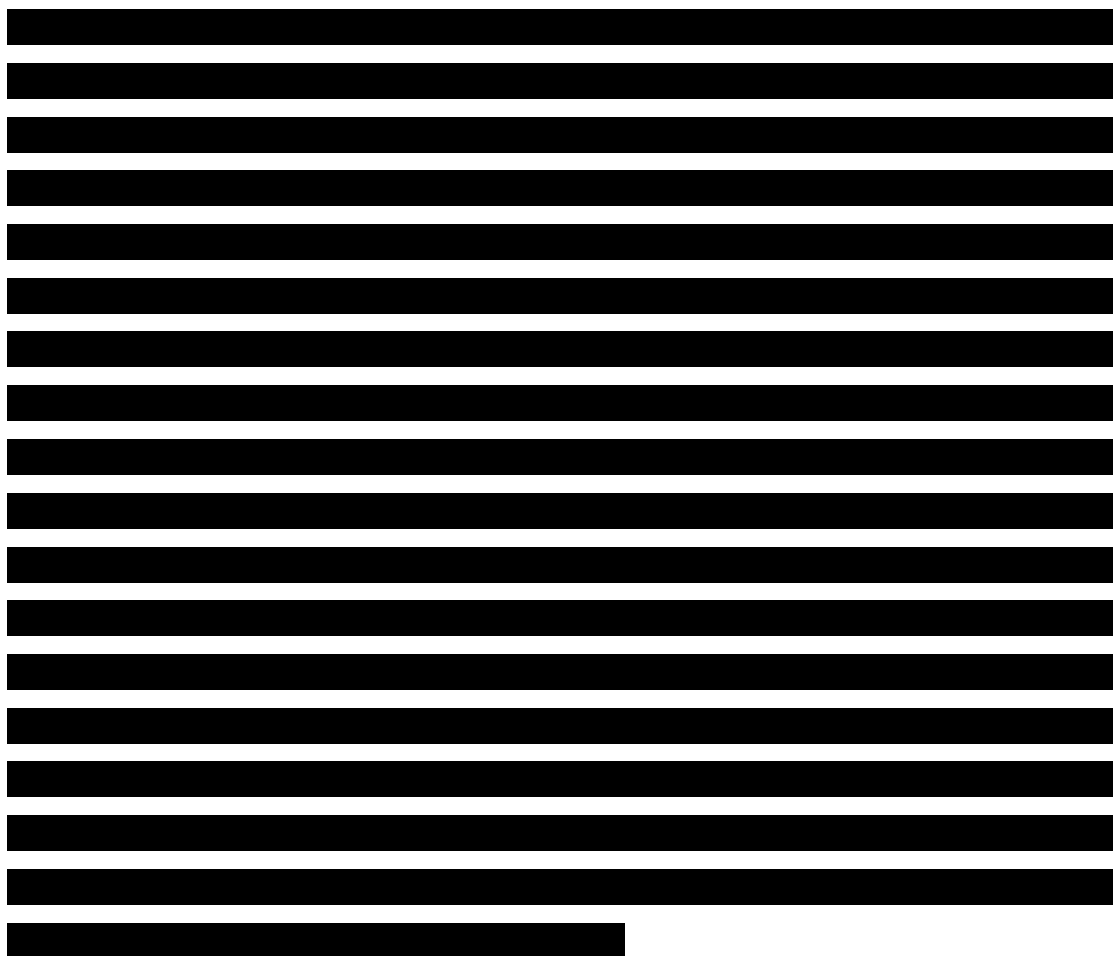
badaniu przestrzegano wytycznych dobrej praktyki klinicznej (GCP, z ang. *Good Clinical Practice*) i NCCN (z ang. *National Comprehensive Cancer Network*) oraz ESMO (z ang. *European Society of Medical Oncology*), aby zapewnić jak najlepszy standard opieki nad pacjentami i zminimalizować potencjalną stroniczość spowodowaną przez wybrany charakter badania. Aby zmniejszyć ryzyko popełnienia błędu systematycznego zewnętrzny, niezależny Komitet Monitorowania Danych (ang. *independent Data Monitoring Committee*, iDMC) na bieżąco oceniał dane dotyczące bezpieczeństwa oraz analizy *interim* danych DFS. Wszystkie podsumowania i analizy według grup leczenia do przeglądu przez iDMC zostały przygotowane przez zewnętrzny niezależny Ośrodek Koordynujący Dane (ang. *independent Data Coordinating Center*, iDCC). Członkowie iDMC nie byli związani ze sponsorem i postępowali zgodnie z kartą określającą ich role i obowiązki. Wszelkie wyniki tych przeglądów bezpieczeństwa, które mają wpływ na przebieg badania, miały zostać w odpowiednim czasie przekazane badaczom w celu powiadomienia komisji rewizyjnych (IRB, z ang. *Institutional Review Boards*) oraz komisji etycznych (EC, z ang. *Ethics Committees*).

- 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 pozwala na ocenę ekspresji PD-L1 zarówno na komórkach nowotworowych, jak i na komórkach immunologicznych naciekających guz, jednak może być mniej czuły w ocenie komórek guza w NDRP niż inne testy określające PD-L1. W próbie *IMpower010* ocena ekspresji PD-L1 stanowiąca czynnik stratyfikacji podczas badań przesiewowych i fazy rekrutacji wykonywana była za pomocą testu SP142. Należy zaznaczyć, że do 29 czerwca 2016 r. protokół uwzględniał analizę DFS u chorych bez względu na ekspresję PD-L1 i w podgrupie z ekspresją PD-L1, zdefiniowaną jako TC2/3 lub IC2/3 za pomocą testu SP142 u chorych w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM. Rok przed wykonaniem analizy *interim*, po randomizacji wszystkich włączonych pacjentów, protokół badania został zmieniony, w wyniku czego podgrupa PD-L1 analizowana do oceny DFS została zmieniona na chorych w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM z ekspresją PD-L1 na $\geq 1\%$ komórkach guza określona za pomocą testu SP263, co zapewnia zgodność z kryteriami programu lekowego (ocena ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych). Po zmianie protokołu analiza w podgrupie z ekspresją PD-L1 określoną na podstawie testu SP142 została analizą eksploracyjną. Dodatkowo zaplanowano analizę eksploracyjną w podgrupie chorych z ekspresją PD-L1 ocenianą testem 22C3, jednak jej wyniki nie zostały jeszcze

opublikowane. Zmiany te miały na celu ułatwienie oceny ekspresji PD-L1 za pomocą rutynowych testów PD-L1 stosowanych obecnie w diagnostyce klinicznej NDRP.

- W badaniu *IMpower010* przeżycie całkowite (OS) stanowiło drugorzędowy punkt końcowy, który (podobnie jak DFS) był testowany hierarchicznie: najpierw DFS u pacjentów w stadium II-III wg klasyfikacji v.7 TNM z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej na $\geq 1\%$ komórkach guza, następnie DFS u wszystkich chorych w stadium II-III wg klasyfikacji v.7 TNM, w dalszej kolejności DFS w populacji ITT, a na końcu OS w populacji ITT. Drugorzędowy punkt OS był formalnie testowany tylko w przypadku, gdy wyniki analizy DFS były istotne statystycznie we wszystkich trzech analizowanych populacjach. Na etapie analizy przeprowadzonej w momencie pierwszego odcięcia danych, dane dotyczące przeżycia całkowitego były jeszcze niedojrzałe, w momencie odcięcia danych w populacji ITT odsetek zgonów wynosił tylko 19% (187/1005) – ogranicza wiarygodną ocenę tego punktu końcowego. W dłuższym okresie obserwacji (odcięcie danych 18.04.2022 r.), dane dotyczące przeżycia całkowitego nadal były niedojrzałe i mediany OS nie zostały osiągnięte w żadnej z populacji, jednak odsetek zgonów wyniósł już 25% w populacji ITT, umożliwiając tym samym wykonanie pierwszej wstępnej (*interim*) analizy statystycznej OS. Należy jednak zaznaczyć, że zarówno dla oceny DFS jak i OS nie uzyskano jeszcze wystarczających danych do przeprowadzenia analizy końcowej, prowadzona jest dalsza obserwacja i w przyszłości należy spodziewać się kolejnych analiz.





- W protokole badania nie zaplanowano oceny jakości życia.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

12 Wnioski końcowe

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów, niemniej rozpoznanie niedrobnokomórkowego raka na wczesnym etapie zaawansowania klinicznego pozwala na przeprowadzenie całkowitej resekcji nowotworu z intencją wyleczenia. Dalsze rokowanie zależy od wyjściowego zaawansowania i pogarsza się w wyższych stadiach klasyfikacji TNM, co może sugerować obecność mikroprzerzutów, prowadzących do wznowy nowotworu. Zastosowanie chemioterapii adjuwantowej nie poprawia znacząco odległego rokowania, a oczekiwane przeżycie pięcioletnie powyżej stadium II spada poniżej 50%.

Atezolizumab (produkt leczniczy Tecentriq), przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko ligandowi receptorów programowanej śmierci komórki ma udowodnioną skuteczność kliniczną i jest refundowane w leczeniu zaawansowanych postaci niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca. Jest też pierwszą immunoterapią zarejestrowaną w leczeniu uzupełniającym wczesnego NDRP.

W badaniu klinicznym z randomizacją *IMpove010* wykazano wysoką skuteczność kliniczną atezolizumabu w monoterapii stosowanego w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z wczesnym stadium niedrobnokomórkowego raka płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny, u których w tkance nowotworowej stwierdza się ekspresję PD-L1 $\geq 1\%$ na komórkach guza. Zaowocowało to rejestracją w tym wskazaniu atezolizumabu m.in. w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej. W populacji docelowej raportu, zgodnej z populacją rejestracyjną UE, czyli u chorych z wysokim ryzykiem wystąpienia, z ekspresją PD-L1 na $\geq 50\%$ komórkach guza, z wykluczeniem mutacji/rearanżacji *EGFR/ALK* skuteczność terapii atezolizumabem była największa – lek zmniejszał ryzyko zgonu prawie o 60% w porównaniu z najlepszą opieką medyczną. Istotnie wydłużał również czas wolny od choroby, i także w tej ocenie, najsilniejszy efekt obserwowano w populacji chorych zgodnej z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego. Atezolizumab w porównaniu do najlepszej opieki medycznej wykazuje zwiększenie ryzyka zdarzeń niepożądanych, jednak profil bezpieczeństwa atezolizumabu jest akceptowalny i charakterystycznych dla tej klasy leków.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

13 Załączniki

13.1 Opis skal wykorzystanych w raporcie

13.1.1 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 2022).

Tabela 39. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.

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

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
(Jeśli T/PT/BI w 2.4a.) 2.5a. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <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> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 2.6a.) 2.7a. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
2.1b ⁸ . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <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?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.3b. Czy stosowanie istotnych interwencji nieuwzględnionych w protokole badania było zbalansowane między badanymi grupami?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.4b. Czy występowały niepowodzenia związane z zastosowaniem interwencji, które mogły wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.5b. Czy występowały problemy ze stosowaniem się pacjentów do przydzielonych interwencji i czy mogło to wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(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
Domena 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego	
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	<u>tak/prawdopodobnie</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
Domena 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <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

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
(Jeśli T/PT/BI w 4.3.) 4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /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/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
Domena 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku	
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem, który został ostatecznie uzgodniony przed odświeżeniem danych do analizy?	<u>tak/prawdopodobnie</u> tak/prawdopodobnie <u>nie/nie</u> /brak informacji
5.2. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych odpowiednich metod pomiaru w obrębie domeny danego punktu końcowego?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
5.3. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych analiz uzyskanych danych?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji

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

Podkreślone odpowiedzi wskazują na niskie ryzyko błędu systematycznego.

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

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

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

Tabela 40. 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 41. 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.	-

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Obydwie 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.

Tabela 42. 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.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Tabela 43. 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 44. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.

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

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

Tabela 45. 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.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

13.1.2 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 46. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

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

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

13.1.3 Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (ang. Quality assessment for case series). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (*NICE 2015*).

Tabela 47. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
<ol style="list-style-type: none"> 1. Czy badanie było wieloośrodkowe? 2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony? 3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane? 4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych? 5. Czy badanie było prospektywne? 6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny? 7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania? 8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

13.1.4 Skala NOS

Skala NOS (ang. *Newcastle-Ottawa Scale*) służy do oceny wiarygodności badań obserwacyjnych, oddzielnie dla badań kohortowych i badań kliniczno-kontrolnych. Obie wersje zawierają po 4 pytania dotyczące doboru pacjentów do badania (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce w przypadku wyboru konkretnej odpowiedzi, patrz tabele poniżej) oraz 1 pytanie dotyczące czynników zakłócających (możliwe przyznanie do 2 gwiazdek). Skala NOS dla badań kohortowych zawiera dodatkowo 3 pytania dotyczące oceny efektów terapeutycznych, a dla badań kliniczno-kontrolnych 3 pytania o ekspozycję (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce) (*Wells 2015*). W tabelach poniżej zamieszczono wzory skali NOS (z zaznaczeniem odpowiedzi punktowanych gwiazdką).

Tabela 48. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za *Niewada 2011*).

Dobór pacjentów
<p>1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji* ▪ w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji* ▪ wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy ▪ brak opisu <p>2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji* ▪ dobrani w inny sposób ▪ brak opisu <p>3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)* ▪ ustrukturyzowany wywiad* ▪ spontaniczne raportowanie ▪ brak opisu <p>4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ tak* ▪ nie
Czynniki zakłócające
<p>1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)* ▪ grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Ocena efektów zdrowotnych

1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?

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

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

- tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)*
- nie

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

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

Tabela 49. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za *Niewada 2011*).

Dobór pacjentów

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

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

2. Reprezentatywność grupy klinicznej

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

3. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?

- brak choroby w wywiadzie*
- brak opisu

Czynniki zakłócające

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

- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)*

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

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

Ekspozycja

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

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

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

- tak*
- nie

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

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

13.1.5 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

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

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

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

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

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

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 50. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).

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

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu? <i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i>	-	W przeglądzie uwzględniono <u>jedno</u> z poniższych: uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT
4.	Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania? <i>Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</i>	Spełnione wszystkie z poniższych: przeszukano ≥ 2 bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego) podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania w przypadku zastosowania restrykcji (np. językowe) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania	Zawiera składowe z <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych: przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań przeszukano rejestry badań klinicznych konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę† wyszukiwanie przeprowadzono w okresie ≤ 24 mies. do zakończenia tworzenia przeglądu
5.	Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform study selection in duplicate?</i>	-	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby dokonały niezależnie selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone 2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali dobrą zgodność ($\geq 80\%‡$), pozostała część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę
6.	Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform data extraction in duplicate?</i>	-	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby wykonały ekstrakcję danych i uzyskały konsensus w przypadku wystąpienia różnic 1 osoba wykonała ekstrakcję danych, druga osoba sprawdziła zgodność dokonując ekstrakcji z próby badań, uzyskano wysoką zgodność, wsp. Kappa $\geq 0,80\%‡$
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	Opisano wszystkie dla <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych [^] : szczegółowo populację

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
		<ul style="list-style-type: none"> punkty końcowe metodykę badań (<i>studies design</i>) 	szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne) warunki, w jakich przeprowadzono 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>	RCTs	
		Ocena RoB wynikającego z: nieukrytej alokacji chorych do grup (<i>unconcealed allocation</i>) oraz braku zaślepienia pacjentów i personelu w czasie oceny wyników leczenia (niewymagane dla obiektywnych punktów końcowych, jak np. ocena całkowitej śmiertelności)	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: nieprawidłowej techniki randomizacji oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
		nie-RCT	
		Ocena RoB wynikającego z: obecności czynników zakłócających oraz błędu systematycznego doboru próby (<i>selection bias</i>)	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
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
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>	RCTs	
		-	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi zbadano przyczyny heterogeniczności
		nie-RCT	
		-	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
			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? <i>If meta-analysis was performed did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</i>	–	przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB lub autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu w przypadku gdy wykonano syntezę danych z badań o różnym RoB (RCTs i/lub nie-RCT)
13.	Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się RoB? <i>Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?</i>	–	do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB lub jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub włączono badania nie-RCT, przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu
14.	Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali <u>każdą heterogeniczność</u> zaobserwowaną w wynikach przeglądu? <i>Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</i>	–	brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu
15.	Jeśli wykonano ilościową syntezę danych, czy autorzy przeglądu zbadali RoB związanego z wybiórczym publikowaniem badań i przedyskutowali potencjalny wpływ i jego wielkość na wyniki przeglądu? <i>If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</i>	–	wynik oceny ryzyka błędów 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?	–	autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
	<i>Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</i>		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 przepisane leczenia (ang. *dispensing records*) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zalecone leczenie nie musi pokrywać się w 100% z rzeczywistym przestrzeganiem zaleceń. W takiej sytuacji zastosowane leczenie może być błędnie sklasyfikowane.

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

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

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.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

13.2 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

Felip 2021 (IMpower010) Felip E, Altorki N, Zhou C, Csósz T, Vynnychenko I, Goloborodko O, Luft A, Akopov A, Martinez-Marti A, Kenmotsu H, Chen YM, Chella A, Sugawara S, Voong D, Wu F, Yi J, Deng Y, McClelland M, Bennett E, Gitlitz B, Wakelee . Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 398(10308):1344-1357

Doniesienia konferencyjne:

Altorki 2021 Altorki N, Felip E, Zhou C, Vallieres E, Moiseyenko V, Smolin A, Rittmeyer A, Vereshchako R, Perol M, Schutte W, et al. PL02.05 IMpower010: characterization of Stage IB-IIIa NSCLC Patients by Type and Extent of Therapy Prior to Adjuvant Atezolizumab. *Journal of thoracic oncology* 2021; 16(10):S845-S846.
Abstrakt konferencyjny i prezentacja.

Felip 2022 Felip E, Altorki NK, Zhou C, Vallieres E, Vynnychenko IO, Akopov A, Martinez-Marti A, Chella A, Bondarenko I, Ursol G, Levchenko E, Kislov N, Liersch R, Belleli R, McNally VA, Bennett E, Gitlitz BJ, Wakelee H. 800 Atezolizumab (atezo) vs best supportive care (BSC) in stage II-IIIa NSCLC with high PD-L1 expression: Sub-analysis from the pivotal phase III IMpower010 study. *Ann Oncol* 2022; 33:S71.
Abstrakt konferencyjny i prezentacja dostępna on-line: <https://bit.ly/3sSpiDL>

Felip 2021a Felip E, Vallieres E, Zhou C, Wakelee H, Bondarenko I, Sakai H, Saito H, Ursol G, Kawaguchi K, Liu Y, Levchenko E, Kislov N, Reck M, Liersch R, McNally VA, Zhu Q, Ding B, Bennett E, Gitlitz B, Altorki NK. LBA9 IMpower010: Sites of relapse and subsequent therapy from a phase III study of atezolizumab vs best supportive care after adjuvant chemotherapy in stage IB-IIIa NSCLC. *Ann Oncol* 2021; 32:S1319.
Abstrakt konferencyjny i prezentacja.

Wakelee 2022 Wakelee H, Altorki N, Felip E, Vallieres E, Vynnychenko IO, Akopov A, Martinez-Marti A, Chella A, Bondarenko I, Sugawara S, Fan Y, Kenmotsu H, Chen Y-M, Deng Y, Wu F, McNally V, Bennett E, Gitlitz BJ, Zhou C. IMpower010: Overall Survival Interim Analysis of a Phase III Study of Atezolizumab vs Best Supportive Care in Resected NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology* Vol. 17 No. 9S, S2. Abstract No PL03.09.
Abstrakt konferencyjny i prezentacja dostępna on-line: <https://bit.ly/3InK8SP>

13.3 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Kenmotsu H, Sugawara S, Watanabe Y, Saito H, Okada M, Chen-Yoshikawa T F, Ohe Y, Nishio W, Nakagawa S, Nagao . Adjuvant atezolizumab in Japanese patients with resected stage IB-IIIa non-small cell lung cancer (IMpower010). *Cancer Science* 2022

Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza w podgrupie japońskich pacjentów z badania IMpower010

Moik F, Chan W-SE, Wiedemann S, Hoeller C, Tuchmann F, Aretin M-B, Fuereder T, Zöchbauer-Müller S, Preusser M, Pabinger I, Ay . Incidence, risk factors, and outcomes of venous and arterial thromboembolism in immune checkpoint inhibitor therapy. *Blood* 2021; 137(12):1669-1678

Brak poszukiwanych punktów końcowych – w badaniu oceniano częstość występowania żyłnej i tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej w terapii inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych – nie przedstawiono oddzielnych wyników dla chorych na NDRP leczonych atezolizumabem

Xu E, David EA, Ding L, Atay SM, McFadden PM, Wightman SC, Kim A. Sequence of biologic therapies and surgery affects survival in non-small cell lung cancer. *J Surg Oncol* 2020; 122(2):320-327

Nieprawidłowa interwencja – w badaniu nie oceniano atezolizumabu – na podstawie bazy NCDB wyróżniono dwie grupy leczenia pacjentów: otrzymujących terapię biologiczną przed operacją (neoadjuwantowa terapia biologiczna) i terapię biologiczną po operacji (adjuwantowa terapia biologiczna)

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

13.4 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

Brak.

13.5 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Isaacs J, Stinchcombe T. Neoadjuvant and Adjuvant Systemic Therapy for Early-Stage Non-small-Cell Lung Cancer. *Drugs* 2022; 82(8):855-863

Brak znamion przeglądu systematycznego (nie podano informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego, nie podano zastosowanych kwerend, informacji o przeszukanych bazach danych, ani liczb trafień); opracowanie prezentuje opis neoadjuwantowych i adjuwantowych terapii systemowych w leczeniu wczesnego stadium NDRP

Szeto CH, Shalata W, Yakobson A, Agbarya . Neoadjuvant and adjuvant immunotherapy in early-stage non-small-cell lung cancer, past, present, and future. *J Clin Med* 2021; 10(23)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd systematyczny zawierający informacje o zakończonych lub trwających badaniach klinicznych obejmujących adjuwantową i neoadjuwantową immunoterapię, jednak bez prezentacji wyników znalezionych badań.

Yanagawa J, Riely G. Management of Patients With Resectable and Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *JNCCN J Nat Compr Cancer Netw* 2022; 20(5,5)

Brak znamion przeglądu systematycznego (nie podano informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego, nie podano zastosowanych kwerend, informacji o przeszukanych bazach danych, ani liczb trafień); opracowanie prezentuje opis postępowania w leczeniu chorych z operacyjnym i przerzutowym NDRP

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

13.6 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 05 października 2022 roku.

Tabela 51. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	"carcinoma, non small cell lung"[mh] OR "non small cell lung cancer"[all]	89588
2	"NSCLC"[tw]	56161
3	#1 OR #2	92886
4	atezolizumab[all]	2496
5	"adjuvant"[all] OR "early-stage"[all] OR "resected"[all]	368288
6	#3 AND #4 AND #5	45

Tabela 52. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	('non small cell lung cancer'/dm OR 'non small cell lung cancer'/exp) AND [embase]/lim	187012
2	nsclc AND [embase]/lim	98544
3	#1 OR #2	196509
4	'atezolizumab'/exp AND [embase]/lim	11700
5	(adjuvant OR 'early stage' OR resected) AND [embase]/lim	515473
6	#3 AND #4 AND #5	370

Tabela 53. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	[mh "carcinoma, non small cell lung"] OR "non small cell lung cancer"	14629
2	NSCLC	10799
3	#1 OR #2	15417
4	atezolizumab	1202
5	adjuvant OR "early stage" OR resected	46713
6	#3 AND #4 AND #5	60

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

13.7 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

Tabela 54. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *IMpower010*.

<i>IMpower010</i> (NCT02486718, publikacje <i>Felip 2021</i> , doniesienia konferencyjne <i>Altorki 2021</i> , <i>Felip 2022</i> , <i>Felip 2021a</i>)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte badanie kliniczne III fazy bez zaślepienia		
Zaślepienie	Brak		
Skala Jadad	3/5 (R2;B0;W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	227 w 22 krajach, w tym w Polsce	Sponsor	F. Hoffmann–La Roche/Genentech
Okres obserwacji	<p>W momencie odcięcia danych (21 stycznia 2021), publikacja <i>Felip 2021</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mediana okresu obserwacji w populacji pacjentów w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM, których guzy wykazały ekspresję PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek nowotworowych wyniosła: 32,8 (IQR: 27,6; 39,0) miesięcy Mediana okresu obserwacji w populacji pacjentów w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM wyniosła: 32,2 (IQR: 27,4; 38,3) miesięcy Mediana okresu obserwacji w populacji ITT wyniosła: 32,2 (IQR: 27,5; 38,4) miesięcy 		
Oszacowanie wielkości próby (na podstawie protokołu do publikacji <i>Felip 2021</i>)	<p>Oczekiwano, że w fazie rejestracji do badania zostanie przyjętych około 1280 pacjentów. Zakładając 10% odsetek utraty pacjentów (ang. <i>dropout rate</i>) dla adjuwantowej chemioterapii cisplatyną, zakłada się włączenie około 1005 pacjentów do fazy randomizacji, w tym około 882 pacjentów w populacji ze stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM i 474 pacjentów, których guzy wykazały ekspresję PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek nowotworowych określone za pomocą testu SP263.</p> <p>Zaplanowano włączenie 1005 pacjentów do oceny pierwszorzędnego punktu końcowego DFS (ocena badacza).</p> <p>By uniknąć popełnienia błędu pierwszego rodzaju w badaniu zastosowano jednostronny test przy poziomie istotności $\alpha = 0,025$.</p> <p>Oszacowana liczba zdarzeń wymagana do wykazania skuteczności w odniesieniu do DFS opiera się na następujących założeniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> Stosunek randomizacji 1:1 Jednostronny poziom istotności $\alpha = 0,025$ w subpopulacji PD-L1 zdefiniowanej jako pacjenci, których guzy wykazały ekspresję PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek nowotworowych w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM NDRP, randomizowanej populacji w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM oraz populacji ITT <p>Dla stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM:</p> <ul style="list-style-type: none"> 89,9% mocy testu statystycznego niezbędnego do wykrycia HR równego 0,65, co odpowiada poprawie mediany DFS z 34 miesięcy do 52 miesięcy w subpopulacji PD-L1 zdefiniowanej przez SP263 TC $>1\%$ w populacji w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM 90,7% mocy testu statystycznego niezbędnego do wykrycia HR równego 0,73, co odpowiada poprawie mediany DFS z 34 miesięcy do 46,4 miesięcy we wszystkich randomizowanych populacjach w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM <p>Dla stadium IB-IIIa:</p> <ul style="list-style-type: none"> 76,4% mocy testu statystycznego niezbędnego do wykrycia HR równego 0,78, co odpowiada poprawie mediany DFS z 38 miesięcy do 48,7 w populacji ITT Odsetek utraty pacjentów (ang. <i>dropout rate</i>) z badania wynoszący 5% na 24 miesiące <p>Oszacowania liczby zdarzeń wymaganych do wykazania skuteczności w odniesieniu do OS oparto na następujących założeniach:</p>		

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

IMpower010 (NCT02486718, publikacje *Felip 2021*, doniesienia konferencyjne *Altorki 2021*, *Felip 2022*, *Felip 2021a*)

- Stosunek randomizacji 1:1
- Jednostronny poziom istotności $\alpha = 0,025$ w populacji ITT
- 77% mocy testu statystycznego niezbędnego do wykrycia HR równego 0,78, co odpowiada poprawie mediany OS z 66 miesięcy do 84,6 miesięcy w populacji ITT
- Odsetek utraty pacjentów (ang. *dropout rate*) z badania wynoszący 5% na 36 miesiące
 - Zewnętrzny, niezależny Komitet Monitorowania Danych (ang. *independent Data Monitoring Committee*, iDMC) będzie na bieżąco oceniał dane dotyczące bezpieczeństwa oraz analizy *interim* danych DFS. Wszystkie podsumowania i analizy według grup leczenia do przeglądu przez iDMC zostaną przygotowane przez zewnętrzny niezależny Ośrodek Koordynujący Dane (ang. *independent Data Coordinating Center*, iDCC). Członkowie iDMC nie będą związani ze sponsorem i będą postępować zgodnie z kartą określającą ich role i obowiązki. Wszelkie wyniki tych przeglądów bezpieczeństwa, które mają wpływ na przebieg badania, zostaną w odpowiednim czasie przekazane badaczom w celu powiadomienia IRB (z ang. *Institutional Review Boards*) oraz EC (z ang. *Ethics Committees*).
 - W badaniu zostanie przeprowadzona jedna planowana analiza *interim* dla DFS. Aby zapewnić, że badanie spełnia najwyższe standardy integralności, analiza *interim* DFS zostanie przeprowadzona przez iDCC i poddana ocenie przez iDMC. Oczekuje się, że nastąpi to około 56 miesięcy po randomizacji pierwszego pacjenta; jednak dokładny czas przeprowadzenia tej analizy będzie zależał od rzeczywistej liczby i czasu wystąpienia zdarzeń DFS.

By uniknąć popełnienia błędu pierwszego rodzaju w badaniu zastosowano analizę hierarchiczną, najpierw wykonano porównanie ATEZO vs BSC dla pierwszorzędowego punktu końcowego DFS dla wszystkich trzech analizowanych populacji. Analiza drugorzędowego punktu końcowego OS wykonywana była w populacji ITT, jeśli ocena DFS była istotna statystycznie dla wszystkich trzech analizowanych populacji.

Wielkość próby w tym badaniu określono na podstawie liczby zdarzeń wymaganych do wykazania skuteczności zarówno w odniesieniu do DFS, jak i OS.

Analizę *interim* dla DFS zaplanowano po wystąpieniu około 190 zdarzeń w populacji pacjentów w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM, których guzy wykazały ekspresję PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek nowotworowych.

Analizę końcową DFS zaplanowano po wystąpieniu około 217 zdarzeniach w populacji w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM, po około 257 zdarzeń DFS w populacji ITT lub po randomizacji ostatniego pacjenta, w zależności od tego, co nastąpi później. Założono, że nastąpi to około 47 miesięcy po randomizacji pierwszego pacjenta. Taka liczba zdarzeń odpowiada minimalnej wykrywalnej różnicy w HR wynoszącej około 0,77 w populacji pacjentów w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM i około 0,76 w populacji ITT.

**Analiza
statystyczna**

HR dla przeżycia wolnego od choroby (DFS) oszacowano za pomocą modelu regresji Coxa, włączając dwustronne przedziały ufności. Porównania leczenia były oparte na stratyfikowanym teście log-rank. Mediana przeżycia wolnego od choroby oraz 3-letnie i 5-letnie DFS zostały oszacowane za pomocą metody Kaplana-Meiera, a metoda Brookmeyera-Crowleya i wzór Greenwooda zostały wykorzystane do ustalenia przedziałów ufności. Wstępne analizy populacji w celu oceny wpływu leczenia na przeżycie wolne od choroby zostały wykonane z niestratyfikowanymi HR oszacowanymi na podstawie modelu Coxa.

Analiza skuteczności została przeprowadzana na pacjentach poddanych randomizacji w ramach jednej lub więcej populacji, w tym podgrupie pacjentów z PD-L1 w stadium II-IIIa (v.7 TNM) NDRP, wszystkich randomizowanych pacjentów w stadium II-IIIa (v.7 TNM) NDRP oraz populacji ITT, przy czym pacjenci będą pogrupowani zgodnie z leczeniem przypisanym podczas randomizacji, niezależnie od tego, czy otrzymali jakiegokolwiek przypisane leczenie w ramach badania.

Analiza bezpieczeństwa została wykonana w populacji bezpieczeństwa, zdefiniowanej jako pacjenci poddani randomizacji, którzy otrzymali leczenie.

**Punkty
końcowe**
Pierwszorzędowe punkty końcowe:
TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

IMpower010 (NCT02486718, publikacje *Felip 2021*, doniesienia konferencyjne *Altorki 2021*, *Felip 2022*, *Felip 2021a*)

- Przeżycie wolne od choroby (DFS), ocena lokalna (ocena badacza) – def. czas od randomizacji do wystąpienia któregoś z następujących czynników: pierwszego udokumentowanego nawrotu choroby pierwotnej, wystąpienia nowego NDRP lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.

Drugorzędowe punkty końcowe:

- Przeżycie całkowite (OS) – def. czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny
- Ocena bezpieczeństwa

Interwencja i komparatory

- **Chemioterapia adjuwantowa (CHT)** była podawana po przeprowadzeniu wstępnej selekcji pacjentów i uznaniu ich za kwalifikujących się do leczenia, pacjenci poddani resekcji chirurgicznej zostali zapisani do otrzymania jednej z czterech opcji chemioterapii opartej na cisplatynie. Pacjenci otrzymali do czterech cykli chemioterapii opartej na cisplatynie, chyba że wystąpiła nieakceptowalna toksyczność, nawrót choroby lub przerwanie leczenia z powodu decyzji pacjenta, przy czym każdy cykl będzie trwał 3 tygodnie (21 dni). Wyróżniono 4 schematy chemioterapii. Każdy z nich składał się z cisplatyny (CIS) 75mg/m² dożylnie plus dodatkowo jedna z czterech substancji:
 - Winorelbina w dawce 30 mg/m² dożylnie poprzez wstrzyknięcie, 1 i 8 dnia każdego 21-dniowego cyklu
 - Docetaksel w dawce 75 mg/m² dożylnie, 1 dnia każdego 21-dniowego cyklu
 - Gemcytabina w dawce 1250 mg/m² dożylnie, 1 i 8 dnia każdego 21-dniowego cyklu
 - Pemetreksed w dawce 500 mg/m² dożylnie, 1 dnia każdego 21-dniowego cyklu (wyłącznie dla pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP)
- **Atezolizumab (ATEZO)** dożylnie w dawce 1200 mg, 1 dnia każdego 21-dniowego cyklu przez maksymalnie 16 cykli lub 1 rok
- **Najlepsza opieka medyczna (BSC)** obejmowała obserwację i regularne prześwietlenia pod kątem nawrotu choroby
- Zmiana interwencji z grupy (*crossover*) najlepszej opieki medycznej (BSC) na atezolizumab (ATEZO) była zabroniona.
- **Modyfikacja dawkowania:** nie zmniejszano dawki leku podawanej pacjentom. Pacjenci mogli tymczasowo wstrzymać leczenie w ramach badania na okres do 105 dni od ostatniej dawki, jeżeli wystąpiły u nich zdarzenia niepożądane wymagające wstrzymania dawki. W przypadku konieczności przerwania podawania leku przez >105 dni od ostatniej dawki, leczenie było trwale przerywane, jednak pacjent pozostawał w obserwacji pod kątem bezpieczeństwa i skuteczności.
- **Leki zabronione w trakcie badania, chyba że zaznaczono inaczej:**
 - tradycyjne leki ziołowe, ponieważ ich stosowanie może powodować niespodziewane interakcje lek-lek, które mogą powodować lub utrudniać ocenę toksyczności
 - denosumab; pacjenci otrzymujący denosumab przed włączeniem do badania muszą być chętni i kwalifikujący się do otrzymywania bisfosfonianu zamiast niego w czasie trwania badania
 - jakakolwiek żywa, atenuowana szczepionka (np. FluMist®) w ciągu 28 dni przed randomizacją lub w dowolnym momencie podczas badania
 - stosowanie steroidów w premedykacji u pacjentów, u których tomografia komputerowa z kontrastem jest przeciwwskazana (np. pacjenci z alergią na kontrast lub z upośledzonym klirensenem nerkowym); u takich pacjentów należy wykonać obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI) klatki piersiowej, brzucha i miednicy z niekontrastową tomografią komputerową klatki piersiowej
- **Leki dozwolone:** leki przeznaczone wyłącznie do leczenia podtrzymującego (np. terapia hormonalna agonistami lub antagonistami hormonu uwalniającego gonadotropinę w przypadku raka prostaty, doustne środki antykoncepcyjne, hormonalna terapia zastępcza, profilaktyczne lub terapeutyczne leczenie przeciwzakrzepowe, paliatywna radioterapia, nieaktywne szczepienia przeciwko grypie tylko w sezonie grypy, megestrol podawany jako środek pobudzający apetyt, kortykosteroidy wziewne, mineralokortykoidy, kortykosteroidy w małych dawkach dla pacjentów z niedociśnieniem ortostatycznym lub niewydolnością kory nadnerczy)

Populacja

Kryteria włączenia (pacjenci, których guzy wykazały mutację <i>EGFR</i> lub <i>ALK</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kryteria włączenia do fazy rekrutacyjnej (celem otrzymania chemioterapii opartej na cisplatynie): ▪ Ekspresja PD-L1 guza TC3 lub IC3, określona za pomocą IHC przez centralne laboratorium na wyciętej tkance guza uzyskanej wcześniej podczas skryningu
--	--

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

IMpower010 (NCT02486718, publikacje *Felip 2021*, doniesienia konferencyjne *Altorki 2021*, *Felip 2022*, *Felip 2021a*)

- mogli zostać włączeni do badania)
- Reprezentatywna próbka guza utrwalonego w formalinie i zatopionego w parafinie (FFPE, z ang. *Formalin-Fixed Paraffin-Embedded*) w bloku parafinowym lub minimum 15 niebarwionych, świeżo wyciętych, seryjnych sekcji z próbki wyciętego guza FFPE jest wymagane do udziału w tym badaniu. Do próbki musi być dołączony raport patologiczny
 - Pisemna zgoda na udział w badaniu
 - Wiek ≥ 18 lat
 - Stopień sprawności ECOG: 0-1
 - Rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne stadium IB (guzy ≥ 4 cm)-IIIA (T2-3 N0, T1-3 N1, T1-3 N2) NDRP
 - Pacjenci muszą mieć wykonaną całkowitą resekcję NDRP w okresie 6-12 tygodni (≥ 42 dni i ≤ 84 dni) przed włączeniem do badania, a wszelkie zdarzenia niepożądane związane z operacją muszą ustąpić. Akceptowalne rodzaje resekcji to: lobektomia, rękawowa lobektomia, bilobektomia lub pneumonektomia. Nie dopuszcza się resekcji poprzez segmentektomię lub resekcję klinową
 - Wymagane jest całkowite wycięcie węzłów chłonnych śródpiersia (MLND, z ang. *mediastinal lymph node dissection*). Jeśli mediastinoskopia nie została wykonana przed operacją, wymagane jest co najmniej systematyczne pobieranie próbek węzłów chłonnych śródpiersia. Systematyczne pobieranie próbek jest definiowane jako usunięcie co najmniej jednego reprezentatywnego węzła chłonnego na określonych poziomach. MLND wymaga resekcji wszystkich węzłów chłonnych na tych samych poziomach. W przypadku torakotomii prawej pobieranie próbek lub MLND jest wymagane na poziomie 4 i 7, a w przypadku torakotomii lewej na poziomie 5 i/lub 6 i 7. Jeżeli w raporcie operacyjnym lub w oddzielnie złożonym uzupełnieniu przez chirurga jest wyraźnie udokumentowane zbadanie wymaganych obszarów węzłów chłonnych, pacjent zostanie uznany za kwalifikującego się, jeżeli w tych obszarach nie zostaną znalezione żadne węzły chłonne
 - Kwalifikacja do otrzymania schematu chemioterapii opartego na cisplatinie
 - Prawidłowa czynność szpiku kostnego:
 - bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) $\geq 1500/\text{mm}^3$ lub $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$
 - liczba płytek krwi $\geq 100000/\text{mm}^3$ lub $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$
 - Czas protrombinowy/INR $\leq 1,5$ lub, jeśli pacjent otrzymuje antykoagulanty, czas protrombinowy/INR $< 3,0$
 - PTT \leq GGN lub, jeśli pacjent otrzymuje antykoagulanty, PTT $< 1,5 \times$ GGN
 - Prawidłowa czynność wątroby:
 - stężenie bilirubiny $\leq 1,5$ mg/dl
 - aktywność ALT, AST $< 5 \times$ GGN
 - Prawidłowa czynność nerek:
 - CrCL > 60 ml/min
 - W przypadku pacjentek w wieku rozrodczym i pacjentów płci męskiej z partnerkami w wieku rozrodczym, zgoda (pacjentki i/lub partnera) na stosowanie wysoce skutecznych metod antykoncepcji (tj. takiej, która skutkuje niskim wskaźnikiem niepowodzeń [$<1\%$ rocznie] przy konsekwentnym i prawidłowym stosowaniu) i kontynuowanie jej stosowania przez 90 dni po przyjęciu ostatniej dawki. Do takich metod należą: skojarzona (zawierająca estrogen i progesteron) antykoncepcja hormonalna, antykoncepcja hormonalna związana tylko z progesteronem, związana z hamowaniem owulacji wraz z inną dodatkową metodą barierową zawsze zawierającą środek plemnikobójczy, urządzenie wewnątrzmaciczne (IUD): wewnątrzmaciczny system uwalniający hormony (IUS), obustronna okluzja kanalików, partner poddany wazektomii (przy założeniu, że jest to jedyny partner w całym okresie trwania badania) oraz abstynencja seksualna
 - Antykoncepcję doustną należy zawsze łączyć z dodatkową metodą antykoncepcyjną ze względu na potencjalną interakcję z badanym lekiem. Te same zasady dotyczą pacjentów

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

IMpower010 (NCT02486718, publikacje *Felip 2021*, doniesienia konferencyjne *Altorki 2021*, *Felip 2022*, *Felip 2021a*)

płci męskiej biorących udział w tym badaniu klinicznym, jeśli mają partnerkę w wieku rozrodczym. Pacjenci płci męskiej powinni zawsze stosować prezerwatywę i nie powinni oddawać nasienia w trakcie tego badania oraz przez co najmniej 90 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku

- Kobiety, które nie są w okresie pomenopauzalnym (brak regularnych miesiączek ≥ 12 kolejnych miesięcy) lub chirurgicznie sterylne, muszą mieć ujemny wynik testu ciążowego w surowicy w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem chemioterapii opartej na cisplatinie
- **Kryteria włączenia do fazy randomizowanej:**
- Prawidłowa czynność szpiku kostnego:
 - bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) $\geq 1500/\text{mm}^3$ lub $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$
 - liczba limfocytów $\geq 500/\text{mm}^3$
 - liczba płytek krwi $\geq 100000/\text{mm}^3$ lub $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$
 - stężenie hemoglobiny $\geq 9,0 \text{ g/dl}$

Pacjentom można wykonać transfuzję krwi, aby spełnić to kryterium

- INR i aPTT $\leq 1,5 \times \text{GGN}$
- Dotyczy to wyłącznie pacjentów, którzy nie otrzymują antykoagulantów; pacjenci otrzymujący antykoagulanty powinni przyjmować stałą dawkę

- Prawidłowa czynność wątroby:
 - aktywność ALT, AST $\leq 2,5 \times \text{GGN}$
 - stężenie bilirubiny w surowicy krwi $\leq 1,5 \times \text{GGN}$
- Pacjenci ze znaną chorobą Gilberta, u których stężenie bilirubiny w surowicy wynosi $\leq 3 \times \text{GGN}$, mogą zostać włączeni do badania.
- Prawidłowa czynność nerek:
 - CrCL $\geq 30 \text{ ml/min}$

- Kobiety, które nie są w okresie pomenopauzalnym (brak regularnych miesiączek ≥ 12 kolejnych miesięcy) lub chirurgicznie sterylne muszą mieć ujemny wynik testu ciążowego w surowicy w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem badania

Kryteria
wykluczenia

- **Kryteria wykluczenia z fazy rekrutacyjnej:**
- Kobiety w ciąży; kobiety karmiące piersią
- Wcześniejsze leczenie chemioterapią systemową w dowolnym momencie
- dozwolony metotreksat w małych dawkach w stanach niezłośliwych, przy czym ostatnia dawka powinna być podana co najmniej 14 dni przed datą włączenia do badania. Inne niskodawkowe chemioterapeutyki stosowane w stanach niezłośliwych będą brane pod uwagę po omówieniu i zatwierdzeniu przez Monitora Medycznego
 - Hormonalna terapia nowotworowa lub radioterapia jako wcześniejsze leczenie nowotworu w ciągu 5 lat przed rekrutacją
- dopuszczalna jest wcześniejsza operacja, terapia biologiczna, hormonalna lub radioterapia z powodu nowotworu złośliwego w ciągu 5 lat przed włączeniem do badania, który obecnie uważany jest za wyleczony
- dozwolone jest bieżące stosowanie hormonalnej terapii zastępczej lub doustnych środków antykoncepcyjnych
 - Leczenie jakimkolwiek innym badanym preparatem lub udział w innym badaniu klinicznym oceniającym aktywne leczenie w ciągu 28 dni przed włączeniem do badania
 - Pacjenci z upośledzeniem słuchu
 - Znana nadwrażliwość na jakikolwiek składnik schematu chemioterapii, do którego pacjent zostanie przypisany, lub na mannitol

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

IMpower010 (NCT02486718, publikacje *Felip 2021*, doniesienia konferencyjne *Altorki 2021*, *Felip 2022*, *Felip 2021a*)

- Wcześniejsze leczenie przeciwciałem anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-CD137 lub antycytotoksyicznym antygenem 4 związanym z limfocytami T (w tym ipilimumabem lub innym przeciwciałem lub lekiem specyficznie ukierunkowanym na kostymulację komórek T lub szlaki punktów kontrolnych)
- Śródmiąższowa choroba płuc lub zapalenie płuc (*pneumonitis*) w wywiadzie
- Nowotwory złośliwe inne niż NDRP w ciągu 5 lat przed randomizacją, z wyjątkiem tych z niewielkim ryzykiem przerzutów lub zgonu (np. oczekiwane 5-letnie OS > 90%) leczonych z intencją wyleczenia (np. odpowiednio leczony rak *in situ* szyjki macicy, rak podstawonokórkowy lub płaskonabłonkowy skóry, zlokalizowany rak prostaty leczony chirurgicznie z zamiarem wyleczenia, rak przewodowy *in situ* leczony chirurgicznie z zamiarem wyleczenia)
- Ciężkie reakcje alergiczne, anafilaktyczne lub inne reakcje nadwrażliwości na chimeryczne lub humanizowane przeciwciała lub białka fuzyjne
- Znana nadwrażliwość na biofarmaceutyki produkowane w komórkach jajnika chomika chińskiego lub jakiegokolwiek składnik leku
- Choroba autoimmunologiczna w wywiadzie, w tym między innymi miażdżycy, zapalenie mięśni, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, choroba zapalna jelit (IBD), zakrzepica naczyń związana z zespołem antyfosfolipidowym, ziarniniakowatością Wegenera, zespołem Sjögrena, zespołem Guillaina-Barrégo, stwardnieniem rozsianym, zapaleniem naczyń lub kłębuszkowym zapaleniem nerek
- do badania mogą kwalifikować się pacjenci z niedoczynnością tarczycy o podłożu autoimmunologicznym w wywiadzie, przyjmujący stałą dawkę hormonu zastępczego tarczycy
- do badania kwalifikują się pacjenci z kontrolowaną cukrzycą typu I przyjmujący stałą dawkę insuliny
 - Dodatni wynik testu na obecność wirusa HIV
 - Pacjenci z aktywnym zapaleniem wątroby typu B (przewlekłym lub ostrym; definiowanym jako dodatni wynik badania antygeny powierzchniowego zapalenia wątroby typu B [HBsAg] podczas skryningu) lub zapaleniem wątroby typu C
- do badania kwalifikują się pacjenci z przebyłym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) lub ustąpieniem zakażenia HBV (zdefiniowanym jako obecność przeciwciał przeciwko rdzeniowi zapalenia wątroby typu B i brak HBsAg). U tych pacjentów przed randomizacją należy użyć HBV DNA
- pacjenci z pozytywnym wynikiem na obecność przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C (HCV) kwalifikują się tylko wtedy, gdy w PCR nie wykrywa się HCV RNA
 - Aktywna gruźlica
 - Istotna choroba sercowo-naczyniowa, np. choroba serca wg *New York Heart Association* (klasa II lub większa), zawał serca w ciągu ostatnich 3 miesięcy, niestabilne zaburzenia rytmu serca lub niestabilna dławica piersiowa
- pacjenci ze znaną chorobą wieńcową, zastoinową niewydolnością serca niespełniającą powyższych kryteriów lub frakcją wyrzutową lewej komory < 50% muszą stosować stabilny schemat leczenia, optymalny w opinii lekarza prowadzącego, w razie potrzeby w konsultacji z kardiologiem
 - Idiopatyczne włóknienie płuc w wywiadzie, organizujące się zapalenie płuc (*organizing pneumonia*) (np. idiopatyczne zarostowe zapalenie oskrzelików), polekowe zapalenie płuc (*drug-induced pneumonitis*), idiopatyczne zapalenie płuc (*idiopathic pneumonitis*) lub dowody na aktywne zapalenie płuc (*active pneumonitis*) w badaniu tomografii komputerowej klatki piersiowej
 - Allogeniczny przeszczep szpiku kostnego lub przeszczep narządów w przeszłości
 - Wszelkie inne choroby, zaburzenia metaboliczne, wyniki badania fizycznego lub wyniki badań laboratoryjnych, które nasuwają uzasadnione podejrzenie choroby lub stanu będącego

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

IMpower010 (NCT02486718, publikacje *Felip 2021*, doniesienia konferencyjne *Altorki 2021*, *Felip 2022*, *Felip 2021a*)

przeciwwskazaniem do stosowania badanego leku lub który może wpłynąć na interpretację wyników lub sprawić, że pacjent będzie narażony na wysokie ryzyko powikłań leczenia

Szczególne wykluczenia dotyczące leczenia pemetreksedem:

- Pacjenci z nowotworem o histologii płaskokomórkowej
- Pacjenci otrzymujący jednocześnie niesteroidowe leki przeciwzapalne, którzy nie są w stanie przerwać takiego leczenia

Kryteria wykluczenia z fazy randomizowanej:

- Oznaki lub objawy infekcji w ciągu 14 dni przed randomizacją (ciężka infekcja w ciągu 28 dni przed randomizacją), w tym między innymi hospitalizacja z powodu powikłań infekcji, bakteriemii lub ciężkiego zapalenia płuc (*pneumonia*)
 - Otrzymanie doustnych lub dożylnych antybiotyków leczniczych w ciągu 14 dni przed randomizacją
- o do badania kwalifikują się pacjenci otrzymujący profilaktycznie antybiotyki (np. w celu zapobiegania zakażeniu dróg moczowych lub w celu zapobiegania zaostrzeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc)
- Duży zabieg chirurgiczny w ciągu 28 dni przed randomizacją lub prawdopodobieństwo konieczności wykonania dużego zabiegu chirurgicznego w trakcie trwania badania
 - Podanie żywej, atenuowanej szczepionki w ciągu 28 dni przed randomizacją lub prawdopodobieństwo, że taka żywa, atenuowana szczepionka będzie wymagana podczas badania
- o szczepienie przeciwko grypie należy podawać wyłącznie w sezonie grypowym (przykład: od około października do marca na półkuli północnej). Pacjenci nie mogą otrzymywać żywej, atenuowanej szczepionki przeciwko grypie (np. FluMist®) w ciągu 28 dni przed randomizacją lub w dowolnym momencie badania
- Leczenie systemowymi lekami immunostymulującymi (w tym m.in. interferonami lub interleukiną-2) w ciągu 6 tygodni lub pięciu okresów półtrwania leku (w zależności od tego, który z nich jest krótszy) przed randomizacją
- o leczenie ogólnoustrojowymi lekami immunosupresyjnymi (w tym m.in. kortykosteroidami, cyklofosfamidem, azatiopryną, metotreksatem, talidomidem i leki przeciw czynnikowi martwicy nowotworów) w ciągu 14 dni przed randomizacją
- o pacjenci, którzy otrzymali ostre, niskodawkowe, ogólnoustrojowe leki immunosupresyjne (np. leki immunosupresyjne (np. pojedyncza dawka kortykosteroidu systemowego w przypadku nudności) mogą być poddani randomizacji w badaniu po omówieniu i zatwierdzeniu przez Monitora Medycznego
- o stosowanie wziewnych kortykosteroidów w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc, mineralokortykoidów (np. fludrokortyzonu), u pacjentów z niedociśnieniem ortostatycznym lub kortykosteroidów uzupełniających w małej dawce w przypadku niewydolności kory nadnerczy jest dozwolone
- Niekontrolowana lub objawowa hiperkalcemia (> 1,5 mmol/l wapnia zjonizowanego lub wapnia > mg/dl lub skorygowanego wapnia w surowicy > GGN)
 - W przypadku pacjentów, którzy otrzymują denosumab przed randomizacją, brak chęci lub niekwalifikowalność do otrzymywania bisfosfonianu zamiast niego podczas trwania badania

Charakterystyka populacji	Grupa	Wiek, mediana (IQR) [lata]	Liczba mężczyzn	Status ECOG, n (%)	Zaawansowanie choroby, n (%)
PD-L1 TC ≥1% stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM	ATEZO, N=248	61 (56; 67)	171 (69%)	0: 140 (56%) 1: 107 (43%)	IIA: 85 (34%) IIB: 46 (19%) IIIA: 117 (47%)
	BSC, N=228	62 (56; 68)	147 (64%)	0: 125 (55%) 1: 102 (45%)	IIA: 76 (33%) IIB: 37 (16%) IIIA: 115 (50%)

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi ≥50% na komórkach guza

IMpower010 (NCT02486718, publikacje *Felip 2021*, doniesienia konferencyjne *Altorki 2021*, *Felip 2022*, *Felip 2021a*)

Wszystkie stadia II-III A wg klasyfikacji v.7 TNM	ATEZO, N=442	62 (56; 67)	295 (67%)	0: 239 (54%) 1: 201 (45%)	IIA: 147 (33%) IIB: 90 (20%) IIIA: 205 (46%)
	BSC, N=440	62 (55; 68)	294 (67%)	0: 252 (57%) 1: 187 (43%)	IIA: 148 (34%) IIB: 84 (19%) IIIA: 208 (47%)
ITT (IB-III A)	ATEZO, N=507	62 (57; 67)	337 (66%)	0: 273 (54%) 1: 232 (46%)	IB: 65 (13%) IIA: 147 (29%) IIB: 90 (18%) IIIA: 205 (40%)
	BSC, N=498	62 (56; 68)	335 (67%)	0: 283 (57%) 1: 214 (43%)	IB: 58 (12%) IIA: 148 (30%) IIB: 84 (17%) IIIA: 208 (42%)

Wyjściowe różnice
między grupami

Wyjściowa charakterystyka pacjentów była dobrze zrównoważona pomiędzy grupami.

Przeptyw chorych	Skryning	Rando- miza- cja (ITT)	Otrzy- ma- nie lec- zenia (pop. bezpie- czeństwa)	Przedwczesne zakończenie leczenia				Ukończenie leczenia (odcięcie danych 21.01.2021)	Analiza skutecz- ności w populacji II-III A	Analiza skutecz- ności w populacji II-III A, PD-L1 ≥1% TC
				Ogółem	Nawrót choroby	AEs	Wycofanie zgody			
ATEZO		507 (100%)	495 (97,6%)	172 (33,9%)	55 (10,8%)	92 (18,1%)	22 (4,3%)	323 (63,7%)	442 (87,2%)	248 (48,9%)
BSC	1600	498 (100%)	495 (99,4%)	122 (24,5%)	90 (18,1%)	5 (1,0%)	18 (3,6%)	373 (74,9%)	440 (88,4%)	228 (45,8%)
Ogółem		1005 (100%)	990 (98,5%)	294 (29,3%)	145 (14,4%)	97 (9,7%)	40 (4,0%)	696 (69,3%)	882 (87,8%)	476 (47,4%)

Wyniki**Analiza skuteczności**

Punkt końcowy, populacja	Źródło	ATEZO	BSC	HR (95% CI)
DFS				
DFS w populacji II-III A*, któ- rych guzy wykazały ekspresję PD-L1 na ≥1% komórek nowo- tworowych [mies.]	Mediana (95% CI)	NO (36,1; NO)	35,3 (29,0; NO)	0,66 (0,50; 0,88), p = 0,0039
	n/N (%)	88/248 (35%)	105/228 (46%)	
DFS w populacji pacjentów II- III A* [mies.]	Mediana (95% CI)	42,3 (36,0; NO)	35,3 (30,4; 46,4)	0,79 (0,64; 0,96), p = 0,020
	n/N (%)	173/442 (39%)	198/440 (45%)	
DFS w populacji ITT [mies.]	Mediana (95% CI)	NO (36,1; NO)	37,2 (31,6; NO)	0,81 (0,67; 0,99), p = 0,040
	n/N (%)	187/507 (37%)	212/498 (43%)	
Pacjenci w stadium II-III A*, których guzy wykazały	2-letnie DFS	74,6%	61,0%	

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi ≥50% na komórkach guza

IMpower010 (NCT02486718, publikacje *Felip 2021*, doniesienia konferencyjne *Altorki 2021*, *Felip 2022*, *Felip 2021a*)ekspresję PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek nowotworowych

Populacji pacjentów II-IIIa*	2-letnie DFS	<i>Felip 2021</i>	70,2%	61,6%	
Populacja ITT	2-letnie DFS	<i>Felip 2021</i>	71,4%	63,6%	
Pacjenci w stadium II-IIIa, których guzy wykazały ekspresję PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek nowotworowych	3-letnie DFS	<i>Felip 2021</i>	60,0%	48,2%	
Pacjenci w stadium II-IIIa*	3-letnie DFS	<i>Felip 2021</i>	55,7%	49,4%	
Populacja ITT	3-letnie DFS	<i>Felip 2021</i>	57,9%	52,6%	
Pacjenci w stadium II-IIIa*, których guzy wykazały ekspresję PD-L1 na $\geq 50\%$ komórek nowotworowych	Mediana (95% CI)		NO (42,3; NO)	35,7 (29,7; NO)	0,43 (0,27; 0,68), IS
	n/N (%)	<i>Felip 2021</i>	115/229	114/229	
Pacjenci w stadium II-IIIa*, których guzy wykazały ekspresję PD-L1 na 1%-49% komórek nowotworowych	Mediana (95% CI)		32,8 (29,4; NO)	31,4 (24,0; NO)	0,87 (0,60; 1,26), NS
	n/N (%)	<i>Felip 2021</i>	133/247	114/247	
Pacjenci w stadium II-IIIa*, których guzy wykazały ekspresję PD-L1 na $< 1\%$ komórek nowotworowych	Mediana (95% CI)		36,1 (30,2; NO)	37,0 (28,6; NO)	0,97 (0,72; 1,31), NS
	n/N (%)	<i>Felip 2021</i>	181/383	202/383	
Pacjenci w stadium II-IIIa*, których guzy wykazały ekspresję PD-L1 na $> 1\%$ komórek nowotworowych	Mediana (95% CI)		NO (36,1; NO)	35,3 (29,0; NO)	0,66 (0,49; 0,87), IS
	n/N (%)	<i>Felip 2021</i>	248/476	228/476	
OS					
OS w populacji ITT (zdarzenia zgonów)		<i>Felip 2021</i>	97 (19%)	90 (18%)	1,07 (0,80; 1,42), NS
OS w populacji pacjentów w stadium II-IIIa*		<i>Felip 2021</i>			0,99 (0,73; 1,33), NS
OS w populacji pacjentów w stadium II-IIIa*, których guzy wykazały ekspresję PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek nowotworowych		<i>Felip 2021</i>			0,77 (0,51; 1,17), NS

* wg klasyfikacji v.7 TNM.

Analiza bezpieczeństwa

AEs	ATEZO, N = 495		BSC, N = 495	
	Ogółem	3-4 st.	Ogółem	3-4 st.
Jakiegokolwiek AEs	459 (93%)	108 (22%)	350 (71%)	57 (12%)
AEs 3-4 stopnia	0	108 (22%)	0	57 (12%)
Ciężkie (<i>serious</i>) AEs	87 (18%)	0	42 (8%)	0

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

IMpower010 (NCT02486718, publikacje *Felip 2021*, doniesienia konferencyjne *Altorki 2021*, *Felip 2022*, *Felip 2021a*)

Zgon z powodu AEs (AEs 5 stopnia)	8 (2%)	0	3 (1%)	0
Czasowe wstrzymanie leczenia z powodu AEs	142 (29%)	0	bd.	0
Zakończenie leczenia z powodu AEs	90 (18%)	0	bd.	0
Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (dane z suplementu do publikacji <i>Felip 2021</i>)				
AEs	ATEZO, N = 495		BSC, N = 495	
	Ogółem	3-4 st.	Ogółem	3-4 st.
Jakiegokolwiek AEs o podłożu immunologicznym	256 (52%)	39 (8%)	47 (9%)	3 (1%)
Wymagane stosowanie kortykosteroidów systemowych	60 (12%)	0	4 (1%)	0
Zakończenie leczenia z powodu AEs	52 (11%)	0	0	0
Wysypka	91 (18%)	7 (1%)	11 (2%)	0
Zapalenie wątroby (ogółem)	86 (17%)	20 (4%)	22 (4%)	1 (<1%)
Zapalenie wątroby (nieprawidłowości laboratoryjne)	81 (16%)	16 (3%)	21 (4%)	1 (<1%)
Zapalenie wątroby (diagnoza)	7 (1%)	4 (<1%)	1 (<1%)	0
Niedoczynność tarczycy	86 (17%)	0	3 (<1%)	0
Nadczynność tarczycy	32 (7%)	2 (<1%)	4 (<1%)	0
Zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>)	19 (4%)	4 (<1%)	3 (<1%)	0
Reakcja związana z podaniem leku	7 (1%)	1 (<1%)	0	0
Niewydolność nadnerczy	6 (1%)	2 (<1%)	0	0
Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	4 (<1%)	3 (<1%)	0	0
Zapalenie jelita grubego	4 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0
Cukrzyca	4 (<1%)	0	1 (<1%)	0
Zapalenie mięśni (zapalenie mięśni i rhabdomyoliza)	4 (<1%)	0	1 (<1%)	0
Zapalenie trzustki	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
Zapalenie mózgu	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0
Ciężkie skórne działania niepożądane	2 (<1%)	0	0	0
Autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna	2 (<1%)	0	0	0
Zapalenie mięśnia sercowego	2 (<1%)	0	0	0
Zapalenie opon mózgowych	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0
Zespół Guillaina-Barrégo	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
AEs związane z zapaleniem oczu	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)
Zapalenie przełyku	1 (<1%)	0	0	0
Zapalenie nerek	1 (<1%)	0	0	0
Zapalenie naczyń krwionośnych	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

IMpower010 (NCT02486718, publikacje *Felip 2021*, doniesienia konferencyjne *Altorki 2021*, *Felip 2022*, *Felip 2021a*)Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym wymagające leczenia kortykosteroidami systemowymi (dane z suplementu do publikacji *Felip 2021*)

AEs	ATEZO, N = 495		BSC, N = 495	
	Ogółem	3-4 st.	Ogółem	3-4 st.
Jakiegokolwiek AEs o podłożu immunologicznym	60 (12%)	22 (4%)	4 (<1%)	0
Zwiększenie aktywności ALT	9 (2%)	6 (1%)	0	0
Zwiększenie aktywności AST	8 (2%)	6 (1%)	0	0
Wysypka	8 (2%)	3 (<1%)	1 (<1%)	0
Zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>)	8 (2%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0
Niewydolność nadnerczy	5 (1%)	1 (<1%)	0	0
Nadczynność tarczycy	4 (<1%)	1 (<1%)	0	0
Zapalenie jelita grubego	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0
Śródmiąższowa choroba płuc	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0
Zmniejszenie stężenia TSH we krwi	3 (<1%)	0	0	0
Uszkodzenie wątroby wywołane lekami	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0
Rumień	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
Wysypka plamista	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0
Zapalenie opon mózgowych	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0
Niedoczynność tarczycy	2 (<1%)	0	0	0
Zapalenie pęcherzyków płucnych	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
Polineuropatia demielinizacyjna	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
Zapalenie mózgu	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
Autoimmunologiczne zapalenie mózgu	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
Nieprawidłowa czynność wątroby	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
Wtórna niewydolność kory nadnerczy	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
Autoimmunologiczne zapalenie nerek	1 (<1%)	0	0	0
Alergiczne zapalenie skóry	1 (<1%)	0	0	0
Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy	1 (<1%)	0	0	0
Zmniejszenie stężenia kortykotropiny we krwi	1 (<1%)	0	0	0
Zwiększenie stężenia TSH we krwi	1 (<1%)	0	0	0
Trądzikowe zapalenie skóry	1 (<1%)	0	0	0
Złuszczające zapalenie skóry	1 (<1%)	0	0	0
Wysypka polekowa	1 (<1%)	0	0	0
Egzema	1 (<1%)	0	0	0

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

IMpower010 (NCT02486718, publikacje *Felip 2021*, doniesienia konferencyjne *Altorki 2021*, *Felip 2022*, *Felip 2021a*)

Obniżenie wolnej tyroksyny	1 (<1%)	0	0	0
Zapalenie wątroby	1 (<1%)	0	0	0
Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	1 (<1%)	0	0	0
Zapalenie przełyku	1 (<1%)	0	0	0
Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym	1 (<1%)	0	0	0
Zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym	1 (<1%)	0	0	0
Podwyższone wyniki testów czynnościowych wątroby	1 (<1%)	0	0	0
Nacieki w płucach	1 (<1%)	0	0	0
Zapalenie mięśnia sercowego	1 (<1%)	0	0	0
Wysypka rumieniowa	1 (<1%)	0	0	0
Złuszczenie się skóry	1 (<1%)	0	0	0
Owrzodzenie skóry	1 (<1%)	0	0	0
Zwiększenie aktywności transaminaz	1 (<1%)	0	0	0
Zapalenie tarczycy	1 (<1%)	0	0	0

Najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane

AEs	ATEZO, N = 495			BSC, N = 495		
	Ogółem	3-4 st.	5 st.	Ogółem	3-4 st.	5 st.
Jakiegokolwiek AEs	459 (93%)	108 (22%)	8 (2%)	350 (71%)	57 (12%)	3 (1%)
Kaszel	66 (13%)	0	0	46 (9%)	0	0
Gorączka	65 (13%)	4 (1%)	0	11 (2%)	1 (<1%)	0
Niedoczynność tarczycy	55 (11%)	0	0	3 (1%)	0	0
Zwiększenie aktywności ALT	53 (11%)	8 (2%)	0	16 (3%)	1 (<1%)	0
Zwiększenie aktywności AST	53 (11%)	7 (1%)	0	16 (3%)	0	0
Ból stawów	52 (11%)	2 (<1%)	0	26 (5%)	0	0
Świąd	51 (10%)	0	0	3 (1%)	0	0
Zapalenie jamy nosowej i gardła	33 (7%)	0	0	50 (10%)	0	0

Uwagi

- Randomizacja do grup w stosunku 1:1 za pomocą interaktywnego systemu internetowego (*interactive voice-web response system*), randomizacja blokowa, bloki permutacyjne, wielkość bloku 4 (ang. *permuted-block method*); stratyfikacja względem: płci (kobieta vs mężczyzna), histologii guza (płaskonabłonkowy vs niepłaskonabłonkowy), stopnia zaawansowania choroby (stadium IB vs stadium II vs stadium IIIA) oraz statusu ekspresji PD-L1 (2/3 komórki nowotworowe i jakiegokolwiek komórki odpornościowe naciekające guz vs 0/1 komórki nowotworowe i 2/3 komórki odpornościowe naciekające guz vs 0/1 komórki nowotworowe i 0/1 komórki odpornościowe naciekające guz potwierdzone za pomocą testu immunohistochemicznego SP142)
- Zaślepienie: brak, badanie otwarte – pacjenci i badacze byli świadomi stosowanej interwencji

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

IMpower010 (NCT02486718, publikacje *Felip 2021*, doniesienia konferencyjne *Altorki 2021*, *Felip 2022*, *Felip 2021a*)

- Przeżycie całkowite nie było formalnie badane zgodnie z hierarchią statystyczną, ponieważ nie została osiągnięta istotność statystyczna w populacji ITT dla przeżycia wolnego od choroby (DFS), a dane dotyczące przeżycia całkowitego były niedojrzałe – w momencie odcięcia danych w populacji ITT wystąpiło tylko 187 (19%) z 1005 zdarzeń zgonu: 97 (19%) w grupie atezolizumabu i 90 (18%) w grupie najlepszej opieki medycznej.
- Protokół badania IMpower010 został zmieniony w ten sposób, że pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności oceniano za pomocą testu SP263 w populacji pacjentów z guzami wykazującymi ekspresję PD-L1 na 1% lub więcej komórek nowotworowych. Autorzy zaznaczyli, że wynikało to z pojawiających się danych dotyczących biomarkerów i rozwijającego się środowiska badań diagnostycznych PD-L1.
- W głównej publikacji *Felip 2021* oraz w suplemencie do tej publikacji przedstawiono wyniki zaplanowanej analizy wstępnej (*interim*), data odcięcia danych: 21.01.2021; w doniesieniu konferencyjnym *Altorki 2021* podano informacje dotyczące charakterystyki pacjentów oraz zakresu odbytych terapii przed zastosowaniem atezolizumabu w leczeniu adjuwantowym. Abstrakt konferencyjny *Felip 2022* zawiera dane obserwacji DFS w populacji pacjentów w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM, których guzy wykazały ekspresję PD-L1 na 50% lub więcej komórek nowotworowych zaś w *Felip 2021a* przedstawiono informacje o miejscach nawrotu choroby i terapii po wystąpieniu nawrotu choroby.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

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
[OCENA]	ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu
[PRZEGLĄD]	przegląd systematyczny, opis wyszukiwania badań pierwotnych, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opracowanie badań wykluczonych z analizy, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
[PRZEGLĄD]	przegląd systematyczny, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opis badania RCT (IMpower010), charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania IMpower010, opis badań wtórnych, badania w toku, dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL, EMA, FDA, URPL, opis skrótowych wyników, dyskusja, ograniczenia, wnioski,
[KONSULTACJE]	bieżące konsultacje statystyczne

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	20
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.....	20
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.....	20
Tabela 4. Kryteria PICOS.....	21
Tabela 5. Charakterystyka metodyki badania <i>IMpower010</i> ; ATEZO vs BSC.....	30
Tabela 6. Opis randomizacji, zaślepienia i przepływu pacjentów w badaniu <i>IMpower010</i>	32
Tabela 7. Przepływ pacjentów w badaniu <i>IMpower010</i>	33
Tabela 8. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniu <i>IMpower010</i> według narzędzia RoB2.....	35
Tabela 9. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania <i>IMpower010</i>	39
Tabela 10. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób podlegających rekrutacji do badania <i>IMpower010</i> (<i>Felip 2021, Felip 2022</i>).....	46
Tabela 11. [REDAKTOWANE].....	51
Tabela 12. Podsumowanie zastosowanych cykli chemioterapii uzupełniającej po resekcji guza; ATEZO vs BSC; badanie <i>IMpower010</i> (<i>Felip 2021</i>).....	53
Tabela 13. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji w badaniu <i>IMpower010</i>	54
Tabela 14. Definicje punktów końcowych w badaniu <i>IMpower010</i>	57
Tabela 15. Przeżycie całkowite; ATEZO vs BSC; badanie <i>IMpower010</i> (<i>Felip 2021, Wakelee 2022</i>).....	58
Tabela 16. Przeżycie całkowite w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowego statusu genów <i>EGFR/ALK</i> i ekspresji PD-L1; ATEZO vs BSC; badanie <i>IMpower010</i> (<i>Wakelee 2022</i>).....	60
Tabela 17. 3- i 5-letnie przeżycie całkowite; ATEZO vs BSC; badanie <i>IMpower010</i> (<i>Wakelee 2022</i>).....	62
Tabela 18. Analiza przeżycia całkowitego w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowej charakterystyki u pacjentów w stadium II-IIIa, których guzy wykazały ekspresję PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek nowotworowych; ATEZO vs BSC; badanie <i>IMpower010</i> (<i>Wakelee 2022</i>).....	63
Tabela 19. Przeżycie wolne od choroby w ocenie lokalnej; ATEZO vs BSC; badanie <i>IMpower010</i> (<i>Felip 2021</i>).....	67
Tabela 20. Przeżycie wolne od choroby od choroby w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowego statusu mutacji/rearanzacji <i>EGFR/ALK</i> i ekspresji PD-L1; ATEZO vs BSC; badanie <i>IMpower010</i> (<i>Felip 2021a</i>).....	69
Tabela 21. 2 i 3-letnie przeżycie wolne od nawrotu choroby; ATEZO vs BSC; badanie <i>IMpower010</i> (<i>Felip 2021</i>).....	71
Tabela 22. Analiza przeżycia wolnego od choroby w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowej charakterystyki u pacjentów w stadium II-IIIa, których guzy wykazały ekspresję PD-L1 na $\geq 50\%$ komórek	

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

nowotworowych, z wykluczeniem mutacji/rearanżacji w genach <i>EGFR/ALK</i> [populacja docelowa raportu]; ATEZO vs BSC; badanie <i>IMpower010 (Felip 2022)</i>	72
Tabela 23. Analiza przeżycia wolnego od nawrotu choroby w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowej charakterystyki u pacjentów w stadium II-IIIa, których guzy wykazały ekspresję PD-L1 na $\geq 50\%$ komórek nowotworowych; ATEZO vs BSC; badanie <i>IMpower010 (Felip 2022)</i>	75
Tabela 24. Analiza przeżycia wolnego od choroby w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowej charakterystyki u pacjentów w stadium II-IIIa, których guzy wykazały ekspresję PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek nowotworowych; ATEZO vs BSC; badanie <i>IMpower010 (Felip 2021)</i>	78
Tabela 25. Analiza przeżycia wolnego od choroby w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowej charakterystyki u pacjentów w stadium II-IIIa; ATEZO vs BSC; badanie <i>IMpower010 (Felip 2021)</i>	82
Tabela 26. Analiza przeżycia wolnego od choroby w podgrupach wyróżnionych na podstawie charakterystyki pacjentów według rodzaju i zakresu terapii przed zastosowaniem atezolizumabu w leczeniu adjuwantowym w populacji ITT; ATEZO vs BSC; badanie <i>IMpower010 (Altorki 2021)</i>	86
Tabela 27. Terapie przeciwnowotworowe spoza protokołu zastosowane po wystąpieniu nawrotu choroby – populacja ITT; ATEZO vs BSC; badanie <i>IMpower010 (Felip 2021)</i>	88
Tabela 28. Systemowe terapie przeciwnowotworowe spoza protokołu – populacja ITT; ATEZO vs BSC; badanie <i>IMpower010 (Felip 2021)</i>	89
Tabela 29. Miejsca nawrotu i leczenie po nawrocie choroby pierwotnej u pacjentów; ATEZO vs BSC; badanie <i>IMpower010 (Felip 2021a)</i>	92
Tabela 30. Czas od randomizacji do nawrotu choroby; ATEZO vs BSC; badanie <i>IMpower010 (Felip 2021a)</i>	93
Tabela 31. Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych; ATEZO vs BSC (populacja ITT); badanie <i>IMpower010 (Felip 2021)</i>	95
Tabela 32. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w grupie ATEZO; badanie <i>IMpower010 (Felip 2021)</i>	96
Tabela 33. Zdarzenia niepożądane bez względu na stopień nasilenia i o nasileniu 3-4 stopnia raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup; ATEZO vs BSC (populacja ITT); badanie <i>IMpower010 (Felip2021)</i>	98
Tabela 34. Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym bez względu na stopień nasilenia i o nasileniu 3-4 stopnia; ATEZO vs BSC (populacja ITT); badanie <i>IMpower010 (Felip 2021)</i>	101
Tabela 35. Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym, wymagające leczenia kortykosteroidami systemowymi, bez względu na stopień nasilenia i o nasileniu 3-4 stopnia; ATEZO vs BSC (populacja ITT); badanie <i>IMpower010 (Felip 2021)</i>	107
Tabela 36. Zdarzenia niepożądane raportowane w dłuższym okresie obserwacji; ATEZO vs BSC (populacja ITT); badanie <i>IMpower010 (Wakelee 2022)</i>	115
Tabela 37. Zdarzenia niepożądane raportowane w populacji chorych w stadium II-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ TC; ATEZO vs BSC; badanie <i>IMpower010 (Felip 2022)</i>	118

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Tabela 38. Działania niepożądane u pacjentów leczonych atezolizumabem biorących udział w badaniach prowadzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu (<i>ChPL Tecentriq 2022</i>).....	121
Tabela 39. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.....	153
Tabela 40. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.....	155
Tabela 41. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.	155
Tabela 42. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.	156
Tabela 43. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.....	157
Tabela 44. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.....	157
Tabela 45. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.	157
Tabela 46. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	158
Tabela 47. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.	158
Tabela 48. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za <i>Niewada 2011</i>).....	159
Tabela 49. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za <i>Niewada 2011</i>).....	160
Tabela 50. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (<i>Shea 2017</i>).....	163
Tabela 51. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	171
Tabela 52. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	171
Tabela 53. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane. ..	171
Tabela 54. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>IMpower010</i>	172

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	27
Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu <i>IMpower010</i> ; ATEZO vs BSC.....	37
Wykres 3. Przeżycie całkowite w wyróżnionych populacjach; ATEZO vs BSC; badanie <i>IMpower010</i> (<i>Wakelee 2022</i>).	60
Wykres 4. Przeżycie całkowite w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowego statusu genów <i>EGFR/ALK</i> i ekspresji PD-L1; ATEZO vs BSC; badanie <i>IMpower010</i> (<i>Wakelee 2022</i>).	62
Wykres 5. Przeżycie całkowite w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowej charakterystyki u pacjentów w stadium II-IIIa, których guzy wykazały ekspresję PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek nowotworowych; ATEZO vs BSC; badanie <i>IMpower010</i> (<i>Wakelee 2022</i>).	66
Wykres 6. Przeżycie wolne od choroby w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowego statusu mutacji/rearanzacji <i>EGFR/ALK</i> i ekspresji PD-L1; ATEZO vs BSC; badanie <i>IMpower010</i> (<i>Felip 2022</i>).	70
Wykres 7. Przeżycie wolne od choroby w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowej charakterystyki u pacjentów w stadium II-IIIa, których guzy wykazały ekspresję PD-L1 na $\geq 50\%$ komórek nowotworowych, z wykluczeniem mutacji/rearanzacji w genach <i>EGFR/ALK</i> [populacja docelowa raportu]; ATEZO vs BSC; badanie <i>IMpower010</i> (prezentacja <i>Felip 2022</i>).	74
Wykres 8. Przeżycie wolne od choroby w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowej charakterystyki u pacjentów w stadium II-IIIa, których guzy wykazały ekspresję PD-L1 na $\geq 50\%$ komórek nowotworowych; ATEZO vs BSC; badanie <i>IMpower010</i> (<i>Felip 2022</i>).	77
Wykres 9. Przeżycie wolne od choroby w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowej charakterystyki u pacjentów w stadium II-IIIa, których guzy wykazały ekspresję PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek nowotworowych; ATEZO vs BSC; badanie <i>IMpower010</i> (<i>Felip 2021</i>).	81
Wykres 10. Przeżycie wolne od choroby w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowej charakterystyki wśród pacjentów w stadium II-IIIa; ATEZO vs BSC; badanie <i>IMpower010</i> (<i>Felip 2021</i>).	85
Wykres 11. Przeżycie wolne od choroby w podgrupach wyróżnionych na podstawie charakterystyki pacjentów według rodzaju i zakresu terapii przed zastosowaniem atezolizumabu w leczeniu adjuwantowym w populacji ITT; ATEZO vs BSC; badanie <i>IMpower010</i> (<i>Altorki 2021</i>).	87
Wykres 12. Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych, ryzyko względne; ATEZO vs BSC (populacja ITT); badanie <i>IMpower010</i> (<i>Felip 2021</i>).	96
Wykres 13. Zdarzenia niepożądane bez względu na stopień nasilenia, ryzyko względne; ATEZO vs BSC (populacja ITT); badanie <i>IMpower010</i> (<i>Felip 2021</i>).	99
Wykres 14. Zdarzenia niepożądane o nasileniu 3-4 stopnia, ryzyko względne; ATEZO vs BSC (populacja ITT); badanie <i>IMpower010</i> (<i>Felip 2021</i>).	100

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Wykres 15. Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym bez względu na stopień nasilenia, ryzyko względne; ATEZO vs BSC (populacja ITT); badanie <i>IMpower010 (Felip 2021)</i>	105
Wykres 16. Analiza ryzyka względnego; zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym o nasileniu 3-4 stopnia; ATEZO vs BSC (populacja ITT); badanie <i>IMpower010 (Felip 2021)</i>	106
Wykres 17. Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym wymagające leczenia kortykosteroidami systemowymi bez względu na stopień nasilenia, ryzyko względne; ATEZO vs BSC (populacja ITT); badanie <i>IMpower010 (Felip 2021)</i>	113
Wykres 18. Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym wymagające leczenia kortykosteroidami systemowymi o nasileniu 3-4 stopnia, ryzyko względne; ATEZO vs BSC (populacja ITT); badanie <i>IMpower010 (Felip 2021)</i>	114
Wykres 19. Zdarzenia niepożądane odnotowane w dłuższym okresie obserwacji, ryzyko względne; ATEZO vs BSC (populacja ITT); badanie <i>IMpower010 (Wakelee 2022)</i>	117
Wykres 20. Zdarzenia niepożądane odnotowane w populacji chorych w stadium II-IIIa z ekspresją PD-L1 \geq 50% TC, ryzyko względne; ATEZO vs BSC; badanie <i>IMpower010 (Felip 2022)</i>	119

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi \geq 50% na komórkach guza

Piśmiennictwo

- Altorki 2021** Altorki N, Felip E, Zhou C, Vallieres E, Moiseyenko V, Smolin A, Rittmeyer A, Vereshchako R, Perol M, Schutte W, et al. PL02.05 IMPower010: characterization of Stage IB-IIIa NSCLC Patients by Type and Extent of Therapy Prior to Adjuvant Atezolizumab. *Journal of thoracic oncology* 2021; 16(10):S845-S846.
- 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/>
- AOTMiT Tecentriq 2022** AOTMiT. Tecentriq (atezolizumab) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34). Analiza weryfikacyjna nr OT.4331.17.2022. Data ukończenia: 10.05.2022. Dostępne online pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/028/AWA/2022%2005%2010%20OT%20AWA%20Tecentriq%20OT.4231.17.2022%20BIP_REOPTR.pdf
Data ostatniego dostępu: 20.09.2022 r.
- APD Tecentriq 2022** TECENTRIQ® (atezolizumab), w monoterapii w leczeniu adjuwantowym u dorosłych pacjentów z wczesnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i ekspresją PD-L1. Analiza problemu decyzyjnego. Aestimo, Kraków 2022.
- Arslan 2015** Arslan D, Tural D, Koca T, Tastekin D, Kaymak Cerkesli A, Basaran H, Gunduz S, Murat Tatli A, Sezgin Goksu S, Uysal M, Kargi A, Kargi B, Koral L, Ibrahim Bassorgun C, Unal D, Mutlu H, Senol Coskun H, Ozdogan M, Bozcuk H. Prognostic factors in clinical stage T4N2 locally advanced non-small cell lung cancer. *J BUON*. 2015 Mar-Apr;20(2):573-9.
- 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. Data ostatniego dostępu: 20.09.2022 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.
- Chouaid 2018** Chouaid C, Danson S, Andreas S, Siakpere O, Benjamin L, Ehness R, Dramard-Goasdoue MH, Barth J, Hoffmann H, Potter V, Barlesi F, Price M, Chirila C, Hollis K, Sweeney C, Wolowacz S, Kaye JA, Kontoudis I. Adjuvant treatment patterns and outcomes in patients with stage IB-IIIa non-small cell lung cancer in France, Germany, and the United Kingdom based on the LuCaBIS burden of illness study. *Lung Cancer*. 2018;124:310-316.
- ChPL Tecentriq 2022** Charakterystyka Produktu Leczniczego Tecentriq®, z dnia: 24.08.2022 r. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecentriq>
Data ostatniego dostępu: 05.10.2022 r.
- Collaud 2018** Collaud S, Provost B, Besse B, Fabre D, Le Chevalier T, Mercier O, Mussot S, Fadel E. Should surgery be part of the multimodality treatment for stage IIIB non-small cell lung cancer? *J Surg Oncol*. 2018 Jun;117(7):1570-1574.
- 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.

TECENTRIQ® (atezolizumab) w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

- Dziadziuszko 2019** Dziadziuszko R, Krzakowski M. Charakterystyka epidemiologiczna i kliniczna niedrobnokomórkowego raka płuca. W: Nojszewska E. Nowotwór płuca i oskrzela – innowacyjne metody leczenia i koszty gospodarcze.
Dostępne online pod adresem:
https://innowo.org/userfiles/publikacje/Raport_nowotw%C3%B3r%20p%C5%82uca%20i%20oskrzela.pdf
Data ostatniego dostępu: 20.09.2022 r.
- EMA 2022** European Medicines Agency. Tecentriq (atezolizumab)
Dostęp online pod adresem:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecentriq>
Data ostatniego dostępu: 10.10.2022
- ESMO 2020** ESMO. eUpdate – Early and Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Treatment Recommendations. Published: 04 May 2020. Dostępne online pod adresem:
<https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/lung-and-chest-tumours/early-stage-and-locally-advanced-non-metastatic-non-small-cell-lung-cancer/eupdate-early-and-locally-advanced-non-small-cell-lung-cancer-nsclc-treatment-recommendations>
Data ostatniego dostępu: 12.09.2022 r.
- EudraVigilance 2022** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków.
Dostęp online pod adresem:
https://www.adrreports.eu/pl/search_subst.html
Data ostatniego dostępu: 05.10.2022 r.
- FDA 2022** Highlights of prescribing information. Tecentriq (atezolizumab).
Dostęp online pod adresem:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761034s0431bl.pdf
Data ostatniego dostępu: 05.10.2022 r.
- FDA 2022a** FDA Adverse Events Reporting System (FAERS).
Dostęp online pod adresem:
<https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/33a0f68e-845c-48e2-bc81-8141c6aaf772/state/analysis>
Data ostatniego dostępu: 05.10.2022 r.
- Felip 2021** Felip E, Altorki N, Zhou C, Csósz T, Vynnychenko I, Goloborodko O, Luft A, Akopov A, Martinez-Marti A, Kenmotsu H, Chen YM, Chella A, Sugawara S, Voong D, Wu F, Yi J, Deng Y, McClelland M, Bennett E, Gitlitz B, Wakelee H; IMpower010 Investigators. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10308):1344-1357. Erratum in: *Lancet*. 2021 Sep 23;: PMID: 34555333.
- Felip 2022** Felip E, Altorki NK, Zhou C, Vallieres E, Vynnychenko IO, Akopov A, Martinez-Marti A, Chella A, Bondarenko I, Ursol G, Levchenko E, Kislov N, Liersch R, Belleli R, McNally VA, Bennett E, Gitlitz BJ, Wakelee H. 800 Atezolizumab (atezo) vs best supportive care (BSC) in stage II-IIIa NSCLC with high PD-L1 expression: Sub-analysis from the pivotal phase III IMpower010 study. *Ann Oncol* 2022; 33:S71.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

- Felip 2021a** Felip E, Vallieres E, Zhou C, Wakelee H, Bondarenko I, Sakai H, Saito H, Ursol G, Kawaguchi K, Liu Y, Levchenko E, Kislov N, Reck M, Liersch R, McNally VA, Zhu Q, Ding B, Bennett E, Gitlitz B, Altorki NK. LBA9 IMpower010: Sites of relapse and subsequent therapy from a phase III study of atezolizumab vs best supportive care after adjuvant chemotherapy in stage IB-IIIa NSCLC. *Ann Oncol* 2021; 32:S1319.
- Higgins 2022** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022. Dostęp on-line pod adresem: www.training.cochrane.org/handbook.
- Huang 2020** Huang X, Zhang TZ, Li GH, Liu L, Xu GQ. Prevalence and correlation of anxiety and depression on the prognosis of postoperative non-small-cell lung cancer patients in North China. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Mar;99(11):e19087.
- 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. Data ostatniego dostępu: 20.07.2022 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 2021** Jassem J. G. Nowotwory płuca i opłucnej. W: *Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna*, Kraków; 2021.
- Krzakowski 2022** Krzakowski M, Jassem K, Antczak A et al. Nowotwory klatki piersiowej. *Onkol Prakt Klin Edu* 2022;8(1):1-41.
- 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.
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009; 151: 264–269.
- MZ 08/01/2021** ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- NICE 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.
- PRAC 2021** European Medicines Agency: EMEA/H/C/004143/II/0061. Tecentriq (atezolizumab). Dostęp online pod adresem:

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

- https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-05-08-july-2021_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 05.10.2022 r.
- PRAC 2022** European Medicines Agency: EMEA/H/C/004143/II/0064. Tecentriq (atezolizumab).
Dostęp online pod adresem:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-7-10-march-2022_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 05.10.2022 r.
- 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>
- 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.
- Szeto 2021** Szeto CH, Shalata W, Yakobson A, Agbarya . Neoadjuvant and adjuvant immunotherapy in early-stage non-small-cell lung cancer, past, present, and future. *J Clin Med* 2021; 10(23)
- 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 2018** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Informacja z dnia 09.07.2018 r. w sprawie ograniczenia wskazania w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub rozlanego raka urotelialnego u dorosłych nie kwalifikujących się do chemioterapii zawierającej cisplatynę.
Dostęp online pod adresem:
<https://www.urpl.gov.pl/pl/tecentriq-atezolizumab-ograniczenie-wskazania-w-leczeniu-miejscowo-zaawansowanego-lub-rozsianego-0>
Data ostatniego dostępu: 05.10.2022 r.
- URPL 2021** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Komunikat z dnia 23.03.2021 w sprawie ryzyka Ciężkich Niepożądanych Reakcji Skórnych (ang. Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCARs).
Dostęp online pod adresem:
<https://www.urpl.gov.pl/pl/tecentriq%C2%AE-atezolizumab-ryzyko-ci%C4%99%C5%BCkich-niepo%C5%BC%C4%85danych-reakcji-sk%C3%B3rnych-ang-severe-cutaneous-0>
Data ostatniego dostępu: 05.10.2022 r.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

- VigiAccess 2022** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring.
Dostęp online pod adresem:
<https://www.vigiaccess.org/>
Data ostatniego dostępu: 05.10.2022 r.
- Wakelee 2022** Wakelee H, Altorki N, Felip E, Vallieres E, Vynnychenko IO, Akopov A, Martinez-Marti A, Chella A, Bondarenko I, Sugawara S, Fan Y, Kenmotsu H, Chen Y-M, Deng Y, Wu F, McNally V, Bennett E, Gitlitz BJ, Zhou C. IMPower010:Overall Survival Interim Analysis of a Phase III Study of Atezolizumab vs Best Supportive Care in Resected NSCLC. Journal of Thoracic Oncology Vol. 17 No. 9S, S2. Abstract No PL03.09.
Abstrakt konferencyjny i prezentacja zaprezentowane na konferencji IASLC World Conference on Lung Cancer 2022.
- Wells 2015** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza